

Rekomendacja nr 59/2017

z dnia 12 października 2017r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Infatrini, dieta płyn, 24x125ml (3000 ml), 1 kcal/1 ml, we wskazaniu: postępowanie dietetyczne w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i małych dzieci

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Infatrini, dieta płyn, 24x125ml (3000 ml), 1 kcal/1 ml, we wskazaniu: postępowanie dietetyczne w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i małych dzieci.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją z uwagi na istotne wątpliwości co do prezentowanych wyników analiz, w szczególności analizy efektywności klinicznej ocenianej technologii medycznej.

Podstawowym zastrzeżeniem analizy skuteczności jest brak danych, które wykazywałyby na wyższą skuteczność preparatu Infatrini nad przyjętym komparatorem w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych (związanych z pomiarami antropometrycznymi). Ponadto, w ramach analizy klinicznej za główne badanie uznano publikację Brunton 1998, która w ocenie Agencji nie spełnia kryteriów zakwalifikowania do przeglądu systematycznego i może zostać wykorzystana wyłącznie w ramach dodatkowej analizy klinicznej. W badaniu tym nie wskazano, że stosowaną interwencją jest preparat Infatrini, zaś zastosowany produkt różni się składem od wnioskowanej technologii medycznej. Pozostałe badania wskazują natomiast na różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej głównie w zakresie parametrów biochemicznych oraz stężenia poszczególnych składników odżywczych, ale brakuje danych czy odnotowane zmiany mogą mieć przełożenie na dalszy rozwój dziecka. Należy również wskazać, że okres obserwacji w badaniach był krótki a populacje małowielkie, tym samym możliwość uogólnienia wniosków wyciągniętych na tej podstawie jest wątpliwa.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują na dominację wnioskowanej technologii medycznej nad komparatorem. Niemniej jednak przyjęte założenia budzą szereg zastrzeżeń Agencji. Do modelowania efektów zdrowotnych wykorzystano wyniki z badania Burton 1998, które nie w pełni odpowiada rozpatrywanej technologii medycznej. Ponadto dane dotyczące hospitalizacji przyjęto z publikacji Kłęk 2014, która zawiera porównanie odmiennych od

wnioskowanej interwencji w odmiennej populacji docelowej. Zatem wątpliwa jest zasadność wykorzystania danych w niej zawartych w ramach niniejszych analiz. Sposób ekstrapolacji danych z badania również nie znajduje uzasadnienia w ocenie Agencji i stanowi istotne ograniczenie analizy. W związku z tym, nie jest możliwe wskazanie prawdopodobnej do uzyskania w rzeczywistości relacji kosztów do efektów związanych ze stosowaniem wnioskowanego produktu.

W zakresie analizy wpływu na budżet wskazano na oszczędności płatnika publicznego, które wynikać będą przede wszystkim z uniknięcia hospitalizacji u dużej części chorych, lub też skrócenia czasu jej trwania. Należy przy tym zaznaczyć, że analizie klinicznej nie ma dostępnych danych, które opisywałyby wpływ stosowania preparatu Infatrini na hospitalizację. Ponadto dane do analizy również zaczerpnięto z publikacji Kłęk 2014, która w ocenie Agencji nie odnosi się do rozpatrywanego problemu. W ramach oceny wpływu na budżet istotnym parametrem jest także udział w rynku wnioskowanej technologii, którego odsetki przyjęto dla innego preparatu żywieniowego, co jednak może nie odzwierciedlać rzeczywistej sytuacji sprzedażowej po decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Należy także wskazać, że w przedstawionych obliczeniach własnych Agencji możliwe jest zwiększenie wydatków po stronie płatnika publicznego (przy uwzględnieniu wzrostu sprzedaży i zmianie kosztu hospitalizacji). W świetle niepewności co do prawdopodobnych wydatków, zasadne wydaje się zaproponowanie przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka w postaci mechanizmu zabezpieczającego maksymalny budżet na refundację produktu Infatrini.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Infatrini, dieta płyn, 24x125ml (3000 ml), 1 kcal/1 ml, kod EAN 8716900565021, dla którego cena zbytu netto wynosi [REDACTED] PLN.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: środek dostępny na receptę w aptece, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, dostępny w ramach nowej grupy limitowej. Wniosek nie zawiera propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Niedożywienie to zespół objawów niedoboru podstawowych składników odżywczych (węglowodanów, tłuszczów białek, witamin lub pierwiastków śladowych) spowodowany ich niedostateczną podażą (w sytuacji normalnego lub zwiększonego zapotrzebowania), zaburzeniem wchłaniania lub nadmierną utratą w chorobie lub po urazie, nasilany przez reakcje zapalną (ostrą lub przewlekłą). Powoduje zmiany składu ciała oraz pogorszenie sprawności fizycznej oraz wydolności narządów lub układów, zwiększa ryzyko powikłań innych chorób, a także wydłuża proces rekonwalescencji.

Podstawą oceny stanu odżywienia (rozwoju) noworodka jest jego urodzeniowa masa ciała. Noworodek dojrzały, czyli urodzony o czasie, waży najczęściej 3000–3500 g. Noworodki urodzone ze zbyt małą masą ciała w stosunku do wieku ciążowego – to noworodki hipotroficzne. Jest to grupa noworodków z opóźnieniem wewnątrzmacicznego wzrastania, określane również jako noworodki z małą urodzeniową masą ciała (poniżej 2500 g). W zależności od stopnia niedoboru masy ciała wyróżnia się następujące grupy noworodków hipotroficznym:

- 2500–1501 g – mała urodzeniowa masa ciała,

- 1500–1001 g – bardzo mała urodzeniowa masa ciała,
- 1000–751 g – skrajnie mała urodzeniowa masa ciała,
- 750–501 g – niewiarygodnie mała masa ciała.

Niedożywienie u dzieci rozpoznaje się wówczas, gdy niedobór masy ciała badanego dziecka przekracza dwa odchylenia standardowe (ang. standard deviation, SD) od średniej dla wieku i wzrostu, czyli mieści się poniżej 3. centyla na siatce centylowej. Wartości mieszczące się w granicach 1,5–2 SD i/lub między 3. a 10. centylem, traktować należy jako pograniczne normy, wymagające obserwacji (uzupełnienia i uaktualnienia wywiadu) oraz kontrolnych badań klinicznych i biochemicznych. Również dziecko z niedożywieniem przekraczającym 15–20% powinno zawsze być ocenione przez lekarza celem uaktualnienia wywiadu rodzinnego i/lub chorobowego u małych dzieci.

Częstość występowania niedożywienia u chorych hospitalizowanych może znacząco się różnić między krajami, w zależności min. od rodzajów systemów opieki zdrowotnej, metod użytych do definiowania zaburzeń stanu odżywienia czy też od dostępności składników pokarmowych. Według raportu przygotowanego przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) w współpracy z UNICEF, globalny odsetek dzieci, u których stosunek masy do wieku mieści się poniżej 2 SD wynosił w 2011 r. 16%, natomiast globalny odsetek dzieci, u których stosunek masy do wzrostu mieści się poniżej 2 SD wynosił 8%.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, podstawą postępowania w niedożywieniu jest odpowiednio zbilansowana dieta.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 48) obecnie w populacji zgodnej z ocenianą brak jest alternatywnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu.

We wniosku wnioskodawca wskazał jako komparator dla produktu Infatrini, najlepsze żywienie standardowe, tj. standardowa dieta/formuła (dieta doustna oparta na zwykłych produktach dostępnych na rynku spożywczym, stosowana pod nadzorem lekarza i/lub dietetyka) (SF, ang. standard formula) – produkty Bebilon. Wybór komparatora nie budzi zastrzeżeń.

Opis wnioskowanego świadczenia

Infatrini jest środkiem spożywczym (podawanym doustnie) specjalnego przeznaczenia żywieniowego, zawierającym w swoim składzie witaminy A; D; E; K; C; B1; B2; B6, B12; niacynę; kwas foliowy; kwas pantotenowy; biotynę; wapń; fosfor; potas; chlorki; żelazo; cynk; jod; selen; miedź; magnez; mangan; chrom; molibden; fluor; cholina; sód; błonnik; DHA; AA; białko; węglowodany; laktozę; tłuszcze; karetenoidy; nukleotdy; L-karnitynę; cholinę; inozytol; taurynę. Stanowi on środek spożywczy o formule wzbogaconej, którego kaloryczność na 100 ml wynosi 422 kcal.

Zarejestrowane wskazanie obejmuje postępowanie dietetyczne w niedożywieniu związanym z chorobą u dzieci i niemowląt i pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności

zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności Infatrini (EF) przeprowadzono w porównaniu z najlepszym żywieniem standardowym (SF). Do analizy włączono 4 badania z randomizacją porównujące efektywność kliniczną stosowania formuły wzbogaconej (EF, Infatrini) z formułą standardową (van Waardenburg 2009/de Betue 2011, Clarke 2007, Evans 2006, Brunton 1998). Liczba pacjentów włączonych do badań wynosiła 18-60 osób, zaś okres obserwacji od 5 dni do 3 miesięcy.

Badania kliniczne Evans 2006 oraz Clarke 2007 cechowały się umiarkowanym ryzykiem błędu zgodnie z oceną wg Cochrane Collaboration, natomiast badanie van Waardenburg 2009/de Betue 2011 charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu (tj. badanie o wysokiej wiarygodności). Obniżona jakość badań włączonych do przeglądu wynika m.in. z braku zaślepienia (próby kliniczne typu open-label: Clarke 2007 i Evans 2006). We wszystkich ww. badaniach podano szczegółowy opis przeprowadzonej randomizacji oraz informację o utracie pacjentów z badania.

Skuteczność

W oparciu o wyniki analizy danych z badań van Waardenburg 2009/de Betue 2011, Clarke 2007 oraz Evans 2006 wykazano statystycznie istotną różnicę pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji wnioskowanej w stosunku do standardowej formuły, w zakresie punktu końcowego z zakresu pomiarów antropometrycznych, tj. wyższego prawdopodobieństwa wystąpienia zmiany w standaryzowanej długości ciała (z-score) u chłopców w okresie 6 tygodni, $p=0,02$.

Dla pozostałych pierwszorzędowych punktów końcowych nie uzyskano różnic istotnych statystycznie. Obejmowały one zmianę:

- masy ciała (g/kg/dzień);
- w standaryzowanej masie ciała (z-score);
- długości ciała (cm/tydzień);
- w standaryzowanej długości ciała (z-score) dla populacji ogółem i dziewczynek;
- w obwodzie ramienia (MUAC) (cm/tydzień);
- w obwodzie głowy (HC) (cm/tydzień).

W badaniach oceniano także spożycie formuły, pobór energii, parametry biochemiczne. Dla większości punktów końcowych wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej interwencji (uzyskano wyższe wartości dla danych punktów końcowych). Obejmowały one:

- Pobór energii (kcal/kg/dzień) - MD (różnica średnich, ang. mean difference) (95% CI)=30 (3,34; 56,66);
- Pobór białka (g/kg/dzień) - MD (95% CI)=1,3 (0,68; 1,92);
- Pobór węglowodanów (g/kg/dzień) - MD(95% CI)=3,20 (0,39; 6,00);
- Pobór tłuszczów (g/kg/dzień) - MD(95% CI)=2,0 (1,12; 2,88);
- Utlenianie tłuszczu (g/kg/dzień) dzienny/skumulowany - MD (95% CI)=174,0 (81,86; 266,14) / MD (95% CI)=569,0 (307,43; 830,57);

- Stężenie aminokwasów w osoczu ($\mu\text{mol/l}$) niezbędnych aminokwasów (EAA)/aminokwasów rozgałęzionych (BCAA) - MD (95% CI)=230,0 (52,90; 407,10) / MD (95% CI)=53,0 (15,30; 90,70);
- Całkowity bilans energetyczny w dniach 1-5 (kcal/kg/dzień) - MD (95% CI)=25,0 (1,07; 48,93),
- Utlenianie tłuszczu (g/kg/dzień) - $p < 0,05$;
- Współczynnik syntezy białka w organizmie – WbPS, w dniu 5. (g/kg/24h) - MD (95% CI)= 4,4 (1,03; 7,77);
- Współczynnik bilansu białka w organizmie – WbPBa, w dniu 5. (g/kg/24h) - MD (95% CI)= 0,71 (0,20; 1,22);
- Współczynnik rozpadu białka w organizmie – WbPB, w dniu 5. (g/kg/24h) - MD (95% CI)=3,7 (0,31; 7,09);
- Całkowity obrót białka w organizmie (g/kg/24h) - MD (95% CI)=4,9 (1,51; 8,29);
- Całkowity obrót argininy –Ra Arg ($\mu\text{mol/kg/h}$) - MD (95% CI)=118,0 (32,44; 203,56);
- Synteza tlenu azotu (NO) ($\mu\text{mol/kg/h}$) - MD (95% CI)=1,08 (0,36; 1,80);
- Zmiana poziomu mocznika we krwi - $p=0,001$;
- Zmiana poziomu potasu w moczu - $p=0,006$.

W przypadku spożycia formuły, zmiany poziomu sodu (zarówno w osoczu jak i w moczu) oraz zmiany poziomu potasu w osoczu, ocenianych w badaniu Clarke 2007, a także ocenianych w badaniu van Waardenburg 2009/de Betue 2011: całkowitego wydalania azotu z moczem (TUN) w dniu 5. – utlenianie białka (mg/kg/dzień), całkowitego utleniania białka w organizmie (g/kg/24h), ujemnego bilansu białka w organizmie (katabolizm), stężenia aminokwasów ogółem w osoczu w dniu 5. ($\mu\text{mol/l}$), nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami.

W oparciu o wyniki analizy danych z badania Brunton 1998 (w ocenie Agencji uznane za dodatkowe badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa formuły wzbogaconej, ale nie dokładnie produktu Infatrini) wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji wnioskowanej, tj. EF w porównaniu do SF, w przypadku poniższych grup punktów końcowych:

1) Zmiany w masie i długości ciała oraz innych parametrach antropometrycznych:

- Wyższej o 28% szansy uzyskania niższego odsetka niemowląt < 3 . centyla długości ciała - OR (iloraz szans, ang. odds ratio)=(95% CI)=0,28 (0,09; 0,86);
- Większej zmiany masy ciała (g/dzień) do 1. m-ca wieku skorygowanego - MD (95% CI)=7,0 (2,91; 11,09);
- Większej beztłuszczowej masy ciała w 3. miesiącu CA (ang. corrected age; korekta wieku, tj. wiek skorygowany o wcześniactwo w oparciu o ostatni okres miesięczkowy) u chłopców - MD (95% CI)= 1,14 (0,75; 1,53) i dziewczynek - MD (95% CI)=0,41 (0,14; 0,68);
- Większej zmiany długości ciała (cm/tydzień) w 1. miesiącu CA;

2) Spożycie formuły, pobór energii i składników odżywczych oraz ich metabolizm i bilans w organizmie:

- Większy pobór białka do 1 m-ca wieku skorygowanego - MD (95% CI)= 0,70 (0,38; 1,02), oraz do 3. m-ca wieku skorygowanego - MD (95% CI)=0,50 (0,23; 0,77);
- Większy przyrost białka netto (g/kg/dzień) - MD (95% CI) = 0,70 (0,54; 0,86);

- Bilans wapnia:
 - Większy pobór - MD (95% CI) = 2,34 (2,07; 2,61);
 - Większa retencja - MD (95% CI) = 1,57 (1,26; 1,88)
- Bilans cynku:
 - Większy pobór - MD (95% CI) = 10,0 (8,48; 11,53);
 - Większa retencja - MD (95% CI) = 6,81 (2,98; 10,64);
- Bilans fosforu:
 - Większy pobór - MD (95% CI) = 1,59 (1,37; 1,81);
 - Większa retencja - MD (95% CI) = 1,19 (0,97; 1,41);
- Bilans azotu:
 - Większy pobór - MD (95% CI) = 124,0 (101,91; 146,09);
 - Większa retencja - MD (95% CI) = 1 103,0 (81,18; 124,82);

3) Pozostałe punkty końcowe:

- Większe tempo przyrostu mineralnego kości - MD (95% CI) = 3,0 (0,35; 5,65);
- Większa całkowita zawartość mineralna kości (BMC) - MD (95% CI) = 13,0 (2,83; 23,17).

Natomiast brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy interwencją ocenianą a komparatorem uzyskano w zakresie punktów końcowych dotyczących zmian w masie i długości ciała oraz innych parametrach antropometrycznych tj:

- zmiana masy ciała (g/kg/dzień);
- zmiana masy ciała (g/dzień) do 3. m-ca wieku skorygowanego;
- zmiana w standaryzowanej masie ciała (z-score) ogółem,
- zmiana długości ciała (cm/tydzień) w 3. miesiącu;
- zmiana w standaryzowanej długości ciała (z-score) w 1. m-cu wieku skorygowanego;
- zmiana w obwodzie głowy w 3. m-cu .

Ponadto, nieistotne wyniki uzyskano także w przypadku:

- spożycia formuły (ml/kg/dzień)
- poboru energii do 1. i 3. m-ca wieku skorygowanego.

Bezpieczeństwo

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały statystycznie istotnie różnice pomiędzy porównywanymi grupami (EF - Infatrini vs SF) na korzyść ocenianej interwencji w przypadku liczby defekacji w dniach 1-2 zastosowanego leczenia (bowel actions) $p=0,02$ (badanie Evans 2006).

Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami we wnioskowanej populacji pacjentów w przypadku:

- utraty pacjentów z badania ogółem,
- liczby defekacji w dniach 3-4 (Evans 2006),
- liczby defekacji/dzień (Clarke 2007),

- ilości wydalanego stolca (van Waardenburg 2009/de Betue 2011).

Dodatkowo, brak różnic między grupami odnotowano w przypadku:

- liczby wymiotów w dniach 1-2 i 3-4 (Evans 2006),
- liczby wymiotów/dzień (Clarke 2007, van Waardenburg 2009/de Betue 2011).

Skuteczność praktyczna

W analizie klinicznej nie przedstawiono badań opisujących skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii medycznej.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- We włączonym do przeglądu systematycznego badaniu Brunton 1998 nie podano nazwy stosowanego przez pacjentów preparatu o formule wzbogaconej, natomiast informacja o wartościach odżywczych tego preparatu wskazuje na brak składników, które wyróżniają produkt Infatrini spośród innych formuł wzbogaconych - m.in. brak dodatku kwasów tłuszczowych LCP, składników wspomagających naturalną odporność dziecka, takich jak GOS, FOS, nukleotydy, czy brak informacji o stosunku zawartości kazeiny vs. serwatki. Z tego względu, również w części dotyczącej oceny analizy ekonomicznej, wskazano, że wykorzystanie danych z badania Brunton 1998 w analizie podstawowej nie jest właściwe.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Hipotezę badawczą określono jedynie w badaniu Brunton 1998 (superiority). W pozostałych próbach klinicznych nie zdefiniowano hipotezy badawczej.
- Jedynie w badaniu Brunton 1998 okres leczenia i obserwacji (3 miesiące) był wystarczający do wysnucia wniosków dotyczących wpływu zastosowanego leczenia na kluczowe parametry rozwoju we wnioskowanej grupie chorych. W pozostałych badaniach uwzględnionych w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy okres leczenia i obserwacji wynosił od 5 dni do 1 miesiąca, w związku z czym wnioskowanie o skuteczności zastosowanej technologii może być ograniczone.
- W przypadku oceny bezpieczeństwa autorzy badania Evans 2006 wskazują na ograniczenia badania w postaci: oceny wyłącznie częstości defekacji i wymiotów, bez oceny wielkości i konsystencji stolca oraz wymiotów. Nie uwzględniano także pozostałych czynników mogących mieć wpływ na wzrost częstości defekacji (np. spowodowanych zastosowaniem antybiotyków lub innych leków). Autorzy wskazują, że interpretacja wyników wyłącznie w oparciu o częstość defekacji niekoniecznie może wskazywać na występowanie osmotycznej biegunki.
- We wszystkich badaniach autorzy wskazują przede wszystkim na krótki czas trwania badania oraz na niewielką liczbę pacjentów (w związku z tym niższą mocą testu statystycznego i zdolnością tego testu do wykrywania różnic między grupami). Jednocześnie, przy tak nielicznych populacjach badanych, możliwość uogólnienia wniosków płynących z obserwacji na całą populację docelową jest wysoce ograniczona.
- Ze względu na heterogeniczność kliniczną i metodologiczną nie przeprowadzono agregacji danych kluczowych badań włączonych do analizy głównej, tj. van Waardenburg 2009/de Betue 2011, Clarke 2007, Evans 2006 oraz Brunton 1998.
- W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników podanych przez autorów badań na wartości imputowane do analizy ilościowej. Nie można przy tym

wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych (wartość przybliżeń).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wniosek nie zawiera instrumentu podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme, RSS).

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 130 002 zł (3 x 43 334 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę efektywności kosztowej Infatrini przeprowadzono względem najlepszego żywienia standardowego. Porównanie przeprowadzono przy użyciu analizy kosztu-użyteczności (CUA) w 12-miesięcznym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (NFZ+pacjent). W analizie uwzględniono koszty preparatów oraz średni dzienny koszt hospitalizacji.

Zgodnie z analizami wnioskodawcy stosowanie Infatrini jest dominujące (tańsze i skuteczniejsze) w porównaniu ze standardową dietą, niezależnie od przyjętej perspektywy. Zgodnie z tym oszacowaniem cena progowa Infatrini jest wyższa niż wnioskowana.

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości. W jednym ze scenariuszy, zakładającym zmianę efektu komparatora po 3 miesiącach – wartość 55% (zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej) nastąpiła zmiana wnioskowania i omawiana technologia przestała być interwencją dominującą. Pozostałe warianty analizy nie powodowały zmiany wnioskowania.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Dane o skuteczności klinicznej zaczerpnięto z badania Brunton 1998, które z uwagi na odmienny skład ocenianej interwencji nie może stanowić podstawy do oceny produktu Infatrini.
- Wątpliwości budzi także sposób ekstrapolacji wyników badania Brunton 1998 poza okres obserwacji (w badaniu okres obserwacji wyniósł 3 miesiące, zaś horyzont czasowy w analizie

to 12 miesięcy). W modelu wykorzystano dopasowanie liniowej zależności w stosunku do oceny odsetka pacjentów poniżej 3 centyla wzrostu, na podstawie pojedynczej oceny pacjentów po 3 miesiącach terapii. Wynika z tego, że po 3 miesiącach stosowania terapii w ramieniu interwencji niedożywionych dzieci pozostaje 38%, zaś po 6 miesiącach 0%. W ramieniu komparatora przyjęto natomiast, że po 3 miesiącach odsetek dzieci z niedożywieniem wynosi 70%, po 6 miesiącu 40%, zaś po 9 miesiącu 10%. Zerowy odsetek dzieci z niedożywieniem w ramieniu komparatora osiągnięto dopiero w 12 miesiącu analizy. Należy zaznaczyć, że brak jest danych z analizy klinicznej na temat wychodzenia z niedożywienia kolejnych pacjentów w późniejszym okresie obserwacji, co wpływa na wiarygodność przyjętego modelowania.

- W analizie klinicznej wnioskodawcy brak jest natomiast podstaw do wnioskowania o wyższej skuteczności wnioskowanego preparatu. Badania włączone do analizy, w których oceniano parametry antropometryczne w populacji wnioskowanej, dla prawie wszystkich punktów końcowych wykazały brak różnic istotnych statystycznie. Budzi zatem zastrzeżenie przyjęcie założenia o wyższej skuteczności preparatu Infatrinii i wykorzystanie w ramach analizy ekonomicznej techniki kosztu-użyteczności.
- Kluczowym parametrem zmieniającym wnioskowanie jest skrócenie hospitalizacji po wyjściu z ciężkiego niedożywienia. Oszacowania w tym zakresie oparto jednak na porównaniu rozdrobnionej diety domowej podawanej przez zgłębnik oraz żywienia dojelitowego w badaniu Kłęk 2014. Autorzy badania Kłęk 2014 wskazują, że skrócenie okresu hospitalizacji wynika z zastosowania świadczenia udzielanego w warunkach ambulatoryjno-domowych, a także, że przeprowadzone badanie nie daje podstaw do ilościowej oceny wpływu zastosowanej diety w oderwaniu od wpływu kompleksowej opieki udzielanej w ramach świadczenia żywienia dojelitowego.
- Nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych dotyczących Infatrini, co ogranicza wnioskowanie na podstawie analizy, gdzie wyznacznikiem efektów zdrowotnych są dane z badania uznanego przez Agencje za dodatkowe.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Infatrini jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego a nie lekiem, w związku z czym zapisy art. 13 ust 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345) nie mają tu zastosowania, gdyż odnoszą się wyłącznie do leków.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia

wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono w 2 letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz wspólnej (pacjent+NFZ). Oszacowana liczebność, populacji, która stosować będzie Infatrini po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 2563 i 4054 osoby w kolejnych latach finansowania (analiza podstawowa).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku wprowadzenia refundacji spożywczego środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego Infatrini, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie niemowląt i dzieci z niedożywieniem związanym z chorobą, przy zastosowaniu produktu Infatrini zmniejszą się o odpowiednio 4,56 mln PLN oraz 7,22 mln PLN w kolejnych latach horyzontu, w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

Roczne wydatki z perspektywy wspólnej spadną o odpowiednio 5,21 mln PLN w I roku oraz 8,24 mln PLN w II roku horyzontu, w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że inkrementalne koszty refundacji preparatu Infatrini wynoszą:

- w scenariuszu minimalnym z perspektywy NFZ: 0,6 mln PLN w I roku i 0,9 mln PLN w II roku (z perspektywy wspólnej: -0,2 mln PLN w I roku i -0,3 mln PLN w II roku),
- w scenariuszu maksymalnym z perspektywy NFZ: -5,2 mln PLN w I roku i -7,9 mln PLN w II roku (z perspektywy wspólnej: -5,9 mln PLN w I roku i -8,9 mln PLN w II roku).

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Największy wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet ma przyjęcie założeń dotyczących udziału w rynku preparatu Infatrini. Zgodnie z założeniami wnioskodawcy udział w rynku poszczególnych schematów uwzględniających środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Infatrini oszacowano na podstawie danych sprzedażowych dla środka Infatrini Peptisorb. Należy jednak wskazać, że produkt Infatrini Pepitpisorb nie jest refundowany w analizowanym wskazaniu. Infatrini, po objęciu refundacją we wnioskowanym wskazaniu będzie jedynym dostępnym, współfinansowanym ze środków publicznych produktem dla małych dzieci i niemowląt z niedożywieniem związanym z chorobą. W związku z tym prawdopodobny jest scenariusz, w którym udział w rynku produktu Infatrini może być wyższy niż poprognozowany przez wnioskodawcę, co związane jest z brakiem konkurentów na rynku we wnioskowym wskazaniu. Ponadto na wzrost rzeczywistego procentowego współczynnika sprzedaży może mieć również liczebność populacji, która w przypadku produktu Infatrini jest większa niż dla produktu Infatrini Peptisorb. Dodatkowo, ze względu na prowadzone przez wnioskodawcę działania (np. kampania reklamowa produktów specjalnego przeznaczenia żywieniowego), mające znaczący wpływ na rozpowszechnienie wiedzy o produkcie w społeczeństwie, możliwe jest, że realny udział w rynku produktu Infatrini będzie wyższy po wprowadzeniu finansowania ze środków publicznych.
- W analizie wnioskodawcy, koszty hospitalizacji oszacowano na podstawie danych zawartych w publikacji Kłęk 2014, która dotyczyła porównania rozdrobnionej diety domowej podawanej

przez zgłębnik oraz żywienie dojelitowe. Należy zaznaczyć, że w ramach analizy klinicznej nie badano wpływu stosowania wnioskowanego preparatu na długość hospitalizacji. Brak jest zatem możliwości jednoznacznego wnioskowania, że stosowanie preparatu istotnie zmniejsza liczbę hospitalizacji we wskazanej populacji, jak również długość jej trwania. Natomiast dane przyjęte z publikacji Kłęk 2014 budzą istotne zastrzeżenia co do ich wykorzystania w analizach, ze względu na zidentyfikowane różnice w interwencjach, jak również odmienną populację (badanie obejmuje populację, która jest wykluczona z populacji docelowej dla produktu Infatrini w wnioskowanym wskazaniu). Ponadto autorzy badania Kłęk 2014 wskazują, że skrócenie okresu hospitalizacji wynika z zastosowania świadczenia udzielanego w warunkach ambulatoryjno-domowych, a także że przeprowadzone badanie nie daje podstaw do ilościowej oceny wpływu zastosowanej diety w oderwaniu od wpływu kompleksowej opieki udzielanej w ramach świadczenia żywienia dojelitowego. Dodatkowo w omawianej publikacji koszty oraz liczba dni hospitalizacji w miesiącu nie zostały wyszczególnione dla populacji małych dzieci i niemowląt, co sprawia, że wyciąganie wniosków na podstawie tak zróżnicowanej populacji (wiek, choroba podstawowa), może nie odzwierciedlać rzeczywistego stanu rzeczy.

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Wątpliwości budzi także oszacowanie populacji docelowej. Oszacowanie to oparto o dane GUS skorygowane występowaniem niedożywienia oraz zawężeniem populacji do dzieci, u których występują alergie pokarmowe (ok. 40% wg publikacji Moszwet 2005). Z odnalezionych przez Agencję publikacji oraz wytycznych wynika, że częstość występowania alergii pokarmowych jest zróżnicowana i zależy m.in. od badanej populacji, jej wieku, zwyczajów żywieniowych, odrębności etnicznych i stopnia rozwoju ekonomicznego danego kraju. Szacuje się, że alergia pokarmowa występuje najczęściej wśród najmłodszych dzieci (ok. 6–8% w okresie niemowlęcym); częstość ta jest mniejsza wśród młodzieży (ok. 3–4%) oraz dorosłych (ok. 1–3%). Niemniej odnaleziono także informacje o wyższym odsetku występowania alergii pokarmowych u niemowląt i małych dzieci. Pomimo, iż odsetek dzieci z alergią pokarmową jest kluczowym parametrem w oszacowaniu populacji docelowej dla produktu Infatrini, to w modelu wnioskodawcy nie wpływa on jednak w znaczący sposób na stan budżetu, ze względu na to, że w modelu wnioskodawcy rozpowszechnienie sprzedaży w populacji docelowej jest decydującym czynnikiem wpływającym na budżet.

Obliczenia własne Agencji

W związku z opisanymi wyżej ograniczeniami analizy wpływu na budżet przeprowadzono obliczenia własne Agencji, które miały na celu sprawdzenie w jaki sposób zmiana prognozowanej sprzedaży produktu Infatrini w leczeniu niemowląt i dzieci z niedożywieniem związanym z chorobą wpłynie na roczne wydatki z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

W obliczeniach Agencji założono, że przewidywane rozpowszechnienie sprzedaży środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Infatrini będzie pięciokrotnie większe i dotyczyć będzie 25% populacji docelowej w pierwszym roku refundacji oraz 40% w drugim roku.

Dodatkowo przeprowadzono analizę mającą na celu ustalić wpływ kosztów hospitalizacji na roczne wydatki z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia oraz scenariusz, w którym założono zrównanie kosztów hospitalizacji przy pięciokrotnie zwiększonym rozpowszechnieniu Infatrini w populacji docelowej. Średni dzienny koszt hospitalizacji w analizie weryfikacyjnej wnioskodawcy został ustalony na podstawie publikacji Kłęk 2014 i wynosił 584,12 zł. W omawianym scenariuszu ustalono arbitralnie parametr średniego dziennego kosztu hospitalizacji na poziomie 0 zł.

W wariantcie, w którym założono zrównanie długości hospitalizacji przy pięciokrotnym wzroście sprzedaży Infatrini refundacja z perspektywy NFZ będzie generować koszty dla budżetu w wysokości

22,2 mln i 35,1 mln zł w kolejnych latach oraz z perspektywy wspólnej odpowiednio 19,0 mln w pierwszym roku po objęciu refundacją i 30,0 mln w kolejnym roku.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Biorąc pod uwagę wątpliwości związane z założeniami dotyczącymi analizy wpływu na budżet zasadne jest, aby wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka pozwalający na zabezpieczenie wydatków płatnika publicznego w sytuacji możliwego niekontrolowanego wzrostu sprzedaży wnioskowanego produktu leczniczego.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Ze względu na wykazanie oszczędności w scenariuszu podstawowym analizy wpływu na budżet, wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne:

- Polskie Towarzystwo Żywienia Pozajelitowego i Dojelitowego- POLSPEN2005;
- World Health Organization - WHO, 2013;
- The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition - ESPGHAN, 2010.

Wytyczne wskazują, że leczenie niedożywienia zależy od przyczyny zmniejszenia masy ciała, oceny stopnia i tempa jej utraty oraz rodzaju niedożywienia i przewidywanego ryzyka wystąpienia chorób związanych z niedożywieniem. Prawidłowo zbilansowana ilościowo i jakościowo analiza przyjmowanych pokarmów powinna być prowadzona pod ścisłym nadzorem lekarza i dietetyka. Do leczenia żywieniowego przeznaczone są preparaty przemysłowe, które dzielą się na kompletne i niekompletne pod względem zawartości składników odżywczych. Diety kompletne dzielą się na peptydowe (zawierają zhydrolizowane białko) bądź polimeryczne (zawierają białko niezhydrolizowane). Diety niekompletne zawierają jeden podstawowy składnik, taki jak: białko, węglowodany lub tłuszcze. Nie są zalecane do wyłącznego stosowania i mogą być użyte jako dodatek do mieszanek kompletnych w klinicznie uzasadnionych przypadkach. Inny podział diet odnosi się do gęstości energetycznej i z tego powodu diety dzielimy na preparaty normokaloryczne i wysokoenergetyczne. Diety mogą też charakteryzować się wysoką zawartością białka lub tłuszczu. Mogą także zawierać błonnik, tłuszcze MCT, kwasy tłuszczowe omega-3. Według wytycznych WHO, idealny stosunek białka do energii u niedożywionych dzieci wynosi 8,9–11,5%, co pozwala uzyskać około 70% beztłuszczowej masy ciała i 30% tkanki tłuszczowej. Należy pamiętać także, by dieta niemowlęcia/dziecka z niedożywieniem zawierała odpowiednie do wieku proporcje podstawowych składników pokarmowych, witamin i pierwiastków śladowych. Wczesne rozpoznanie niedożywienia jest bardzo ważnym elementem odniesienia sukcesu w leczeniu. W czasie leczenia żywieniowego

całkowity wydatek energetyczny zwiększa się o 50-55% w stosunku do średniego całkowitego wydatku energetycznego typowego dla okresu zdrowia. Natomiast w stosunku do okresu choroby z towarzyszącym niedożywieniem nawet o 80%. Przez pierwsze miesiące prawidłowego żywienia wydatek energetyczny, aktywność fizyczna, odnowa i wzrost tkanek jest nadal na takim samym poziomie, jak w czasie głodzenia. Dopiero po około 3 miesiącach leczenia żywieniowego skład ciała oraz wydatek energetyczny wracają do wartości prawidłowych.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje:

- Haute Autorité de Santé 2006 - W dokumencie uznano za zasadne stosowanie produktu Infatrini u niemowląt w wieku poniżej 1 roku życia, lub ważących mniej niż 8 kg, u których występuje niedożywienie, lub u których doustne karmienie jest niemożliwe, trudne lub niewystarczające oraz posiadają zdrowy układ pokarmowy, wymagający ograniczonego spożycia objętościowego.
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee 2013 - Zgodnie z dokumentem produkt stosowany może być u pacjentów z ograniczeniem do stosowania diet płynnych i u których został zdiagnozowany osłabiony wzrost oraz u pacjentów pod opieką szpitalnego pediatry, którzy mają zalecone leczenie preparatem o wysokiej energii dla niemowląt.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Infatrini jest finansowane ze środków publicznych w 16 krajach UE i EFTA w tym 3 o zbliżonym PKB do Polski (Grecja, Słowacja, Węgry). Najczęściej występujący poziom refundacji wynosi 100%. Brak informacji na temat stosowania instrumentów dzielenia ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.07.2017 r. . Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.823.2017.KWA), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją środka spożywczo-specjalnego przeznaczenia żywieniowego; na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczo-specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.) , po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 99/2017 z dnia 9 października 2017 roku w sprawie oceny środka spożywczo-specjalnego przeznaczenia żywieniowego INFATRINI (dieta płyn), kod EAN: 8716900565021, we wskazaniu: postępowanie dietetyczne w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i małych dzieci.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2017 z dnia 9 października 2017 roku w sprawie oceny środka spożywczo-specjalnego przeznaczenia żywieniowego INFATRINI (dieta płyn), kod EAN: 8716900565021, we wskazaniu: postępowanie dietetyczne w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i małych dzieci
2. Raport OT.4350.13.2017 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu środka spożywczo-specjalnego przeznaczenia żywieniowego Infatrini, dieta płyn, 24x125 ml (3000 ml) we wskazaniu: postępowanie dietetyczne w niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i małych dzieci”. Data ukończenia: 28 września 2017 r.