

**Bebilon Pepti Syneo, środek
spożywczy specjalnego
przeznaczenia medycznego,
w postępowaniu dietetycznym
u niemowląt i dzieci – analiza
ekonomiczna**

Instytut Arcana
Ul. Płk. S. Dąbka 8
30-732 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	4
STRESZCZENIE	5
1. ANALIZA EKONOMICZNA	7
1.1. METODYKA.....	7
1.1.1. Cel analizy.....	7
1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....	7
1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej.....	8
1.1.4. Perspektywa	8
1.1.5. Horyzont czasowy.....	8
1.1.6. Dyskontowanie	9
1.1.7. Technika analityczna.....	9
1.2. MODEL DECYZYJNY.....	10
1.2.1. Opis i główne założenia modelu	10
1.2.2. Walidacja modelu	12
1.3. PARAMETRY MODELU	12
1.3.1. Dane dotyczące skuteczności klinicznej.....	12
1.3.2. Dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów	13
1.3.2.1. Koszt środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti Syneo	13
1.3.2.2. Koszt komparatora	15
1.3.2.3. Koszty leczenia doraźnego z udziałem SABAw	16
1.3.2.4. Koszty leczenia próbnego z udziałem GKSw	18
1.3.2.5. Koszty dodatkowej opieki specjalistycznej	21
1.3.3. Compliance	21
1.3.4. Użyteczności	21
1.4. USTAWOWA WYSOKOŚĆ PRUGU KOSZTU UZYSKANIA DODATKOWEGO ROKU ŻYCIA SKORYGOWANEGO O JAKOŚĆ	24
1.5. ZESTAWIENIE PARAMETRÓW MODELU.....	25
1.6. ZESTAWIENIE KOSZTÓW I KONSEKWENCJI	26
1.7. WYNIKI ANALIZY UŻYTECZNOŚCI KOSZTÓW	27
1.7.1. Analiza podstawowa.....	27
1.7.2. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa.....	28
1.7.2.1. Deterministyczna analiza wrażliwości.....	28
1.7.2.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości	32
1.8. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH	32
1.9. OGRANICZENIA I Dyskusja.....	33
1.9.1. Ograniczenia analizy	33
1.9.2. Dyskusja.....	33
1.10. WNIOSKI KOŃCOWE.....	34
2. ZAŁĄCZNIKI	36
2.1. STRATEGIE WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	36
2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych	38
2.2. STRATEGIE WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI.....	38
2.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności	40
3. PIŚMIENICTWO	41
4. SPIS TABEL	43
5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW	44

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	NUTRICIA Polska Sp. z o. o.	ul. Bobrowiecka 6 00-728 Warszawa, Polska
WYKONAWCA	Instytut Arcana Sp. z o.o.	Ul. Plk. S. Dąbka 8, 30-732 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	styczeń 2018	

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Metodyka analizy• Wyszukiwanie i analiza danych• Zbieranie danych kosztowych• Budowa kalkulatora• Wykonanie obliczeń• Opracowanie dokumentu• Kontrola poprawności danych i obliczeń• Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych• Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Wyszukiwanie i analiza danych• Zbieranie danych kosztowych• Opracowanie dokumentu• Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych• Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej• Koordynator prac• Nadzór merytoryczny
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę NUTRICIA Polska Sp. z o. o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>Adverse Events</i>)	MZ	Ministerstwo Zdrowia
amp.	Ampułka/-i	m. ż.	Miesiąc życia
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	M-16V	Szczep <i>Bifidobacterium breve</i>
AZS	Atopowe zapalenie skóry	NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego	persp.	Perspektywa
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)	PICO	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>)
daw.	Dawka/-i	PKB	Produkt Krajowy Brutto
DD	Dzienna dawka (ang. <i>daily dose</i>)	poj.	pojemnik
DGL	Departament Gospodarki Lekami	PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
eHF	Hydrolizat/y białek mleka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy (ang. <i>extensively hydrolyzed formula</i>)	QALYG	Zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life-Years Gained</i>)
GKSw	Wziewne glikokortykosteroidy	RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny	SABA_w	Wziewne krótkodziałające β2-mimetyki (ang. <i>Short-acting β2-agonists</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)	scGOS/lcFOS	Krótkołańcuchowe galaktooligosacharydy/ długołańcuchowe fruktooligosacharydy (ang. <i>short chain galactooligosaccharides/long chain fructooligosaccharides</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)	SCORAD	Skala oceny nasilenia atopowego zapalenia skóry (ang. <i>Scoring Atopic Dermatitis</i>)
IgE	Immunoglobulina typu E	SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i>)
ITQOL	Kwestionariusz oceny jakości życia niemowląt i małych dzieci (ang. <i>Infant/Toddler Quality of Life Questionnaire</i>)	ŚSSPM	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów	ww.	Wyżej wymienione/wyżej wymienionych

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności postępowania dietetycznego z udziałem hydrolizatu białek mleka krowiego znacznego stopnia wzbogaconego synbiotykiem (probiotykiem *Bifidobacterium breve M-16V* + prebiotykiem scGOS/lcFOS) - eHF + synb tj. produktu Bebilon Pepti Syneo we wskazaniu: *Zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe*.

W analizie dokonano porównania wnioskowanej technologii z refundowanymi hydrolizatami białek mleka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy (eHF) nie zawierającymi synbiotyku, przeznaczonymi do postępowania dietetycznego u niemowląt i dzieci.

Metodyka i założenia

Ocena opłacalności stosowania dietetycznego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti Syneo we wskazaniu: *Zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe* została wykonana w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA). Analizę opracowano *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej. Przyjęto roczny horyzont czasowy, który jest zgodny z horyzontem badania klinicznego SYNBAD.

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz łącznej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorców. Rozważono koszty postępowania dietetycznego z udziałem porównywanych technologii (eHF + synb, eHF), koszty doraźnego leczenia częstych epizodów świszczącego oddechu z udziałem wziewnych krótkodziałających β_2 -mimetyków, koszty leczenia próbnego z udziałem wziewnych glikokortykosteroidów, koszty dodatkowej opieki specjalistycznej związanej z wystąpieniem częstych epizodów świszczącego oddechu. Jednostką efektywności w analizie były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALYG), a wynikiem – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR).

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników analizy przeprowadzono prostą analizę wrażliwości poprzez modyfikację wartości parametrów wpływających na wyniki.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [3].

Wyniki analizy

Analiza użyteczności kosztów przeprowadzona z obu rozważanych perspektyw (NFZ, wspólnej) wykazała, że zastosowanie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti Syneo w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci w rozważanym wskazaniu jest **strategią kosztowo-efektywną**.

Wyniki przeprowadzonej analizy zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Wyniki analizy użyteczności kosztów

Parametr	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna (NFZ + świadczeniobiorcy)
Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów ICUR [PLN/QALYG]	16 270	45 506

Wnioski końcowe

Biorąc pod uwagę wyniki niniejszej analizy ekonomicznej, przewlekły charakter rozważanych jednostek chorobowych oraz ewentualne zmiany ich obrazu klinicznego wynikające z dojrzwania narządów i układów (np. „marsz alergiczny”) w dłuższym horyzoncie należy mieć na względzie potencjalnie wyższe oszczędności podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych/płatnika publicznego i świadczeniobiorców np. w zakresie leczenia częstych epizodów świszczącego

oddechu wynikające z zastosowania ocenianego eHF wzbogaconego synbiotykiem (tj. produktu Bebilon Pepti Syneo) zamiast pozbawionej synbiotyku formuły eHF.

Natomiast dla niemowląt i dzieci z zespołami wrodzonych defektów metabolicznych, alergiami pokarmowymi i biegunkami przewlekłymi pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti Syneo będzie odpowiedzią na zapotrzebowanie na innowacyjną, skuteczną i bezpieczną formułę o znacznym stopniu hydrolizy, która dzięki obecności synbiotyku zapewni dodatkowe wsparcie w okresie choroby przyczyniając się do poprawy jakości ich życia.

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności postępowania dietetycznego z udziałem hydrolyzatu białek mleka krowiego znacznego stopnia wzbogaconego synbiotykiem (probiotykiem *Bifidobacterium breve M-16V* + prebiotykiem scGOS/lcFOS) tj. produktu Bebilon Pepti Syneo we wskazaniu: *Zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe*.

W ramach analizy przeprowadzono porównanie ocenianej interwencji z hydrolyzatom białek mleka krowiego o znacznym stopniu hydrolyzy (eHF) nie zawierającymi synbiotyku.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy NUTRICIA Polska Sp. z o.o.

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania środka spożywczo specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti Syneo we wskazaniu: *Zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe* wykonano w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*).

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą kliniczną [8]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty zdrowotne (ang. *outcomes*).

Populacja (P)

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią niemowlęta i dzieci z zespołami wrodzonych defektów metabolicznych, alergiami pokarmowymi i biegunkami przewlekłymi. Wybór takiej populacji jest zgodny z wnioskowanym wskazaniem dla analizowanej interwencji.

Interwencja (I)

Ocenianą interwencję stanowi środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti Syneo, który jest hydrolyzatem białek mleka krowiego o znacznym stopniu hydrolyzy eHF (ang. *extensively hydrolyzed formula*), wzbogaconym synbiotykiem, tj. probiotykiem *Bifidobacterium breve M-16V* i prebiotykiem scGOS/lcFOS - galaktooligosacharydy/fruktooligosacharydy. Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [7]. Zgodnie z aktualnym *Wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [4] produkt Bebilon Pepti Syneo nie jest obecnie refundowany.

Komparator (C)

Mając na uwadze obowiązujące w Polsce regulacje prawne, standardy i wytyczne postępowania terapeutycznego w analizowanym wskazaniu, aktualną praktykę kliniczną (technologie najczęściej stosowane w warunkach polskich, które mogą zostać zastąpione przez ocenianą interwencję), zarejestrowane wskazanie do stosowania preparatów, specyfikę problemu zdrowotnego oraz stan finansowania ze środków publicznych w Polsce, za adekwatny komparator dla produktów Bebilon Pepti 1 Syneo i Bebilon Pepti 2 Syneo (eHF+synbiotyki) uznano dietę eliminacyjną mlekozastępczą z zastosowaniem refundowanych preparatów o znacznym stopniu hydrolyzy

(eHF) bez synbiotyku – czyli produkty Bebilon pepti 1 DHA, Bebilon pepti 2 DHA oraz Nutramigen LGG w trzech odsłonach, tj. Nutramigen 1 LGG, Nutramigen 2 LGG i Nutramigen 3 LGG.

Szczegółowy opis procesu wyboru komparatora wraz z jego charakterystyką znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [7].

Efekty Zdrowotne (O)

W niniejszej analizie uwzględnionym efektem zdrowotnym porównywanych interwencji były częste epizody świszczącego oddechu.

Przyjętą w analizie miarą efektywności klinicznej są zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALYG; ang. *Quality Adjusted Life-Years Gained*). Wynikiem analizy ekonomicznej jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALYG) w przypadku zastosowania postępowania dietetycznego z udziałem hydrolizatu białek mleka krowiego znacznego stopnia wzbogaconego synbiotykiem (eHF + syn) tj. produktu Bebilon Pepti Syneo zamiast hydrolizatu białek mleka krowiego znacznego stopnia nie zawierającego synbiotyku (eHF).

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

Zgodnie z Wytycznymi HTA opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- Opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- Dostosowanie istniejącej – w przypadku gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowanego raportu HTA.

Niniejsza analiza ekonomiczna została opracowana *de novo* na podstawie wcześniej wykonanej analizy klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [8].

1.1.4. Perspektywa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz, ze względu na współpłacenie, z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorców. Przyjęcie powyższych perspektyw analizy jest zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [3], a także z Wytycznymi HTA [1].

1.1.5. Horyzont czasowy

W niniejszej analizie przyjęto roczny horyzont czasowy, zgodny z horyzontem badania klinicznego SYNBAD włączonego do analizy klinicznej [8]. Skutki rozważanych jednostek chorobowych (a szczególnie wrodzonych defektów metabolicznych i alergii pokarmowych) ujawniają się przez całe życie pacjentów, niemniej jednak ekstrapolacja wyników badania klinicznego na dłuższy okres wiązałaby się z dużą niepewnością.

Uznano zatem, iż roczny horyzont jest wystarczająco długi, by możliwa była ocena ewentualnych różnic między efektami i kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatora. Powyższe założenie jest zgodne z Wytycznymi HTA [1].

1.1.6. Dyskontowanie

W analizie ekonomicznej dyskontowanie nie zostało uwzględnione (roczne stopy dyskontowe na poziomie 0% zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych) z uwagi na horyzont czasowy nieprzekraczający jednego roku.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [3] oraz z Wytycznymi HTA [1].

1.1.7. Technika analityczna

Według Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [3] analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów (której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) lub, gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów, analizy efektywności kosztów (wynikiem jest wówczas koszt uzyskania dodatkowego roku życia). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (wynik w postaci kosztu inkrementalnego).

Do analizy klinicznej [8] stanowiącej podstawę dla niniejszej analizy ekonomicznej, włączono badanie SYNBAD [9, 10, 11], stanowiące randomizowaną próbę kliniczną typu *head-to-head*, bezpośrednio porównującą skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji, opartej o hydrolizat białek mleka krowiego (serwatki) o znacznym stopniu hydrolizy +synbiotyku (eHF+synbiotyku), tj. *Bifidobacterium breve M-16V* jako probiotyk i scGOS/lcFOS-galaktooligosacharydy/fruktooligosacharydy jako prebiotyku z formułą eHF bez synbiotyku. W oparciu o oszacowania przeprowadzone na podstawie wyników ww. badania statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji wnioskowanej, tj. eHF+synbiotyku w porównaniu do eHF raportowano w przypadku dotyczących skuteczności punktów końcowych zakwalifikowanych do następujących grup:

- Zmiana całkowitej liczby punktów SCORAD oceniana w populacji pacjentów IgE-dodatnich (IgE-zależne AZS) w 12-tygodniowym okresie obserwacji;
- Objawy astmopodobne w rocznym okresie obserwacji: częste epizody świszczącego oddechu (≥ 3 epizody po okresie leczenia); świszczący i/lub głośny oddech niezależnie od przeziębienia;
[REDAKTOWANE]
- Stosowanie leków przeciwastmatycznych oraz leki przeciwastmatyczne zastosowane u nowych pacjentów;
- Ocena immunologiczna: całkowite stężenie IgE w osoczu – podgrupa pacjentów z IgE-ujemnym dla *follow-up* wynoszącego 1 rok, odsetek pacjentów z IgE-dodatnim – przeciwko alergenom sierści kota (okres obserwacji 1 rok);
- Parametry kału: obecność *B. breve M-16V* w kale w 1. i 12 tygodniu leczenia, [REDAKTOWANE] pH stolca po 1.

i 12 tygodniu okresu obserwacji, stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w kale: kwas octowy (1 tydzień).

Przeprowadzona na podstawie danych z badania SYNBAD, ocena profilu bezpieczeństwa wykazała, iż statystycznie istotnie różnice pomiędzy eHF z dodatkiem synbiotyku vs eHF na korzyść ocenianej interwencji wystąpiły w przypadku punktów końcowych: 1) AEs żołądkowo-jelitowe: ≥ 1 epizodów suchych stolców, zaparcia, pieluszkowe zapalenie skóry (w horyzoncie 12 tygodni); 2) [REDACTED]

W celu uwzględnienia wpływu ocenianej opcji terapeutycznej (Bebilon Pepti Syneo) na skuteczność leczenia pacjentów z rozważanej populacji oraz ich jakość życia, a także ze względu na wykazane w analizie klinicznej [8] występowanie istotnych statystycznie różnic w zakresie wyników klinicznych dotyczących eHF z synbiotykiem vs eHF bez dodatku synbiotyku, opłacalność stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti Syneo została oceniona w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA).

Wynikiem przeprowadzonej analizy użyteczności kosztów jest inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość w przypadku stosowania Bebilon Pepti Syneo (eHF z synbiotykiem) zamiast eHF bez synbiotyku w horyzoncie analizy w przeliczeniu na jednego pacjenta, obliczony według wzoru:

$$ICUR = \frac{Koszt_{interwencja} - Koszt_{komparator}}{QALY_{interwencja} - QALY_{komparator}}$$

W analizie CUA wyznaczono cenę progową, rozumianą jako cena zbytu netto ocenianej interwencji, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego zamiast komparatora, będzie równy wysokości proggu opłacalności.

Wpływ kluczowych, „niepewnych” parametrów analizy (związanych z kosztami, efektami i założeniami) na wyniki i wnioski oceniono w ramach analizy wrażliwości. Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości z uwzględnieniem wartości alternatywnych bądź skrajnych.

Oszacowania o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach

W niniejszym przypadku nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 Ustawy o refundacji [2], gdyż analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie dowodzące wyższości eHF + synbiotyku nad eHF.

1.2. Model decyzyjny

1.2.1. Opis i główne założenia modelu

Obraz kliniczny alergii pokarmowej może ulegać zmianom w wieku rozwojowym. U części chorych dojrzwanie narządów i układów będących miejscem reakcji alergicznej sprzyja zmianom obrazu klinicznego i wystąpieniu nowych objawów choroby alergicznej (tzw. marsz alergiczny) [20]. Zgodnie z formułą „marszu alergicznego”, objawy alergii pokarmowej ze strony przewodu pokarmowego (m.in. biegunka) poprzedzają często wystąpienie skórno-wypływu atopowego, a następnie chorób alergicznych układu oddechowego, często o objawach astmopodobnych (*wheezing*) [21]. Alergia pokarmowa jest najczęstszą przyczyną powstania objawów astmy. Chory kaszle, odczuwa duszność o różnym natężeniu, często słyszalny jest świszczący oddech (*wheezing*), definiowany jest jako nieprawidłowy szmer oddechowy [22]. Świszczący oddech należy równocześnie do najczęstszych objawów związanych z astmą u dzieci w wieku ≤ 5 lat [23]. Zgodnie z Wytycznymi GINA 2017 [23]

występujący w ww. populacji świszczący oddech, który się powtarza, pojawia podczas snu lub wywołany jest aktywnością, śmiechem lub płaczem wiąże się z diagnozą astmy. A zatem, biorąc pod uwagę alergiczne pochodzenie ww. objawu oraz jego kliniczną istotność w skonstruowanym na potrzeby niniejszej analizy prostym modelem decyzyjnym uwzględniono stany: *Częste epizody świszczącego oddechu* oraz *Brak częstych epizodów świszczącego oddechu*. Model skonstruowano w programie *Microsoft Office Excel 2013*.

Założenia uwzględnione w modelu ekonomicznym:

- Przyjęto roczny horyzont czasowy, zgodny z horyzontem randomizowanego badania SYNBAD [9, 10, 11], włączonego do analizy klinicznej [8];
- Skuteczność ocenianej interwencji (eHF + synbiotyku, tj. produkt Bebilon Pepti Syneo) względem komparatora (eHF) zaczerpnięto z randomizowanego badania klinicznego SYNBAD [9, 10, 11], w którym uzyskano istotność statystyczną w zakresie wystąpienia częstych epizodów świszczącego oddechu (≥ 3 epizody po okresie leczenia) na korzyść technologii wnioskowanej. W oparciu o wyniki ww. badania RCT wyznaczono prawdopodobieństwo znalezienia się w stanie *Częste epizody świszczącego oddechu* oraz w stanie *Brak częstych epizodów świszczącego oddechu*;
- Przyjęto, iż pacjent znajduje się w stanie *Częste epizody świszczącego oddechu* średnio w połowie okresu obserwacji takiego punktu końcowego w badaniu SYNBAD [9, 10, 11];
- W analizie podstawowej przyjęto, że epizody świszczącego oddechu pojawiające się w stanie *Częste epizody świszczącego oddechu* nie wymagają leczenia szpitalnego, a jedynie leczenia ambulatoryjnego. Powyższe założenie ma charakter konserwatywny. W ramach analizy wrażliwości przetestowano parametr zakładający, iż w horyzoncie analizy jeden z epizodów świszczącego oddechu w ww. stanie modelu ma charakter ciężki, wymagający hospitalizacji (szczegóły – patrz rozdział 1.7.2).
- Z uwagi na brak danych o śmiertelności w badaniu klinicznym SYNBAD włączonym do analizy klinicznej [8] oraz relatywnie krótki horyzont czasowy, w modelu nie uwzględniono stanu zgonu (tj. nie uwzględniono prawdopodobieństwa zgonu);
- Ze względu na znaczący wpływ wystąpienia częstych epizodów świszczącego oddechu na jakość życia chorego niemowlęcia/dziecka i jego rodziny w niniejszej analizie przyjęto obniżoną wartość użyteczności dla pacjenta w stanie: *Częste epizody świszczącego oddechu* w porównaniu z użytecznością w stanie: *Brak częstych epizodów świszczącego oddechu*. Obie wartości (niższe względem użyteczności w ogólnej populacji niemowląt/dzieci) bazują na publikacji *Oostenbrink 2006* [33], włączonej do analizy w wyniku systematycznego wyszukiwania (patrz rozdział 1.3.4 i 2.2);
- Koszty interwencji ocenianej wyznaczono w oparciu o dostarczone przez Wnioskodawcę ceny produktów Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo, wnioskowane warunki objęcia refundacją [12], udziały w ich prognozowanej sprzedaży [12] oraz dzienne zużycie przedstawione w publikacji wyników badania SYNBAD [9];
- Koszty komparatora wyznaczono uwzględniając zamieszczone w aktualnym Obwieszczeniu MZ [4] ceny refundowanych eHF bez synbiotyku, ich udziały w rynku [12] oraz dzienne zużycie przedstawione w publikacji wyników badania SYNBAD [9];
- Czas stosowania interwencji i komparatora, podobnie jak dane na temat skuteczności, zaczerpnięto z badania klinicznego SYNBAD [9, 10, 11];
- Biorąc pod uwagę Wytyczne GINA 2017 [23] w odniesieniu do stanu *Częste epizody świszczącego oddechu* przyjęto koszty leczenia doraźnego z udziałem wziewnych krótkodziałających β_2 -mimetyków (SABA) oraz koszty leczenia próbnego z udziałem wziewnych glikokortykosteroidów (GKS).

Uwzględniono przy tym zarówno koszty leków jak i koszty urządzeń niezbędnych do ich podaży (komory inhalacyjne/inhalatory);

- W związku z koniecznością rozpoczęcia leczenia częstych epizodów świszczącego oddechu oraz oceny skuteczności wdrożonego leczenia przyjęto, iż pacjent znajdujący się w stanie *Częste epizody świszczącego oddechu* wymaga dodatkowej ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, której koszty wyznaczono w oparciu o aktualne Zarządzenie Prezesa NFZ [32];
- Ze względu na przyjęty horyzont czasowy, który nie przekracza roku, nie uwzględniono dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych [1, 3].

1.2.2. Walidacja modelu

Model stanowi integralną część analizy ekonomicznej. W niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone, w związku z czym mogą występować nieznaczne różnice pomiędzy wartościami w nim przedstawionymi a wartościami widocznymi w modelu, przy czym różnice te nie wpływają na poprawność przeprowadzonych obliczeń.

W modelu istnieje możliwość weryfikacji oraz modyfikacji danych wejściowych oraz wszystkich obliczeń. W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono jego walidację wewnętrzną poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność postępowania dietetycznego z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 1.8.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem.

1.3. Parametry modelu

1.3.1. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

Symptomatologia alergii pokarmowej u dzieci jest bogata i zróżnicowana. Zwykle obserwuje się reakcję wielonarządową, dotyczącą >1 narządu lub układu. Oprócz objawów skórnych (m.in. atopowe zapalenie skóry) częste są dolegliwości ze strony układu pokarmowego (biegunka, wymioty itp.), a także objawy ze strony układu oddechowego manifestujące się m.in. powtarzającymi się epizodami świszczącego oddechu [20, 28]. Zgodnie z formułą „marszu alergicznego”, objawy alergii pokarmowej ze strony przewodu pokarmowego poprzedzają często wystąpienie skórny wyprysku atopowego, a następnie chorób alergicznych układu oddechowego, często o objawach astmopodobnych (*wheezing*) [21]. Alergia pokarmowa jest najczęstszą przyczyną powstania objawów astmy [22]. Świszczący oddech zalicza się do najczęstszych objawów związanych z astmą w populacji dzieci w wieku ≤ 5 lat [23]. Zgodnie z Wytycznymi GINA 2017 [23] występujący w ww. populacji świszczący oddech, który się powtarza, pojawia podczas snu lub wywołany jest aktywnością, śmiechem lub płaczem wiąże się z diagnozą astmy.

Biorąc powyższe pod uwagę należy uznać, iż wystąpienie częstych epizodów świszczącego oddechu ma bez wątpienia istotne znaczenie diagnostyczne i kliniczne. W skonstruowanym na potrzeby niniejszej analizy modelu uwzględniono zatem wyniki uzyskane dla ww. punktu końcowego. Danych w tym zakresie dostarczyło włączone do analizy klinicznej badanie SYNBAD [9, 10, 11].

Tabela 2. Skuteczność kliniczna dla porównania eHF+synbiotyku vs. eHF

Punkt końcowy	Interwencja	N	Okres obserwacji	n (%)	Wartość p
Częste epizody świszczącego oddechu (≥3 epizody po okresie leczenia)	eHF + synbiotyku	36	1 rok	5 (13,89*)	0,048*
	eHF	38		13 (34,21*)	

*obliczono na podstawie dostępnych danych

W odniesieniu do ocenianego punktu końcowego zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść hydrolizatu białek mleka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy zawierającego synbiotyku. W modelu ekonomicznym wykorzystano przedstawione w powyższej tabeli odsetki stanowiące prawdopodobieństwo znalezienia się w stanie *Częste epizody świszczącego oddechu*. Z kolei prawdopodobieństwo znalezienia się w stanie *Brak częstych epizodów świszczącego oddechu* wyznaczono jako prawdopodobieństwo zdarzenia przeciwnego (wartość dopełniająca 1). Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Prawdopodobieństwo znalezienia się pacjenta w stanach modelu

Stan w modelu	Interwencja	
	eHF + synbiotyku	eHF
Częste epizody świszczącego oddechu	0,1389	0,3421
Brak częstych epizodów świszczącego oddechu	0,8611	0,6579

1.3.2. Dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów

W celu obliczenia kosztów porównywanych w analizie terapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ i świadczeniobiorców). W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt ocenianej interwencji (Bebilon Pepti Syneo);
- koszt komparatora (eHF);
- koszty leczenia doraźnego z udziałem wziewnych krótkodziałających β 2-mimetyków (SABA) związanego z występowaniem częstych epizodów świszczącego oddechu;
- koszty leczenia próbnego częstych epizodów świszczącego oddechu z udziałem wziewnych glikokortykosteroidów (GKS);
- koszty dodatkowej opieki specjalistycznej związanej z wystąpieniem częstych epizodów świszczącego oddechu.

Należy podkreślić, iż w niniejszej analizie rozważono wyłącznie koszty różniące porównywane technologie medyczne. A zatem nie uwzględniono kosztów wizyt monitorujących związanych z chorobą podstawową (odbywanych w poradni pediatrycznej/alergologicznej), gdyż koszty te można uznać za nieróżniące porównywane strategie.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oszacowania kosztów przyjęte w modelu.

1.3.2.1. Koszt środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti Syneo

W poniższej tabeli przedstawiono składowe wyznaczenia kosztu środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo. Szczegółowe obliczenia znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym. Ze względu na kategorię wnioskowanej technologii medycznej (środek spożywczy) kwalifikacji do odpowiedniej odpłatności dokonano w oparciu o koszt miesięcznej terapii. Z uwagi na fakt, iż wnioskowana formuła zawierająca synbiotyku w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny w rozważanej populacji niemowląt i dzieci [8], produkty Bebilon

Pepti 1 i 2 Syneo utworzą nową, odrębną grupę limitową (spełnione są kryteria, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt. 3 Ustawy [2], szczegółowe informacje – patrz analiza wpływu na budżet [12]).

Tabela 4. Wyznaczenie ceny detalicznej i kwoty refundacji środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 1 Syneo

Element informacji o ŚSSPM /składowa wyznaczenia kosztu	Opis składowej
Nazwa, postać i dawka środka spożywczego	Bebilon Pepti 1 Syneo, proszek
Zawartość opakowania	400 g
EAN	5900852033957
Liczba DD/ opakowanie jednostkowe	■
Średnie miesięczne zużycie (w liczbie opakowań)*	■
Cena zbytu netto	■
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług 8%)	■
Cena hurtowa (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%)	■
Czy stanowi podstawę limitu?	■
Cena detaliczna (cena hurtowa powiększona o marżę detaliczną)	■
Wysokość limitu finansowania	■
Czy jest stosowany dłużej niż 30 dni?	Tak
Odniesienie do płacy minimalnej (5% minimalnego wynagrodzenia za pracę**)	105,00 PLN
Poziom odpłatności	■
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	■
Kwota refundacji NFZ	■

*kalkulacja własna na podstawie średniego dawkowania (patrz analiza wpływu na budżet [12])

**uwzględniono minimalne wynagrodzenie za pracę na 2018 rok [6]

Tabela 5. Wyznaczenie ceny detalicznej i kwoty refundacji środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 2 Syneo

Element informacji o ŚSSPM /składowa wyznaczenia kosztu	Opis składowej
Nazwa, postać i dawka środka spożywczego	Bebilon Pepti 2 Syneo, proszek
Zawartość opakowania	400 g
EAN	5900852033971
Liczba DD/ opakowanie jednostkowe	■
Średnie miesięczne zużycie (w liczbie opakowań)*	■
Cena zbytu netto	■
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług 8%)	■
Cena hurtowa (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%)	■
Czy stanowi podstawę limitu?	■
Cena detaliczna (cena hurtowa powiększona o marżę detaliczną)	■
Wysokość limitu finansowania	■

Element informacji o ŚSSPM /składowa wyznaczenia kosztu	Opis składowej
Czy jest stosowany dłużej niż 30 dni?	Tak
Odniesienie do płacy minimalnej (5% minimalnego wynagrodzenia za pracę**)	105,00 PLN
Poziom odpłatności	■
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	■
Kwota refundacji NFZ	■

*kalkulacja własna na podstawie średniego dawkowania (patrz analiza wpływu na budżet [12])

**uwzględniono minimalne wynagrodzenie za pracę na 2018 rok [6]

Zgodnie z danymi zawartymi w badaniu SYNBAD [9, 10, 11] średnie spożycie formuły zawierającej synbiotyki wyniosło 778 ml/dzień. Biorąc pod uwagę, iż wnioskowana technologia występuje w dwóch odślonach, dostosowanych do wieku niemowlęcia/dziecka (Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo) a populację objętą ww. próbą kliniczną stanowiły niemowlęta w średnim wieku 4,9 m. ż. w niniejszej analizie przyjęto, że rozważana populacja będzie przyjmować obie odślonę produktu. Dokonano zatem kalkulacji średniego kosztu dziennego zużycia interwencji ważonego uśrednionymi udziałami produktów Bebilon Pepti 1 Syneo i Bebilon Pepti 2 Syneo w całkowitej prognozowanej sprzedaży tych produktów (zgodnie z danymi przedstawionymi w analizie wpływu na budżet [12]). Szczegółowe obliczenia zamieszczono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do wniosku refundacyjnego.

Tabela 6. Koszty stosowania interwencji ocenianej

Element informacji o ŚSSPM /składowa wyznaczenia kosztu	Bebilon Pepti 1 Syneo	Bebilon Pepti 2 Syneo
Uśrednione udziały w całkowitej prognozowanej sprzedaży Bebilon Pepti Syneo [%]	■	■
Koszt/opakowanie [PLN]	Perspektywa NFZ	■
	Perspektywa wspólna	■
Zawartość opakowania [ml gotowego produktu]*	2 898,55	2 777,78
Koszt/ml gotowego produktu [PLN]	Perspektywa NFZ	■
	Perspektywa wspólna	■
Średnie dzienne zużycie interwencji [ml]	778	
Koszt produktu/dzienne zużycie [PLN]	Perspektywa NFZ	■
	Perspektywa wspólna	■
Średni ważony koszt / dzienne zużycie interwencji [PLN]	Perspektywa NFZ	■
	Perspektywa wspólna	■

*wyznaczono w oparciu o informację na temat dawkowania zawartą na opakowaniu (100 ml gotowego produktu wymaga użycia 3 miarek proszku) oraz wielkość miarki [13, 14]

1.3.2.2. Koszt komparatora

Aktualne postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci z populacji docelowej obejmuje stosowanie hydrolizatów białek mleka o znacznym stopniu hydrolizy (eHF) nie zawierających synbiotyku.

W niniejszej analizie rozważono zatem refundowane eHF z grupy limitowej „217.8, Diety eliminacyjne mlekozastępcze - hydrolizaty białek mleka”, tj. produkty: Bebilon pepti 1 DHA, Bebilon pepti 2 DHA oraz Nutramigen 1 LGG, Nutramigen 2 LGG i Nutramigen 3 LGG.

Zużycie komparatora w niniejszej analizie przyjęto za zgodne ze średnim zużyciem formuły pozbawionej synbiotyku w badaniu SYNBAD [9, 10, 11] wynoszącym 760 ml/dzień. Analogicznie jak w przypadku interwencji

ocenianej, w celu wyznaczenia dziennego kosztu komparatora posłużono się uśrednionymi udziałami poszczególnych eHF w całkowitej prognozowanej sprzedaży produktów z grupy limitowej 217.8 (zgodnie z danymi przedstawionymi w analizie wpływu na budżet [12]). Szczegółowe obliczenia zamieszczono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do wniosku refundacyjnego. Źródłem danych kosztowych omawianych produktów było aktualne obwieszczenia MZ [4].

Tabela 7. Koszty stosowania komparatora

Element informacji o ŚSSPM /składowa wyznaczenia kosztu		Bebilon pepti 1 DHA	Bebilon pepti 2 DHA	Nutramigen 1 LGG	Nutramigen 2 LGG	Nutramigen 3 LGG
Uśrednione udziały w całkowitej prognozowanej sprzedaży produktów z grupy 217.8 [%]		11,04%	31,14%	7,42%	24,95%	25,45%
Koszt/opakowanie [PLN]	Perspektywa NFZ	15,18	23,67	15,71	30,94	33,70
	Perspektywa wspólna	31,73	34,61	44,89	48,79	48,14
Zawartość opakowania [ml gotowego produktu]*		3 333,33	3 125,00	2 962,96	2 721,09	2 962,96
Koszt/ml gotowego produktu [PLN]	Perspektywa NFZ	0,005	0,008	0,005	0,011	0,011
	Perspektywa wspólna	0,010	0,011	0,015	0,018	0,016
Średnie dzienne zużycie komparatora [ml]		760				
Koszt produktu/dzienne zużycie [PLN]	Perspektywa NFZ	3,46	5,76	4,03	8,64	8,64
	Perspektywa wspólna	7,23	8,42	11,51	13,63	12,35
Średni ważony koszt / dzienne zużycie komparatora [PLN]	Perspektywa NFZ	6,83				
	Perspektywa wspólna	10,82				

*wyznaczono w oparciu o informację na temat dawkowania zawartą na opakowaniu (100 ml gotowego produktu wymaga użycia 3 miarek proszku) oraz wielkość miarki [15, 16, 17, 18, 19]

1.3.2.3. Koszty leczenia doraźnego z udziałem SABAw

Zgodnie z Wytycznymi GINA 2017 [23] epizody świszczącego oddechu u małych dzieci (≤ 5 r.ż.) powinny być początkowo leczone przy udziale wziewnych krótkodziałających β_2 -mimetyków (SABAw), niezależnie od tego, czy diagnoza astmy została postawiona czy też nie. W związku z powyższym w niniejszej analizie uwzględniono koszty refundowanych wziewnych krótkodziałających β_2 -mimetyków, które mogą być stosowane u małych dzieci i niemowląt (zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystykach refundowanych produktów leczniczych z tej grupy dostępnych na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [24]) oraz koszty sprzętu niezbędnego do ich podaży (zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL wybranych produktów [24]). Dawkowanie wybranych SABAw zawierających salbutamol (Aspulmo aerozol wziewny, Sabumalin aerozol inhalacyjny, Ventolin aerozol wziewny) przyjęto za równe 100 μg (1 inhalacja zgodnie z ChPL [24], w przypadku braku poprawy możliwe jest zastosowanie maksymalnie 4 inhalacji). Biorąc pod uwagę ww. dawkowanie, doraźny charakter omawianego leczenia oraz fakt, iż opakowania jednostkowe ww. produktów zawierają 200 dawek przyjęto, iż w rozważanym horyzoncie 1 pacjent zużyje 1 opakowanie.

Posługując się danymi na temat cen detalicznych wybranych produktów zaczerpniętymi z Obwieszczenia MZ [4] oraz danymi DGL na temat wielkości i wartości ich refundacji w okresie I-IX 2017 r. [27] wyznaczono średni ważony koszt opakowania wziewnego krótkodziałającego β_2 -mimetyku z perspektywy wspólnej i NFZ. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do wniosku refundacyjnego.

Tabela 8. Koszty leków stosowanych w doraźnym leczeniu częstych epizodów świszczącego oddechu

Produkt (nazwa, postać, dawka, zawartość opakowania)	Kwota refundacji/opakowanie [PLN] *	Cena detaliczna/opakowanie [PLN]	Udział w rynku w okresie I – IX 2017 *	Średni ważony udziałami w rynku koszt/opakowanie [PLN]	
				Persp. NFZ	Persp. wspólna
Aspulmo, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg, 1 poj. a 200 dawek	9,37	12,46	9,49%		
Sabumalin, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 µg/dawkę, 1 poj. po 8,5 g (200 daw.)	9,38	12,46	4,04%	9,68	12,50
Ventolin, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj. po 200 daw.	9,73	12,51	86,47%		

*wyznaczono w oparciu o dane DGL [27]

Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych Aspulmo, Sabumalin i Ventolin [24] niemowlęta i dzieci powinny przyjmować ww. leki wziewnie z zastosowaniem komór inhalacyjnych konkretnych typów. Koszty takich urządzeń nie podlegają refundacji, a zatem ponoszone są wyłącznie przez pacjentów. W celu wyznaczenia średniego kosztu komory inhalacyjnej niezbędnej w doraźnym leczeniu częstych epizodów świszczącego oddechu posłużono się danymi na temat kosztów komór inhalacyjnych Babyhaler, Vortex i Aerochamber (zalecanych w ChPL produktów leczniczych Aspulmo, Sabumalin i Ventolin [24]) zaczerpniętych ze stron internetowych sklepów medycznych [25, 26] oraz udziałami w rynku skalkulowanymi w oparciu o dane DGL na temat wielkości refundacji produktów leczniczych Aspulmo, Sabumalin i Ventolin w okresie I – IX 2017 [27]. Przyjęto, iż w analizowanym horyzoncie koszt komory inhalacyjnej ponoszony jest jednorazowo. Wyniki kalkulacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Koszty komór inhalacyjnych stosowanych w doraźnym leczeniu częstych epizodów świszczącego oddechu

Produkt leczniczy wymagający podania przy pomocy urządzenia	Urządzenie wymagane do podania (zgodnie z danymi w ChPL)	Koszt/ urządzenie [PLN]		Udział produktu leczniczego w rynku w okresie I – IX 2017 *	Średni ważony udziałami w rynku koszt/urządzenie [PLN]	
		Persp. NFZ	Persp. wspólna		Persp. NFZ	Persp. wspólna
Aspulmo, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg, 1 poj. a 200 dawek	Komora inhalacyjna Babyhaler	0,00	69,85	9,49%		
Sabumalin, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 µg/dawkę, 1 poj. po 8,5 g (200 daw.)	Komora inhalacyjna Vortex lub Aerochamber	0,00	124,50**	4,04%	0,00	72,06
Ventolin, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj. po 200 daw.	Komora inhalacyjna Babyhaler	0,00	69,85	86,47%		

*wyznaczono w oparciu o dane DGL [27]

**wyznaczono jako średni koszt 2 urządzeń $(=(139,00+110,00)/2)$ [25]

W poniższej tabeli przedstawiono całkowity koszt leczenia doraźnego częstych epizodów świszczącego oddechu w horyzoncie analizy uwzględniający koszty SABAw oraz komory inhalacyjnej służącej do podaży leku.

Tabela 10. Sumaryczne koszty doraźnego leczenia częstych epizodów świszczącego oddechu

Kategoria kosztu	Koszt/ pacjent [PLN]		Całkowity koszt leczenia/pacjent [PLN]	
	Persp. NFZ	Persp. wspólna	Persp. NFZ	Persp. wspólna
SABAw	9,68	12,50	9,68	84,56
Komora inhalacyjna do podaży SABAw	0,00	72,06		

1.3.2.4. Koszty leczenia próbnego z udziałem GKS_w

Z uwagi na fakt, iż u dzieci w wieku ≤ 5 lat z częstymi epizodami świszczącego oddechu nie jest możliwe postawienie diagnozy astmy poprzez wykonanie standardowego badania czynnościowego jakim jest spirometria (wykonywana zwykle u dzieci powyżej 6 r.ż. ze względu na konieczność współpracy ze strony chorego [28]), zgodnie z Wytycznymi GINA 2017 [23] przeprowadza się trwające co najmniej 2-3 miesiące leczenie próbne z udziałem wziewnych glikokortykosteroidów (GKS_w) w niskich dawkach (przy równoczesnym leczeniu doraźnym z udziałem SABAw). Odpowiedź powinna być oceniana na podstawie kontroli objawów (dziennych i nocnych) oraz częstości epizodów świszczącego oddechu i zaostrzeń. Znaczna poprawa kliniczna podczas takiego leczenia oraz pogorszenie po jego zaprzestaniu wskazuje na diagnozę astmy [23]. Biorąc powyższe pod uwagę w niniejszej analizie uwzględniono koszty 2,5-miesięcznego leczenia próbnego z udziałem GKS_w (w analizie wrażliwości przetestowano 2-miesięczny oraz 3-miesięczny czas leczenia próbnego z udziałem GKS_w). Przyjęto przy tym koszty refundowanych wziewnych glikokortykosteroidów (GKS_w), które mogą być stosowane u małych dzieci i niemowląt tj. produktów w postaci zawiesiny do nebulizacji zawierających budesonid oraz produktu w postaci aerozolu inhalacyjnego zawierającego flutykazon (zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystykach refundowanych GKS_w dostępnych na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [24]) a także koszty sprzętu niezbędnego do ich podaży (zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL wybranych produktów [24]). Biorąc pod uwagę zalecane dzienne dawkowanie (zgodnie z Wytycznymi GINA 2017 [23]: budesonid w postaciach do nebulizacji – 500 µg, flutykazonu propiionian - 100 µg) dokonano wyboru produktów pozwalających na uzyskanie odpowiednich dawek GKS_w.

Posługując się danymi na temat cen detalicznych wybranych produktów zaczerpniętymi z Obwieszczenia MZ [4] oraz danymi DGL na temat wielkości i wartości ich refundacji w okresie I-IX 2017 r. [27] wyznaczono średni ważony koszt dziennej dawki wziewnego glikokortykosteroidu z perspektywy wspólnej i NFZ. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do wniosku refundacyjnego.

Tabela 11. Koszty GKS_w stosowanych w leczeniu próbnym

Produkt (nazwa, postać, dawka, zawartość opakowania)#	Kwota refundacji/ dzienna dawka [PLN] *	Cena detaliczna/ dzienna dawka [PLN]	Udział w rynku w okresie I – IX 2017 *	Średni ważony udziałami w rynku koszt/dzienna dawka [PLN]	
				Persp. NFZ	Persp. wspólna
Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml, 20 amp. po 2 ml	6,19	6,56	0,16%		
Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml, 20 amp. po 2 ml	2,72	2,88	1,82%	2,51	2,89
Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml, 20 poj. 2 ml	6,12	6,44	0,05%		

Produkt (nazwa, postać, dawka, zawartość opakowania)#	Kwota refundacji/dzienna dawka [PLN] *	Cena detaliczna/dzienna dawka [PLN]	Udział w rynku w okresie I – IX 2017 *	Średni ważony udziałami w rynku koszt/dzienna dawka [PLN]	
				Persp. NFZ	Persp. wspólna
Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml, 20 poj. 2 ml	2,69	2,85	0,69%		
Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml, 20 poj. 2 ml	1,80	2,02	0,48%		
Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/2 ml, 20 szt.	6,19	6,51	4,39%		
Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml, 20 amp. po 2 ml	2,72	2,88	50,03%		
Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml, 20 poj. po 2 ml	6,19	7,74	2,70%		
Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml, 20 poj. po 2 ml	2,72	3,48	22,07%		
Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 50 µg, 120 daw.	0,15	0,53	17,62%		

*wyznaczono w oparciu o dane DGL [27]

zaprezentowano wyłącznie produkty o niezerowych udziałach w rynku

Zgodnie z Charakterystykami rozważanych Produktów Leczniczych z grupy GKSw [24] niemowlęta i dzieci powinny przyjmować ww. leki wziewnie z zastosowaniem konkretnych zestawów do nebulizacji, zestawów do nebulizacji o określonych parametrach bądź komory inhalacyjnej. Koszty takich urządzeń nie podlegają refundacji, a zatem ponoszone są wyłącznie przez pacjentów. W celu wyznaczenia średniego kosztu urządzenia niezbędnego do podaży GKSw w ramach leczenia próbnego poczyniono następujące założenia:

- w odniesieniu do produktów, w których ChPL wskazano na zestaw do nebulizacji konkretnej firmy przyjęto koszt takiego zestawu (dotyczy produktów: Benodil);
- w odniesieniu do produktów, w których ChPL przedstawiono parametry, jakie powinien spełniać zestaw do nebulizacji przyjęto koszt spełniającego te parametry inhalatora Philips Respironics InnoSpire Essence zajmującego 1 miejsce w rankingu nabulizatorów 2017 r [29] (dotyczy produktów Budixon Neb, Nebbud, Pulmicort);
- w odniesieniu do produktu Flixotide (aerozol inhalacyjny, zawiesina, 50 µg), w którego ChPL wskazano, iż powinien być podawany za pomocą komory inhalacyjnej dla dzieci z maseczką twarząwą np. Babyhaler przyjęto konserwatywnie zerowy koszt zakładając, iż pacjenci stosujący SABAw są w posiadaniu takiego urządzenia.

Koszty ww. urządzeń do podaży GKSw zaczerpnięto ze stron internetowych sklepów medycznych/rehabilitacyjnych [30, 31] a zważono je udziałami w rynku skalkulowanymi w oparciu o dane DGL na temat wielkości refundacji uwzględnionych produktów leczniczych z grupy GKSw w okresie I – IX 2017 [27]. Przyjęto, iż w analizowanym horyzoncie koszt urządzenia do podaży GKSw ponoszony jest jednorazowo. Wyniki kalkulacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Koszty urządzeń stosowanych do podaży GKS w leczeniu próbnym

Produkt leczniczy wymagający podania przy pomocy urządzenia	Urządzenie wymagane do podania (zgodnie z danymi w ChPL)	Koszt/urządzenie [PLN]		Udział produktu leczniczego w rynku w okresie I – IX 2017 *	Średni ważony udziałami w rynku koszt/urządzenie [PLN]	
		Persp. NFZ	Persp. wspólna		Persp. NFZ	Persp. wspólna
Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml, 20 amp. po 2 ml	inhalator PARI Junior Boy SX z nebulizatorem PARI LC SPRINT	0,00	931,50	0,16%		
Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml, 20 amp. po 2 ml	JUNIOR oraz maską i ustnikiem kątowym Baby			1,82%		
Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml, 20 poj. 2 ml				0,05%		
Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml, 20 poj. 2 ml				0,69%		
Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml, 20 poj. 2 ml				0,48%		
Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/2 ml, 20 szt.	Inhalator Philips Respironics InnoSpire Essence	0,00	140,49	4,39%	0,00	131,41
Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml, 20 amp. po 2 ml				50,03%		
Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml, 20 poj. po 2 ml				2,70%		
Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml, 20 poj. po 2 ml				22,07%		
Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 50 µg, 120 daw.	Komora inhalacyjna dla dzieci z maseczką twarżową np. Babyhaler	0,00	0,00 [^]	17,62%		

[^]przyjęto zerowy koszt zakładając, iż pacjent stosujący SABAw jest w posiadaniu komory inhalacyjnej

Poniższa tabela zestawia całkowite koszty leczenia próbnego z udziałem GKS w obejmujące koszty leków oraz koszty urządzenia do ich podaży. Przyjęto, iż podczas 2,5-miesięcznego leczenia próbnego pacjent potrzebuje 1 urządzenia do podaży GKS w.

Tabela 13. Sumaryczne koszty leczenia próbnego częstych epizodów świszczącego oddechu z udziałem GKSw

Kategoria kosztu	Koszt jednostkowy [PLN]		Zużycie/pacjent	Całkowity koszt leczenia/pacjent [PLN]	
	Persp. NFZ	Persp. wspólna		Persp. NFZ	Persp. wspólna
GKSw	2,51	2,89	76,04 [^]		
Inhalator/ Komora inhalacyjna do podaży GKSw	0,00	131,41	1,00	191,11	351,13

[^] Średni czas leczenia próbnego wyrażony liczbą dni $(= ((2+3)/2) * 365/12)$ – zgodnie z Wytycznymi GINA 2017 [23]

1.3.2.5. Koszty dodatkowej opieki specjalistycznej

W niniejszej analizie uwzględniono również koszty dodatkowej opieki specjalistycznej związanej z wystąpieniem częstych epizodów świszczącego oddechu. Przyjęto, iż w związku z koniecznością rozpoczęcia leczenia takich epizodów (przy udziale SABAw oraz GKSw) oraz oceny skuteczności wdrożonego leczenia pacjent odbywa 2 porady specjalistyczne 1-go typu w horyzoncie analizy.

Wyceny kosztu jednostkowego takiego świadczenia dokonano w oparciu o załącznik nr 4 do Zarządzenia Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. [32].

Tabela 14. Koszty dodatkowej opieki specjalistycznej związanej z wystąpieniem częstych epizodów świszczącego oddechu

Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Zakres świadczeń	Wartość punktowa	Średnia cena produktu	Koszt jednostkowy [PLN]	Liczba świadczeń / pacjent	Całkowity koszt leczenia/pacjent [PLN]	
						Persp. NFZ	Persp. wspólna
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	świadczenia w zakresie alergologii dla dzieci	33,00	1	33,00	2	66,00	66,00

1.3.3. Compliance

W związku z rozważanym problemem (zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergię pokarmowe i biegunki przewlekłe u niemowląt i dzieci) w analizie przyjęto *compliance* na poziomie 100%, tj. założono, iż rodzice dbając o dobro dziecka przestrzegają w pełni zaleceń dotyczących postępowania dietetycznego.

1.3.4. Użyteczności

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie użyteczności stanów zdrowia w populacji docelowej w bazie medycznej *Medline* przez *PubMed*. Założono, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, zaś 0 - zgon.

Strategie wyszukiwania w bazie informacji medycznej przeprowadzono w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych *MeSH* (*Medical Subject Headings*). Szczegóły kwerend oraz opis selekcji badań przedstawiono w rozdziale 2.2.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje w innych językach niż polski, angielski, niemiecki i francuski. W procesie selekcji odnalezionych publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów kierowano się następującymi kryteriami wykluczenia badań:

- nieadekwatna populacja,

- brak użyteczności / oceny jakości życia pacjentów,
- wartości użyteczności / ocena jakości życia pacjentów występujące w danej publikacji nie odpowiadają stanom wykorzystanym w bieżącej analizie.

W procesie selekcji próbowano odnaleźć zestaw użyteczności otrzymanych tą samą metodą, jak najlepiej dopasowany do stanów zdrowia wyróżnionych w modelu oraz wartości wyznaczone najbardziej pożądaną metodą EQ-5D (rekomendowaną przez NICE). Jednak z uwagi na charakterystykę populacji docelowej (niemowlęta i małe dzieci) analiza wymagała indywidualnego podejścia podyktowanego dostępnością opublikowanych danych. Uwzględniano zatem prace, w których oceniano jakość życia małych pacjentów przy zastosowaniu kwestionariuszy wykorzystujących skalę 0-1/0-100 bądź których wyniki transformowano do tych skal.

Problem pomiaru użyteczności u dzieci (brak standardu i zalecanej metody) został poruszony w najnowszych Wytycznych HTA [1]. Zastosowane w niniejszej analizie podejście jest zgodne z opinią Agencji AOTMiT [1], gdyż wartości użyteczności wybrano kierując się dostępnością danych i uwarunkowaniami rozważanego problemu.

W pierwszym etapie w bazie medycznej *Medline* przez *PubMed* poszukiwano publikacji oceniających użyteczność u niemowląt i dzieci (rozważono wiek przedszkolny (do 5 r.ż.) jako najbardziej odpowiadający wiekowi dzieci z populacji docelowej) z alergią pokarmową (oraz jej najczęstszą formą – alergią na białka mleka krowiego) dotyczącą rozważanych w modelu stanów. W wyniku tak przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono odpowiadających stanom modelu danych na temat jakości życia niemowląt i dzieci w wieku przedszkolnym. W związku z powyższym przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie w bazie medycznej *Medline* przez *PubMed*, w ramach którego skupiono się na jakości życia niemowląt i dzieci w wieku przedszkolnym doświadczających epizodów świszczącego oddechu.

Poniżej przedstawiono wyniki wyszukiwania oraz charakterystykę publikacji spełniającej kryteria przeglądu.

Tabela 15. Publikacja dotycząca użyteczności włączona do przeglądu

Publikacja	Cel	Populacja	Metoda pomiaru	Wyniki	Powód włączenia	
Oostenbrink 2006 [33]	Ocena wpływu świszczącego oddechu na jakość życia dzieci w wieku przedszkolnym	Dzieci w wieku 6 miesięcy- 5 lat (średni wiek 34 miesiące, SD 16,4 mies.) korzystające z poradni pediatrycznej lub oddziału ratunkowego z nawracającymi dolegliwościami ze strony dolnych dróg oddechowych w ciągu co najmniej 3 miesięcy w ostatnim roku	Infant/Toddler Quality of Life Questionnaire (ITQOL) uzupełniony przez 138 rodziców dzieci ze świszczącym oddechem	Populacja ze świszczącym oddechem o stopniu łagodnym: Funkcjonowanie fizyczne: 86,0 Wzrost i rozwój: 83,1 Ból fizyczny: 87,5 Temperament i nastroje: 76,4 Ogólne zachowanie:74,5 Radzenie sobie: 74,3 Ogólne postrzeganie zdrowia: 65,9 Wpływ na rodziców: emocje: 88,9 Wpływ na rodziców: czas: 88,9 Spójność rodziny: 70,1 Zmiana zdrowia:74,4	Populacja ze świszczącym oddechem o stopniu ciężkim: Funkcjonowanie fizyczne: 85,9 Wzrost i rozwój: 82,4 Ból fizyczny: 74,2 Temperament i nastroje: 70,0 Ogólne zachowanie:73,2 Radzenie sobie: 71,3 Ogólne postrzeganie zdrowia: 51,6 Wpływ na rodziców: emocje: 85,5 Wpływ na rodziców: czas: 85,8 Spójność rodziny: 74,2 Zmiana zdrowia:68,6	Znaczna próba, zgodność z populacją docelową (odpowiedni wiek, pokrywające się definicje stanów chorobowych z definicjami stanów w modelu)

Autorzy włączonej do niniejszej analizy publikacji *Oostenbrink 2006* [33] w celu oceny jakości życia populacji dzieci doświadczających świszczącego oddechu posłużyli się kwestionariuszem *Infant/Toddler Quality of Life Questionnaire* (ITQOL). Powyższy kwestionariusz składał się z 97 pytań podzielonych na 9 skal (3-18 pytań) i 2 odrębne, pojedyncze pytania. Kierując się standardową procedurą ITQOL, podsumowano wyniki dla poszczególnych skal a następnie transformowano je na skalę od 0 (najgorszy możliwy wynik) do 100 (najlepszy możliwy wynik). Z uwagi na fakt, iż świszczący oddech o stopniu łagodnym (ang. *mild wheezing*) zdefiniowano jako 1-3 epizodów świszczącego oddechu w ciągu 12 miesięcy, wyniki uzyskane w subpopulacji „*mild wheezing*” przyłożono w niniejszej analizie do stanu *brak częstych epizodów świszczącego oddechu*. Natomiast biorąc pod uwagę zastosowaną w badaniu *Oostenbrink 2006* [33] definicję świszczącego oddechu o stopniu ciężkim (ang. *severe wheezing*) (co najmniej 4 epizody świszczącego oddechu w ciągu 12 miesięcy), wyniki uzyskane w subpopulacji „*severe wheezing*” odniesiono w niniejszej analizie do jakości życia pacjenta w stanie *częste epizody świszczącego oddechu*.

Należy nadmienić, iż jakość życia populacji doświadczającej świszczącego oddechu rozważanej w publikacji *Oostenbrink 2006* [33] została również przedstawiona w publikacji *Spujibroek 2011* [34], jednak nie została ona włączona do niniejszego przeglądu z uwagi na fakt, iż nie prezentowano w niej jakości życia w zależności od stopnia nasilenia świszczącego oddechu.

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione w niniejszej analizie użyteczności oszacowane w oparciu o wyniki badania *Oostenbrink 2006* [33]. Szczegółowe obliczenia zamieszczono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do wniosku refundacyjnego.

Tabela 16. Uwzględnione w modelu wartości użyteczności

Stan	Źródło	Wartość użyteczności przyjęta w analizie podstawowej	Wartość użyteczności przyjęta w analizie wrażliwości	
			Minimum	Maksimum
Brak częstych epizodów świszczącego oddechu	<i>Oostenbrink 2006</i> [33]	0,79	0,63	0,94
Częste epizody świszczącego oddechu	<i>Oostenbrink 2006</i> [33]	0,75	0,58	0,91

1.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [2] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W Obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013-2015 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 44 838 PLN [5].

W związku z powyższym wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego o jakość) obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 134 514 PLN/QALYG (3 x 44 838 PLN).

1.5. Zestawienie parametrów modelu

W poniższej tabeli zestawiono parametry wykorzystane w modelu (w przypadku dużej ilości danych wskazano odwołanie do konkretnego miejsca w dokumencie).

Tabela 17. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Komentarz
<i>Parametry kosztowe</i>		
Cena zbytu netto środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 1 Syneo [PLN]	■	dane od Wnioskodawcy
Cena zbytu netto środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 2 Syneo [PLN]	■	dane od Wnioskodawcy
Koszt dziennego zużycia interwencji [PLN]	perspektywa NFZ: ■ perspektywa wspólna: ■	Koszt wyznaczony w oparciu o koszty poszczególnych produktów (patrz rozdziały 1.3.2.1 i 1.3.2.2), ich udziały w rynku oraz dzienne zużycie (patrz poniżej).
Koszt dziennego zużycia komparatora [PLN]	perspektywa NFZ: 6,83 perspektywa wspólna: 10,82	Parametr uwzględniający koszt leków oraz komory inhalacyjnej do ich podaży (szczegóły – patrz rozdział 1.3.2.3)
Koszt leczenia doraźnego z udziałem SABA w [PLN]	perspektywa NFZ: 9,68 perspektywa wspólna: 84,56	Parametr uwzględniający koszt leków oraz urządzenia do ich podaży (szczegóły – patrz rozdział 1.3.2.4)
Koszt leczenia próbnego z udziałem GKSw [PLN]	perspektywa NFZ: 191,11 perspektywa wspólna: 351,13	Szczegółowe kalkulacje – patrz rozdział 1.3.2.5.
Koszt dodatkowej opieki specjalistycznej [PLN]	perspektywa NFZ: 66,00 perspektywa wspólna: 66,00	
<i>Użyteczności stanów zdrowia</i>		
Użyteczność w stanie: <i>brak częstych epizodów świzzczącego oddechu</i>	0,79	W oparciu o wyniki badania <i>Oostenbrink 2006</i> [33]. Szczegółowy opis – rozdział 1.3.4
Użyteczność w stanie: <i>częste epizody świzzczącego oddechu</i>	0,75	
<i>Parametry kliniczne</i>		
Prawdopodobieństwo znalezienia się w stanie: <i>częste epizody świzzczącego oddechu</i> – ramię interwencji	0,1389	
Prawdopodobieństwo znalezienia się w stanie: <i>brak częstych epizodów świzzczącego oddechu</i> – ramię interwencji	0,8611	W oparciu o wyniki badania <i>SYNBAD</i> [9,10,11]. Szczegóły – patrz rozdział 1.3.1.
Prawdopodobieństwo znalezienia się w stanie: <i>częste epizody świzzczącego oddechu</i> – ramię komparatora	0,3421	
Prawdopodobieństwo znalezienia się w stanie: <i>brak częstych epizodów świzzczącego oddechu</i> – ramię komparatora	0,6579	

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Komentarz
<i>Pozostałe parametry</i>		
Czas stosowania interwencji/komparatora	12 tygodni (=84 dni)	Czas stosowania interwencji/komparatora zgodny z czasem ich stosowania w badaniu SYNBAD [9,10,11].
Dzienne zużycie interwencji [ml]	778	Dzienne zużycie interwencji/komparatora zgodne ze średnim dziennym zużyciem z badania SYNBAD [9,10,11].
Dzienne zużycie komparatora [ml]	760	
Czas stosowania GKS w ramach leczenia próbnego częstych epizodów świszczącego oddechu	2,5 miesiąca	Średni czas trwania leczenia próbnego wyznaczony w oparciu o granice przedziału wskazanego w Wytycznych GINA 2017 [12] tj. 2-3 miesiące.
Stopy dyskontowe	Koszty 0% Efekty 0%	Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [3] oraz z Wytycznymi HTA [1].
Współczynnik compliance	100%	Uzasadnienie przedstawiono w rozdziale 1.3.3.
Horyzont czasowy w modelu	1 rok	Zgodny z horyzontem badania SYNBAD [9, 10, 11]. Ekstrapolacja wyników badania na dłuższy okres wiązałaby się z koniecznością przyjęcia dodatkowych założeń i dużą niepewnością wyników
Próg opłacalności kosztowej	134 514 PLN/QALYG	Wartość ustalona urzędowo.

1.6. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższej tabeli zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych diet bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci współczynnika ICUR. Konsekwencje zdrowotne dla porównania eHF+synbiotyk vs eHF przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla rocznego horyzontu czasowego. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu.

Tabela 18. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych

Parametr	Interwencja (Bebilon Pepti Syneo – eHF + synbiotyki)	Komparator (eHF)	Różnica
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ</i>			
Koszt całkowity [PLN]	■	664,96	■
Koszt stosowanej formuły [PLN]	■	573,69	■
Koszt leczenia doraźnego z udziałem SABAW [PLN]	1,34	3,31	-1,97
Koszt leczenia próbnego z udziałem GKSw [PLN]	26,54	65,38	-38,84
Koszt dodatkowej opieki specjalistycznej [PLN]	9,17	22,58	-13,41
<i>Kategoria kosztu – perspektywa wspólna (NFZ + pacjenci)</i>			
Koszt całkowity [PLN]	■	1 080,23	■
Koszt stosowanej formuły [PLN]	■	908,60	■
Koszt leczenia doraźnego z udziałem SABAW [PLN]	11,74	28,93	-17,18
Koszt leczenia próbnego z udziałem GKSw [PLN]	48,77	120,12	-71,35
Koszt dodatkowej opieki specjalistycznej [PLN]	9,17	22,58	-13,41
<i>Kategoria wyniku zdrowotnego</i>			
Liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY]	0,7887	0,7854	0,0033

1.7. Wyniki analizy użyteczności kosztów

1.7.1. Analiza podstawowa

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenci).

Tabela 19. Wyniki analizy użyteczności kosztów

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna (NFZ+pacjenci)	
	Interwencja (Bebilon Pepti Syneo – eHF + synbiotyki)	Komparator (eHF)	Interwencja (Bebilon Pepti Syneo – eHF + synbiotyki)	Komparator (eHF)
Koszt leczenia [PLN]	■	664,96	■	1 080,23
Koszt inkrementalny [PLN]	■		■	
Efekt [QALY]	0,7887	0,7854	0,7887	0,7854
Efekt inkrementalny [QALYG]	0,0033		0,0033	
Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów ICUR [PLN/QALYG]	16 270		45 506	
Progowa cena zbytu netto Bebilon Pepti 1 Syneo [PLN]	■		■	
Progowa cena zbytu netto Bebilon Pepti 2 Syneo [PLN]	■		■	

Wyniki analizy użyteczności kosztów przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorców) wykazały, iż postępowanie dietetyczne z udziałem hydrolizatu białek mleka krowiego znacznego stopnia wzbogaconego synbiotykiem tj. produktu Bebilon Pepti Syneo jest strategią droższą, lecz przynoszącą równocześnie lepsze efekty zdrowotne (wyrażone w QALY) w porównaniu z zastosowaniem formuły pozbawionej synbiotyku (eHF).

1.7.2. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa

1.7.2.1. Deterministyczna analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów analizy. Szczegóły przyjętych założeń przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Założenia przyjęte w analizie wrażliwości

Parametr analizy wrażliwości	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Minimalne dzienne zużycie interwencji i komparatora	Interwencja: 778 ml	Interwencja: 643 ml (=778-135)	Minimalne zużycie wyznaczone w oparciu o dane z badania SYNBAD [9,10,11] tj. średnie zużycie - SD. Maksymalne zużycie wyznaczone w oparciu o dane z badania SYNBAD [9,10,11] tj. średnie zużycie + SD. Wartości minimalne i maksymalne odzwierciedlają zakres zmienności uzyskany w badaniu włączonym do analizy klinicznej [8].
	Komparator: 760 ml	Komparator: 612 ml (=760-148)	
Maksymalne dzienne zużycie interwencji i komparatora	Interwencja: 778 ml	Interwencja: 913 ml (=778+135)	Ujednolicone dla interwencji i komparatora, średnie dzienne zużycie formuły ważone odsetkami pacjentów w ramieniu interwencji/komparatora w badaniu SYNBAD [9,10,11]. Przyjęcie ujednoliconego zużycia porównywanych interwencji pozwala na porównanie kosztów formuł ml:ml.
	Komparator: 760 ml	Komparator: 908 ml (=760+148)	
Średnie ważone dzienne zużycie interwencji i komparatora	Interwencja: 778 ml	769,2 ml (=778*46/90+ 760*44/90)	
Minimalne wartości użyteczności	Użyteczność w stanie: <i>Brak częstych epizodów świszczącego oddechu:</i> 0,79	Użyteczność w stanie: <i>Brak częstych epizodów świszczącego oddechu:</i> 0,63	Minimalne/maksymalne wartości użyteczności wyznaczone w oparciu o dane na temat jakości życia uzyskane przy zastosowaniu kwestionariusza ITQOL (tj. średnia -/ + SD) w badaniu <i>Oostenbrink 2006</i> [33]. Uwzględnienie wartości minimalnych i maksymalnych odzwierciedla zakres zmienności parametru uzyskany w badaniu jakości życia [33].
	Użyteczność w stanie: <i>Częste epizody świszczącego oddechu:</i> 0,75	Użyteczność w stanie: <i>Częste epizody świszczącego oddechu:</i> 0,58	
Maksymalne wartości użyteczności	Użyteczność w stanie: <i>Brak częstych epizodów świszczącego oddechu:</i> 0,79	Użyteczność w stanie: <i>Brak częstych epizodów świszczącego oddechu:</i> 0,94	
	Użyteczność w stanie: <i>Częste epizody świszczącego oddechu:</i> 0,75	Użyteczność w stanie: <i>Częste epizody świszczącego oddechu:</i> 0,91	
Wydlużenie czasu stosowania interwencji i komparatora o 100%	12 tygodni (=84 dni)	24 tygodnie (=168 dni)	Arbitralnie przyjęte wydłużenie czasu stosowania interwencji/komparatora o 100% względem czasu z badania SYNBAD [9, 10, 11], pozwalające na porównanie wyższych kosztów

Parametr analizy wrażliwości	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
			interwencji i komparatora przy efekcie zdrowotnym z analizy podstawowej. Redukcja czasu stosowania porównywanych formuł nie została rozważona w analizie wrażliwości (parametr niekonserwatywny: krótki czas stosowania przy tym samym efekcie klinicznym).
Minimalny czas stosowania GKS w ramach leczenia próbnego częstych epizodów świszczącego oddechu	2,5 miesiąca (=76,04 dni)	2 miesiące (=60,83 dni)	Uwzględnienie dolnej/górnej granicy przedstawionego w Wytycznych GINA 2017 [12] przedziału czasowego dotyczącego stosowania leczenia próbnego częstych epizodów świszczącego oddechu z udziałem wziewnych glikokortykosteroidów.
Maksymalny czas stosowania GKS w ramach leczenia próbnego częstych epizodów świszczącego oddechu	2,5 miesiąca (=76,04 dni)	3 miesiące (=91,25 dni)	Rozważenie minimalnej i maksymalnej wartości parametru odzwierciedla praktykę kliniczną w tym zakresie.
Hospitalizacja związana z wystąpieniem ciężkiego epizodu świszczącego oddechu	Nie dotyczy	2 137,00 PLN	Przyjęcie założenia, że jeden z epizodów świszczącego oddechu w stanie <i>Częste epizody świszczącego oddechu</i> ma charakter ciężki, wymagający hospitalizacji. Koszt hospitalizacji wyznaczono w oparciu o wycenę punktową grupy JGP: <i>P01 Astma lub trudności w oddychaniu</i> zaczerpniętą z załącznika 1a do Zarządzenia Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ [35]. Szczegółowe obliczenia zamieszczono w arkuszu kalkulacyjnym. Uwzględnienie omawianego parametru odnosi się do praktyki klinicznej, zgodnie z którą ciężkie epizody świszczącego oddechu leczone są w warunkach szpitalnych [23]

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej.

Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości

Wariant analizy	Interwencja (Bebilon Pepti Syneo – eHF+synbiotyki)		Komparator (eHF)		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALYG]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto [PLN]	
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]				Bebilon Pepti 1 Syneo	Bebilon Pepti 2 Syneo
perspektywa NFZ									
Minimalne dzienne zużycie interwencji i komparatora	■	0,7887	553,24	0,7854	■	0,0033	14 290	■	■
Maksymalne dzienne zużycie interwencji i komparatora	■	0,7887	776,68	0,7854	■	0,0033	18 250	■	■
Średnie ważone dzienne zużycie interwencji i komparatora	■	0,7887	671,91	0,7854	■	0,0033	11 799	■	■
Minimalne wartości użyteczności	■	0,6233	664,96	0,6199	■	0,0033	15 933	■	■
Maksymalne wartości użyteczności	■	0,9351	664,96	0,9328	■	0,0023	22 769	■	■
Wydłużenie czasu stosowania interwencji i komparatora o 100%	■	0,7887	1 238,65	0,7854	■	0,0033	49 085	■	■
Minimalny czas stosowania GKSw w ramach leczenia próbnego częstych epizodów świszczącego oddechu	■	0,7887	651,88	0,7854	■	0,0033	18 641	■	■
Maksymalny czas stosowania GKSw w ramach leczenia próbnego częstych epizodów świszczącego oddechu	■	0,7887	678,04	0,7854	■	0,0033	13 900	■	■
Hospitalizacja związana z wystąpieniem ciężkiego epizodu świszczącego oddechu	■	0,7887	1 396,04	0,7854	■	0,0033	Dominacja (-116 257)	■	■
perspektywa wspólna									
Minimalne dzienne zużycie interwencji i komparatora	■	0,7887	903,29	0,7854	■	0,0033	38 093	■	■
Maksymalne dzienne zużycie interwencji i komparatora	■	0,7887	1 257,17	0,7854	■	0,0033	52 919	■	■
Średnie ważone dzienne zużycie interwencji i komparatora	■	0,7887	1 091,23	0,7854	■	0,0033	38 147	■	■
Minimalne wartości użyteczności	■	0,6233	1 080,23	0,6199	■	0,0033	44 564	■	■
Maksymalne wartości użyteczności	■	0,9351	1 080,23	0,9328	■	0,0023	63 681	■	■

Wariant analizy	Interwencja (Bebilon Pepti Syneo – eHF+symbiotyk)		Komparator (eHF)		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALYG]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto [PLN]	
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]				Bebilon Pepti 1 Syneo	Bebilon Pepti 2 Syneo
Wydłużenie czasu stosowania interwencji i komparatora o 100%	■	0,7887	1 988,84	0,7854	■	0,0033	122 125	■	■
Minimalny czas stosowania GKS w ramach leczenia próbnego częstych epizodów świszczącego oddechu	■	0,7887	1 065,20	0,7854	■	0,0033	48 231	■	■
Maksymalny czas stosowania GKS w ramach leczenia próbnego częstych epizodów świszczącego oddechu	■	0,7887	1 095,27	0,7854	■	0,0033	42 781	■	■
Hospitalizacja związana z wystąpieniem ciężkiego epizodu świszczącego oddechu	■	0,7887	1 811,31	0,7854	■	0,0033	Dominacja (-87 021)	■	■

1.7.2.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa.

Z uwagi na prostotę modelu i ograniczoną dostępność danych odpowiednich do zdefiniowania rozkładów dla kluczowych parametrów modelu odstąpiono od przeprowadzania PSA. Wpływ zmiany parametrów na wyniki analizy testowano w ramach prostej analizy wrażliwości.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [3] wykonanie probabilistycznej analizy wrażliwości nie jest wymagane. Zalecenia Wytucznych HTA [1] odnośnie PSA nie obowiązują w niniejszym przypadku, gdyż dotyczą one jedynie lekowych technologii medycznych [1].

1.8. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania hydrolizatu białek mleka krowiego znacznego stopnia wzbogaconego synbiotykiem (*Bifidobacterium breve M-16 V* + scGOS/lcFOS) tj. środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti Syneo.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library,
- Embase.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie udało się zidentyfikować żadnej pracy uwzględniającej ocenę ekonomiczną stosowania hydrolizatu białek mleka krowiego znacznego stopnia wzbogaconego synbiotykiem (*Bifidobacterium breve M-16 V* + scGOS/lcFOS) tj. produktu Bebilon Pepti Syneo. Ze względu na niewielką ilość rekordów dla samego środka spożywczego nie zastosowano limitów dotyczących populacji docelowej, co oznacza, że brak jest analiz ekonomicznych zarówno dla populacji docelowej, jak i populacji szerszej.

Ze względu na brak rekordów nie ma konieczności określania kryteriów włączenia/wykluczenia. Strategie wyszukiwania oraz opis procesu wyszukiwania w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 2.1.

Z powodu nieodnalezienia publikacji w wymienionych powyżej bazach informacji medycznych przeprowadzono niezależne wyszukiwanie w przeglądarce internetowej *Google*, ale również nie odnaleziono żadnej pracy.

1.9. Ograniczenia i dyskusja

1.9.1. Ograniczenia analizy

W celu zapewnienia wysokiej jakości analizy i wiarygodności jej wyników modelowanie przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi HTA [1]. Niemniej jednak ww. Wytyczne dotyczą lekowych technologii medycznych, a zatem nie zawsze znajdowały zastosowanie w tworzeniu analizy dla wnioskowanej interwencji (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego).

Potencjalnym ograniczeniem niniejszej analizy jest przyjęty horyzont (1 rok), który jest zgodny z horyzontem badania klinicznego SYNBAD [9, 10, 11]. Takie podejście podyktowane było dużą niepewnością, z jaką wiązałyby się ekstrapolacja wyników włączonego do analizy klinicznej [8] badania SYNBAD oraz brakiem danych w zakresie skuteczności wnioskowanej technologii w dłuższym horyzoncie czasowym. Należy jednak podkreślić, iż ze względu na specyfikę środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego i cech różniących tę grupę od klasycznych technologii lekowych, liczba badań (w szczególności cechujących się wysoką jakością i długim czasem obserwacji) jest ograniczona. Zatem wszelkie dostępne doniesienia naukowe traktuje się jako kluczowe zarówno w kontekście oceny efektywności klinicznej, ekonomicznej jak i całego procesu decyzyjnego, którego celem jest umożliwienie dostępu populacji pacjentów do szerszego wachlarza metod terapeutycznych, dzięki objęciu współfinansowaniem ze środków publicznych preparatów z grupy ŚSSPM. W postępowaniu refundacyjnym należy mieć zatem na uwadze różnice między środkami spożywczymi specjalnego przeznaczenia medycznego a technologiami lekowymi.

W celu oceny stabilności wyników uzyskanych w analizie podstawowej, przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano wpływ kluczowych parametrów modelu na wyniki wyrażone inkrementalnym współczynnikiem użyteczności kosztów (ICUR). Uzyskane w analizie wrażliwości wyniki pozwalają na wyciągnięcie wniosków spójnych z wnioskami płynącymi z analizy podstawowej (poza parametrem rozważającym hospitalizację w przypadku ciężkiego epizodu świszczącego oddechu, przy uwzględnieniu którego terapia eHF + synbiotyku jest zarówno bardziej skuteczna jak i tańsza od komparatora).

1.9.2. Dyskusja

W celu oceny opłacalności stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti Syneo w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci z zespołami wrodzonych defektów metabolicznych, alergiami pokarmowymi i biegunkami przewlekłymi posłużono się prostym modelem skonstruowanym w programie *Microsoft Office Excel 2013* na podstawie wyników badania klinicznego SYNBAD [9, 10, 11] oraz przy uwzględnieniu wytycznych klinicznych [23] i polskich danych kosztowych, w związku z powyższym modelowanie należy uznać za wiarygodne.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych, lecz nie odnaleziono żadnych publikacji dotyczących ocenianej technologii, co oznacza, iż nie można porównać modelu oraz wyników analizy z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu.

Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie hydrolizatu białek mleka krowiego znacznego stopnia wzbogaconego synbiotykiem (probiotykiem *Bifidobacterium breve M-16V* + prebiotykiem scGOS/lcFOS) tj. produktu Bebilon Pepti Syneo pozwala na osiągnięcie lepszego efektu zdrowotnego (wyrażonego liczbą zyskanych lat życia skorygowanych o jakość) w porównaniu z zastosowaniem hydrolizatu białek mleka krowiego znacznego stopnia bez synbiotyku.

1.10. Wnioski końcowe

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti Syneo jest hydrolizatem białek mleka krowiego znacznego stopnia wzbogaconym synbiotykiem, tj. probiotykiem *Bifidobacterium breve M-16V* i prebiotykiem scGOS/lcFOS. Bakterie *B. breve* są bardzo ważne dla prawidłowego rozwoju mikroflory bakteryjnej [36], natomiast galaktooligosacharydy (GOS) i fruktooligosacharydy (FOS) usprawniają proces kolonizacji bakterii probiotycznych [37]. W składzie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti Syneo, w odróżnieniu od innych preparatów eHF dla niemowląt i dzieci, występuje podwyższony poziom DHA oraz wapnia do wartości zgodnych z wymaganiami zmian receptur obowiązujących formalnie od 2020 roku [7]. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej [8] zastosowanie formuły eHF wzbogaconej synbiotykiem (*B. breve* + scGOS/lcFOS) zamiast pozbawionej synbiotyku formuły eHF w statystycznie istotny sposób zmniejsza częstość objawów astmopodobnych (częste epizody świszczącego oddechu, świszczący i/lub głośny oddech niezależnie od przeziębienia, [REDACTED] oraz częstość stosowania leków przeciwastmatycznych (ogółem i u nowych pacjentów) w porównaniu z formułą pozbawioną synbiotyku [8]. Ponadto wnioskowana formuła w znamiennej statystycznie sposób zmniejsza nasilenie atopowego zapalenia skóry (wyrażone zmianą całkowitej liczby punktów SCORAD) w populacji z IgE-zależnym atopowym zapaleniem skóry. Wykazano również, iż obecność synbiotyku (dodanego do eHF) w statystycznie znamiennej sposób [REDACTED]. Mając zatem na uwadze wykazany w analizie klinicznej [8] statystycznie znamiennej korzystny wpływ ocenianej interwencji na stan zdrowia niemowląt i dzieci z populacji docelowej, analizę ekonomiczną przeprowadzono przy zastosowaniu techniki użyteczności kosztów. Biorąc pod uwagę, iż w rozważanej populacji niemowląt i dzieci powtarzające się epizody świszczącego oddechu mogą być przejawem „marszu alergicznego” wskazującym na diagnozę astmy w procesie modelowania zaimplementowano dane na temat skuteczności rozważanej technologii (i komparatora) w zakresie punktu końcowego: „częste epizody świszczącego oddechu”. Uwzględniono przy tym koszty zgodnego z wytycznymi postępowania klinicznego leczenia częstych epizodów świszczącego oddechu oraz wpływ takich epizodów na jakość życia chorego.

Wyniki analizy użyteczności kosztów przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (NFZ+świadczeniobiorcy) wykazały, iż postępowanie dietetyczne z udziałem hydrolizatu białek mleka krowiego znacznego stopnia wzbogaconego synbiotykiem (probiotykiem *Bifidobacterium breve M-16V* + prebiotykiem scGOS/lcFOS) tj. **produktu Bebilon Pepti Syneo jest strategią nieco droższą, lecz równocześnie przynoszącą lepsze efekty zdrowotne wyrażone zyskanymi latami życia skorygowanymi o jakość w porównaniu z postępowaniem dietetycznym z udziałem eHF bez synbiotyku.**

Odniesienie do progu opłacalności kosztowej

Biorąc pod uwagę aktualnie obowiązującą wysokość progu opłacalności kosztowej (134 514 PLN/QALYG) oraz wyniki niniejszej analizy należy uznać, że **współczynnik ICUR** wyznaczony dla porównania wnioskowanej interwencji (produkt Bebilon Pepti Syneo) z komparatorem (eHF bez synbiotyku) **znajduje się poniżej progu opłacalności kosztowej** obowiązującego w Polsce. Oznacza to, iż **postępowanie dietetyczne z udziałem produktu Bebilon Pepti Syneo jest strategią kosztowo-efektywną**. Dotyczy to zarówno perspektywy płatnika publicznego (NFZ), jak i perspektywy wspólnej (NFZ + świadczeniobiorcy).

Podsumowanie

Dietetyczne środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego istotnie różnią się od produktów leczniczych. Źródła różnic należy upatrywać nie tylko w aspektach prawnych [7], ale przede wszystkim w specyfice porównywanych technologii, która wynika z ich przeznaczenia, co z kolei ma związek z ich składem i wymaganiami klinicznymi, jakie muszą spełniać w celu dopuszczenia do obrotu. W związku z powyższym w odróżnieniu od klasycznych technologii lekowych, dostępność badań klinicznych (w tym długoterminowych badań obserwacyjnych) dotyczących środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego jest zwykle ograniczona. Dotyczyło to również ocenianej interwencji tj. produktu Bebilon Pepti Syneo. W rezultacie niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona w horyzoncie randomizowanego badania klinicznego SYNBAD [9, 10, 11] tj. horyzoncie rocznym. Mimo względnie krótkiego horyzontu uzyskane wyniki analizy ekonomicznej wykazały, iż:

- postępowanie dietetyczne z udziałem eHF + synbiotyku, tj. produktu Bebilon Pepti Syneo wiąże się z **uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego** wyrażonego liczbą zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALYG) w porównaniu z zastosowaniem formuły pozbawionej synbiotyku (eHF);
- całkowite koszty w ramieniu interwencji ocenianej są wyższe od kosztów w ramieniu komparatora, jednak zastosowanie produktu Bebilon Pepti Syneo zamiast formuły bez synbiotyku (eHF) związane jest z **oszczędnościami w zakresie leczenia częstych epizodów świszczącego oddechu** tj.: leczenia doraźnego z udziałem SABAW, leczenia próbnego z udziałem GKSw oraz dodatkowej opieki specjalistycznej;
- współczynnik ICUR odnoszący się do perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorców) znalazł się **znacznie poniżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności kosztowej**;
- postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci z zespołami wrodzonych defektów metabolicznych, alergiami pokarmowymi i biegunkami przewlekłymi z zastosowaniem hydrolizatu białek mleka krowiego znacznego stopnia wzbogaconego synbiotykiem (probiotykiem *Bifidobacterium breve M-16V* + prebiotykiem scGOS/lcFOS) tj. produktu Bebilon Pepti Syneo jest **strategią kosztowo-efektywną zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej**.

Biorąc pod uwagę powyższe wyniki, przewlekły charakter rozważanych jednostek chorobowych oraz ewentualne zmiany ich obrazu klinicznego wynikające z dojrzewania narządów i układów (np. „marsz alergiczny”) **w dłuższym horyzoncie należy mieć na względzie potencjalnie wyższe oszczędności** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych/płatnika publicznego i świadczeniobiorców np. w zakresie leczenia częstych epizodów świszczącego oddechu wynikające z zastosowania ocenianego eHF wzbogaconego synbiotykiem (tj. produktu Bebilon Pepti Syneo) zamiast pozbawionej synbiotyku formuły eHF.

Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti Syneo będzie odpowiedzią na zapotrzebowanie niemowląt i dzieci z zespołami wrodzonych defektów metabolicznych, alergiami pokarmowymi i biegunkami przewlekłymi na innowacyjną, skuteczną i bezpieczną formułę o znacznym stopniu hydrolizy, która dzięki obecności synbiotyku zapewni im dodatkowe wsparcie w okresie choroby przyczyniając się do poprawy jakości ich życia.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Tabela 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 12.12.2017 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Bebilon pepti syneo" OR "Bebilon pepti" OR Bebilon	1
2.	"extensively hydrolyzed formula" OR "extensively hydrolyzed formulae" OR "extensively hydrolysed formula" OR "extensively hydrolysed formulae" OR "extensively hydrolysed protein formulae" OR "extensively hydrolysed protein formula" OR "extensively hydrolyzed protein formulae" OR "extensively hydrolyzed protein formula" OR "hydrolysate formulae" OR "hydrolysate formula" OR ehf OR "hydrolyzed formula" OR "hydrolyzed formulae" OR "hydrolysed formula" OR "hydrolysed formulae" OR "amino acid formula" OR "amino acid formulae" OR aaf OR "amino acid based formula"	2934
3.	#1 OR #2	2935
4.	"bifidobacterium breve m-16v" OR "bifidobacterium breve" OR B.breve OR "B. breve" OR "Bifidobacterium parvulum" OR "Bifidobacterium breve"[Mesh]	693
5.	synbiotic OR synbiotics OR "Synbiotics"[Mesh]	934
6.	prebiotic OR prebiotics OR "Prebiotics"[Mesh]	6230
7.	probiotic OR probiotics OR "Probiotics"[Mesh]	20267
8.	#6 AND #7	2314
9.	#5 OR #8	2719
10.	#4 OR #9	3345
11.	#3 AND #10	19

Tabela 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 12.12.2017 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'Bebilon pepti syneo' OR 'Bebilon pepti' OR Bebilon	1
2.	'extensively hydrolyzed formula' OR 'extensively hydrolyzed formulae' OR 'extensively hydrolysed formula' OR 'extensively hydrolysed formulae' OR 'extensively hydrolysed protein formulae' OR 'extensively hydrolysed protein formula' OR 'extensively hydrolyzed protein formulae' OR 'extensively hydrolyzed protein formula' OR 'hydrolysate formulae' OR 'hydrolysate formula' OR ehf OR 'hydrolyzed formula' OR 'hydrolyzed formulae' OR 'hydrolysed formula' OR 'hydrolysed formulae' OR 'amino acid formula' OR 'amino acid formulae' OR aaf OR 'amino acid based formula'	794
3.	#1 OR #2	795
4.	'bifidobacterium breve m-16v' OR 'bifidobacterium breve' OR b.breve OR 'b. breve' OR 'bifidobacterium parvulum' OR MeSH descriptor: [Bifidobacterium breve]	219
5.	synbiotic OR synbiotics OR MeSH descriptor: [Synbiotics]	319

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
6.	prebiotic OR prebiotics OR MeSH descriptor: [Prebiotics]	784
7.	probiotic OR probiotics OR MeSH descriptor: [Probiotics]	3476
8.	#6 AND #7	374
9.	#5 OR #8	551
10.	#4 OR #9	713
11.	#3 AND #10	39

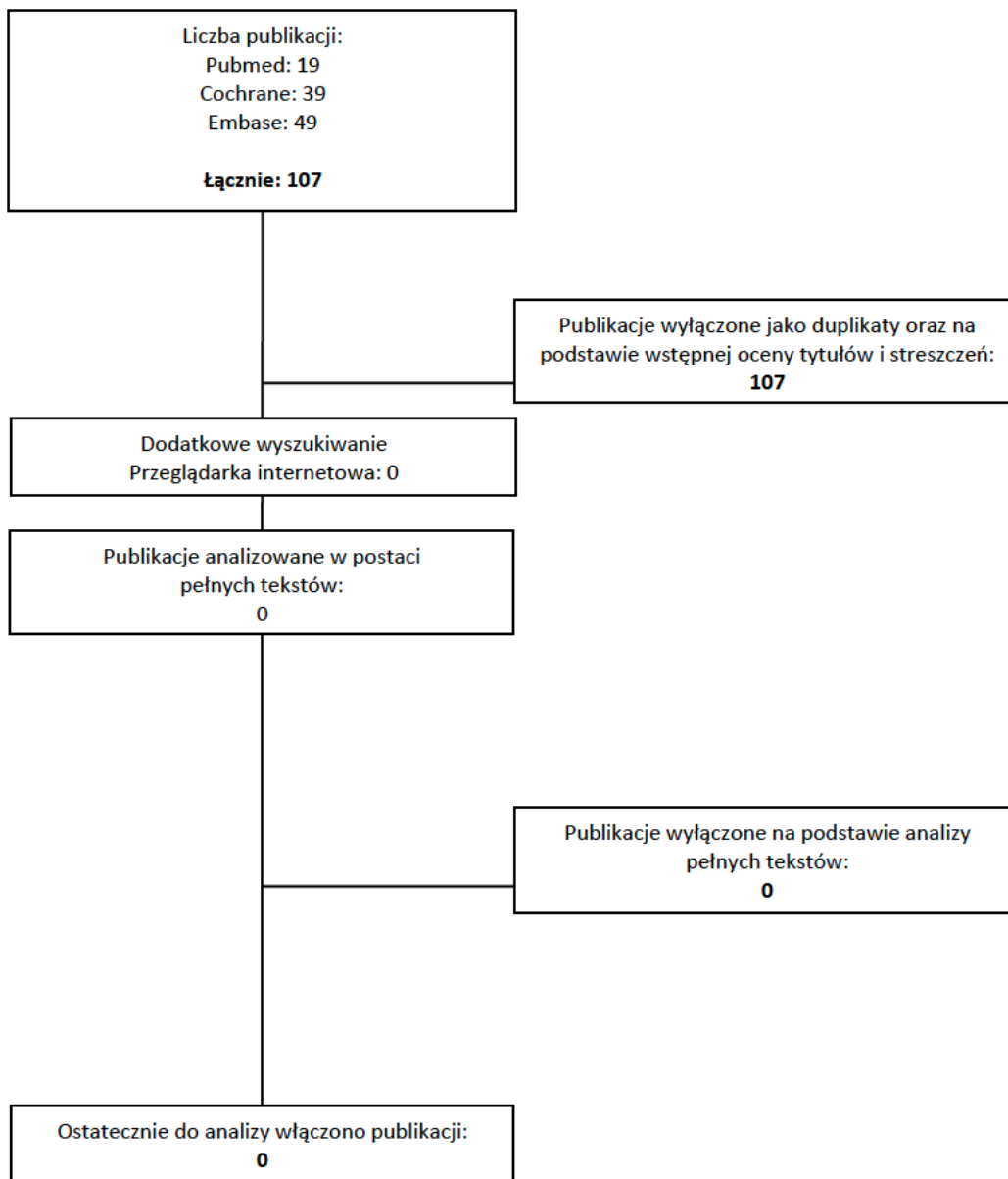
Tabela 24. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Embase* (wyszukiwanie zakończone 12.12.2017 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'Bebilon pepti syneo' OR 'Bebilon pepti' OR Bebilon	4
2.	'extensively hydrolyzed formula' OR 'extensively hydrolyzed formulae' OR 'extensively hydrolysed formula' OR 'extensively hydrolysed formulae' OR 'extensively hydrolysed protein formulae' OR 'extensively hydrolysed protein formula' OR 'extensively hydrolyzed protein formulae' OR 'extensively hydrolyzed protein formula' OR 'hydrolysate formulae' OR 'hydrolysate formula' OR ehf OR 'hydrolyzed formula' OR 'hydrolyzed formulae' OR 'hydrolysed formula' OR 'hydrolysed formulae' OR 'amino acid formula' OR 'amino acid formulae' OR aaf OR 'amino acid based formula'	3835
3.	#1 OR #2	3839
4.	'bifidobacterium breve m-16v' OR 'bifidobacterium breve' OR b.breve OR 'b. breve' OR 'bifidobacterium parvulorum' OR 'bifidobacterium breve'/exp	1312
5.	synbiotic OR synbiotics OR 'synbiotic agent'/exp	1555
6.	prebiotic OR prebiotics OR 'prebiotic agent'/exp	9067
7.	probiotic OR probiotics OR 'probiotic agent'/exp	31140
8.	#6 AND #7	4203
9.	#5 OR #8	4814
10.	#4 OR #9	5905
11.	#3 AND #10	49

2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



2.2. Strategie wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wraz z datami ich zakończenia.

Tabela 25. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 16.11.2017)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	"Food Hypersensitivity"[Mesh]	17559
2	„Food Hypersensitivity”	14335
3	„Food Hypersensitivities”	37
4	„Food Allergy”	7795
5	„Food Allergies”	2214
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	20375
7	"Milk Hypersensitivity"[Mesh]	2133
8	„Milk Hypersensitivity”	2160
9	„Milk Hypersensitivities”	2
10	„Milk Allergy”	1452
11	„Milk Allergies”	41
12	„Cow’s milk protein allergy”	234
13	„Cow milk protein allergy”	30
14	„Cow’s milk protein hypersensitivity”	14
15	„Cow milk protein hypersensitivity”	1006
16	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	3208
17	#6 OR #16	20769
18	((„EQ 5D” OR EuroQol OR Euro-Qol OR “short form 36” OR SF36 OR “SF 36” OR HUI OR “health utility index” OR “standard gamble” OR SG OR “time trade off” OR TTO OR “Child Health Questionnaire” OR CHQ OR „Infant Toddler Quality of Life Questionnaire” OR ITQOL OR “PedsQL” OR “Pediatric Quality of Life” OR „Food Allergy Quality of Life Questionnaire” OR FAQLQ) AND (QoL OR “Quality of Life” OR QALY OR “Quality Adjusted Life Years” OR HRQOL OR “health related quality of life” OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR “cost utility”))	25497
19	#17 AND #18	69

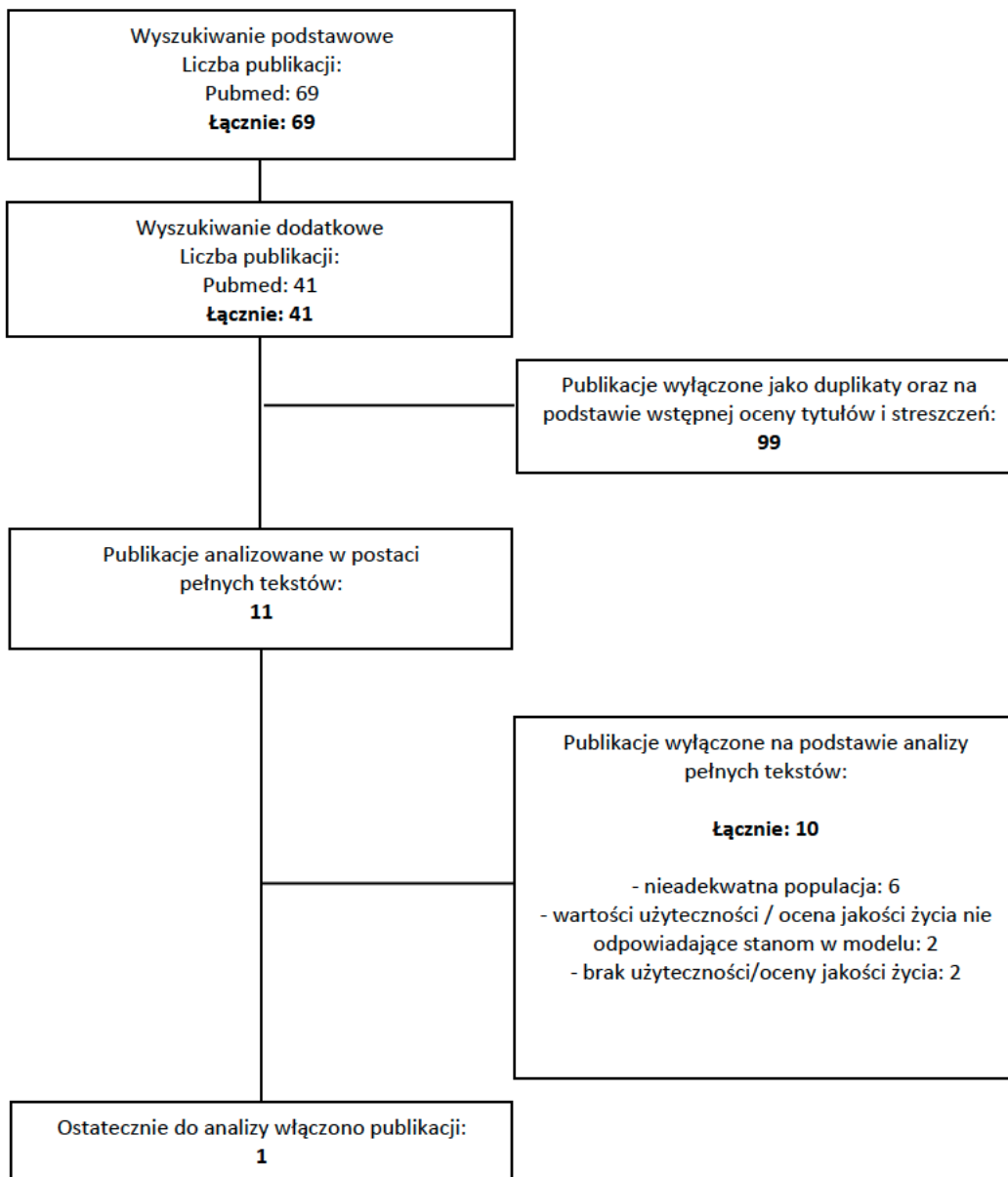
Tabela 26. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie dodatkowe zakończone 16.11.2017)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	"Respiratory Sounds"[Mesh]	11662
2	wheezing	17684
3	wheezings	12424
4	wheeze	14947
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	19854
6	((„EQ 5D” OR EuroQol OR Euro-Qol OR “short form 36” OR SF36 OR “SF 36” OR HUI OR “health utility index” OR “standard gamble” OR SG OR “time trade off” OR TTO OR “Child Health Questionnaire” OR CHQ OR „Infant Toddler Quality of Life Questionnaire” OR ITQOL OR “PedsQL” OR “Pediatric Quality of Life”) AND (QoL OR “Quality of Life” OR QALY OR “Quality Adjusted Life Years” OR HRQOL OR “health related quality of life” OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR “cost utility”))	25463
7	#5 AND #6	41

2.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. 2017.71)
5. Załącznik nr 1 do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015, <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2013-2015-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,4.html?contrast=default>; ostatni dostęp: 03.11.2017.
6. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 12 września 2017 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2018 r.
7. [redacted] Bebilon Pepti Syneo, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego, w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci - analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana. Kraków 2017.
8. [redacted]. Bebilon Pepti Syneo, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego, w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci - analiza kliniczna. Instytut Arcana. Kraków 2017.
9. van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, Sillevius Smitt JH, Knol J, Ben AK, Goossens DA, Sprickelman AB Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial, *Clin Exp Allergy*. 2010; May;40(5): 795 – 804.
10. van der Aa LB, van Aalderen WM, Heymans HS, Henk Sillevius SJ, Nauta AJ, Knippels LM, Ben AK, Sprickelman AB Synbiotics prevent asthma-like symptoms in infants with atopic dermatitis *Allergy*. 2011; Feb;66(2): 170 – 177.
11. [redacted].
12. [redacted] Bebilon pepti Syneo, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego, w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci - analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Instytut Arcana. Kraków 2017.
13. Etykieta środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 1 Syneo – materiały udostępnione przez Zleceniodawcę.
14. Etykieta środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 2 Syneo – materiały udostępnione przez Zleceniodawcę.
15. Etykieta środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon pepti 1 DHA [https://media.nutriciastatic.com/uploads/media/55913b479e910/Bebilon%20Pepti%201%20DHA.pdf?_ga=2.72203155.1054703367.1513663475-1299945064.1507021580&_gac=1.40177558.1513663475.EAlaIQobChMI2L3j6rOV2AIVxbUYCh29SgBEEAAYASAAEgIWjfd_BwE], ostatni dostęp 20.12.2017.
16. Etykieta środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon pepti 2 DHA [https://media.nutriciastatic.com/uploads/media/5591556d24546/Etykieta%20produktu%20Bebilon%20Pepti%202%20DHA.pdf?_ga=2.72203155.1054703367.1513663475-1299945064.1507021580&_gac=1.40177558.1513663475.EAlaIQobChMI2L3j6rOV2AIVxbUYCh29SgBEEAAYASAAEgIWjfd_BwE], ostatni dostęp 20.12.2017.
17. Etykieta środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Nutramigen 1 LGG [https://www.nutramigen.net/sites/default/files/nutramigen_1_lgg_1.pdf], ostatni dostęp 20.12.2017.
18. Etykieta środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Nutramigen 2 LGG [https://www.nutramigen.net/sites/default/files/nutramigen_2_lgg_2.pdf], ostatni dostęp 20.12.2017.
19. Etykieta środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Nutramigen 3 LGG [https://www.nutramigen.net/sites/default/files/Nutramigen_3LGG_0.pdf], ostatni dostęp 20.12.2017.
20. Wiernicka A., Alergia pokarmowa – aktualny stan wiedzy, *Pediatrics po Dyplomie*, czerwiec 2016, 21-28.
21. Czerwionka-Szaflarska M., Zielińska-Duda H., Alergia a nietolerancja pokarmowa u dzieci, *Family Medicine and Primary Care Review* 2009, 11, 3: 577–584.
22. Bartuzi Z., *Kliniczne zespoły alergii pokarmowej. Alergia, choroby alergiczne, astma*, pod red. Andrzeja M. Fala, Tom II, *Medycyna Praktyczna*, Kraków, 2011, 395-413.

23. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017 [www.ginasthma.org]
24. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Charakterystyki Produktów Leczniczych Refundowanych [http://leki.urpl.gov.pl/], ostatni dostęp 02.01.2018.
25. Alergia.med.pl Specjalistyczny Sklep Medyczny. Komory inhalacyjne [http://alergia.med.pl/c/45/komory-inhalacyjne-urządzenia-medyczne.html], ostatni dostęp 02.01.2018.
26. Aleleki.pl. Apteka internetowa. [https://www.aleleki.pl/produkt/6798-babyhaler-komora-inhalacyjna-dla-dzieci-1sztuka.html#], ostatni dostęp 02.01.2018
27. Komunikat DGL. Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń-wrzesień 2017 r. [http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7086.html], ostatni dostęp 02.01.2018.
28. Bręborowicz A, Adamczak K. Rozpoznanie astmy oskrzelowej u niemowląt i małych dzieci. Przegląd Alergologiczny 2004, 1; 36-41.
29. Ranking nebulizatorów 2017 r. [https://www.ceneo.pl/rankingi/ranking-nebulizatorow], ostatni dostęp: 02.01.2018.
30. Sklep medyczny.net [http://www.sklepmedyczny.net/towar/343/inhalator-philips-respironics-innospire-essence.html], ostatni dostęp: 02.01.2018.
31. Matio-Med., Sklep rehabilitacyjny [http://matio-med.pl/inhalatory/9-inhalator-pari-junior-boy-sx.html], ostatni dostęp 02.01.2018.
32. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 4 do Zarządzenia Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
33. Oostenbrink R, Jansingh-Piepers EM, Raat H, Nuijsink M, Landgraf JM, Essink-Bot ML, Moll HA. Health-Related Quality of Life of Pre-School Children With Wheezing Illness. *PediatrPulmonol.* 2006; 41:993–1000.
34. Spuijbroek A et al. Health-related quality of life in preschool children in five health conditions. *Qual Life Res* (2011) 20:779–786.
35. Katalog grup. Załącznik nr 1a do Zarządzenia Nr 119/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2017 r w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne.
36. Mariat D., Firmesse O., Levenez F., Guimarães V., Sokol H., Doré J., Corthier G., Furet J.P.: The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol.*, 2009; 9: 123.
37. Dylus E., Buda B., Górńska-Frączek S., Brzozowska E., Gamian A., Białka powierzchniowe bakterii z rodzaju *Bifidobacterium**, *Postępy Hig Med Dosw* (online), 2013; 67: 402-412.

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Wyniki analizy użyteczności kosztów	5
Tabela 2. Skuteczność kliniczna dla porównania eHF+synbiotyki vs. eHF	13
Tabela 3. Prawdopodobieństwo znalezienia się pacjenta w stanach modelu	13
Tabela 4. Wyznaczenie ceny detalicznej i kwoty refundacji środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 1 Syneo.....	14
Tabela 5. Wyznaczenie ceny detalicznej i kwoty refundacji środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 2 Syneo.....	14
Tabela 6. Koszty stosowania interwencji ocenianej	15
Tabela 7. Koszty stosowania komparatora	16
Tabela 8. Koszty leków stosowanych w doraźnym leczeniu częstych epizodów świszczącego oddechu	17
Tabela 9. Koszty komór inhalacyjnych stosowanych w doraźnym leczeniu częstych epizodów świszczącego oddechu	17
Tabela 10. Sumaryczne koszty doraźnego leczenia częstych epizodów świszczącego oddechu	18
Tabela 11. Koszty GKS w stosowanych w leczeniu próbnym.....	18
Tabela 12. Koszty urządzeń stosowanych do podaży GKS w leczeniu próbnym.....	20
Tabela 13. Sumaryczne koszty leczenia próbnego częstych epizodów świszczącego oddechu z udziałem GKS.....	21
Tabela 14. Koszty dodatkowej opieki specjalistycznej związanej z wystąpieniem częstych epizodów świszczącego oddechu	21
Tabela 15. Publikacja dotycząca użyteczności włączona do przeglądu	23
Tabela 16. Uwzględnione w modelu wartości użyteczności.....	24
Tabela 17. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu.....	25
Tabela 18. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych.....	27
Tabela 19. Wyniki analizy użyteczności kosztów	27
Tabela 20. Założenia przyjęte w analizie wrażliwości.....	28
Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości.....	30
Tabela 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 12.12.2017 r.).....	36
Tabela 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Cochrane</i> (wyszukiwanie zakończone 12.12.2017 r.).....	36
Tabela 24. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Embase</i> (wyszukiwanie zakończone 12.12.2017 r.).....	37
Tabela 25. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Medline</i> przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 16.11.2017).....	39
Tabela 26. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Medline</i> przez PubMed (wyszukiwanie dodatkowe zakończone 16.11.2017)	39

5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne	38
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności	40