



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
środka spożywczego specjalnego  
przeznaczenia żywieniowego  
Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo  
we wskazaniu:**

Zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.9.2018

Data ukończenia: 10 lipca 2018

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Nutricia Polska Sp. z o.o..

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Nutricia Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm. ) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Nutricia Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: nie dotyczy.

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AAP</b>	American Academy of Pediatrics
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>AZS</b>	atopowe zapalenie skóry
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>eHF</b>	hydrolizat białek mleka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>EWGPAG</b>	Emilia-Romagna Working Group for Paediatric Gastroenterology
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GKSw</b>	wziewne glikokortykosteroidy
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>I-5</b>	interleukina-5
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IgE</b>	immunoglobulina typu E
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NIAID</b>	National Institute of Allergy and Infectious Diseases
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PIQoL-AD</b>	jakość życia oceniana przez rodziców dzieci z AZS (ang. Parents Index of Quality of Life in Atopic Dermatitis)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>RSV</b>	respiratory syncytial virus
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>SABA<sub>w</sub></b>	wziewne krótkodziałające β <sub>2</sub> -mimetyki
<b>SCORAD</b>	skala oceny nasilenia atopowego zapalenia skóry (Scoring Atopic Dermatitis)
<b>synb</b>	synbiotyki
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>ŚSSPM</b>	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego

<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
<b>WAO</b>	World Allergy Organization
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>ŻSPM</b>	Żywność specjalnego przeznaczenia medycznego

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	18
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	20
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>21</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	25
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	30
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	32
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	32

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	32
4.3.	Komentarz Agencji .....	33
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>34</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	34
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	34
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	34
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	36
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	36
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	36
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	37
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	37
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	38
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	39
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	39
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	40
5.4.	Komentarz Agencji .....	42
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>43</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	43
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	43
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	43
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	44
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	45
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	45
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	46
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	47
6.4.	Komentarz Agencji .....	47
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>49</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>50</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>51</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>52</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>53</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>56</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>58</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>59</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>61</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 10.05.2018  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.206.2018.4.MA  
PLR.4600.207.2018.5.MA

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego
- 

Wnioskowana technologia:

- Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego:
    - Bebilon Pepti 1 Syneo, proszek, 400g, kod EAN: 5900852033957,
    - Bebilon Pepti 2 Syneo, proszek, 400g, kod EAN: 5900852033971,
  - Wnioskowane wskazanie:  
Zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe.
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Bebilon Pepti 1 Syneo – █████ zł
  - Bebilon Pepti 2 Syneo – █████ zł
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
  - analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
- 

Podmiot odpowiedzialny

Nutricia Polska Sp. z o.o.

Ul. Bobrowiecka 8

00-728 Warszawa

---

Wnioskodawca

Nutricia Polska Sp. z o.o.

Ul. Bobrowiecka 8

00-728 Warszawa

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 8.05.2018 r., znak PLR.4600.206.2018.4.MA oraz PLR.4600.207.2018.5.MA (data wpływu do AOTMiT 10.05.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego<sup>1</sup>:

- Bebilon Pepti 1 Syneo, proszek, 400g, kod EAN: 5900852033957,
- Bebilon Pepti 2 Syneo, proszek, 400g, kod EAN: 5900852033971.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 24.05.2018, znak: OT.4330.9.2018.AIS.9. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 13.06.2018.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti Syneo stosowanego w postępowaniu dietetycznym u dzieci i niemowląt, ██████████, Kraków 2018
- Analiza efektywności klinicznej dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti Syneo stosowanego w postępowaniu dietetycznym u dzieci i niemowląt, ██████████, Kraków 2018
- Analiza ekonomiczna dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti Syneo stosowanego w postępowaniu dietetycznym u dzieci i niemowląt, ██████████, Kraków 2018
- Analiza wpływu na system ochrony dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti Syneo stosowanego w postępowaniu dietetycznym u dzieci i niemowląt ██████████, ██████████, Kraków 2018
- Analiza racjonalizacyjna dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti Syneo stosowanego w postępowaniu dietetycznym u dzieci i niemowląt, ██████████, Kraków 2018
- Uzupełnienie do raportu HTA dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti Syneo zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4330.9.2018.AIS.9

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

<sup>1</sup> w zleceniu MZ stosowana jest nieaktualna nomenklatura – zamiast nazwy żywność specjalnego przeznaczenia medycznego w zleceniu posłużono się nieaktualnym określeniem: środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

Od dnia 20 lipca 2016 r. obowiązują przepisy rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 609/2013 z dnia 12 czerwca 2013 r. w sprawie żywności przeznaczonej dla niemowląt i małych dzieci oraz żywności specjalnego przeznaczenia medycznego i środków spożywczych zastępujących całodzienną dietę, do kontroli masy ciała oraz uchylające dyrektywę Rady 92/52/WE, dyrektywy Komisji 96/8/WE, 1999/21/WE, 2006/125/WE i 2006/141/WE, dyrektywę Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/39/WE oraz rozporządzenia Komisji (WE) nr 41/2009 i (WE) nr 953/2009.

Rozporządzenie (UE) nr 609/2013 z dniem 20 lipca 2016 r. uchyliło dyrektywę Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/39/WE z dnia 6 maja 2009 r. w sprawie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Oznacza to, że od 20 lipca 2016 r. te przepisy, które zostały przeniesione z dyrektywy 2009/39/WE do ustawy o bezpieczeństwie żywności i żywienia oraz rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, nie obowiązują.

Od dnia 20 lipca 2016 r. nie funkcjonuje określenie, definicja i kategoria „środek spożywczy (żywność) specjalnego przeznaczenia żywieniowego” oraz „żywność dietetyczna”. W związku z tym w dalszej części raportu stosowane będzie określenie „żywność specjalnego przeznaczenia medycznego” (ZSPM) lub „środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego” (SSSPM)

<https://gis.gov.pl/zywnosc/suplementy-diety-zywnosc-wzbogacana-i-specjalnego-przeznaczenia/wymagania-szczegolowe/72-zywnosci-specjalnego-przeznaczenia>

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Bebilon Pepti 1 Syneo, proszek, 400g, kod EAN: 5900852033957		Bebilon Pepti 2 Syneo, proszek, 400g, kod EAN: 5900852033971		
Kod ATC	V06				
Skład jakościowy i ilościowy	Wartość odżywcza	Bebilon Pepti 1 Syneo		Bebilon Pepti 2 Syneo	
		100 g proszku	100 ml gotowego produktu	100 g proszku	100 ml gotowego produktu
	Wartość energetyczna	2019 kJ / 482 kcal	280 kJ / 67 kcal	1971 kJ / 471 kcal	285 kJ / 68 kcal
	Tłuszcz w tym:	25 g	3,4 g	22 g	3,2 g
	- kwasy nasycone	12 g	1,7 g	11 g	1,6 g
	- kwasy jednonienasycone	8,6 g	1,2 g	7,8 g	1,1 g
	- kwasy wielonienasycone	4,2 g	0,6 g	3,8 g	0,6 g
	Kwas dokozaheksaenowy (DHA)	120 mg	16,8 mg	120 mg	17,1 mg
	Węglowodany w tym:	52 g	7,2 g	54 g	7,8 g
	- cukry	25 g	3,5 g	25 g	3,6 g
	laktoza	21 g	2,9 g	20 g	2,9 g
	- galaktooligosacharydy	9,4 g	1,3 g	9,2 g	1,3 g
	- fruktooligosacharydy	0,6 g	0,1 g	0,6 g	0,1 g
	Błonnik	4,1 g	0,6 g	4,0 g	0,6 g
	Białko (serwatkowe mleka krowiego zhydrolizowane)	12 g	1,6 g	11 g	1,6 g
	<b>Witaminy</b>				
	Witamina A	426 µg	59 µg	416 µg	60 µg
	Witamina D	12 µg	1,7 µg	12 µg	1,7 µg
	Witamina E	8,2 mg	1,1 mg	7,6 mg	1,1 mg
	Witamina K	33 µg	4,5 µg	31 µg	4,5 µg
Witamina C	67 mg	9,3 mg	59 mg	8,5 mg	
Tiamina	0,50 mg	0,07 mg	0,45 mg	0,07 mg	
Ryboflawina	1,0 mg	0,14 mg	0,99 mg	0,14 mg	
Niacyna	6,4 mg	0,89 mg	6,4 mg	0,92 mg	

	Witamina B <sub>6</sub>	0,33 mg	0,05 mg	0,30 mg	0,04 mg			
	Kwas foliowy	65 µg	9,0 µg	59 µg	8,5 µg			
	Witamina B <sub>12</sub>	1,2 µg	0,17 µg	1,1 µg	0,16 µg			
	Biotyna	14 µg	1,9 µg	13 µg	1,8 µg			
	Kwas pantotenowy	4,2 mg	0,59 mg	3,8 mg	0,56 mg			
	<b>Składniki mineralne</b>							
	Potas	632 mg	88 mg	622 mg	90 mg			
	Chlorek	385 mg	54 mg	364 mg	53 mg			
	Wapń	445 mg	62 mg	546 mg	79 mg			
	Fosfor	314 mg	44 mg	343 mg	50 mg			
	Magnez	37 mg	5,2 mg	53 mg	7,6 mg			
	Żelazo	3,9 mg	0,54 mg	7,1 mg	1,0 mg			
	Cynk	4,8 mg	0,67 mg	4,7 mg	0,68 mg			
	Miedź	0,381 mg	0,053 mg	0,370 mg	0,053 mg			
	Mangan	0,058 mg	0,008 mg	0,047 mg	0,007 mg			
	Selen	22 µg	3,0 µg	22 µg	3,1 µg			
	Jod	92 µg	13 µg	90 µg	13 µg			
	Sód	159 mg	22 mg	158 mg	23 mg			
	<b>Inne</b>							
	Nukleotydy	17 mg	2,4 mg	17 mg	2,4 mg			
	L-karnityna	15 mg	2,2 mg	14 mg	2,0 mg			
	Cholina	160 mg	22 mg	130 mg	15 mg			
	Inozytol	52 mg	7,3 mg	48 mg	7,0 mg			
	Tauryna	39 mg	5,4 mg	35 mg	5,1 mg			
	Osmolarność	250 mOsmol/l		260 mOsmol/l				
	Wnioskowane ŚSSPM są także wzbogacone o bakterie kwasu mlekowego Bifidobacterium breve M-16V, jednak na etykietach nie podano wartości jednostek tworzących kolonie.							
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe							
<b>Dawkowanie</b>	<b>Wiek dziecka</b>	<b>Liczba porcji/dobę</b>	<b>Woda (ml) /porcję</b>	<b>Liczba miarek/porcję</b>	<b>Wiek dziecka</b>	<b>Liczba porcji/dobę</b>	<b>Woda (ml) /porcję</b>	<b>Liczba miarek/porcję</b>
	0-2 tygodnie	6	90	3	6-12 miesięcy	2-3	210	7
	2-4 tygodnie	5-6	120	4	Powyżej 1. roku życia	2	210	7
	4-8 tygodni	5	150	5	Powyżej 2. roku życia	2	210	7
	8-16 tygodni	4-5	180	6				
	4-6 miesięcy	4	210	7				
<b>Droga podania</b>	doustnie							

Źródło: Etykieta Bebilon Pepti 1 Syneo, Etykieta Bebilon Pepti 2 Syneo

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Nie dotyczy*
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Postępowanie dietetyczne w:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alergii na białka mleka krowiego oraz objawach związanych z alergią na białka mleka krowiego, tj.: objawy skórne (AZS, pokrzywka), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (kolka, zaburzenia konsystencji stolca),</li> <li>- diecie eliminacyjnej w alergii pokarmowej na gluten,</li> <li>- dodatnim wywiadzie rodzinnym w kierunku chorób alergicznych,</li> <li>- postępowaniu diagnostycznym w alergii na białka pokarmowe,</li> <li>- objawach związanych z alergią pokarmową, tj.: objawy skórne (AZS, pieluszkowe zapalenie skóry), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (zaburzenia konsystencji stolca), objawy ze strony układu oddechowego (objawy astmopodobne).</li> </ul>
Status leku sierociego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

\*Zgodnie z art. 29 ust. 1 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U z 2017 r. poz. 149) podmiot działający na rynku spożywczym, który wprowadza, lub ma zamiar wprowadzić po raz pierwszy do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej preparaty do początkowego żywienia niemowląt oraz środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego [...] jest obowiązany powiadomić o tym Głównego Inspektora Sanitarnego (GIS). Środki spożywcze Bebilon Pepti 1 Syneo oraz Bebilon Pepti 2 Syneo zostały zgłoszone do wprowadzenia do obrotu, przy czym w rejestrze środków spożywczych prowadzonym przez GIS widnieje informacja, że postępowanie dot. ocenianych środków spożywczych jest w toku.

Źródło: Etykieta Bebilon Pepti 1 Syneo, Etykieta Bebilon Pepti 2 Syneo

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Bebilon Pepti Syneo nie był do tej pory przedmiotem oceny w AOTMiT. W 2012 r. w Agencji oceniano natomiast ŚSSPM Nutramigen 1 i 2 LGG, uwzględnione jako komparatory w niniejszej analizie. Wspomniane środki uzyskały pozytywną rekomendację zarówno Prezesa, jak i Rady Przejrzystości. Rekomendację Rady uzasadniono faktem, iż połączenie działania hydrolizatu kazeiny o wysokim stopniu hydrolizy z probiotykiem daje nowe możliwości jednoczesnego eliminowania objawów, a także szybszego wykształcenia tolerancji, czyli potencjalnego skrócenia czasu stosowania diety eliminacyjnej.

Tabela 3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Stanowisko RP nr 29/2012, nr 30/2012 z dnia 11 czerwca 2012 r.</b></p>	<p>W opinii Rady <b>zasadne</b> jest finansowanie wnioskowanych ŚSSPM Nutramigen 1 i 2 LGG w sytuacji, gdy niemowlęta i dzieci nie mogą być one karmione piersią, we wskazaniach: alergia na białko mleka krowiego, objawy związane z alergią pokarmową związane z nadwrażliwością na białka mleka krowiego, nietolerancja laktozy związana z nadwrażliwością na białka mleka krowiego, wtórna nietolerancja sacharozy związana z nadwrażliwością na białka mleka krowiego, inne alergie związane z nadwrażliwością na białka mleka krowiego.</p> <p>Rada proponowała zastosowanie podziału ryzyka w mechanizmie payback.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Połączenie działania hydrolizatu kazeiny o wysokim stopniu hydrolizy z probiotykiem daje nowe możliwości jednoczesnego eliminowania objawów, a także szybszego wykształcenia tolerancji, czyli potencjalnego skrócenia czasu stosowania diety eliminacyjnej.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 21/2012, nr 22/2012 z dnia 11 czerwca 2012 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją wnioskowanych ŚSSPM Nutramigen 1 i 2 LGG.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości, proponując umieszczenie preparatu Nutramigen 1 LGG na wykazach refundacyjnych z poziomem odpłatności 30% oraz wprowadzenie podziału ryzyka w mechanizmie payback. Prezes proponował objęcie wnioskowanych ŚSSPM we wskazaniach: alergia na białko mleka krowiego, objawy związane z alergią pokarmową związane z nadwrażliwością na białka mleka krowiego, nietolerancja laktozy związana z nadwrażliwością na białka mleka krowiego, wtórna nietolerancja sacharozy związana z nadwrażliwością na białka mleka krowiego, inne alergie związane z nadwrażliwością na białka mleka krowiego.</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	Bebilon Pepti 1 Syneo – [ ] zł Bebilon Pepti 2 Syneo – [ ] zł
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.
<b>Poziom odpłatności</b>	[ ]
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[ ]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	Nie dotyczy

#### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

##### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne przedmiotowych ŚSSPM, obejmuje zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe.

Na etykietach ocenianych ŚSSPM wskazano, że są one zalecane do postępowania dietetycznego w:

- alergii na białka mleka krowiego oraz objawach związanych z alergią na białka mleka krowiego, tj.: objawy skórne (AZS, pokrzywka), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (kolka, zaburzenia konsystencji stolca),
- diecie eliminacyjnej w alergii pokarmowej na gluten,
- dodatnim wywiadzie rodzinnym w kierunku chorób alergicznych,
- w postępowaniu diagnostycznym w alergii na białka pokarmowe,
- w objawach związanych z alergią pokarmową, tj.: objawy skórne (AZS, pieluszkowe zapalenie skóry), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (zaburzenia konsystencji stolca), objawy ze strony układu oddechowego (objawy astmopodobne).

Wskazanie zawarte na etykietach sugerują, że wnioskowane ŚSSPM zalecane są do stosowania w alergiach pokarmowych, które mają podłoże immunologiczne. Z kolei wnioskowane wskazanie obejmuje również defekty metaboliczne wywołujące reakcje nietolerancji o podłożu nieimmunologicznym, a zatem nie ujęte w zalecanych na etykietach wskazaniach.

Warto jednak zwrócić uwagę, że biegunka stanowi raczej objaw choroby, aniżeli rozpoznanie, a we wnioskowanym wskazaniu nie dookreślono etiologii biegunek, w których mają być refundowane oceniane ŚSSPM.

We wnioskowanym wskazaniu nie określono wieku, do którego oceniane ŚSSPM mają być objęte refundacją. W analizie wpływu na budżet wnioskodawca szacował populację jedynie w odniesieniu do niemowląt i dzieci poniżej 5 roku życia. Zarówno prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska, Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej, jak i prof. dr hab. n. med. Barbara Kamińska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii zaznaczają, że oceniane preparaty będą stosowane do momentu nabycia przez pacjenta tolerancji pokarmowej. Prof. Czerwionka-Szaflarska wskazuje, powołując się na dane literaturowe, że w 85% przypadków jest to ok. 3-5 rok życia. Należy również podkreślić, że zgodnie z danymi NFZ populacja

pacjentów poniżej 5. roku życia stosujących mieszanki eHF (hydrolizat białek mleka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy) jest znacznie większa niż osób powyżej 5 roku życia (w roku 2017 odpowiednio ok 156 tys. i ok. 5 tys. osób). Dane NFZ omówiono szczegółowo w rozdziale 3.3 AWA.

We wnioskowanym wskazaniu refundowane są obecnie Bebilon Pepti 1 i 2 DHA, tj. eHF+prebiotyki. W zbliżonym do wnioskowanego wskazaniu, tj. „alergia na białko mleka krowiego, objawy związane z alergią pokarmową związane z nadwrażliwością na białka mleka krowiego, nietolerancja laktozy związana z nadwrażliwością na białka mleka krowiego, wtórna nietolerancja sacharozy związana z nadwrażliwością na białka mleka krowiego, inne alergię związane z nadwrażliwością na białka mleka krowiego, alergia na białko sojowe z nadwrażliwością na białka mleka krowiego” objęte refundacją są Nutramigen 1, 2 i 3 LGG, tj. mieszanki eHF+probiotyki.

### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją wnioskowanych ŚSSPM, będą one dostępne w aptece na receptę przy [redacted] odpłatności. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za ŚSSPM, ponieważ jest on zgodny z zapisami ustawy o refundacji. Z [redacted] pozostałe ŚSSPM, refundowane w ramach grupy limitowej 217.8, uwzględnione jako komparator w analizie wnioskodawcy.

### Grupa limitowa

Wnioskodawca wnioskuje o zakwalifikowanie ŚSSPM Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo (eHF+synbiotyki) do nowej grupy limitowej, powołując się na wyniki analizy klinicznej, w której wykazano istotną statystycznie wyższość eHF+synbiotyki nad eHF bez synbiotyku w zakresie części punktów końcowych. Zastrzeżenia analityków budzi jednak przyjęcie założenia o takiej samej skuteczności mieszanek eHF+prebiotyki (Bebilon Pepti DHA) oraz eHF+probiotyki (Nutramigen LGG) i uwzględnienie ich jako jednego komparatora, co opisano szerzej w rozdziale 3.6.

W opinii wnioskodawcy we włączonym do AKL badaniu SYNBAD komparator został zdefiniowany jako preparat o znacznym stopniu hydrolizy bez dodatku synbiotyku. Synbiotyki to preparaty zawierające prebiotyki i probiotyki, a w badaniu SYNBAD podano informację, że stosowanym komparatorem był Nutrilon Pepti (skład odnaleziony na stronie firmy Nutricia [www.nutriciavoortjou.nl/products/nutrilon/pepti-1/8718117604906/](http://www.nutriciavoortjou.nl/products/nutrilon/pepti-1/8718117604906/)), tj. ŚSSPM z zawartością prebiotyków (takich samych prebiotyków jak wnioskowany ŚSSPM tj. galaktooligosacharydów oraz fruktooligosacharydów). Mimo wykazania istotnej statystycznie wyższości eHF+synbiotyki nad eHF bez synbiotyku w zakresie części punktów końcowych w badaniu SYNBAD nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą stosującą eHF+synbiotyki a grupą stosującą eHF+prebiotyki w zakresie głównych objawów alergii, tj. atopowego zapalenia skóry w populacji ogólnej (jednocześnie był to pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu) i biegunek, które występowały częściej w grupie eHF+synbiotyki niż w grupie eHF. W opinii Agencji wnioskowanie o wyższej skuteczności eHF+synbiotyki nad eHF na podstawie punktu końcowego „częste epizody świszczącego oddechu” jest również niepewne, ponieważ istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami wykazano wyłącznie dla parametru OR, natomiast nie wykazano w zakresie RR, co opisano szerzej w AKL. Dodatkowo w analizie klinicznej nie przedstawiono dowodów naukowych uprawniających wnioskowanie o równorzędnej skuteczności ŚSSPM z dodatkiem samego prebiotyku oraz wyłącznie z dodatkiem probiotyku. Niejednoznaczne w tej kwestii są także opinie ekspertów klinicznych, o czym szerzej wspomniano w rozdziale 3.6.

W związku z powyższymi ograniczeniami analiz wnioskodawcy w opinii Agencji objęcie refundacją wnioskowanych ŚSSPM w ramach odrębnej grupy limitowej jest dyskusyjne.

### Instrument dzielenia ryzyka

[redacted]

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Nadwrażliwość pokarmowa definiowana jest przez Europejską Akademię Alergologii i Immunologii Klinicznej jako nieprawidłowa, opaczna, powtarzająca się reakcja na spożyty lub spożywany pokarm, który jest dobrze tolerowany przez osoby zdrowe.

## **Etiologia i patogeneza**

Mechanizm nadwrażliwości pokarmowej może mieć charakter immunologiczny (alergia pokarmowa) lub nieimmunologiczny (nietolerancja pokarmowa).

Zaburzenia immunologiczne w przebiegu alergii pokarmowej mogą mieć charakter IgE-zależny, IgE-niezależny oraz mieszany; możliwe są również reakcje krzyżowe. Rozwój alergicznej nadwrażliwości pokarmowej (alergii pokarmowej), podobnie jak innych chorób alergicznych, jest uwarunkowany współdziałaniem czynników genetycznych, środowiskowej ekspozycji na alergeny oraz niespecyficznych czynników, jak na przykład narażenie na dym tytoniowy, zanieczyszczenie powietrza czy infekcje.

Reakcje nadwrażliwości bez związku z mechanizmami immunologicznymi określa się jako niealergiczną nadwrażliwość pokarmową. Objawy kliniczne powstają w organizmie człowieka na drodze następujących patomechanizmów nieimmunologicznych: defekty metaboliczne, reakcja pseudoalergiczna, farmakologiczna, toksyczna czy czynniki mikrobiologiczne.

## **Rozpoznanie choroby**

Pierwszym etapem rozpoznania jest ocena charakteru objawów oraz identyfikacja pokarmu odpowiedzialnego za ich wystąpienie. Ważną rolę na tym etapie odgrywa wywiad oraz obserwacja kliniczna łącząca się z prowadzeniem dzienniczka dietetycznego. Uzupełnieniem wstępnej diagnostyki w kierunku nadwrażliwości alergicznej, zwłaszcza u dzieci starszych, jest też badanie przedmiotowe (np. ziemiste zabarwienie twarzy, podkrążone oczy, obrzęki okolicy oczodołów, salut alergiczny, długie rzęsy, język geograficzny, cechy nadpobudliwości, tiki, ruchy mimowolne). W kolejnym etapie należy rozpocząć krótkotrwałą eliminację z diety tego pokarmu, który jest podejrzany o wywoływanie objawów klinicznych. Czas eliminacji powinien wynosić 7-14 dni, maksymalnie 4 tygodnie, a po tym okresie należy powrócić do spożywania wykluczonego pokarmu. Ustąpienie objawów klinicznych lub ich złagodzenie w okresie eliminacji oraz nawrót identycznych lub podobnych dolegliwości stanowią podstawę rozpoznania wstępnego alergii pokarmowej i podjęcia dalszej diagnostyki. Inne metody diagnostyczne, to otwarta próba prowokacji, pojedynczo ślepa próba prowokacji oraz podwójnie ślepa próba kontrolowana placebo.

W celu ustalenia mechanizmu immunologicznego leżącego u podłoża obserwowanych objawów należy wykonać punktowe lub płatkowe testy skórne z alergenami pokarmowymi i oznaczyć w surowicy chorego całkowite stężenie przeciwciał klasy E i/lub wykazać obecność w surowicy antygenowo swoistych (sIgE).

## **Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania**

Obraz kliniczny reakcji IgE-zależnych obejmuje objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak: wymioty, bóle brzucha, biegunka, świąd jamy ustnej i gardła, reakcje skórne w postaci pokrzywki czy obrzęku naczynioruchowego, objawy z dróg oddechowych, wśród których najczęstsze są objawy alergicznego nieżytu nosa i obturacja drzewa oskrzelowego. Mogą również występować zaburzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego do wstrząsu anafilaktycznego włącznie. W przypadkach, w których objawy alergii nie są zależne od przeciwciał IgE obraz kliniczny jest mniej burzliwy. Objawy mają zwykle charakter podostry lub przewlekły, a ich występowanie jest prawdopodobnie związane z wydzielaniem cytokin zapalnych przez limfocyty T oraz komórki prezentujące antygeny.

Objawy z przewodu pokarmowego alergii pokarmowej poprzedzają często wystąpienie skórno wyprysku atopowego, a następnie chorób alergicznych układu oddechowego (astma oskrzelowa, alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa). W większości przypadków objawy ustępują wraz z wiekiem, co wynika z rozwoju tolerancji immunologicznej. Ryzyko utrzymania alergii oraz ryzyko rozwoju uczulenia na kolejne alergeny jest wyższe w grupie dzieci, u których w okresie niemowlęcym rozpoznano IgE-zależną alergię na białka mleka krowiego.

Większość dzieci z nadwrażliwością pokarmową rozpoznaną i leczoną w okresie niemowlęcym i wczesnodziecięcym „wyrasta” z tej choroby (ok. 80% do 4.–5. roku życia). Nabywanie tolerancji pierwotnie szkodliwego pokarmu następuje szybciej i u większego odsetka chorych z nadwrażliwością pokarmową IgE-niezależną niż u chorych, u których objawy chorobowe są wyzwalane z udziałem mechanizmu patogenetycznego IgE-zależnego (atopowego).

## **Epidemiologia i obciążenie chorobą**

Szacuje się, że odsetek niemowląt i dzieci z objawami alergii pokarmowej wynosi 6-8%, natomiast częstość alergii na białka mleka krowiego, potwierdzonych oceną immunologiczną i próbami eliminacyjnymi, wynosi 2-3%.

## Aktualne postępowanie medyczne

Podstawą leczenia alergii na białka pokarmowe, w tym białko mleka krowiego u niemowląt i dzieci jest zastosowanie diety eliminacyjnej. Polega ona na czasowym lub stałym usunięciu z żywienia chorego dziecka szkodliwego lub źle tolerowanego składnika pokarmowego z jednoczesnym wprowadzeniem w jego miejsce składników zastępczych, o równoważnych wartościach odżywczych. W diecie eliminacyjnej najczęściej stosuje się hydrolizaty białkowe – preparaty, w których białka zostały poddane hydrolizie w celu obniżenia ich właściwości antygenowych. Wyróżnia się 3 rodzaje preparatów, w zależności od stopnia hydrolizy białka oraz zawartości wolnych aminokwasów:

- hydrolizaty o nieznacznym stopniu hydrolizy białka (mieszanki hypoantygenowe),
- hydrolizaty o znacznym stopniu hydrolizy białka (kazeinowe lub serwatkowe),
- mieszanki elementarne (frakcja białkowa zastąpiona przez izolowane aminokwasy).

Wyróżnia się trzy rodzaje diet eliminacyjnych. Pierwszy rodzaj eliminacji polega na usunięciu z diety jednego lub kilku szkodliwych pokarmów, które są odpowiedzialne za wystąpienie objawów klinicznych, a w surowicy chorego stwierdza się obecność antygenowo swoistych IgE. W praktyce ten typ eliminacji stosuje się najczęściej w przypadku alergii na białka mleka krowiego u niemowląt. Zaleca się zastosowanie wówczas hydrolizatów o znacznym stopniu hydrolizy białka (kazeiny lub białek serwatkowych). Wybór preparatu zależy od indywidualnej tolerancji chorego. W przypadku braku zadowalającego efektu klinicznego należy zastosować dietę elementarną. Jest to drugi typ diety eliminacyjnej, w której źródłem energii są pojedyncze aminokwasy. Trzeci rodzaj diety eliminacyjnej to dieta oligoantygenowa zawierająca jagnięcinę, ryż, kukurydzę, gotowane jabłka, brokuły, szparagi, szpinak, sałatę, słodkie ziemniaki, sól, cukier, ocet winny oraz oliwę z oliwek. Dietę taką stosuje się we wstępnej diagnostyce nadwrażliwości alergicznej u chorych spożywających wiele pokarmów potencjalnie mogących prowokować wystąpienie objawów.

Źródło: Czerwionka-Szaflarska 2007, Czerwionka-Szaflarska 2009, Kaczmarski 2011

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ za lata 2015-2017 liczba pacjentów stosujących ŚSSPM z grupy 217.8 – Bebilon Pepti 1 i 2 DHA oraz Nutramigen 1, 2 i 3 LGG wykazuje tendencję wzrostową – od ok. 150 tys. w 2016 r. do ok. 161 tys. w roku 2017. Przedstawione dane nie obejmują pacjentów stosujących ŚSSPM Nutramigen 1 i 2, które były objęte refundacją do końca 2015 roku, a następnie zostały zastąpione przez ŚSSPM Nutramigen LGG 1 i 2 (od 1 listopada 2017 r. także przez Nutramigen 3 LGG). Dane za rok 2018 obejmują miesiące styczeń-czerwiec.

Warto także zwrócić uwagę, że we wnioskowanym wskazaniu nie dookreślono wieku, do którego wnioskowane ŚSSPM mają być refundowane. Zgodnie z danymi NFZ populacja pacjentów powyżej 5 roku życia, u których obecnie stosuje się ŚSSPM z grupy 217.8 jest jednak znacznie mniejsza niż osób poniżej 5 roku życia i wynosi od 4,9 tys. w 2017 r. do 7,2 tys. w roku 2015.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Liczba pacjentów stosujących ŚSSPM z grupy 217.8 (dane NFZ)**

Liczba pacjentów	2015**	2016	2017	2018*
<5 roku życia	127 683	144 690	156 380	87 725
≥5 roku życia	7 250	5 771	4 909	1 727
ogółem	134 933	150 461	161 289	89 452

\*dane za rok 2018 obejmują miesiące styczeń – czerwiec

\*\*dane nie obejmują pacjentów stosujących Nutramigen 1 i 2

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);



- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- New Zealand Guidelines Group, ([www.nzgg.org.nz/search](http://www.nzgg.org.nz/search));
- Strony internetowe instytutów i towarzystw naukowych: European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), World Allergy Organization (WAO), Global Initiative for Asthma (GINA), European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 4.06.2018 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 zagraniczne rekomendacje.

W odnalezionych wytycznych nie odnaleziono informacji na temat hydrolizatów białka mleka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy wzbogaconych o synbiotyki. W światowych wytycznych WAO 2015 sugeruje się stosowanie probiotyków u dzieci z ryzykiem rozwoju alergii, jednak jest to rekomendacja warunkowa oparta o bardzo niskiej jakości dowody.

W rekomendacjach zespołu polskich ekspertów wskazano, że substytutem przy eliminacji białka z diety małych dzieci powinny być preparaty mlekozastępcze zawierające znacząco zhydrolizowaną frakcję kazeiny lub białek serwatkowych mleka krowiego (eHF). W wytycznych amerykańskich NIAID 2010 oraz AAP 2000 odnaleziono jedynie zalecenia stosowania mieszanek zhydrolizowanych u dzieci zagrożonych wystąpieniem alergii oraz tych, u których występują objawy alergii. W rekomendacjach zespołu australijskich ekspertów z 2008 r. wskazano, że w objawach alergii pokarmowej na białko mleka krowiego, obejmujących reakcje typu natychmiastowego u dzieci poniżej 6 miesiąca życia, zapalenie jelit indukowane białkiem pokarmowym, atopowe zapalenie skóry u dzieci poniżej 6 miesiąca życia lub powyżej 6 miesiąca w przypadku dzieci nie przybierających prawidłowo na wadze oraz w zapaleniu jelita grubego indukowanym białkiem pokarmowym zaleca się stosowanie mieszanek eHF.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Rekomendacje polskie</b>	
<b>Zespół polskich ekspertów 2011 (Polska)</b> Konflikt interesów: brak informacji, publikacja objęta grantem naukowym firmy Mead Johnson Nutrition – „ALERNI – program edukacyjny, poświęcony alergii pokarmowej u dzieci”.	Jeśli z diety małego dziecka eliminuje się podstawowe produkty spożywcze (najczęściej mleko krowie i jego przetwory), to substytutem eliminowanego białka powinny być preparaty mlekozastępcze zawierające <b>znacząco zhydrolizowaną frakcję kazeiny lub białek serwatkowych mleka krowiego (eHF)</b> . W przypadku braku akceptacji smaku mieszanki mlekozastępczej, braku poprawy klinicznej lub objawów niedożywienia dziecka zaleca się rozważenie wprowadzenia mieszanki elementarnej lub mieszanki sojowej. U każdego leczzonego dziecka z poprawą kliniczną, po pewnym okresie stosowania diety eliminacyjnej (minimum 6 mies.) należy dokonać pierwszej oceny zdolności nabywania przez jego organizm tolerancji pierwotnie szkodliwego pokarmu, aby uniknąć zbędnego leczenia dietetycznego. Służy temu próba prowokacyjna z eliminowanym wcześniej pokarmem. <i>Brak informacji o sile zaleceń i poziomie dowodów.</i>
<b>Rekomendacje zagraniczne</b>	
<b>WAO 2015 (Świat)</b> Konflikt interesów: 16 z 23 zgłosiło konflikty interesów	Sugeruje się stosowanie probiotyków u dzieci z ryzykiem rozwoju alergii – korzyść netto stanowi przede wszystkim zapobieganie występowaniu egzemy (rekomendacja warunkowa oparta o bardzo niskiej jakości dowody). <i>Rekomendacja warunkowa oznacza:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dla pacjenta – większość pacjentów w danym stanie klinicznym byłaby zainteresowana skorzystaniem z danej interwencji, jednak część nie zdecydowałaby się na terapię.</li> <li>• Dla klinicysty – należy mieć na uwadze także inne interwencje, które mogłyby być zastosowane w danym wskazaniu.</li> <li>• Dla decydenta – podjęcie decyzji wymaga debaty z udziałem różnych interesariuszy.</li> </ul>
<b>NIAID 2010</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie zaleca się mieszanek sojowych jako zamienników mieszanek opartych o mleko krowie</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>(USA)</p> <p>Konflikt interesów: 21 z 29 autorów zgłosiło konflikty interesów</p>	<p>w zapobieganiu rozwojowi lub zapobieganiu objawom alergii pokarmowej (poziom dowodów: umiarkowany)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U dzieci zagrożonych wystąpieniem alergii, które nie są karmione wyłącznie piersią, zaleca się stosowanie <b>zhydrolizowanych mieszanek</b> (poziom dowodów: umiarkowany)</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów:</i>  <i>Umiarkowany poziom dowodów oznacza, że dalsze badania mogą wpłynąć na zmianę rekomendacji.</i>  <i>Brak informacji o sile rekomendacji.</i></p>
<p><b>EWGPAG 2010</b></p> <p>(Włochy)</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Dzieci karmione piersią, z podejrzeniem umiarkowanej – ciężkiej alergii na białko mleka krowiego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ eliminacja mleka krowiego z diety matki przez 2-4 tygodnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ brak poprawy – zaprzestanie stosowania diety przez matkę</li> <li>○ poprawa – zaleca się spożywanie przez matkę mleka krowiego przez 1 tydzień: <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak symptomów – zaprzestanie stosowania diety przez matkę</li> <li>• występowanie symptomów – matka kontynuuje dietę z dodatkowymi dawkami wapnia (jeśli zachodzi potrzeba, karmienie piersią powinno być uzupełnione <b>hydrolizatami o znacznym stopniu hydrolizy lub mieszanekami sojowymi</b> (wiek dziecka &gt;6 miesięcy).</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><i>Brak informacji o sile zaleceń i poziomie dowodów.</i></p>
<p><b>Zespół australijskich ekspertów 2008</b></p> <p>(Australia)</p> <p>Konflikt interesów: 5 z 11 autorów zgłosiło konflikty interesów</p>	<p>Mieszanki <b>eHF</b> są terapią pierwszego wyboru w leczeniu alergii na mleko krowie w następujących objawach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• reakcja typu natychmiastowego u dzieci poniżej 6. miesiąca życia (powyżej 6. miesiąca wytyczne zalecają mieszanki sojowe) – poziom dowodów II, stopień zgodności ekspertów 11/11</li> <li>• zapalenie jelit indukowane białkiem pokarmowym – poziom dowodów II, stopień zgodności ekspertów 10/11</li> <li>• atopowe zapalenie skóry u dzieci poniżej 6. miesiąca życia lub powyżej 6. miesiąca w przypadku dzieci nie przybierających prawidłowo na wadze (u dzieci powyżej 6. miesiąca życia prawidłowo przybierających na wadze zaleca się mieszanki sojowe) – poziom dowodów II, stopień zgodności ekspertów 11/11</li> <li>• zapalenie jelita grubego indukowane białkiem pokarmowym – poziom dowodów II, stopień zgodności ekspertów 11/11</li> </ul> <p>Z kolei w przypadku alergii objawiającej się anafilaksją lub eozynofilowym zapaleniem przełyku zaleca się mieszanki elementarne, a nie eHF.</p> <p><i>Poziom dowodów:</i>  <i>I – dane z przeglądu systematycznego badań RCT</i>  <i>II – badania RCT</i>  <i>III – dowody z nierandomizowanych badań eksperymentalnych</i>  <i>IV – dane z opisów przypadków</i></p>
<p><b>AAP 2000</b></p> <p>(USA)</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Optymalnym sposobem żywienia niemowląt w pierwszym roku życia i starszych jest karmienie piersią. Dzieci, u których wystąpią objawy alergii pokarmowej mogą skorzystać z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ograniczenia spożywania przez matkę karmiącą mleka krowiego, jajek, ryb, orzechów;</li> <li>• zastąpienia mleka matki przez mieszanki hipoalergiczne (o znacznym stopniu hydrolizy lub w cięższych postaciach alergii z mieszanek aminokwasowych). Dzieci z alergią IgE-dodatnią mogą skorzystać także ze stosowania mieszanek sojowych – mieszanki te mogą być stosowane jako leczenie początkowe lub u dzieci powyżej 6 miesiąca życia, które wcześniej otrzymywały inne mieszanki.</li> </ul> <p>Korzyści ze stosowania mieszanek powinny być obserwowane po 2-4 tygodniach stosowania, a podaż tych preparatów należy utrzymywać do ukończenia 1. roku życia lub dłużej.</p> <p>Dzieci, u których ryzyko wystąpienia alergii jest duże mogą skorzystać z karmienia wyłącznie mlekiem matki lub wyłącznie mieszanekami hipoalergicznymi lub częściowo zhydrolizowanymi mieszanekami.</p> <p><i>Brak informacji o sile zaleceń i poziomie dowodów.</i></p>

Skróty: eHF – hydrolizat białek mleka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy, WAO – World Allergy Organization, NIAID – National Institute of Allergy and Infectious Diseases, EWGPAG – Emilia-Romagna Working Group for Paediatric Gastroenterology, AAP – American Academy of Pediatrics, IgE – immunoglobuliny typu E

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do siedmiu ekspertów klinicznych. Otrzymano dwie odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Prof. dr hab. n. med. Barbara Kamińska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii wskazuje jako aktualnie stosowane w ocenianym wskazaniu ŚSSPM Bebilon pepti 1 i 2 DHA oraz Nutramigen 1, 2, 3 LGG, tj. preparaty uwzględnione przez wnioskodawcę jako komparatory.

Jako problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych technologii eksperci wskazują brak zupełnego ustąpienia objawów alergii oraz brak w dostępnych preparatach składników niezbędnych do prawidłowego rozwoju fizycznego i psychomotorycznego dziecka. Zarówno prof. B. Kamińska, jak i prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska, Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej zaznaczają, że nie dostrzegają potencjalnych problemów związanych ze stosowaniem wnioskowanej technologii.

**Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

<b>Ekspert</b>	<b>Prof. dr hab. n. med. Barbara Kamińska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii</b>	<b>Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska, Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej</b>
<b>Aktualnie stosowane technologie medyczne</b>	Bebilon pepti 1 i 2 DHA oraz Nutramigen 1, 2, 3 LGG.	Nie podano.
<b>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</b>	Brak w dostępnych ŚSSPM niezbędnych elementów do prawidłowego rozwoju fizycznego (głównie w zakresie stanu odżywienia) i psychomotorycznego dziecka.	Brak zupełnego ustąpienia objawów (wówczas stosuje się mieszanki elementarne).
<b>Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii</b>	Nie stwierdza się problemów, ponieważ wnioskowana technologia jest bezpieczna.	Brak.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2018.32), spośród hydrolizatów białek mleka obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- Bebilon Pepti 1 i 2 DHA we wskazaniu „zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergię pokarmowe i biegunki przewlekłe”;
- Nutramigen 1, 2 i 3 LGG we wskazaniu „alergia na białko mleka krowiego, objawy związane z alergią pokarmową związane z nadwrażliwością na białka mleka krowiego, nietolerancja laktozy związana z nadwrażliwością na białka mleka krowiego, wtórna nietolerancja sacharozy związana z nadwrażliwością na białka mleka krowiego, inne alergię związane z nadwrażliwością na białka mleka krowiego, alergię na białko sojowe z nadwrażliwością na białka mleka krowiego”.

Oprócz wspomnianych powyżej preparatów refundowane są także mieszanki sojowe oraz mieszanki aminokwasowe elementarne, jednak zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz rekomendacjami ekspertów są one stosowane na innym etapie leczenia, w związku z czym nie zostały przedstawione w niniejszej AWA.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące ŚSSPM uwzględnionych przez wnioskodawcę jako komparatory w przedłożonych analizach.

**Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

<b>Nazwa, postać i dawka leku</b>	<b>Opak.</b>	<b>Kod EAN</b>	<b>UCZ [zł]</b>	<b>CHB [zł]</b>	<b>WLF [zł]</b>	<b>PO</b>	<b>WDS [zł]</b>
<b>217.8, Diety eliminacyjne mlekozastępcze - hydrolizaty białek mleka</b>							
Bebilon pepti 1 DHA, proszek	450 g	8718117603268	25,38	26,65	21,68	30%	16,55
Bebilon pepti 2 DHA, proszek	450 g	8718117603275	26,60	27,93	33,81	30%	10,94
Nutramigen 1 LGG, proszek do sporządzania roztworu	400 g	8712045027530	37,80	39,69	22,44	30%	29,18
Nutramigen 2 LGG, proszek do sporządzania roztworu	400 g	8712045027547	38,88	40,82	44,20	30%	17,85
Nutramigen 3 LGG, proszek do sporządzania roztworu	400 g	8712045035627	37,80	39,69	48,14	30%	14,44

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Mieszanki o znacznym stopniu hydrolizy białek mleka krowiego (eHF)	<p>Wybór komparatora wnioskodawca uzasadnił faktem, iż mieszanki o znacznym stopniu hydrolizy (eHF) białek mleka krowiego uznane są za standard postępowania dietetycznego w analizowanym wskazaniu.</p> <p>Wybrane substancje, tj. Bebilon pepti 1 i 2 DHA (eHF+prebiotyk) oraz Nutramigen 1, 2 i 3 LGG (eHF+probiotyk) są refundowane we wnioskowanym wskazaniu.</p>	<p>Analitycy nie zgłaszają uwag do preparatów uwzględnionych przez wnioskodawcę jako komparatory. Wybrane preparaty są objęte refundacją i zgodne z praktyką kliniczną we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Wnioskodawca w przedłożonych analizach założył jednakową skuteczność mieszanek eHF+prebiotyk i eHF+probiotyk, jednak nie przedstawił dowodów naukowych potwierdzających przyjęcie takiego założenia. W związku z powyższym w opinii Agencji nieuprawnione jest wnioskowanie o takiej samej skuteczności obydwu typów mieszanek.</p>

#### Komentarz Agencji:

Analitycy nie kwestionują uwzględnienia jako komparatorów mieszanek o znacznym stopniu hydrolizy białek mleka krowiego. Są one objęte refundacją w ocenianym wskazaniu oraz zalecane przez odnalezione wytyczne kliniczne. W odnalezionych rekomendacjach zespołu polskich ekspertów z 2011 r. wskazano, że substytutem przy eliminacji białka z diety małych dzieci powinny być preparaty eHF. W wytycznych zagranicznych, amerykańskich NIAID 2010 oraz AAP 2000 odnaleziono także informację o zaleceniu stosowania mieszanek zhydrolizowanych u dzieci zagrożonych wystąpieniem alergii oraz tych, u których występują objawy alergii.

Wnioskowane ŚSSPM wzbogacone są o synbiotyki (probiotyk + prebiotyk). Wnioskodawca jako komparatory dla analizowanych technologii wybrał produkty nie zawierające synbiotyku, a jego pojedyncze składniki – probiotyk (Nutramigen 1 LGG, 2 LGG i 3 LGG) lub prebiotyk (Bebilon Pepti 1 DHA i 2 DHA). W analizie klinicznej nie przedstawiono dowodów naukowych pozwalających na wnioskowanie o równorzędnej skuteczności ŚSSPŻ z dodatkiem samego prebiotyku (tj. Bebilon Pepti 1 DHA i 2 DHA) oraz wyłącznie z dodatkiem probiotyku (tj. Nutramigen 1 LGG, 2 LGG i 3 LGG). Jak wspomniano w rozdziale 3.2.1., w odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych wnioskodawca podkreślił, że w jego opinii we włączonym do AKL badaniu SYNBAD komparator został zdefiniowany jako preparat o znacznym stopniu hydrolizy białek bez dodatku synbiotyku. W badaniu podano jednak informację, że stosowanym komparatorem był Nutrilon Pepti ([www.nutriciavorjou.nl/products/nutrilon/pepti-1/8718117604906/](http://www.nutriciavorjou.nl/products/nutrilon/pepti-1/8718117604906/)), tzn. ŚSSPM preparat z zawartością takich samych prebiotyków jak wnioskowany ŚSSPM, tj. galaktooligosacharydów oraz fruktooligosacharydów, który nie zawiera probiotyków.

W kwestii skuteczności eHF+probiotyk i eHF+prebiotyk niejednoznaczne są również opinie ekspertów. Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska, Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej zwraca uwagę na taką samą skuteczność i bezpieczeństwo eHF + probiotyk oraz eHF+prebiotyk. Podkreśla ona jednak również, że stosowanie eHF wzbogaconego o probiotyk może przyspieszać uzyskiwanie tolerancji pokarmowej. Z kolei według prof. dr hab. n. med. Barbary Kamińskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie pediatrii skuteczność i bezpieczeństwo eHF wzbogaconych o probiotyk nie jest takie samo jak wzbogaconych o prebiotyk. Wyniki przeglądu systematycznego Skórka 2018 wskazują, że dodatek do mieszanek różnych rodzajów prebiotyków może przekładać się na skuteczność kliniczną preparatu. W opinii Agencji stanowi to dodatkowy argument dla przyjęcia podejścia o niejednakowej skuteczności eHF+probiotyk i eHF+prebiotyk.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy było porównanie efektywności klinicznej środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo (hydrolizat białek mleka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy, eHF + synbiotyki) z formułą eHF bez synbiotyku w postępowaniu dietetycznym w populacji niemowląt i dzieci z zespołami wrodzonych defektów metabolicznych, alergiami pokarmowymi i biegunkami przewlekłymi.

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do analizy.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja (wskazanie)	Niemowlęta i dzieci z zespołami wrodzonych defektów metabolicznych, alergiami pokarmowymi i biegunkami przewlekłymi.	Populacja inna niż wymieniona w kryteriach włączenia. W przypadku braku doniesień naukowych dla populacji ocenianej, wnioskodawca założył możliwość uwzględnienia również danych klinicznych dla szerszych populacji. Choroby współistniejące w sposób istotnie wpływający na przebieg leczenia.	-
Interwencja	Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego – preparaty Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo (hydrolizaty białek mleka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy, eHF – ang. <i>extensively hydrolyzed formula</i> + synbiotyki, tj. <i>Bifidobacterium breve M-16V</i> jako probiotyki i scGOS/lcFOS-galaktooligosacharydy /fruktooligosacharydy (ang. <i>short chain galactooligosaccharides</i> / <i>long chain fructooligosaccharides</i> ) jako prebiotyki))	Produkty o odmiennym składzie i innym schemacie podawania zostały wykluczone z analizy głównej; włączone jako dane uzupełniające.	-
Komparatory	Hydrolizat białek mleka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy (eHF) bez synbiotyku.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia – wykluczone z analizy głównej, włączone jako dane uzupełniające.	Nie doprecyzowano czy jako komparator zostaną uwzględnione wyłącznie preparaty eHF, czy również preparaty eHF z dodatkiem samego pro- lub prebiotyku.
Punkty końcowe	<u>Skuteczność kliniczna:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD ogółem oraz w podziale na domeny (część A – obszar/zasięg zmian skórnych, część B – natężenie zmian, część C – objawy subiektywnie odczuwane przez pacjenta oraz świąd i bezsenność);</li> <li>Zmiana całkowitej liczby punktów SCORAD w populacji pacjentów IgE-dodatnich (IgE-zależna postać atopowego zapalenia skóry);</li> <li>Jakość życia rodziców dzieci z AZS (Parental Quality of Life-AD scores, PIQoL-AD);</li> <li>Objawy astmopodobne: częste epizody świszczącego oddechu (<math>\geq 3</math> epizody po okresie leczenia); świszczący oddech</li> </ul>	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię zastosowanej terapii.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>niezależnie od przeziębienia; świszczący i/lub głośny oddech niezależnie od przeziębienia, skrócony oddech, świszczący oddech, głośny/grzechoczący oddech, skrócony oddech (w dowolnym czasie), świszczący oddech (w dowolnym czasie), świszczący lub skrócony oddech (w dowolnym czasie), świszczący oddech bez infekcji (w dowolnym czasie), głośny/grzechoczący oddech (w dowolnym czasie);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie leków przeciwastmatycznych, leki przeciwastmatyczne zastosowane u nowych pacjentów;</li> <li>• Zastosowanie kortykosteroidów miejscowych, częstość stosowania leków sterydowych miejscowo, klasa zastosowanych miejscowych leków sterydowych;</li> <li>• Całkowite stężenie IgE w osoczu (populacja ogółem, podgrupa pacjentów z IgE-dodatnim, podgrupa pacjentów z IgE-ujemnym); Odsetek pacjentów z IgE-dodatnim - sierść kota, odsetek pacjentów z IgE-dodatnim przeciwko psiej sierści, odsetek pacjentów z IgE-dodatnim przeciwko roztoczom kurzu domowego; Całkowita ilość przeciwciał IgE (przeciwko roztoczom kurzu domowego, sierści kota, mleku krowiemu, orzeszkom ziemnym i jajkom);</li> <li>• Stężenie IL-5 we krwi (populacja ogółem, pacjenci z IgE-zależnym AZS);</li> <li>• Granulocyty eozynofilowe;</li> <li>• Obecność B. breve M-16V w kale; Odsetek próbek stolca z obecnością B. breve;</li> <li>• Odsetek Bifidobacteria, Odsetek Clostridium lituseburense/Clostridium histolyticum, Odsetek Eubacterium rectale/Clostridium coccoides, Odsetek lactobacilli/enterococci, Odsetek E. coli, Bacteroides/Prevotella w kale;</li> <li>• pH stolca;</li> <li>• Stężenie L-mleczanu w stolcu; Stężenie D-mleczanu w stolcu;</li> <li>• Stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w kale (SCFA);</li> <li>• Spożycie formuły, ml/dzień;</li> <li>• Parametry wzrostu (Z-score dla masy ciała, Z score dla długości ciała (wysokości), obwód głowy);</li> <li>• Przeżycie;</li> </ul> <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdarzenia niepożądane (ogółem, poważne, związane z leczeniem);</li> <li>• Utrata pacjentów z badania (ogółem i w podziale na przyczyny);</li> <li>• AEs w obrębie układu oddechowego;</li> <li>• AEs żołądkowo-jelitowe (biegunka, zaparcie, <math>\geq 1</math> epizod suchych stolców, nieżyt żołądka i jelit, zakażenia przewodu pokarmowego, refluks, pieluszkowe zapalenie skóry);</li> <li>• Nasilenie AEs w obrębie układu pokarmowego (pieluszkowe zapalenie skóry, skurcze jelit, wzdęcie brzucha (bębnica), wymioty); częstość wypróżniania/dzień,</li> </ul>		

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	konsystencja i kolor stolca; <ul style="list-style-type: none"> <li>Inne infekcje i objawy;</li> <li>Parametry krwi w ocenie bezpieczeństwa (ALAT, ASAT, mocznik, kreatynina, a białka);</li> <li>Zastosowane leki (jakkolwiek, antybiotyki, leki przeciwgrzybicze, leki stosowane w chorobach układu oddechowego, kortykosteroidy, inne leki, itp).</li> </ul>		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania z randomizacją;</li> <li>Badania z grupą kontrolną bez randomizacji (w przypadku braku badań z randomizacją).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Krótki okres leczenia (w przypadku nieodnalezienia innych dowodów naukowych, włączeniu podlegały również próby kliniczne z krótkim okresem leczenia);</li> <li>Badania wtórne;</li> <li>Badania bez randomizacji;</li> <li>Badania przedkliniczne.</li> </ul>	-
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania opublikowane;</li> <li>Publikacje pełnotekstowe, a w uzasadnionych przypadkach także doniesienia konferencyjne;</li> <li>Publikacje w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach – także w innych).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania nieopublikowane;</li> <li>Dostępne wyłącznie doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty itp.), publikacje typu list, komentarz w sytuacji, jeśli dostępne były wersje pełnotekstowe.</li> </ul>	-

Skróty: eHF – hydrolizat białek mleka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy, scGOS/lcFOS- galaktooligosacharydy /fruktooligosacharydy (ang. *short chain galactooligosaccharides /long chain fructooligosaccharides*), AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*), AZS – atopowe zapalenie skóry, IgE – immunoglobuliny typu E, IL-5 – interleukina-5, SCORAD – skala oceny nasilenia atopowego zapalenia skóry (ang. *Scoring Atopic Dermatitis*), PIQoL-AD – jakość życia rodziców dzieci z AZS (ang. *Parents Index of Quality of Life in Atopic Dermatitis*), Stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w kale (SCFA);

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania baz MEDLINE (via PubMed), EMBASE oraz The Cochrane Library. Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie raportów HTA i badań wtórnych. Jako datę wyszukiwania podano 12.12.2017 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (via PubMed), EMBASE oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 16.05.2018 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją (SYNBAD), porównujące skuteczność hydrolizatu białek mleka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy wzbogaconego synbiotykiem (eHF + synb) ze skutecznością hydrolizatu białek mleka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy wzbogaconego wyłącznie prebiotykiem (eHF)<sup>2</sup>. Charakterystykę tego badania zamieszczono w tabeli poniżej.

W ramach analizy dodatkowej do analizy wnioskodawcy włączono również 5 badań, w których stosowano inne niż ocenianie formuły zawierające jako probiotyk bakterie *Bifidobacterium breve M-16V*. Badania te nie zostały

<sup>2</sup> Komparator opisany jest w badaniu jako „hydrolizat białek mleka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy bez dodatku synbiotyku”, jednak z analizy składu produktu, który wskazany jest w badaniu (Nutrilon Pepti) wynika, że zawiera on prebiotyki (galaktooligosacharydy i fruktosacharydy). Źródło: <https://www.nutriciavorjou.nl/products/nutrilon/pepti-1/8718117604906/>

omówione w niniejszej AWA, ponieważ nie spełniają kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>SYNBAD</b> (van der Aa 2010, Van der Aa 2011, Gossens 2010)  <u>Źródło finansowania:</u> Danone Research – Centre for Specialized Nutrition	Badanie wieloośrodkowe (7 ośrodków w Holandii), randomizowane, podwójnie zaślepienie; nie zdefiniowano hipotezy badawczej. <u>Interwencja:</u> • eHF + synb – dawkowanie zgodnie z zapotrzebowaniem; • eHF + preb – dawkowanie zgodnie z zapotrzebowaniem.  <u>Okres obserwacji:</u> 12 miesięcy	<u>Kryteria włączenia:</u> • wiek 0 – 7 miesięcy; • niemowlę donoszone; • spełnione kryteria Hanifina i Rajki* dla atopowego zapalenia skóry; • niemowlęta karmione wyłącznie preparatem mlekozastępczym; • wynik w skali SCORAD >15**;  <u>Kryteria wykluczenia:</u> • systemowe stosowanie kortykosteroidów, stosowanie antybiotyków, stosowanie leków przeciwgrzybiczych, inh bitorów kalcyneuryny lub probiotyków w okresie 4 tygodni przed włączeniem do badania; • stosowanie antyhistamin w okresie 2 tygodni przed włączeniem do badania; • inne poważne schorzenia, choroby żołądkowo-jelitowe, choroby skóry inne niż atopowe zapalenie skóry.  <u>Liczba pacjentów</u> Grupa eHF + synb: 46 Grupa eHF + preb: 44	<u>Pierwszorzędowy:</u> • zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD  <u>Pozostałe (wybrane):</u> • Zmiana nasilenia świądu mierzonego na skali SCORAD; • Jakość życia rodziców dzieci z AZS (PIQoL-AD); • Objawy astmopodobne; • Stosowanie leków przeciwastmatycznych; • Zastosowanie kortykosteroidów miejscowych; • Ilość i stężenie IgE w osoczu; • Stężenie IL-5 we krwi; • Odsetek pacjentów z IgE-dodatnim (sierść kota, sierść psa, roztozca kurzu domowego);  <u>Bezpieczeństwo:</u> • Zdarzenia niepożądane; • Utrata pacjentów z badania; • AEs w obrębie układu oddechowego; • AEs żołądkowo-jelitowe; • Nasilenie AEs w obrębie układu pokarmowego po 12 tygodniach; • Częstość wypróżniania/dzień, konsystencja stolca; • Inne infekcje i objawy;

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events), AZS – atopowe zapalenie skóry, eHF – hydrolizat białek mleka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy, IgE – immunoglobuliny typu E, IL-5 – interleukina-5, preb – prebiotyk, synb - synbiotyk, SCORAD – skala oceny nasilenia atopowego zapalenia skóry (ang. Scoring Atopic Dermatitis), PIQoL-AD – jakość życia rodziców dzieci z AZS (ang. Parents Index of Quality of Life in Atopic Dermatitis)

\*Zgodnie z kryteriami Hanifina i Rajki o atopowym zapaleniu skóry (AZS) mówimy, gdy u pacjenta wystąpią co najmniej 3 z 4 objawów głównych (świąd, przewlekły i nawrotowy przebieg choroby, charakterystyczna morfologia zmian i ich lokalizacja, osobniczy lub rodzinny wywiad atopowy) i co najmniej 3 objawy dodatkowe (spośród: suchość skóry, rybia łuska, natychmiastowe reakcje skórne, podwyższony poziom IgE, wczesny wiek wystąpienia zmian, skłonność do nawrotowych zakażeń skóry, nieswoisty wyprysk rąk i/lub stóp, wyprysk sutków, zapalenie czerwieni warg, nawrotowe zapalenia spojówek, fałd Dennie-Morgana, stożek rogowki, zaćma, zaciemnienie wokół oczu, łupież biały, fałd szyjny, świąd po spoceniu, nietolerancja pokarmów, nietolerancja wełny, zaostrenie po zdenerwowaniu, biały dermatografizm, rumień twarzy, akcentacja mieszków włosowych).

\*\* SCORAD <15 punktów oznacza łagodny przebieg, 15 – 40 punktów umiarkowany przebieg, a wynik > 40 punktów ciężki przebieg AZS. Szczegółowe omówienie skali SCORAD zamieszczono przy opisie wyników dla tego punktu końcowego (rozdział 4.2 AWA)

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 10.1 AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań uwzględnionych w analizie klinicznej za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędu w randomizowanych badaniach klinicznych. Ryzyko popełnienia błędu w badaniu SYNBAD zostało przez wnioskodawcę ocenione jako niskie w większości domen, za wyjątkiem domeny „selektywne raportowanie wyników”, w której ryzyko popełnienia błędu zostało ocenione jako niejasne. Wnioskodawca nie uzasadnił swojej oceny badania, ale pokrywa się ona z oceną ryzyka popełnienia błędu w badaniu SYNBAD dokonaną przez analityków Agencji.

W opinii analityków ryzyko popełnienia błędu randomizacji było niskie, ponieważ w badaniu zastosowano komputerową randomizację blokową ze stratyfikacją ze względu na ośrodek rekrutujący i zastosowanie miejscowych kortykosteroidów. Ryzyko błędu wynikającego z ukrycia kodu randomizacji było niskie ze względu na sekwencyjne numerowanie pacjentów powiązane z kodem podawanej substancji. Zaślepienie pacjentów i badaczy zostało przeprowadzone prawidłowo, ponieważ zarówno interwencja, jak i komparator wyglądały



i smakowały tak samo, były sporządzane i kodowane przez pracowników Danone Research, a dystrybuowane przez aptekę szpitalną. Dodatkowo zaślepienie dotyczyło personelu medycznego, więc niskie było również ryzyko błędu wynikającego z zaślepienia oceny efektów. Ze względu na niedostarczenie przez wnioskodawcę pełnego raportu z badania SYNBAD, niejasne jest ryzyko błędu w domenie „selektywne raportowanie”.

Ocenę badania metodą Cochrane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration**

Oceniany element	SYNBAD
Metoda randomizacji	Niskie
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie
Zaślepienie oceny efektów	Niskie
Niekompletne dane nt. efektów	Niskie
Selektywne raportowanie	Niejasne

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Do randomizowanej próby klinicznej SYNBAD zakwalifikowano pacjentów pediatrycznych (do 7. miesiąca życia) z atopowym zapaleniem skóry, z czego połowa miała zdiagnozowaną alergię pokarmową, a ok. trzykrotnie niższy odsetek pacjentów z tej podgrupy cierpiał na alergię na białko mleka krowiego. Niepełna zgodność populacji pacjentów objętych postępowaniem dietetycznym w ramach badania SYNBAD z populacją docelową niniejszej analizy opracowanej na potrzeby złożonego wniosku stanowi ograniczenie[...]”;
- „W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników podanych przez autorów badań na wartości imputowane do analizy ilościowej. Niejednokrotnie wyniki analizowanych parametrów przedstawiono w dostępnych publikacjach jedynie w formie graficznej, co wiązało się z koniecznością odczytania wartości z wykresów. Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych (błąd przybliżeń). W niektórych przypadkach autorzy niniejszego przeglądu nie podjęli próby odczytywania wartości z wykresu ze względu na niską jakość graficznego przedstawienia części wyników”;
- „Brak obliczeń statystycznych z powodu niedokładnego sposobu prezentacji otrzymanych efektów w kilku analizowanych przypadkach (np. brak miar rozrzutu lub informacji na temat liczby pacjentów w grupie w ocenie danego punktu końcowego)”.

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Nie podano informacji o rodzaju hipotezy badawczej przyjętej w badaniu SYNBAD, co organiczna wiarygodność wewnętrzną badania;
- Nie mierzono jakości życia pacjentów, co byłoby utrudnione ze względu na wiek dzieci, a jedynie jakość życia rodziców;
- Mało liczebne grupy;

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Analiza główna oparta została o wyniki jednego badania (SYNBAD), co stanowi ograniczenie całej analizy, a wynika z braku większej liczby dostępnych doniesień naukowych traktujących o analizowanym problemie decyzyjnym. Związane jest to z faktem, iż oceniana formuła, tj. Bebilon Pepti Syneo jest nowo opracowaną mieszanką o unikalnym składzie, a dowody naukowe na temat efektywności działania tego preparatu w analizowanej populacji pacjentów są ograniczone”;
- „W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań pragmatycznych, oceniających efektywność praktyczną stosowania wnioskowanej formuły (eHF+synbiotyki, w tym B. breve: Bebilon Pepti Syneo) w porównaniu z analogiczną mieszanką bez synbiotyku. Mając na uwadze brak dostępu do porównawczych danych z zakresu efektywności praktycznej, które spełniałyby predefiniowane

kryteria włączenia w postaci adekwatnej populacji pacjentów oraz interwencji, bazy informacji medycznej przeszukano także pod kątem badań jednoramiennych z zakresu efektywności praktycznej ocenianej interwencji. Również takich doniesień naukowych nie odnaleziono”.

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy bez ich interpretacji. W szczególności nie podano interpretacji wyników w kontekście norm dla wnioskowanej populacji docelowej dot. stężenia IgE w osoczu, stężenia IL-5 w osoczu, liczby granulocytów eozynofilowych, a także mikrobioty jelitowej. Nie wykazano również związku ww. surogatowych punktów końcowych z istotnymi klinicznie punktami końcowymi, co wnioskodawca argumentuje brakiem doniesień potwierdzających bezpośredni związek ocenianych wyników z twardymi punktami końcowymi, który może wynikać ze specyfiki analizowanej populacji docelowej, ale także celu jaki stawiany jest samej interwencji, tj. poprawa stanu niemowląt i dzieci z zespołami wrodzonych defektów metabolicznych, alergiami pokarmowymi i biegunkami przewlekłymi;
- Nie podano opisu użytego w badaniu SYNBAD kwestionariusza użytego do oceny jakości życia rodziców dzieci z atopowym zapaleniem skóry (The Parents Index of Quality of Life in Atopic Dermatitis, PIQoL-AD), ani informacji na temat zmian uważanych za istotne kliniczne.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki randomizowanego badania SYNBAD dla populacji docelowej. Zgodnie z Wytycznymi HTA podano wyniki w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji.

Pogrubieniem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

#### Przeżycie całkowite

W badaniu nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem.

#### Jakość życia rodziców

Jakość życia rodziców mierzono za pomocą kwestionariusza The Parents Index of Quality of Life in Atopic Dermatitis (PIQoL-AD) służącego do oceny jakości życia rodziców, których dzieci chorują na atopowe zapalenie skóry (AZS). Kwestionariusz składa się z 28 dychotomicznych pytań dotyczących zaspokojenia potrzeb życiowych rodziców (odpowieź „tak” lub „nie”). Niższy wynik uzyskany na skali oznacza lepszą jakość życia.

[redacted], ponieważ z odnalezionej publikacji Meads 2005 wynika, że za istotną klinicznie zmianę jakości życia można uznać zmianę o 2-3 punkty w kwestionariuszu PIQoL-AD.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności – jakość życia rodziców dzieci z AZS

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	eHF+synb		eHF + preb		MD (95% CI) p*
		średnia (SD*)	N	średnia (SD*)	N	
Jakość życia rodziców dzieci z AZS (PIQoL-AD)	12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\*obliczenia własne

Skróty: PIQoL-AD – jakość życia rodziców dzieci z AZS (ang. Parents Index of Quality of Life in Atopic Dermatitis)

#### Punkty końcowe związane z przebiegiem choroby

##### Zmiana nasilenia AZS

Skala SCORAD służy do oceny nasilenia atopowego zapalenia skóry. Maksymalny wynik SCORAD wynosi 103 punkty. Na ocenę całościową składa się ocena poszczególnych części, gdzie:

- Część A oznacza obszar/zasięg zmian skórnych (ang. area/extent) – maksymalnie 20 punktów,
- Część B oznacza natężenie zmian skórnych (intensity) w zakresie suchości skóry (dryness), zaczerwienienia skóry (erythema), obrzęku/spuchnięcia (oedema/papulation), wysięków/strupków (oozing/crust), uszkodzeń od drapania (excoriation), zgrubień skóry (lichenification). Każdy z sześciu objawów ocenia się w skali od 0 do 3 punktów, gdzie 0 – brak objawu, 3 – maksymalnie nasilony objaw – maksymalnie 63 punkty,
- Część C oznacza subiektywne objawy odczuwane przez pacjenta (w zakresie świądu i zaburzeń snu). Pacjent ocenia nasilenie każdego z tych objawów w ciągu ostatnich 3 dni/nocy na skali od 0 do 10 punktów – maksymalnie 20 punktów.

Końcowy wynik obliczany jest według wzoru:  $A/5 + 7B/2 + C$ . Wynik SCORAD  $<15$  punktów oznacza łagodny przebieg,  $15 - 40$  punktów umiarkowany przebieg, a wynik  $> 40$  punktów ciężki przebieg AZS.

Średni wyjściowy wynik całkowity na skali SCORAD (średnia  $\pm$  SD) wynosił  $35,8 \pm 10,73$  w grupie eHF+synb i  $34,7 \pm 12,60$  w grupie eHF + preb. Po 12 tygodniach leczenia odnotowano istotną statystycznie poprawę wyniku SCORAD względem wartości początkowych zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej, ale w żadnym momencie (4, 8, 12, 52 tygodni obserwacji) różnica poziomu SCORAD (ogółem [redacted] nie była istotnie statystycznie różna pomiędzy badanymi grupami za wyjątkiem subpopulacji pacjentów IgE-dodatnich w 12. tygodniu obserwacji. Warto zwrócić uwagę, że tylko w subpopulacji pacjentów IgE-dodatnich w 12. tygodniu obserwacji poprawa wyniku SCORAD była większa niż w grupie eHF + preb. [redacted]

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – zmiana nasilenia AZS na skali SCORAD

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	eHF+synb		eHF + preb		MD (95% CI) p*
		średnia (SD*)	N	średnia (SD*)	N	
Zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD [pkt]	52	-18,4 (bd)	36	-20,6 (bd)	39	2,20 (-2,50; 6,90)**
	12	-12,7 (10,37)	42	-14,5 (9,84)	43	1,80 (-2,50; 6,10) p=0,41
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD – populacja pacjentów IgE-dodatnich[pkt]		-18,1 (7,84)	24	-13,5 (7,84)	24	-4,60 (-9,03; -0,17) p=0,042

\*obliczenia własne

\*\*brak możliwości weryfikacji wyniku

#### Objawy astmo-podobne

W badaniu SYNBAD wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia świszczącego i/lub głośnego oddechu niezależnie od przeziębienia, [redacted] oraz [redacted] w grupie eHF+synb w porównaniu do grupy eHF + preb w 52. tygodniu obserwacji.

Ryzyko wystąpienia częstych epizodów świszczącego oddechu ( $\geq 3$  epizody po okresie leczenia) w grupie eHF+synb jest mniejsze niż w grupie eHF + preb, aczkolwiek różnica pomiędzy grupami nie jest istotna statystycznie. Warto jednak zwrócić uwagę, że zmienia się wnioskowanie dotyczące tego punktu końcowego w przypadku ilorazu szans, tzn. szansa wystąpienia częstych epizodów świszczącego oddechu ( $\geq 3$  epizody po okresie leczenia) jest istotnie statystycznie mniejsza w grupie eHF+synb niż w grupie eHF + preb

(OR = 0,31, 95% CI: 0,1; 0,99) (dane nie przedstawione w tabeli). Wynik ten jest na granicy istotności statystycznej, co jest istotne w kontekście oparcia na nim założeń do analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Szczegółowe wyniki dot. objawów astmo-podobnych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – objawy astmo-podobne**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	n/N (%)		RR (95% CI) p*	NNT (95% CI)*
		eHF+synb	eHF + preb		
Częste epizody świszczącego oddechu (≥3 epizody po okresie leczenia)	52	5/36 (13,9)	13/38 (34,2)	0,41 (0,16; 1,02) p=0,056	-
Świszczący oddech niezależnie od przeziębienia		1/36 (2,8)	7/39 (17,9)	0,15 (0,02; 1,2) P=0,074	-
Świszczący i/lub głośny oddech niezależnie od przeziębienia		1/36 (2,8)	12/39 (30,8)	<b>0,09 (0,01; 0,66) p=0,018</b>	<b>4 (3; 8)</b>
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\*obliczenia własne

#### Stosowanie leków przeciwastmatycznych

Wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zastosowania leków przeciwastmatycznych u nowych pacjentów (tj. takich, którzy nie stosowali leków przeciwastmatycznych na początku badania) w grupie eHF+synb w porównaniu do grupy eHF + preb. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w ryzyku stosowania leków przeciwastmatycznych (w całej populacji) oraz kortykosteroidów miejscowych.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – stosowanie leków przeciwastmatycznych – zmienne dichotomiczne

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	n/N (%)		RR (95% CI) p*	NNT (95% CI)*
		eHF+synb	eHF + preb		
Stosowanie leków przeciwastmatycznych	52	5/36 (13,9)	13/39 (33,3)	0,42 (0,16; 1,05) p=0,064	-
Leki przeciwastmatyczne zastosowane u nowych pacjentów**		2/36 (5,6)	10/39 (25,6)	<b>0,22</b> <b>(0,05; 0,92)</b> <b>p=0,039</b>	<b>5</b> <b>(3; 23)</b>
Zastosowanie kortykosteroidów miejscowych	12	22/41 (53,7)	24/42 (57,1)	0,94 (0,64; 1,38) p=0,750	-

\*obliczenia własne

\*\*dotyczy pacjentów, którzy nie stosowali leków przeciwastmatycznych na początku badania, a stosowali w 52. tyg. obserwacji.

Po 12 tygodniach leczenia odnotowano zmniejszenie częstości stosowania leków sterydowych miejscowo<sup>3</sup> zarówno w grupie badanej, jak i w grupie alternatywnej, ale w żadnym momencie (4, 8, 12 tydzień obserwacji) różnica nie była istotna statystycznie. Nie wykazano również istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami w zakresie klasy stosowanych leków sterydowych.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – stosowanie leków przeciwastmatycznych – zmienne ciągłe

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	eHF+synb		eHF + preb		MD (95% CI) p*
		średnia (SD*)	N	średnia (SD*)	N	
Średnia klasa zastosowanych miejscowo leków sterydowych**	■	■	■	■	■	■

\*obliczenia własne

### Surogatowe punkty końcowe

Poniżej przedstawiono zbiorczo wyniki dla surogatowych punktów końcowych. Parametry EBM podano wyłącznie tam, gdzie była możliwość ich obliczenia na podstawie dostępnych danych.

Dla porównania eHF+synbiotyk vs eHF + preb wykazano statystycznie istotne różnice w zakresie następujących punktów końcowych:

na korzyść interwencji wnioskowanej:

- Całkowite stężenie IgE w osoczu – podgrupa pacjentów z IgE-ujemnym (w 52. tyg.) – p = 0,04;
- Odsetek pacjentów z IgE-dodatnim – przeciwko alergenom sierści kota (w 52. tyg.) – OR= 0,17 (95% CI: 0,03; 0,86), p=0,032;
- Obecność B. breve M-16V w kale (w 1. i 12. tyg.) – OR w najdłuższym okresie 12. tyg. = 10,8 (95% CI: 1,28; 91,16), p=0,029;
- ■ ;
- ■ ;
- ■
- ■ .

na korzyść interwencji opcjonalnej:

- ■
- ■

<sup>3</sup> W publikacji przedstawiono wyniki wyłącznie w postaci wykresu, co uniemożliwia odczytanie dokładnych wartości dot. częstości stosowania leków sterydowych miejscowo. Z tego powodu nie przedstawiono wyników dla tego punktu końcowego w tabeli.

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencją ocenianą (eHF+synbiotyki) a komparatorem (eHF + preb) w przypadku następujących punktów końcowych:

- Całkowite stężenie IgE w osoczu w populacji ogółem (12 tyg.) oraz w podgrupie pacjentów IgE-dodatnich (1 rok);
- [redacted];
- Odsetek pacjentów z IgE-dodatnim przeciwko psom i roztoczom kurzu domowego (1 rok);
- Granulocyty eozynofilowe (12 tyg.);
- [redacted];
- [redacted];
- [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
- Spożycie formuły w czasie trwania badania;
- [redacted].

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Zgony

W badaniu nie odnotowano zgonów.

##### Działania niepożądane

Żadne z odnotowanych w badaniu SYNBAD zdarzeń niepożądanych nie zostało zaklasyfikowane jako związane z leczeniem.

##### Zdarzenia niepożądane

W badaniu wykazano, że ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych żołądkowo-jelitowych ( $\geq 1$  epizod suchych stolców, zaparcie oraz pieluszkowe zapalenie skóry) w grupie eHF+synb jest istotnie statystycznie większe w porównaniu do grupy eHF + preb. Ponadto w grupie eHF+synb częściej niż w grupie eHF + preb występowały

poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane ogółem, biegunki, niezbyt żołądka i jelit, a także

Szczegółowe dane na temat zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane**

Punkt końcowy		Okres obserwacji [tyg.]	n/N (%)		RR (95% CI) p**	NNT (95% CI)**
			eHF+synb	eHF + preb		
Poważne zdarzenia niepożądane		12	2***/45 (4,4)	0/44 (0)	7,39 (0,46; 120,11) p=0,16	-
Zdarzenia niepożądane ogółem			41/45 (91,1)	37/44 (84,1)	1,08 (0,93; 1,27) p=0,319	-
AE żołądkowo-jelitowe	Biegunka		17/45 (37,8)	12/44 (27,3)	1,39 (0,75; 2,55) p=0,296	-
	≥1 epizod suchych stolców		10/45 (22,2)	26/44 (59,1)	<b>0,38</b> <b>(0,21; 0,68)</b> <b>p=0,001</b>	<b>3</b> <b>(2; 6)</b>
	Zaparcie		0/45 (0)	6/44 (14)	<b>0,12</b> <b>(0,02; 0,61)</b> <b>p=0,011</b>	<b>8</b> <b>(5; 35)</b>
	Niezbyt żołądka i jelit		6/45 (13,3)	2/44 (4,5)	2,93 (0,63; 13,76) p=0,172	-
Pieluszkowe zapalenie skóry		12	27/45 (60)	38/44 (86,4)	<b>0,69</b> <b>(0,53; 0,91)</b> <b>p=0,007</b>	<b>4</b> <b>(3; 12)</b>
		12				

\*dla zdarzeń, które nie wystąpiły w jednej z grup obliczono iloraz szans (OR) z zastosowaniem metody Peto

\*\*obliczenia własne

\*\*\*Hospitalizacja z powodu zapalenia oskrzelików spowodowanego zakażeniem wirusem RSV oraz ciężka alergia na mleko krowie

#### Nasilenie AE w obrębie układu pokarmowego

W badaniu SYNBAD analizowano również nasilenie działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego. W grupie eHF+synb odnotowano

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa – nasilenie AE w obrębie układu pokarmowego\*

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	eHF+synb		eHF + preb		MD (95% CI) p*
		średnia (SD)	N	średnia (SD)	N	
[redacted]	■	[redacted]	■	[redacted]	■	[redacted]
[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]

\*Oceniane na skali od 1 do 4, gdzie 1 oznacza brak objawów, a 4 oznacza ciężkie objawy

#### Pozostałe punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa

W ocenianych okresach obserwacji, tj. tyg. 1-4, 5-8 i 9-12 wykazano istotnie statystycznie rzadszą konsystencję stolca w grupie eHF+synbiotyku w porównaniu do grupy eHF + preb.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencją ocenianą (eHF+synbiotyku) a komparatorem (eHF + preb) w zakresie:

- utraty pacjentów z badania;
- częstości wypróżnień/dzień (tygodnie: 1-4, 5-8, 9-12);

- [redacted]

- [redacted]

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy weryfikacyjnej.

##### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

#### Informacje na podstawie etykiety Bebilon Pepti Syneo:

Preparaty Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo nie są przeznaczone do stosowania pozajelitowego. Należy je stosować pod nadzorem lekarza i wg jego zaleceń. Bebilon Pepti 1 Syneo może stanowić wyłączną dietę niemowląt od urodzenia, natomiast Bebilon Pepti 2 Syneo nie jest odpowiedni jako jedyne źródło żywienia niemowlęcia powyżej 6. miesiąca życia. Produkt ten powinien stanowić tylko część zróżnicowanej diety. Preparat Bebilon Pepti 2 Syneo nie może być stosowany jako produkt zastępujący mleko kobiece w ciągu pierwszych sześciu miesięcy życia.

Niewłaściwe przygotowanie i przechowywanie może stanowić zagrożenie dla zdrowia dziecka. Produkt powinien być przygotowany zawsze bezpośrednio przed spożyciem i wykorzystany w ciągu 2 godzin po przygotowaniu. Nie należy używać ponownie niewykorzystanej części pokarmu.

#### WHO

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess nie odnaleziono informacji na temat liczby działań niepożądanych dla ocenianego ŚSSPM.



## FDA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat środka spożywczego Bebilon Pepti Syneo.

### 4.3. Komentarz Agencji

Do analizy klinicznej włączono jedno randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność hydrolizatu białek mleka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy wzbogaconego synbiotykiem (eHF + synb) ze skutecznością hydrolizatu białek mleka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy wzbogaconego wyłącznie prebiotykiem (eHF + preb). Chociaż komparator w badaniu został opisany jako hydrolizat białek mleka krowiego bez synbiotyku, z analizy ulotki wynika, że zawiera on w składzie prebiotyk w postaci frukto- i oligosacharydów.

W AKL nie badano wpływu eHF+synb na przeżycie całkowite pacjentów z ocenianym wskazaniem oraz nie wykazano różnicy pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorem w zakresie wpływu na jakość życia rodziców dzieci z AZS. Spośród pozostałych uwzględnionych w AKL istotnych klinicznie punktów końcowych w badaniu SYNBAD wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia świszczącego i/lub głośnego oddechu niezależnie od przeziębienia, oraz w grupie eHF+synb w porównaniu do grupy eHF + preb w 52. tygodniu obserwacji. Wątpliwe jest jednak wnioskowanie dotyczące występowania częstych epizodów świszczącego oddechu ( $\geq 3$  epizody po okresie leczenia), ponieważ zmienia się ono w zależności od użytego testu statystycznego (iloraz szans wskazał na istotne statystyczne różnice w wystąpieniu częstych epizodów świszczącego oddechu, natomiast nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla prawdopodobieństwa wystąpienia tego punktu końcowego). Dodatkowo wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zastosowania leków przeciwastmatycznych u pacjentów, którzy nie stosowali leków przeciwastmatycznych na początku badania w grupie eHF+synb w porównaniu do grupy eHF + preb. Istotnie statystycznie większą poprawę nasilenia zmian AZS (ocena wg. skali SCORAD) wykazano natomiast jedynie w populacji pacjentów z alergią IgE-dodatnią w 12. tygodniu obserwacji.

Włączone do AKL badanie charakteryzowało się wysoką jakością, jednak badana populacja była niewielka (grupa eHF + synb: 46 osób, grupa eHF + preb: 44 osoby). Dodatkowo populacja badana nie w pełni pokrywała się z ocenianym wskazaniem, tj. do badania SYNBAD włączano dzieci z AZS, z czego jedynie połowa miała zdiagnozowaną alergię pokarmową. Warto również zwrócić uwagę, że średni wiek populacji badanej wynosił 4,3 miesiące (maksymalnie 7 miesięcy), podczas gdy wnioskowane wskazanie może dotyczyć również starszych dzieci. Dodatkowe ograniczenie analizy stanowi fakt, że wnioskodawca przedstawił wyniki analizy bez ich interpretacji, w szczególności w zakresie kwestionariusza użytego do oceny jakości życia rodziców dzieci z atopowym zapaleniem skóry (PIQoL-AD) oraz norm dla wnioskowanej populacji docelowej dot. stężenia IgE w osoczu, stężenia IL-5 w osoczu, liczby granulocytów eozynofilowych, a także mikrobioty jelitowej i ich związku z istotnymi klinicznie punktami końcowymi.

W trakcie prac nad AWA Bebilon Pepti Syneo odnaleziono przegląd systematyczny Chang 2016, którego celem była ocena skuteczności synbiotyków w leczeniu i w prewencji AZS. Do przeglądu włączono 6 badań RCT, porównujących skuteczność synbiotyków z prebiotykami lub z placebo, w tym również włączone do AKL wnioskodawcy badanie SYNBAD. W większości badań włączonych do Chang 2016 synbiotyki dodawano do wody, soku, mleka matki lub mleka w proszku, a jedynie w badaniu SYNBAD synbiotyki dodawano do hydrolizatów białek mleka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy białek (eHF + preb). W przeglądzie Chang 2016 wykazano istotne statystycznie zmniejszenie wyniku SCORAD w 8. tyg. leczenia w grupie synbiotyku w porównaniu do grupy kontrolnej (placebo/prebiotyk), przy czym heterogeniczność włączonych do przeglądu badań była znaczna. Przegląd Chang 2016 wykazał również (nieistotną statystycznie) poprawę wyniku SCORAD po 4 tygodniach leczenia w grupie synbiotyku w porównaniu do grupy kontrolnej (WMD= -5,53; 95%CI(-11,23; 0,17); p = 0,06) natomiast istotną statystycznie poprawę na końcu badania, tj. w 8.-12. tyg. (WMD= -5,86; 95%CI(-10,94; -0,79); p = 0,02). Analiza w podgrupach wykazała istotną statystycznie poprawę SCORAD dla porównania synbiotyków vs placebo/prebiotyk w grupie mieszanych szczepów bakterii (WMD= -7,32; 95% CI( 13,98; -0,66); p = 0,03) w porównaniu do pojedynczych szczepów bakterii<sup>4</sup> (p = 0,22) oraz istotną statystycznie poprawę SCORAD dla porównania synbiotyków vs placebo/prebiotyk w populacji  $\leq 1$ . roku życia (WMD= -7,37; 95% CI(-14,66; -0,07); p = 0,048) w porównaniu do młodszej populacji (p= 0,13). Zdaniem autorów omówionego powyżej przeglądu systematycznego obecne dowody naukowe wskazują na zasadność stosowania synbiotyków w leczeniu AZS, w szczególności u dzieci powyżej 1. roku życia i z zastosowaniem synbiotyków zawierających mieszane szczepy bakterii.

<sup>4</sup> Bebilon Pepti Syneo zawiera pojedynczy szczep bakterii.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Ocena opłacalności stosowania ŚSSPM Babilon Pepti 1 Syneo i Babilon Pepti 2 Syneo we wskazaniu: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA).

##### Porównywane interwencje

Wnioskowane ŚSSPM Babilon Pepti 1 Syneo i Babilon Pepti 2 Syneo porównano z aktualnie refundowanymi hydrolizatami białka mleka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy (eHF) z grupy limitowej 217.8, tj. „Diety eliminacyjne mlekozastępcze – hydrolizaty białek mleka: Bebilon Pepti 1 i 2 DHA i Nutramigen 1, 2 i 3 LGG. Wnioskodawca jako komparator przyjął mieszanki eHF bez dodatku synbiotyku, tzn. wykonał wspólne porównanie z eHF wzbogaconymi jedynie o prebiotyk (Bebilon Pepti 1 i 2 DHA) i eHF wzbogaconymi wyłącznie o probiotyk (Nutramigen 1, 2 i 3 LGG).

##### Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta).

##### Horyzont czasowy

Przyjęto roczny horyzont czasowy.

##### Dyskontowanie

Ze względu na długość horyzontu czasowego, nieprzekraczającą roku, nie przeprowadzono dyskontowania.

##### Model

W AE wykorzystano model wykonany w programie MS Excel. Założono występowanie dwóch stanów zdrowia – częste epizody świszczącego oddechu ( $\geq 3$  epizody w okresie leczenia) oraz brak częstych epizodów świszczącego oddechu.

Dodatkowo założono, że w stanie „częste epizody świszczącego oddechu” celem diagnostyki astmy stosuje się 2,5 miesięczną terapię wziewnymi glikokortykosteroidami (GKSw). We wspomnianym stanie zdrowia uwzględniono także leczenie doraźne przy użyciu wziewnych krótkodziałających  $\beta 2$ -mimetyków (SABAw).

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Skuteczność kliniczna

Dane na temat skuteczności klinicznej przyjęto na podstawie włączonego do AKL badania SYNBAD. Prawdopodobieństwo znalezienia się w stanie „częste epizody świszczącego oddechu” dla interwencji wynosiło 0,139, a dla komparatora 0,342. Z kolei prawdopodobieństwo znalezienia się w stanie „brak częstych epizodów świszczącego oddechu” wyznaczono jako prawdopodobieństwo zdarzenia przeciwnego (w wysokości 0,861 dla interwencji i 0,658 dla komparatora, tj. wartości dopełniające 1).

## Uwzględnione koszty

W analizie podstawowej założono 100% compliance w zakresie postępowania dietetycznego.

W modelu uwzględniono:

### Koszt ocenianej interwencji

W modelu założono, że produkty Bebilon Pepti Syneo będą dostępne w aptece na receptę [redacted]. Koszt dziennej terapii przyjęto uwzględniając średnie dzienne zużycie na podstawie badania SYNBAD, tj. 778 ml. Również w oparciu o badanie SYNBAD założono, że interwencja będzie stosowana przez 12 tygodni. W związku z faktem, że wnioskowana technologia występuje w dwóch prezentacjach dostosowanych do wieku dziecka, w modelu przyjęto średni koszt dziennego zużycia interwencji jako koszt ważony prognozowanymi udziałami w rynku obydwu prezentacji wnioskowanego ŚSSPM. Dla każdej z prezentacji udział w rynku oszacowano jako średni udział w kolejnych trzech latach analizy, oszacowany w analizie wpływu na budżet. [redacted]

### Koszt komparatora

Dzienne zużycie komparatora (760 ml) i długość terapii (12 tygodni) również przyjęto na podstawie badania SYNBAD. Średni koszt dziennego zużycia ŚSSPM obliczono jako ważony prognozowanymi udziałami w rynku poszczególnych ŚSSPM z grupy 217.8. Dla każdego ze ŚSSPM udział w rynku przyjęto jako średnią z udziału w scenariuszu istniejącym oraz prognozowanego udziału w dwóch kolejnych latach analizy oszacowanymi w analizie wpływu na budżet.

### Udział w rynku

Założono, że ŚSSPM Bebilon Pepti 1 Syneo będzie odbierał udziały w rynku preparatom Babilon Pepti 1 DHA i Nutramigen 1 LGG, a Bebilon Pepti 2 Syneo środkiem Babilon Pepti 2 DHA oraz Nutramigen 2 i 3 LGG

### Koszty leczenia doraźnego z udziałem SABAw związanego z występowaniem częstych epizodów świszczącego oddechu

Uwzględniono koszty refundowanych SABAw zawierających salbutamol, które mogą być stosowane u małych dzieci i niemowląt (Aspulmo aerozol, Sabumalin aerozol inhalacyjny oraz Ventolin aerozol wziewny), a także koszty sprzętu koniecznego do ich podania. Na podstawie dawkowania opisanego w ChPL uwzględnionych substancji przyjęto, że w horyzoncie analizy pacjent zużyje 1 opakowanie SABAw. Koszt SABAw przyjęto jako ważony udziałami w rynku poszczególnych preparatów na podstawie danych DGL NFZ za okres styczeń-wrzesień 2017. Dane kosztowe dla technologii lekowych przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ z 21 grudnia 2017 r. Koszty sprzętu do podania SABAw przyjęto w oparciu o dane internetowych sklepów medycznych i rehabilitacyjnych (jako średnią ważoną udziałami w rynku leków, do których stosowania służą). Koszty sprzętu do podaży SABAw są w całości pokrywane przez pacjentów.

### Koszty diagnostyki astmy z udziałem GKSw

Przyjęto średni koszt dziennej dawki GKSw ważony udziałami w rynku uwzględniając preparaty zawierające budezonid w postaci zawiesiny do nebulizacji oraz flutykazon w formie aerozolu inhalacyjnego. Dane kosztowe dla technologii lekowych przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ z 21 grudnia 2017 r. Dane na temat wielkości refundacji określono w oparciu o dane DGL za okres styczeń-wrzesień 2017. Koszty sprzętu do podaży GKSw przyjęto w oparciu o dane internetowych sklepów medycznych i rehabilitacyjnych (jako średnią ważoną udziałami w rynku leków, do których stosowania służą). Koszty sprzętu do podawania GKSw są w całości pokrywane przez pacjentów.

### Koszty dodatkowej opieki specjalistycznej związanej z wystąpieniem częstych epizodów świszczącego oddechu

Przyjęto, że pacjent odbywa w horyzoncie analizy 2 porady specjalistyczne (świadczenia w zakresie alergologii dzieci) związane z koniecznością rozpoczęcia leczenia SABAw oraz GKSw oraz oceną skuteczności tego leczenia. Koszt jednostkowy przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ z 26 lipca 2017 r.

Nie uwzględniono uznanych za koszty nieróżnicujące wizyt monitorujących w poradni pediatrycznej lub alergologicznej związanych z chorobą podstawową.

### **Użyteczności stanów zdrowia**

Na podstawie danych z publikacji Oostenbrink 2006 w modelu przyjęto wartości użyteczności 0,75 dla stanu „częste epizody świszczącego oddechu” oraz 0,79 dla stanu „brak częstych epizodów świszczącego oddechu”.

W analizie wrażliwości testowano także minimalne i maksymalne wartości użyteczności wyznaczone na podstawie danych ze wspomnianej publikacji.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	eHF+synb	eHF	eHF+synb	eHF
Koszt leczenia [zł]		665		1 080
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]	0,7887	0,7854	0,7887	0,7854
Efekt inkrementalny [QALY]	0,0033		0,0033	
ICUR [zł/QALY]	16 270		45 506	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie eHF+synb w miejsce eHF jest droższe i skuteczniejsze zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Oszacowany ICUR dla porównania eHF+synb vs eHF wyniósł 16 270 zł/QALY z perspektywy NFZ i 45 506 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wyniki analizy progowej wnioskodawcy wskazują, że przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>5</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi dla Bebilonu Pepti 1 Syneo odpowiednio [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej, a dla Bebilonu Pepti 2 Syneo odpowiednio [redacted] i [redacted]. Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

We włączonym do analizy badaniu SYNBAD porównywano eHF+synb z eHF+prebiotykiem. Wnioskodawca przyjął w AE jednakową skuteczność mieszanek eHF+prebiotyku i eHF+probiotyku, jednak nie przedstawił dowodów naukowych potwierdzających przyjęcie takiego założenia. W związku z brakiem randomizowanych badań dowodzących wyższości wnioskowanych ŚSSPM nad ŚSSPM Nutramigen 1 LGG, 2 LGG i 3 LGG (tj. ŚSSPM eHF wzbogaconych o probiotyki) w opinii analityków Agencji dla tego porównania **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Zgodnie z ustawą o refundacji, w przypadku zajścia okoliczności art. 13, urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Na etapie wymagań minimalnych wnioskodawca odmówił przeprowadzenia obliczeń ceny progowej zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 i 4 ustawy o refundacji powołując się na uprawnione jego zdaniem wnioskowanie o równej skuteczności ŚSSPM z dodatkiem probiotyku oraz ŚSSPM z dodatkiem prebiotyku. W związku z powyższym analitycy dokonali w tym zakresie obliczeń własnych.

Spośród eHF wzbogaconych probiotykiem do stosowania poniżej 6. miesiąca życia przeznaczony jest jedynie Nutramigen 1 LGG, w związku z czym urzędową cenę zbytu ŚSSPM Bebilon Pepti 1 Syneo wyznaczono na podstawie ceny 1 ml tego preparatu. Z kolei urzędową cenę zbytu ŚSSPM Bebilon Pepti 2 Syneo wyznaczono w odniesieniu do ceny 1 ml preparatu Nutramigen 2 LGG, który jest przeznaczony do stosowania powyżej 6. miesiąca życia. Liczbę mililitrów w jednym opakowaniu poszczególnych produktów oraz koszty 1 ml ŚSSPM Nutramigen 1, 2 i 3 LGG przyjęto na podstawie analizy wnioskodawcy.

<sup>5</sup> 134 514 zł/QALY

Obliczenia własne wskazują, że urzędowa cena zbytu ŚSSPM Bebilon Pepti 1 Syneo, przy której koszt jego stosowania nie będzie wyższy niż ŚSSPM Nutramigen 1 LGG wynosi 36,98 zł. Z kolei urzędowa cena zbytu ŚSSPM Bebilon Pepti 2 Syneo, przy której koszt jego stosowania nie będzie wyższy niż ŚSSPM Nutramigen 2 LGG wynosi 39,69 zł. Obliczone zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 i 4 ustawy o refundacji ceny są niższe od ceny wnioskowanej.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Analiza jednokierunkowa

Spośród wszystkich testowanych parametrów do największych zmian ICUR prowadziły:

- Wydłużenie czasu stosowania interwencji i komparatora o 100%, tj. do 24 tygodni (wzrost ICUR o 202% z perspektywy NFZ i o 168% z perspektywy wspólnej);
- Maksymalne wartości użyteczności wyznaczone w oparciu o dane z badania Oostenbrink 2006 – 0,94 w stanie „brak epizodów świszczącego oddechu” i 0,91 dla częstych epizodów świszczącego oddechu zarówno grupie interwencji, jak i komparatora (wzrost ICUR o 40% z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej);
- Uwzględnienie wystąpienia hospitalizacji związanej z wystąpieniem ciężkiego epizodu świszczącego oddechu – założono, że jeden z epizodów świszczącego oddechu będzie miał charakter ciężki i będzie wymagał hospitalizacji – (w tym scenariuszu interwencja była technologią dominującą nad komparatorem);
- Przyjęcie ujednoczonego średniego dziennego zużycia ŚSSPM w wielkości 769,2 ml, ważonego dziennym zużyciem interwencji i komparatora (spadek ICUR o 27% z perspektywy NFZ i o 16% z perspektywy wspólnej).

Spośród analizowanych scenariuszy jedynie w wariancie uwzględniającym wystąpienie hospitalizacji związanej z wystąpieniem ciężkiego epizodu świszczącego oddechu zaobserwowano zmianę wniosku w zakresie użyteczności kosztów – w tym scenariuszu technologia wnioskowana jest tańsza i skuteczniejsza zarówno z perspektywy NFZ, jak i z perspektywy wspólnej (dominująca).

#### Analiza probabilistyczna

Nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości powołując się na prostotę modelu i ograniczoną dostępność danych do zdefiniowania rozkładów w PSA.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Bebilon Pepti 2 Syneo może być stosowany zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. We wnioskowanym wskazaniu nie dookreślono wieku, do którego wnioskowane ŚSSPM miałyby być refundowane.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak uwag.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	W opinii Analityków zastosowanie analizy użyteczności kosztów jest uzasadnione jedynie dla porównania ze ŚSSPM z dodatkiem prebiotyku (Bebilon Pepti 2 Syneo), ponieważ w badaniu włączonym do AKL przeprowadzono jedynie porównanie eHF+synb vs eHF+prebiotyku. Ze względu na brak badań dowodzących wyższości wnioskowanych ŚSSPM (eHF+synbiotyku) nad eHF + probiotyk (Nutramigen 1 LGG, 2 LGG i 3 LGG) dla tego porównania uzasadnione jest wykonanie analizy minimalizacji kosztów.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z eHF z dodatkiem prebiotyku została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny, jednak nie odnaleziono badań porównujących wnioskowaną technologię z eHF z dodatkiem probiotyku.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto roczny horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Brak uwag.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK/NIE	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości. Nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości powołując się na prostotę modelu i ograniczoną dostępność danych do zdefiniowania rozkładów w PSA.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analitycy nie zgłaszają uwag do przyjęcia rocznego, zgodnego z horyzontem badania SYNBAD uwzględnionego w AKL, horyzontu czasowego.

Analitycy nie zgłaszają również zastrzeżeń do założeń przyjętych w zakresie leczenia doraźnego SABAW oraz diagnostyki astmy z wykorzystaniem leczenia próbnego GKSw.

W analizie przyjęto, że zarówno interwencja, jak i komparator będą stosowane przez 12 tygodni, co odpowiada czasowi stosowania w badaniu SYNBAD. Czas stosowania nie został jednak poparty dowodami w postaci rekomendacji klinicznych lub opiniami ekspertów w zakresie rzeczywistego czasu stosowania ŚSSPM przez dzieci. Biorąc pod uwagę fakt, iż dojrzałość układu immunologicznego jest osiągnięta w późniejszym wieku i alergia na białka mleka krowiego może występować u dziecka nawet przez kilka lat, 12-tygodniowy okres stosowania ŚSSPM może być zbyt krótki.

Zastrzeżenia analityków budzi przyjęcie założenia o takiej samej skuteczności hydrolizatów o znacznym stopniu hydrolizy z dodatkiem prebiotyku (Bebilon Pepti DHA) oraz hydrolizatów o znacznym stopniu hydrolizy z dodatkiem probiotyku (Nutramigen) i traktowanie ich jako jednego komparatora. W dołączonych do wniosku analizach nie przedstawiono dowodów naukowych pozwalających na wnioskowanie o równorzędnej skuteczności ŚSSPM z dodatkiem samego prebiotyku oraz wyłącznie z dodatkiem probiotyku. W odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych wnioskodawca podkreślił, że w jego opinii w badaniu SYNBAD komparator został zdefiniowany jako preparat o znacznym stopniu hydrolizy bez dodatku synbiotyku. Jednak w ww. badaniu podano informację, że stosowanym komparatorem był Nutrilon Pepti (skład odnaleziony na stronie firmy Nutricia [www.nutriciavoorjou.nl/products/nutrilon/pepti-1/8718117604906/](http://www.nutriciavoorjou.nl/products/nutrilon/pepti-1/8718117604906/)), tzn. ŚSSPM z zawartością prebiotyków (takich samych prebiotyków jak wnioskowany ŚSSPM, tj. galaktooligosacharydów oraz fruktooligosacharydów).

Istotnym ograniczeniem modelu jest uwzględnienie wyłącznie jednego efektu zdrowotnego, tj. występowania częstych epizodów świszczącego oddechu. Analitycy nie kwestionują istotności klinicznej i diagnostycznej występowania epizodów świszczącego oddechu w astmie. Warto jednak zauważyć, że wnioskowanie o wyższej skuteczności eHF+synb nad eHF na podstawie tego punktu końcowego jest niepewne, ponieważ istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami wykazano wyłącznie w zakresie parametru OR (wynik na granicy istotności statystycznej, wydaje się wskazywać jedynie trend w kierunku wyższej skuteczności), natomiast nie wykazano w zakresie RR, co szerzej omówiono w AKL.

W badaniu SYNBAD nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą stosującą hydrolizat białkowy z synbiotykiem a grupą stosującą hydrolizat białkowy z samym prebiotykiem w zakresie głównych objawów alergii, tj. atopowego zapalenia skóry w populacji ogólnej (jednocześnie był to pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu) i biegunek, które występowały częściej w grupie eHF+synb niż w grupie eHF. Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do nieuwzględnienia w modelu danych dla tych punktów końcowych, jednak zwracają uwagę, że wykonanie analizy użyteczności kosztów w oparciu o jeden punkt końcowy, którego istotność statystyczna znajduje się na granicy przedziału ufności jest poważnie ograniczone.

W związku z powyższymi ograniczeniami, w opinii Analityków, zastosowanie analizy użyteczności kosztów jest uzasadnione jedynie dla porównania ze ŚSSPM z dodatkiem prebiotyku (Bebilon Pepti 1 i 2 DHA). Jednak wobec niepewności związanej z wnioskowaniem z analizy klinicznej w ramach analizy wrażliwości wnioskodawca powinien był wykonać także analizę minimalizacji kosztów przy założeniu braku różnic w skuteczności wnioskowanego produktu i eHF+prebiotyk. Z kolei wobec braku dowodów naukowych uzasadniających wnioskowanie o jednakowej skuteczności mieszanek eHF+prebiotyk i eHF+probiotyk, co zostało opisane szerzej w rozdziale 3.6, analiza ekonomiczna dla porównania eHF+synbiotyki vs eHF+probiotyk (Nutramigen 1 LGG, 2 LGG i 3 LGG) powinna zostać wykonana techniką minimalizacji kosztów.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Jak wspomniano w rozdziale 5.3.1. wątpliwości analityków budzi uwzględnienie jako jedynego efektu zdrowotnego występowania częstych epizodów świszczącego oddechu, dla których istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami jest zależna od zastosowanego testu statystycznego. Co więcej istotność statystyczna wyniku OR znajduje się na granicy przedziału ufności.

W analizie uwzględniono dane dotyczące jakości życia na podstawie publikacji Oostenbrink 2006, w której przedstawiono wyniki dla populacji ze świszczącym oddechem o stopniu ciężkim i o stopniu łagodnym. Średni wiek w populacji badanej wynosił 34 miesiące (SD=4,7). W modelu wartość użyteczności dla stanu „brak częstych epizodów świszczącego oddechu” przyjęto na podstawie danych dotyczących populacji z łagodnym świszczącym oddechem. W publikacji świszczący oddech o łagodnym nasileniu zdefiniowano jako 1-3 epizodów w ciągu 12 miesięcy. Warto jednak zwrócić uwagę, że wyniki badania SYNBAD wskazują, że w 12-tygodniowym okresie obserwacji

, co stanowi dodatkowy argument na rzecz przeprowadzenia w ramach analizy wrażliwości CMA.

Koszt średniego dziennego zużycia zarówno interwencji, jak i komparatora szacowano na podstawie średniego dziennego zużycia w badaniu SYNBAD. We wspomnianym badaniu populację stanowiły niemowlęta w średnim wieku 4,9 miesiąca (maksymalnie do 7. miesiąca życia). Bebilon Pepti 2 Syneo może być stosowany powyżej 6. miesiąca życia, w związku z czym rzeczywiste średnie zużycie może się różnić od zużycia u dzieci młodszych. Należy mieć na uwadze, że zalecane dawkowanie Bebilonu Pepti 1 i 2 Syneo jest różne w zależności od wieku dziecka, jednak to samo dotyczy również dawkowania komparatorów. W związku powyższym w opinii analityków przyjęte założenie o średnim zużyciu interwencji i komparatora stanowi ograniczenie analizy, jednak nie stanowi on istotnej zmiennej różnicującej pomiędzy interwencją a komparatorem.

Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do danych wejściowych wykorzystanych w zakresie leczenia doraźnego SABAw oraz diagnostyki astmy z wykorzystaniem leczenia próbnego GKS<sub>w</sub>.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz ocenę konwergencji. Walidację wewnętrzną przeprowadzono poprzez wprowadzenie wartości zerowych i skrajnych oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzaniu tych samych danych do modelu. W AE przedstawiono informację o braku błędów, jednak do analizy nie załączono raportu z przeprowadzonej walidacji. W związku z brakiem raportu z walidacji, analitycy Agencji nie mogą zweryfikować przedstawionych przez wnioskodawcę informacji.

W ramach analizy konwergencji dokonano wyszukiwania analiz ekonomicznych analizujących opłacalność postępowania dietetycznego z zastosowaniem wnioskowanej interwencji, jednak nie odnaleziono publikacji, które mogłyby zostać wykorzystane.

Nie wykonano walidacji zewnętrznej co uargumentowano brakiem długoterminowych badań dotyczących skuteczności wnioskowanej interwencji w porównaniu z komparatorem, których wyniki można by porównać z wynikami uzyskanymi w modelu.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy dokonali obliczeń własnych, których uzasadnienie przedstawiono w rozdziale 5.3.2.

#### **Analiza główna**

eHF+synb vs eHF+prebiotyki – analiza użyteczności kosztów przy założeniu oddzielnej grupy limitowej

W obliczeniach własnych wykorzystano model farmakoekonomiczny wnioskodawcy w ramieniu komparatora uwzględniając jedynie dane kosztowe związane ze stosowaniem eHF+prebiotyki (Bebilon Pepti 1 i 2 DHA), a nie uwzględniając kosztów mieszanek eHF+probiotyki. Pozostałe dane zostały przyjęte jak w analizie podstawowej wnioskodawcy.

**Tabela 23. Wyniki analizy użyteczności kosztów eHF+synb vs eHF+prebiotyki**

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	eHF+synb	eHF	eHF+synb	eHF
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]	0,7887	0,7854	0,7887	0,7854
Efekt inkrementalny [QALY]	0,0033		0,0033	
ICUR [zł/QALY]	55 176		112 889	

Obliczenia własne wskazują, iż stosowanie eHF+synb w miejsce eHF+prebiotyki jest droższe i skuteczniejsze zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Oszacowany ICUR dla porównania eHF+synb vs eHF+prebiotyki wyniósł 55 176 zł/QALY z perspektywy NFZ i 112 889 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Są one wyższe niż oszacowania przedstawione w analizie podstawowej wnioskodawcy.

eHF+synb vs eHF+probiotyki – analiza minimalizacji kosztów

W ramach obliczeń własnych analitycy dokonali oszacowania miesięcznego kosztu terapii wnioskowanymi ŚSSPM oraz ŚSSPM eHF+probiotyki z grupy limitowej 217,8, przy założeniu włączenia wnioskowanych preparatów do istniejącej grupy 217,8.

Średnią użytą liczbę opakowań w ciągu miesiąca przyjęto na podstawie analizy wnioskodawcy.

**Tabela 24. Dane wejściowe do obliczeń własnych Agencji**

Nazwa ŚSSPM	Liczba opakowań na miesiąc	Koszt 1 opakowania	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta
Bebilon Pepti 1 Syneo			
Nutramigen 1 LGG	10,13	15,71	29,18
Bebilon Pepti 2 Syneo			
Nutramigen 2 LGG	5,15	30,94	17,85
Nutramigen 3 LGG*	4,73	33,70	14,44

Obliczenia własne wskazują także, że z perspektywy NFZ koszt 30-dniowej terapii wnioskowanymi ŚSSPM i ŚSSPM eHF+probiotyki jest porównywalny. Z perspektywy pacjenta koszt 30-dniowego stosowania Bebilonu Pepti 1 Syneo jest o [ ] niż Nutramigenem 1 LGG. Z kolei 30-dniowe stosowanie Bebilonu Pepti 2 Syneo jest [ ] niż terapia Nutramigenem 2 LGG i [ ] niż Nutramigen 3 LGG.



Tabela 25. Porównanie kosztów 30-dniowej terapii poszczególnymi ŚSSPM

Nazwa ŚSSPM	Koszt 30-dniowej terapii		Różnica w koszcie 30-dniowej terapii	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta
<b>ŚSSPM stosowane poniżej 6. miesiąca życia</b>				
Bebilon Pepti 1 Syneo			-	-
Bebilon Pepti 1 DHA	159,39	173,78		
<b>ŚSSPM stosowane powyżej 6. miesiąca życia</b>				
Bebilon Pepti 2 Syneo			-	-
Nutramigen 2 LGG	159,19	91,84		
Nutramigen 3 LGG*	159,23	68,23		

**Analiza wrażliwości**eHF+synb vs eHF+prebiotyk – analiza minimalizacji kosztów

W ramach obliczeń własnych analitycy dokonali oszacowania miesięcznego kosztu terapii wnioskowanymi ŚSSPM oraz ŚSSPM eHF+prebiotyk z grupy limitowej 217,8, przy założeniu włączenia wnioskowanych preparatów do istniejącej grupy 217,8.

Średnią zużytą liczbę opakowań w ciągu miesiąca przyjęto na podstawie analizy wnioskodawcy.

Tabela 26. Dane wejściowe do obliczeń własnych Agencji

Nazwa ŚSSPM	Liczba opakowań na miesiąc	Koszt 1 opakowania	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta
Bebilon Pepti 1 Syneo			
Bebilon Pepti 1 DHA	10,50	15,18	16,55
Bebilon Pepti 2 Syneo			
Bebilon Pepti 2 DHA	6,72	23,67	10,94

Obliczenia własne wskazują, że z perspektywy NFZ koszt 30-dniowej terapii wnioskowanymi ŚSSPM i ŚSSPM eHF+prebiotyk jest porównywalny. Z perspektywy pacjenta koszt 30-dniowego stosowania Bebilonu Pepti 1 Syneo jest o ok. [redacted] niż terapia Bebilonem Pepti 1 DHA. Z kolei 30-dniowe stosowanie Bebilonu Pepti 2 Syneo jest o ok. [redacted] niż stosowanie Bebilonu Pepti 2 DHA.

Tabela 27. Porównanie kosztów 30-dniowej terapii poszczególnymi ŚSSPM

Nazwa ŚSSPM	Koszt 30-dniowej terapii		Różnica w koszcie 30-dniowej terapii	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta
<b>ŚSSPM stosowane poniżej 6. miesiąca życia</b>				
Bebilon Pepti 1 Syneo			-	-
Bebilon Pepti 1 DHA	159,39	173,78		
<b>ŚSSPM stosowane powyżej 6. miesiąca życia</b>				
Bebilon Pepti 2 Syneo			-	-
Bebilon Pepti 2 DHA	159,06	73,52		

W związku z faktem, iż w opinii Agencji w zakresie porównania z eHF wzbogaconych o probiotyk wnioskodawca wykonał obliczenia w zakresie analizy progowej niezgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 i 4 ustawy o refundacji, analitycy dokonali obliczeń własnych ceny preparatów Bebilon Pepti Syneo 1 i 2, przy której koszt technologii wnioskowanej nie będzie wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, co opisano szerzej w rozdziale 5.2.2.

## 5.4. Komentarz Agencji

Analiza ekonomiczna wykazała, że zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie eHF+synb w miejsce eHF jest droższe i skuteczniejsze zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Oszacowany ICUR dla porównania eHF+synb vs eHF wyniósł 16 270 zł/QALY z perspektywy NFZ i 45 506 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Główne ograniczenie analizy polega na uwzględnieniu jednego komparatora, przy założeniu takiej samej skuteczności eHF+prebiotyku oraz eHF+probiotyku. W opinii Agencji wobec braku dowodów naukowych przyjęcie takiego założenia jest nieuzasadnione. W kwestii skuteczności eHF+probiotyku i eHF+prebiotyku niejednoznaczne są również opinie ekspertów, o czym wspomniano w rozdziale 3.1.2.

Ograniczenie stanowi także fakt uwzględnienia w modelu wyłącznie jednego efektu zdrowotnego, tj. występowania częstych epizodów świszczącego oddechu. Wnioskowanie o wyższej skuteczności eHF+synb nad eHF na podstawie tego punktu końcowego jest niepewne, ponieważ istotnie statystycznie (na granicy przedziału ufności) różnice pomiędzy grupami wykazano wyłącznie w zakresie OR, natomiast nie wykazano w zakresie RR, co szerzej omówiono w AKL.

W związku ze wspomnianymi ograniczeniami analitycy dokonali obliczeń własnych obejmujących wykonanie analizy użyteczności kosztów jedynie dla porównania ze ŚSSPM z dodatkiem prebiotyku (Bebilon Pepti DHA) (oraz dodatkowo w ramach analizy wrażliwości analizy minimalizacji kosztów przy założeniu barku różnic w skuteczności eHF+synb vs eHF+prebiotyku). Z kolei dla porównania eHF+synbiotyku vs eHF + probiotyku (Nutramigen 1 LGG, 2 LGG i 3 LGG) wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Wyniki dodatkowej analizy użyteczności kosztów wskazują, że stosowanie eHF+synb w miejsce eHF+prebiotyku jest droższe i skuteczniejsze zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Oszacowany ICUR dla porównania eHF+synb vs eHF+prebiotyku wyniósł 55 176 zł/QALY z perspektywy NFZ i 112 889 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów zarówno dla porównania eHF+synb vs eHF+prebiotyku, jak i eHF+synb vs eHF+probiotyku wskazują, że z perspektywy NFZ koszt 30-dniowej terapii wnioskowanymi ŚSSPM i komparatorami jest porównywalny. Z perspektywy pacjenta dla porównania eHF+synb vs eHF+prebiotyku koszt 30-dniowego stosowania Bebilonu Pepti 1 Syneo jest o ok. [redacted] niż koszt terapii Bebilonem Pepti 1 DHA. Natomiast koszt stosowania Bebilonu Pepti 2 Syneo jest o ok. [redacted] niż stosowanie Bebilonu Pepti 2 DHA. Z kolei dla porównania eHF+synb vs eHF+probiotyku z perspektywy pacjenta koszt 30-dniowego stosowania Bebilonu Pepti 1 Syneo jest o [redacted] niż Nutramigenem 1 LGG, a Bebilonu Pepti 2 Syneo jest [redacted] niż terapia Nutramigenem 2 LGG i [redacted] niż Nutramigenem 3 LGG.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel

Celem przedłożonej AWB jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych środków specjalnego przeznaczenia medycznego Babilon Pepti Syneo 1 i Babilon Pepti Syneo 2 we wskazaniu: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej (NFZ + świadczeniobiorca).

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy.

##### Kluczowe założenia

Rozważono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym terapia wnioskowanymi ŚSSPM nie jest finansowana przez płatnika publicznego,
- nowy, który zakłada refundację ze środków NFZ terapii ŚSSPM Babilon Pepti Syneo 1 i Babilon Pepti Syneo 2 zgodnie z wnioskiem refundacyjnym.

Jako komparator przyjęto aktualnie refundowane hydrolizaty białka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy z grupy limitowej 217.8, tj. „Diety eliminacyjne mlekozastępcze – hydrolizaty białek mleka”: Bebilon Pepti 1 i 2 DHA oraz Nutramigen 1, 2 i 3 LGG

Założono, że ŚSSPM Bebilon Pepti 1 Syneo będzie przejmował udziały w rynku od ŚSSPM Bebilon 1 DHA oraz Nutramigen 1 LGG, a Bebilon Pepti 2 Syneo od ŚSSPM Bebilon Pepti 2 DHA, a także Nutramigen 2 i 3 LGG.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem założono, że Bebilon Pepti Syneo 1 i 2 będzie stosowany w populacji pacjentów z zespołem wrodzonych defektów metabolicznych, biegunkami przewlekłymi lub alergią pokarmową.

Zarówno populacja pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku oraz stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym zostały określone z wykorzystaniem danych epidemiologicznych.

Powołując się na brak wystarczających danych epidemiologicznych umożliwiających oszacowanie populacji docelowej w prognozowaniu wielkości sprzedaży, w analizie wpływu na budżet wnioskodawca wykorzystał dane refundacyjne.

W scenariuszu istniejącym przy użyciu regresji liniowej danych DGL o refundacji ŚSSPM z grupy 217.8 za lata 2013-2017 wyznaczono prognozowaną roczną sumaryczną liczbę zrefundowanych dziennych dawek. Następnie na podstawie udziałów w rynku poszczególnych preparatów wyznaczono ich prognozowane zużycie w horyzoncie analizy.

Z kolei w scenariuszu nowym wnioskodawca przedstawił prognozowaną wielkość sprzedaży wnioskowanych ŚSSPM w I i II roku refundacji opartej na

Następnie biorąc pod uwagę prognozowaną sprzedaż wnioskowanych ŚSSPM, wielkość rynku oraz udziały poszczególnych preparatów w scenariuszu istniejącym wyznaczono prognozowaną wielkość refundacji i udziały w rynku pozostałych ŚSSPM obecnie refundowanych we wnioskowanym wskazaniu.

### Koszty

Uwzględniono koszty stosowania wnioskowanych ŚSSPM Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo oraz obecnie refundowanych hydrolizatów białka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy z grupy limitowej 217.8, tj. „Diety eliminacyjne mlekozastępcze – hydrolizaty białek mleka”. Ceny jednostkowe wnioskowanych ŚSSPM przyjęto na podstawie wniosku refundacyjnego. Ceny produktów z grupy limitowej 217.8 przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 21 grudnia 2017 r.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	64 456	65 512
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

\*na podstawie danych epidemiologicznych

Wyniki analizy wpływu na budżet przy założeniu podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ŚSSPM Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo wykazują, że w scenariuszu podstawowym wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ wyniosą ok. zł w pierwszym roku, ok. zł w drugim roku. Z kolei z perspektywy wspólnej wydatki płatnika publicznego wzrosną o ok. zł w pierwszym roku i o zł w 2. roku.

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty pozostałe	99 897 463	105 090 803	165 771 804	173 483 006
Koszty sumaryczne	99 897 463	105 090 803	165 771 804	173 483 006
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	We wnioskowanym wskazaniu nie dookreślono wieku, do którego wnioskowane ŚSSPM mają być refundowane. W AWB w szacowaniu populacji wiek odcięcia stanowił 5. rok życia. Zgodnie z danymi NFZ w 2017 r. ŚSSPM z grupy 217.8 stosowało 4,9 tys. osób powyżej 5. roku życia.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Brak uwag. Długość horyzontu jest zgodna z ustawą o refundacji, która określa, że pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Ograniczenie stanowi konieczność prognozowania udziałów w rynku ŚSSPM Nutramigen 3 LGG w scenariuszu istniejącym, ponieważ w czasie zakończenia analizy nie były jeszcze dostępne dane DGL na temat wielkości refundacji tego preparatu. Biorąc pod uwagę, iż smak hydrolizatów białkowych jest często nieakceptowalny przez pacjentów, istnieje niskie prawdopodobieństwo zmiany preparatów u dzieci, które tolerują wcześniej dobrany przez lekarza produkt.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Komparatory uwzględnione w AWB są zgodne z przyjętymi w AKL i AE.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Dane dotyczące sprzedaży dziennych dawek poszczególnych ŚSSPM w scenariuszu aktualnym zostały oszacowane na podstawie danych DGL NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Roczna wiekość dostaw określona we wniosku pokrywa się z prognozowaną wiekością sprzedaży w modelu.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Omówiono w rozdziale 3.1.2.3 AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	NIE	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ parametrów takich jak: przejmowanie przez Bebilon Pepti Syneo udziałów w rynku wyłącznie od Nutramigenu LGG lub wyłącznie od Bebilonu Pepti DHA oraz obniżenie i podwyższenie prognozowanych udziałów Nutramigenu 3 LGG o $\pm 10\%$ .

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W związku z wyznaczeniem kosztów uwzględnionych AWB na podstawie modelu wykorzystanego w AE, ograniczenia AE odnoszą się także do analizy wpływ na budżet.

Oszacowanie populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych wiązało się z licznymi ograniczeniami i jak podkreślił wnioskodawca było związane z możliwością przeszacowania liczebności populacji. Zgodnie z danymi otrzymanymi od NFZ ŚSSPM z grupy 217.8 stosowało ok. 156 tys. dzieci poniżej 5. roku życia, czyli ponad 2 razy więcej niż liczebność populacji niemowląt i dzieci ze wskazaniem określonym we wniosku (obliczona na podstawie danych epidemiologicznych). Ograniczenie danych epidemiologicznych stanowiło m. in. konieczność szacowania liczby dzieci z biegunką przewlekłą na podstawie regresji liniowej danych Zakładu Epidemiologii Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego, a także możliwość współistnienia u dzieci jednostek chorobowych wchodzących w skład wnioskowanego wskazania (tj. zespołów wrodzonych defektów metabolicznych, alergii pokarmowych i przewlekłych biegunek). W związku ze wspomnianymi ograniczeniami ostatecznie wnioskodawca oszacował populację na podstawie zużycia uwzględnionych w analizie ŚSSPM z grupy limitowej 217.8 na podstawie danych DGL NFZ. Analitycy nie kwestionują sposobu postępowania wnioskodawcy, zwłaszcza biorąc pod uwagę fakt, że dane dotyczące sprzedaży dziennych dawek poszczególnych ŚSSPM w scenariuszu aktualnym oszacowane przez wnioskodawcę na podstawie danych DGL NFZ są zbliżone do obliczonych przez analityków w oparciu o dane NFZ otrzymane przez Agencję. W opinii Agencji zasadne byłoby jednak przetestowanie wyników analizy wpływu na budżet przy założeniu większej rocznej sprzedaży dziennych dawek ŚSSPM niż przyjęta w scenariuszu podstawowym, co znajduje uzasadnienie w danych epidemiologicznych.

Ograniczenie analizy stanowi fakt konieczności szacowania udziałów w rynku ŚSSPM Nutramigen 3 LGG, w scenariuszu istniejącym. Wspomniany ŚSSPM podlega refundacji od listopada 2017 r., a w momencie przygotowywania analizy nie było dostępnych danych DGL o wielkości refundacji wspomnianego preparatu.

Z otrzymanych przez Agencję danych NFZ wynika, że obserwuje się wzrost udziału ŚSSPM Nutramigen 3 LGG w rynku w grupie 217.8. Obecnie dostępne dane za rok 2018 wskazują na ok. 6% udziału tego środka w rynku

W związku z powyższym, a także biorąc pod uwagę fakt, że testowanie w analizie wrażliwości obniżenie i podwyższenie udziałów Nutramigenu 3 LGG o 10% ma niewielki wpływ na wyniki analizy analitycy nie zgłaszają uwag do sposobu wykonania powyższych oszacowań.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości wnioskodawca testował wpływ na wyniki następujących parametrów:

- przejmowanie przez Bebilon Pepti Syneo udziałów w rynku jedynie od ŚSSPM Nutramigen LGG
- przejmowania przez Bebilon Pepti Syneo udziałów w rynku jedynie od ŚSSPM Bebilon Pepti DHA
- $\pm 10\%$  zmian w prognozowanym udziale ŚSSPM Nutramigen 3 LGG w rynku refundowanych eHF

Z perspektywy NFZ wyniki uzyskane w testowanych scenariuszach były zbliżone do wyniku analizy podstawowej.

Większe zmiany w stosunku do analizy podstawowej obserwowano z perspektywy wspólnej. Największy spadek wydatków inkrementalnych w stosunku do scenariusza podstawowego występował przy uwzględnieniu przejmowania przez Bebilon Pepti Syneo udziałów w rynku wyłącznie od ŚSSPM Nutramigen LGG ( ). Z kolei największy wzrost inkrementalnych wydatków występował w scenariuszu zakładającym przejmowanie udziałów jedynie od Bebilonu Pepti DHA ( ). W pozostałych scenariuszach z perspektywy wspólnej wyniki były zbliżone do wariantu podstawowego analizy.

Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ i wspólnej**

Wariant	Perspektywa NFZ [zł]		Perspektywa wspólna [zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz podstawowy				
Przejęcie udziałów od Nutramigen LGG				
Przejęcie udziałów od Bebilon Pepti DHA				

Wariant	Perspektywa NFZ [zł]		Perspektywa wspólna [zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Obniżenie o 10% udziałów Nutramigen 3 LGG				
Wzrost o 10% udziałów Nutramigen 3 LGG				

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Wnioskodawca na etapie wymagań minimalnych przedstawił oszacowanie kosztów miesięcznej terapii wnioskowanymi ŚSSPM przy założeniu utworzenia dla nich odrębnej grupy limitowej. W ramach obliczeń własnych analitycy dokonali oszacowania różnicy miesięcznego kosztu terapii wnioskowanymi ŚSSPM przy założeniu włączenia ich do istniejącej grupy limitowej 217.8 oraz w scenariuszu uwzględniającym utworzenie oddzielnej grupy limitowej. Średnią zużytą liczbę opakowań w ciągu miesiąca przyjęto na podstawie analizy wnioskodawcy.

Według obliczeń własnych Agencji koszt 30-dniowej terapii ŚSSPM Bebilon Pepti 1 Syneo przy założeniu włączenia tego preparatu do istniejącej grupy limitowej jest [redacted] z perspektywy pacjenta [redacted] z perspektywy NFZ niż w scenariuszu, uwzględniającym włączenie produktu do nowej grupy limitowej. Z kolei 30-dniowe stosowanie ŚSSPM Bebilon Pepti 2 Syneo przy założeniu włączenia tego preparatu do istniejącej grupy limitowej jest [redacted] z perspektywy pacjenta [redacted] z perspektywy NFZ niż w scenariuszu uwzględniającym włączenie produktu do nowej grupy limitowej.

Tabela 32. Porównanie kosztów 30-dniowej terapii w zależności od grupy limitowej

Nazwa ŚSSPM	Grupa limitowa	Koszt 30-dniowej terapii		Różnica w stosunku do kosztu 30-dniowej terapii w scenariuszu nowej grupy limitowej	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta
Bebilon Pepti 1 Syneo	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bebilon Pepti 2 Syneo	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet przy założeniu podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ŚSSPM Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo wykazują, że w scenariuszu podstawowym wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ wyniosą ok. [redacted] zł w pierwszym roku i ok. [redacted] zł w drugim roku. Z kolei z perspektywy wspólnej wydatki wzrosną o ok. [redacted] zł w pierwszym roku i o ok. [redacted] w 2 roku.

Obliczenia własne Agencji wskazują, że koszt 30-dniowej terapii odpowiednio ŚSSPM Bebilon Pepti 1 Syneo i Bebilon Pepti 2 Syneo przy założeniu włączenia tego preparatu do istniejącej grupy limitowej jest [redacted] z perspektywy pacjenta [redacted] z perspektywy NFZ niż w scenariuszu uwzględniającym włączenie produktów do nowej grupy limitowej.

W obliczeniach własnych do analizy ekonomicznej (rozdział 5.3.4) wskazano, że z perspektywy NFZ koszt 30-dniowej terapii wnioskowanymi ŚSSPM i pozostałymi ŚSSPM z grupy 217.8 jest porównywalny. Z perspektywy pacjenta koszt 30-dniowego stosowania Bebilonu Pepti 1 Syneo jest o ok. [redacted] wyższy niż terapia Bebilonem Pepti 1 DHA i ok. [redacted] niż Nutramigenem 1 LGG. Z kolei 30-dniowe stosowanie Bebilonu Pepti 2 Syneo jest o ok. [redacted] niż stosowanie Bebilonu Pepti 2 DHA, [redacted] niż terapia Nutramigenem 2 LGG i [redacted] niż Nutramigen 3 LGG.

Najpoważniejsze ograniczenie analizy wpływu na budżet stanowi konieczność szacowania udziałów w rynku ŚSSPM Nutramigen 3 LGG, podlegającego refundacji od listopada 2017 r., dla którego w momencie przygotowywania analizy nie było dostępnych danych DGL o wielkości refundacji. [redacted]

Dodatkowo oszacowania ekspert, prof. dr. hab. n. med. Mieczysława Czerwionki-Szaflarskiej w zakresie odsetka pacjentów stosujących obecnie wspomniany środek są zbliżone do oszacowań wnioskodawcy.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wydatki inkrementalne dotyczą perspektywy wspólnej przy założeniu przejmowania przez Bebilon Pepti Syneo udziałów w rynku wyłącznie od ŚSSPM Nutramigen LGG lub jedynie od Bebilonu Pepti DHA. W opinii analityków jednak bardziej prawdopodobne jest założenie przyjęte w analizie podstawowej, tj. o przejmowaniu udziałów w rynku zarówno od ŚSSPM Nutramigen LGG, jak i od Bebilonu Pepti DHA.



## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zgodnie z przedstawioną przez wnioskodawcę analizą racjonalizacyjną (AR), proponowane źródło oszczędności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynikać ma z upowszechnienia wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstaw limitu i korzyści związanych ze stosowania tych preparatów. Ma to skutkować zmianą podstaw limitu na najtańsze leki w danej grupie, wynikające ze wzrostu sprzedaży leków o cenie detalicznej za DDD mniejszej niż cena za DDD leków stanowiących podstawy limitu.

W scenariuszu pesymistycznym przeprowadzono symulację zakładającą zmianę tylko w jednej grupie limitowej 83.0 (Hormony tarczycy – lewotyroksyną do stosowania doustnego). Uzyskana kwota oszczędności przewyższa wykazany w AWB szacowany wpływ na budżet NFZ związany z finansowaniem ze środków publicznych ŚSSPM Bebilon Pepti 1 Syneo i Bebilon Pepti 2 Syneo wynoszący ██████████ w 1. i ██████████ w 2. roku refundacji.

Dodatkowo wykonano analizę dla scenariuszy: bazowego i optymistycznego, zakładające wpływ zaproponowanego rozwiązania na całkowity budżet NFZ przeznaczony na refundację apteczną.

W scenariuszu bazowym wykazano oszczędności w wysokości 5,2% całkowitego budżetu NFZ przeznaczonego na refundację apteczną, wynikające z zaproponowanego rozwiązania. Inkrementalne oszczędności w tym wariantcie wyniosły ok. 426 mln zł. Z kolei w scenariuszu optymistycznym przyjęto 8,6% oszczędność dla budżetu NFZ, co skutkuje oszczędnościami wynoszącymi ok. 709 mln zł.

**Tabela 33. Wyniki analizy racjonalizacyjnej**

Scenariusz	Kategoria kosztów	Wielkość wydatków [zł]
Scenariusz pesymistyczny	Brak rozwiązania oszczędnościowego	30 722 193
	Rozwiązanie oszczędnościowe	22 798 639
	Różnica	-7 923 554
Scenariusz bazowy	Brak rozwiązania oszczędnościowego	8 251 475 000
	Rozwiązanie oszczędnościowe	7 825 847 779
	Różnica	425 627 221
Scenariusz optymistyczny	Brak rozwiązania oszczędnościowego	8 251 475 000
	Rozwiązanie oszczędnościowe	7 542 096 298
	Różnica	709 378 702

### Uwagi analityków Agencji

Podobne rozwiązanie zostało zaproponowane w przypadku wniosku o refundację leku Acarizax. W AWA nr OT.4350.9.2017 oraz Formetic OT.4330.3.2017 analitycy Agencji zwrócili uwagę na następujące kwestie:

- oszczędności związane z proponowanym mechanizmem obniżenia wydatków NFZ nie zostaną wygenerowane w sposób natychmiastowy, istnieje więc ryzyko, że w ramach horyzontu czasowego przyjętego w AWB nie zostanie zwolniona wystarczająca ilość środków;
- działania dotyczące rozpowszechniania informacji o dostępności tańszych odpowiedników leków będą generować koszty obciążające inne budżety niż budżet na refundację;
- proponowane rozwiązania pokrywają się częściowo z prowadzonymi już przez Ministerstwo Zdrowia działaniami dotyczącymi rozpowszechniania wiedzy o tańszych odpowiednikach leków wśród pacjentów.

Należy także wskazać, że zgodnie z wynikami analizy racjonalizacyjnej, zaproponowane rozwiązanie oparte jest na założeniach, których realizacja w rzeczywistości będzie wysoce nieprawdopodobna.

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania ŚSSPM Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo we wskazaniu zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergii pokarmowe i biegunki przewlekłe przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 4 lipca 2018 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Bebilon Pepti Syneo. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 34. Warunki finansowania wnioskowanego ŚSSPM ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Chorwacja</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Estonia</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Grecja</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Litwa</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Norwegia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Rumunia</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Węgry</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy

\*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2016 rok (<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 12.04.2018). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę ŚSSPM Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo nie są finansowane w żadnym z krajów UE i EFTA. Preparaty te nie są także dostępne w obrocie w żadnym z powyższych krajów.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 8.05.2018 r., znak PLR.4600.206.2018.4.MA oraz PLR.4600.207.2018.5.MA (data wpływu do AOTMiT 10.05.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego<sup>6</sup>:

- Bebilon Pepti 1 Syneo, proszek, 400g, kod EAN: 5900852033957,
- Bebilon Pepti 2 Syneo, proszek, 400g, kod EAN: 5900852033971.

we wskazaniu: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergię pokarmową i biegunki przewlekłe.

Wnioskowany ŚSSPM nie był dotychczas oceniany w Agencji. W 2012 r. ŚSSPM Nutramigen 1 i 2 LGG (hydrolizat białek mleka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy(eHF) + probiotyk uwzględnione jako komparatory w niniejszej analizie) uzyskały pozytywną rekomendację zarówno Prezesa, jak i opinię Rady Przejrzystości uzasadnioną faktem, iż połączenie działania hydrolizatu kazeiny o wysokim stopniu hydrolizy z probiotykiem daje nowe możliwości jednoczesnego eliminowania objawów, a także szybszego wykształcenia tolerancji, czyli potencjalnego skrócenia czasu stosowania diety eliminacyjnej.

### Problem zdrowotny

Nadwrażliwość pokarmowa definiowana jest przez Europejską Akademię Alergologii i Immunologii Klinicznej jako nieprawidłowa, opaczna, powtarzająca się reakcja na spożyty lub spożywany pokarm, który jest dobrze tolerowany przez osoby zdrowe. Mechanizm nadwrażliwości pokarmowej może mieć charakter immunologiczny (alergia pokarmowa) lub nieimmunologiczny (nietolerancja pokarmowa).

Szacuje się, że odsetek niemowląt i dzieci z objawami alergii pokarmowej wynosi 6-8%, natomiast częstość alergii na białka mleka krowiego, potwierdzonych oceną immunologiczną i próbami eliminacyjnymi, wynosi 2-3%. Większość dzieci z nadwrażliwością pokarmową rozpoznaną i leczoną w okresie niemowlęcym i wczesnodziecięcym „wyrasta” z tej choroby (ok. 80% do 4.–5. roku życia).

Podstawą leczenia alergii na białka pokarmowe, w tym białko mleka krowiego u niemowląt i dzieci jest zastosowanie diety eliminacyjnej, polegającej na czasowym lub stałym usunięciu z żywienia szkodliwego lub źle tolerowanego składnika pokarmowego z jednoczesnym wprowadzeniem w jego miejsce składników zastępczych, o równoważnych wartościach odżywczych. Najczęściej stosuje się hydrolizaty białkowe o nieznacznym stopniu hydrolizy białka (mieszanki hypoantygenowe), o znacznym stopniu hydrolizy (kazeinowe lub serwatkowe) oraz mieszanki elementarne.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla terapii ŚSSPM Bebilon Pepti Syneo wskazał mieszanki o znacznym stopniu hydrolizy białek mleka krowiego (eHF). Analitycy nie kwestionują uwzględnienia jako komparatorów mieszanek o znacznym stopniu hydrolizy białek mleka krowiego. Są one objęte refundacją w ocenianym wskazaniu oraz zalecane przez odnalezione wytyczne kliniczne.

Wnioskowane ŚSSPM wzbogacone są o synbiotyk (probiotyk + prebiotyk). Wnioskodawca jako komparatory dla analizowanych technologii wybrał produkty nie zawierające synbiotyku, a jego pojedyncze składniki – probiotyk (Nutramigen 1 LGG, 2 LGG i 3 LGG) lub prebiotyk (Bebilon Pepti 1 DHA i 2 DHA). W analizie klinicznej nie przedstawiono dowodów naukowych pozwalających na wnioskowanie o równorzędnej skuteczności ŚSSPM z dodatkiem samego prebiotyku (tj. Bebilon Pepti 1 DHA i 2 DHA) oraz wyłącznie z dodatkiem probiotyku (tj. Nutramigen 1 LGG, 2 LGG i 3 LGG). W związku z powyższym w opinii Agencji nieuprawnione jest wnioskowanie o takiej samej skuteczności obydwu typów mieszanek.

<sup>6</sup> Od dnia 20 lipca 2016 r. nie funkcjonuje określenie, definicja i kategoria „środek spożywczy (żywność) specjalnego przeznaczenia żywieniowego” oraz „żywność dietetyczna”. W związku z tym w raporcie stosowane jest określenie „żywność specjalnego przeznaczenia medycznego” (ZSPM) lub „środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego” (ŚSSPM). Szczegółowe wyjaśnienie tego zagadnienia przedstawiono w rozdziale 2 AWA.

## Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy klinicznej włączono jedno randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność hydrolizatu białek mleka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy wzbogaconego synbiotykiem (eHF + synb) ze skutecznością hydrolizatu białek mleka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy wzbogaconego wyłącznie prebiotykiem (eHF + preb). Chociaż komparator w badaniu został opisany jako hydrolizat białek mleka krowiego bez synbiotyku, z analizy ulotki wynika, że zawiera on w składzie prebiotyk w postaci frukto- i oligosacharydów.

W AKL nie badano wpływu eHF+synb na przeżycie całkowite pacjentów z ocenianym wskazaniem oraz nie wykazano różnicy pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorem w zakresie wpływu na jakość życia rodziców dzieci z AZS. Spośród pozostałych uwzględnionych w AKL istotnych klinicznie punktów końcowych w badaniu SYNBAD wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia świszczącego i/lub głośnego oddechu niezależnie od przeziębienia, [redacted] oraz [redacted] w grupie eHF+synb w porównaniu do grupy eHF + preb w 52. tygodniu obserwacji. Wątpliwe jest jednak wnioskowanie dotyczące występowania częstych epizodów świszczącego oddechu ( $\geq 3$  epizody po okresie leczenia), ponieważ zmienia się ono w zależności od użytego testu statystycznego (iloraz szans wskazał na istotne statystyczne różnice w wystąpieniu częstych epizodów świszczącego oddechu, natomiast nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla prawdopodobieństwa wystąpienia tego punktu końcowego). Dodatkowo wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zastosowania leków przeciwastmatycznych u pacjentów, którzy nie stosowali leków przeciwastmatycznych na początku badania w grupie eHF+synb w porównaniu do grupy eHF + preb. Istotnie statystycznie większą poprawę nasilenia zmian AZS (ocena wg. skali SCORAD) wykazano natomiast jedynie w populacji pacjentów z alergią IgE-dodatnią w 12. tygodniu obserwacji.

Główne ograniczenia analizy dotyczą niewielkiej populacji badanej (grupa eHF + synb: 46 osób, grupa eHF + preb: 44 osoby) oraz niepełnej zgodności populacji badanej z populacją wnioskowaną (do badania SYNBAD włączano dzieci z AZS, z czego jedynie połowa miała zdiagnozowaną alergię pokarmową; średni wiek populacji badanej wynosił 4,3 miesiące, maksymalnie 7 miesięcy, podczas gdy wnioskowane wskazanie może dotyczyć również starszych dzieci).

W trakcie prac nad AWA Bebilon Pepti Syneo odnaleziono przegląd systematyczny Chang 2016, którego celem była ocena skuteczności synbiotyków w leczeniu i w prewencji AZS. Do przeglądu włączono 6 badań RCT, porównujących skuteczność synbiotyków z prebiotykami lub z placebo, w tym również włączone do AKL wnioskodawcy badanie SYNBAD. Zdaniem autorów omówionego powyżej przeglądu systematycznego obecne dowody naukowe wskazują na zasadność stosowania synbiotyków w leczeniu AZS, w szczególności u dzieci powyżej 1. roku życia i z zastosowaniem synbiotyków zawierających mieszane szczepy bakterii.

## Analiza bezpieczeństwa

W badaniu nie odnotowano zgonów.

Żadne z odnotowanych w badaniu SYNBAD zdarzeń niepożądanych nie zostało zaklasyfikowane jako związane z leczeniem.

W badaniu wykazano, że ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych żołądkowo-jelitowych ( $\geq 1$  epizod suchych stolców, zaparcie oraz pieluszkowe zapalenie skóry) w grupie eHF+synb jest istotnie statystycznie większe w porównaniu do grupy eHF + preb. Ponadto w grupie eHF+synb częściej niż w grupie eHF + preb występowały poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane ogółem, biegunki, nieżyt żołądka i jelit, a także [redacted]

W grupie eHF+synb odnotowano [redacted]

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza ekonomiczna wykazała, że zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie eHF+synb w miejsce eHF jest droższe i skuteczniejsze zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Oszacowany ICUR dla porównania eHF+synb vs eHF wyniósł 16 270 zł/QALY z perspektywy NFZ i 45 506 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wnioskodawca założył taką samą skuteczność eHF+prebiotyk oraz eHF+probiotyk, co wobec braku dowodów naukowych w opinii Agencji jest nieuzasadnione. Dodatkowo wnioskowanie o wyższej skuteczności eHF+synb nad eHF na podstawie wyłącznie jednego efektu zdrowotnego, tj. występowania częstych epizodów świszczącego oddechu jest niepewne, ponieważ istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami wykazano wyłącznie w zakresie OR, natomiast nie wykazano w zakresie RR. W związku ze wspomnianymi

ograniczeniami analitycy dokonali obliczeń własnych obejmujących wykonanie analizy użyteczności kosztów jedynie dla porównania ze ŚSSPM z dodatkiem prebiotyku (oraz dodatkowo w ramach analizy wrażliwości analizy minimalizacji kosztów przy założeniu barku różnic w skuteczności eHF+synb vs eHF+prebiotyki. Z kolei dla porównania eHF+synbiotyki vs eHF + probiotyki wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Wyniki dodatkowej analizy użyteczności kosztów wskazują, że eHF+synb w miejsce eHF+prebiotyki jest droższe i skuteczniejsze zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Oszacowany przez analityków ICUR dla porównania eHF+synb vs eHF+prebiotyki wyniósł 55 176 zł/QALY z perspektywy NFZ i 112 889 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów przeprowadzone przez analityków Agencji zarówno dla porównania eHF+synb vs eHF+prebiotyki, jak i eHF+synb vs eHF+probiotyki wskazują, że z perspektywy NFZ koszt 30-dniowej terapii wnioskowanymi ŚSSPM i komparatorami jest porównywalny. Z perspektywy pacjenta dla porównania eHF+synb vs eHF+prebiotyki koszt 30-dniowego stosowania Bebilonu Pepti 1 Syneo jest o ok. [redacted] niż terapia Bebilonem Pepti 1 DHA, natomiast Bebilonu Pepti 2 Syneo o ok. [redacted] niż stosowanie Bebilonu Pepti 2 DHA. Z kolei dla porównania eHF+synb vs eHF+probiotyki z perspektywy pacjenta koszt 30-dniowego stosowania Bebilonu Pepti 1 Syneo jest o [redacted] niż Nutramigenem 1 LGG, a Bebilonu Pepti 2 Syneo jest [redacted] niż koszt terapii Nutramigenem 2 LGG i [redacted] niż Nutramigenem 3 LGG.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wyniki analizy wpływu na budżet przy założeniu podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ŚSSPM Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo wykazują, że w scenariuszu podstawowym wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ wyniosą ok. [redacted] zł w pierwszym roku i ok. [redacted] zł w drugim roku. Z kolei z perspektywy wspólnej wydatki wzrosną o ok. [redacted] zł w pierwszym roku i o ok. [redacted] w 2. roku.

Obliczenia własne Agencji wskazują, że koszt 30-dniowej terapii odpowiednio ŚSSPM Bebilon Pepti 1 Syneo i Bebilon Pepti 2 Syneo przy założeniu włączenia tego preparatu do istniejącej grupy limitowej jest [redacted] z perspektywy pacjenta [redacted] z perspektywy NFZ niż w scenariuszu uwzględniającym włączenie produktów do odrębnej grupy limitowej.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę ŚSSPM Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo nie są finansowane, a także nie są dostępne w obrocie w żadnym z krajów UE i EFTA.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 35. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Analiza kliniczna nie zawiera opisu technologii opcjonalnych (§ 4. ust.1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <p>a) nie przedstawiono uzasadnienia dla nieuwzględnienia jako komparatorów mieszanek aminokwasowych oraz preparatów pochodzenia sojowego;</p> <p>b) nie przedstawiono wyczerpującego opisu środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (ŚSSPŻ) wskazanych jako technologie alternatywne, w szczególności nie przedstawiono i nie omówiono różnic wynikających ze składu wspomnianych preparatów (w szczególności zawartości prebiotyków i probiotyków);</p> <p>c) nie odniesiono się do nier refundowanych ŚSSPŻ, które mogą być stosowane w analizowanym wskazaniu.</p>	TAK	Brak uwag Agencji do uzupełnień wnioskodawcy.
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <p>a) Analiza podstawowa dla porównania ŚSSPŻ Bebilon Pepti Syneo z ŚSSPŻ Bebilon Pepti 1 DHA i Bebilon Pepti 2 DHA powinna zostać przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów, przy założeniu wspólnej grupy limitowej. Wykonanie analizy użyteczności kosztów w powyższej sytuacji jest dopuszczalne jedynie jako wariant analizy wrażliwości (przy założeniu wspólnej grupy limitowej);</p> <p>b) Wobec braku randomizowanych badań klinicznych porównujących wnioskowane ŚSSPŻ z ŚSSPŻ Nutramigen 1 LGG, 2 LGG i 3 LGG (tj. hydrolizat kazeiny + probiotyk) wnioskodawca powinien przedstawić analizę minimalizacji kosztów dla porównaniu ze ŚSSPŻ Nutramigen 1 LGG, 2 LGG i 3 LGG przy założeniu wspólnej grupy limitowej z komparatorem;</p>	NIE	<p>Wnioskodawca odmówił wykonanie analizy minimalizacji kosztów dla porównania ŚSSPŻ Bebilon Pepti Syneo z ŚSSPM Bebilon Pepti 1 DHA i Bebilon Pepti 2 DHA powołując się na wykazanie istotnej statystycznie przewagi eHF+synb nad eHF+prebiotyk w zakresie części punktów końcowych.</p> <p>Odmowę wykonania porównania eHF+sybn vs eHF+probiotyk wnioskodawca argumentował uprawnionym jego zdaniem wnioskowaniem o podobnej skuteczności mieszanek wzbogaconych o prebiotyki i probiotyki.</p> <p>Szczegółowe uwagi Agencji przedstawiono w poszczególnych rozdziałach AWA.</p>
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych oraz kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik k, o którym mowa w § 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w § 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia (§ 5. ust. 6 pkt 1-3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (tj. brak badań randomizowanych dowodzących wyższości wnioskowanych ŚSSPŻ w porównaniu z ŚSSPŻ Nutramigen 1 LGG, 2 LGG i 3 LGG) należy oszacować iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych dla wnioskowanej technologii, dla technologii opcjonalnej, a także oszacować cenę zbytu netto zgodnie z zapisami niniejszego artykułu.</p>	NIE	<p>W opinii wnioskodawcy zarówno mieszanki eHF+prebiotyk, jak i eHF+probiotyk, spełniały definicję komparatora zastosowanego w randomizowanym badaniu włączonym do analizy klinicznej, w związku z czym nie zachodziły okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.</p> <p>Szczegółowe uwagi Agencji przedstawiono w poszczególnych rozdziałach AWA.</p>



Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5. (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <p>a) Nie przedstawiono uzasadnienia przyjęcia w modelu średniej liczby miarek na jedno karmienie środkiem Bebilon Pepti 1 Syneo (sześć, a nie pięć);</p> <p>Nie przedstawiono danych, na podstawie których szacowano przejmowanie udziałów przez wnioskowane ŚSSPŻ od obecnie stosowanych technologii, a jedynie zaznaczono, że prognozowaną wielkość sprzedaży wnioskowanych ŚSSPŻ oszacowano na podstawie strategii i polityki marketingowej wnioskodawcy, co nie jest wyczerpującą informacją.</p>	TAK	Brak uwag Agencji do wyjaśnienia wnioskodawcy.

## 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

### Informacje wstępne:

Brak

### Analiza problemu decyzyjnego:

Brak

### Analiza kliniczna:

- Populacja w badaniu klinicznym nie w pełni odpowiada populacji docelowej z wniosku. Wyjaśnienie: do badania SYNBAD włączano dzieci z AZS, z czego jedynie połowa miała zdiagnozowaną alergię pokarmową, a średni wiek populacji badanej wynosił 4,3 miesiące (maksymalnie 7 miesięcy), podczas gdy wnioskowane wskazanie może dotyczyć również starszych dzieci.
- Nie załączono skal i/lub kwestionariuszy wykorzystanych w analizie (np. użytych do oceny jakości życia rodziców dzieci z AZS).

### Analiza ekonomiczna:

- Nie zastosowano prawidłowej techniki analitycznej (omówiono w rozdziale 5.3.1)
- Nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości powołując się na prostotę modelu i ograniczoną dostępność danych do zdefiniowania rozkładów w PSA.

### Analiza wpływu na budżet:

Brak

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- SYNBAD** van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, Sillevius Smitt JH, Knol J, Ben AK, Goossens DA, Sprikkelman 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.
- van der Aa LB, van Aalderen WM, Heymans HS, Henk Sillevius SJ, Nauta AJ, Knippels LM, Ben AK, Sprikkelman AB Synbiotics prevent asthma-like symptoms in infants with atopic dermatitis *Allergy*. 2011; Feb;66(2): 170 – 177

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AAP 2000** American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition, Hypoallergenic Infant Formulas, *Pediatrics* 2000;106;346.
- EWGPAG 2010** Caffarelli C, Baldi F, Bendandi B, Calzone L, Marani M, Pasquinelli P; EWGPAG. Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. *Ital J Pediatr*. 2010 Jan 15;36:5.
- NIAID 2010** NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ, Arshad SH, Bahna SL, Beck LA, Byrd-Bredbenner C, Camargo CA Jr, Eichenfield L, Furuta GT, Hanifin JM, Jones C, Kraft M, Levy BD, Lieberman P, Luccioli S, McCall KM, Schneider LC, Simon RA, Simons FE, Teach SJ, Yawn BP, Schwaninger JM. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Dec;126(6 Suppl):S1-58
- WAO 2015** Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, Beyer K, Burks W, Canonica GW, Ebisawa M, Gandhi S, Kamenwa R, Lee BW, Li H, Prescott S, Riva JJ, Rosenwasser L, Sampson H, Spigler M, Terracciano L, Vereda-Ortiz A, Waserman S, Yepes-Nuñez JJ, Brożek JL, Schünemann HJ. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015 Jan 27;8(1):4
- Zespół australijskich ekspertów 2008** Kemp AS, Hill DJ, Allen KJ, Anderson K, Davidson GP, Day AS, Heine RG, Peake JE, Prescott SL, Shugg AW, Sinn JK; Australian consensus panel. Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion. *Med J Aust*. 2008 Jan 21;188(2):109-12.
- Zespół polskich ekspertów 2011** Kaczmarek M., Wasilewska J., Jarocka-Cyrta E. et al., Polskie stanowisko w sprawie alergii pokarmowej u dzieci i młodzieży, *Post Dermatol Alergol* 2011; XXVIII (supl. 2): s75–s116.

### Pozostałe publikacje

- Chang 2016** Chang YS, Trivedi MK, Jha A, Lin YF, Dimaano L, Garcia-Romero MT: Synbiotics for Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Pediatr*. 2016 Mar;170(3):236-42.
- Czerwionka-Szaflarska 2007** Czerwionka-Szaflarska M., Zawadzka-Gracel A., Alergia pokarmowa u niemowląt i dzieci – objawy, diagnostyka, leczenie, *Pol. Merk. Lek.* 2007, XXIII, 138, 443
- Czerwionka-Szaflarska 2009** Czerwionka-Szaflarska M., Zielińska-Duda H., Alergia a nietolerancja pokarmowa u dzieci, *Family Medicine and Primary Care Review* 2009, 11, 3: 577–584.
- Etykieta Bebilon Pepti 1 Syneo** Etykieta ŚSSPM Bebilon Pepti 1 Syneo
- Etykieta Bebilon Pepti 2 Syneo** Etykieta ŚSSPM Bebilon Pepti 2 Syneo
- Meads 2005** D. M. Meads, S. P. McKenna, and K. Kahler. "The Quality of Life of Parents of Children with Atopic Dermatitis: Interpretation of PIQoL-AD Scores." *Quality of Life Research* 14, no. 10 (2005): 2235-245. <http://www.jstor.org/stable/4039958>
- Oostenbrink 2006** 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.

- Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 21/2012 z dnia 11 czerwca 2012 r.** Rekomendacja nr 21/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 11 czerwca 2011 r. w sprawie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Nutramigen 1 LGG, preparat złożony, 400 g w puszcze, we wskazaniach: alergia na białko mleka krowiego, inne alergie pokarmowe, objawy związane z alergią pokarmową, nietolerancja laktozy, wtórna nietolerancja sacharozy, dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób alergicznych.
- Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 22/2012 z dnia 11 czerwca 2012 r.** Rekomendacja nr 22/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 11 czerwca 2011 r. w sprawie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Nutramigen 1 LGG, preparat złożony, 400 g w puszcze, we wskazaniach: alergia na białko mleka krowiego, inne alergie pokarmowe, objawy związane z alergią pokarmową, nietolerancja laktozy, wtórna nietolerancja sacharozy, dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób alergicznych.
- Skórka 2018** Skórka A, Pieścik-Lech M, Kołodziej M, Szajewska H.: Infant formulae supplemented with prebiotics: Are they better than unsupplemented formulae? An updated systematic review. Br J Nutr. 2018 Apr;119(7):810-825.
- Stanowisko RP nr 29/2012 z dnia 11 czerwca 2012 r.** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 29/2012 z dnia 11 czerwca 2012 r. w sprawie zasadności finansowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Nutramigen 1 LGG, preparat złożony, 400 g w puszcze, we wskazaniach: alergia na białko mleka krowiego, inne alergie pokarmowe, objawy związane z alergią pokarmową, nietolerancja laktozy, wtórna nietolerancja sacharozy, dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób alergicznych.
- Stanowisko RP nr 30/2012 z dnia 11 czerwca 2012 r.** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2012 z dnia 11 czerwca 2012 r. w sprawie zasadności finansowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Nutramigen 1 LGG, preparat złożony, 400 g w puszcze, we wskazaniach: alergia na białko mleka krowiego, inne alergie pokarmowe, objawy związane z alergią pokarmową, nietolerancja laktozy, wtórna nietolerancja sacharozy, dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób alergicznych.

## 15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti Syneo stosowanego w postępowaniu dietetycznym u dzieci i niemowląt, [REDACTED], Kraków 2018
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti Syneo stosowanego w postępowaniu dietetycznym u dzieci i niemowląt, [REDACTED], Kraków 2018
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti Syneo stosowanego w postępowaniu dietetycznym u dzieci i niemowląt, [REDACTED], Kraków 2018
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti Syneo stosowanego w postępowaniu dietetycznym u dzieci i niemowląt, [REDACTED], Kraków 2018
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti Syneo stosowanego w postępowaniu dietetycznym u dzieci i niemowląt, [REDACTED], Kraków 2018
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti Syneo zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4330.9.2018.AIS.9