



## Rekomendacja nr 70/2018

z dnia 27 lipca 2018r.

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 1 Syneo, proszek, 400g, Bebilon Pepti 2 Syneo, proszek, 400g we wskazaniach: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 1 Syneo, proszek, 400g, Bebilon Pepti 2 Syneo, proszek, 400g we wskazaniu zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe **pod warunkiem** obniżenia ceny produktu i włączenia do istniejącej grupy limitowej

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego Bebilon Pepti 1 Syneo, Bebilon Pepti 2 Syneo.

Przeprowadzona analiza kliniczna wskazuje na możliwe korzyści ze stosowania wskazanego produktu u dzieci z wnioskowanym wskazaniem m.in. w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów atopowego zapalenia skóry oraz występowania świszczącego i/lub głośnego oddechu. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że wnioskowanie z przedstawionego badania klinicznego jest ograniczone, ze względu na brak porównania wnioskowanej terapii ze wszystkimi dostępnymi komparatorami. W analizie przyjęto taką samą skuteczność produktów zawierających znacząco zhydrolizowaną frakcję kazeiny lub białek serwatkowych mleka krowiego (eHF) niezależnie czy zawierały w swoim składzie probiotyk lub prebiotyk. Należy także zaznaczyć, że ze względu na brak danych naukowych nieuzasadnione jest przyjęcie wyżej wskazanego założenia, co stanowi to istotne ograniczenie analizy klinicznej.

W zakresie efektywności kosztowej wskazano, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza niż technologie alternatywne. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu użyteczności znajduje się pod progiem efektywności. Niemniej jednak oparcie założeń analizy ekonomicznej na opisanym powyżej założeniu z analizy klinicznej budzi wątpliwości i stanowi poważne ograniczenie analizy.



Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wskazują na możliwe zwiększenie wydatków po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Niemniej jednak Prezes Agencji uważa za zasadne objęcie refundacją omawianej technologii, gdyż umożliwi rozszerzenie wachlarza dostępnych dla pacjentów opcji terapeutycznych, przy jednoczesnym niewielkim obciążeniu budżetu płatnika publicznego.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego:

- Bebilon Pepti 1 Syneo, proszek, 400g, kod EAN: 5900852033957, cena zbytu netto: [redacted] PLN,
- Bebilon Pepti 2 Syneo, proszek, 400g, kod EAN: 5900852033971, cena zbytu netto: [redacted] PLN

we wskazaniu: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergię pokarmowe i biegunki przewlekłe. Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: w aptece na receptę z odpłatnością 30% w ramach nowej grupy limitowej. Wniosek nie zawiera propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

### **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.

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 nieżyty nosa i obturacja drzewa oskrzelowego. Mogą również występować zaburzenia za 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).

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%.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi we wnioskowanym wskazaniu zaleca się m.in. stosowanie probiotyków i preparatów mleko zastępczych zawierających znacząco zhydrolizowaną frakcję kazeiny lub białek serwatkowych mleka krowiego (eHF).

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:

- Babilon Pepti 1 i 2 DHA we wskazaniu „zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie 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 alergie związane z nadwrażliwością na białka mleka krowiego, alergia na białko sojowe z nadwrażliwością na białka mleka krowiego”.

Wnioskodawca jako główną technologię alternatywną dla wnioskowanego śsspm wskazał mieszanki o znacznym stopniu hydrolizy białek mleka krowiego (eHF). Wybór ten należy uznać za zasadny. Niemniej należy wskazać, że wnioskowany śsspm wzbogacony jest o synbiotyki (probiotyk + prebiotyk). Natomiast w analizach jako komparatory wybrano produkty nie zawierające synbiotyku, a jego pojedyncze składniki – probiotyk (Nutramigen 1 LGG, 2 LGG i 3 LGG) lub prebiotyk (Babilon Pepti 1 DHA i 2 DHA). Tym samym w przedłożonych analizach założono jednakową skuteczność mieszanek eHF+prebiotyk i eHF+probiotyk. Podejście to jest nieuzasadnione, gdyż w analizie klinicznej wnioskodawca nie przedstawił dowodów naukowych potwierdzających przyjęcie takiego założenia.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Babilon Pepti 1 i 2 Syneo stanowią środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego (śsspm), który zalecany jest w postępowaniu dietetycznym 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,
- postępowaniu diagnostycznym w alergii na białka pokarmowe,
- 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).

Wskazania zawarte na etykietach sugerują, że wnioskowany śsspm zalecany jest 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.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

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

Do analizy klinicznej włączono 1 randomizowane badanie kliniczne 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). W badaniu uczestniczyło 90 pacjentów (eHF + synb: 46; eHF + preb: 44). Okres obserwacji wynosił 12 miesięcy.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego zgodnie z kryteriami Cochrane oceniono na niskie. Jedynie w zakresie selektywnego raportowania ryzyko określono jako niejasne.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- MD- ang mean difference, różnica średnich
- NNT – ang. number needed to treat, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego;
- RR – ang, relative risk, ryzyko względne.

#### Skuteczność

W badaniu SYNBAD odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej w zakresie:

- Zmniejszenia nasilenia objawów atopowego zapalenia skóry wyrażonego jako zmniejszenie całkowitej liczby punktów w skali SCORAD (skala punktowa oceniająca nasilenie AZS w 3 obszarach) – populacja pacjentów IgE-dodatnich – MD=-4,60 (95% CI -9,03; -0,17);
- Mniejszego o 91% ryzyka występowania świszczącego i/lub głośnego oddechu niezależnie od przeziębienia; RR=0,09 (95% CI 0,01; 0,66), NNT=4(95% CI 3; 8);

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- Mniejszego o 78% ryzyka zastosowania leków przeciwastmatycznych u nowych pacjentów; RR=0,22 (95% CI 0,05; 0,92), NNT=5 (95% CI 3; 23).

Warto również wskazać, że ryzyko względne 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. 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)). Wynik ten jest na granicy istotności statystyczne.

W zakresie pozostałych punktów końcowych związanych z przebiegiem choroby nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. Punkty te obejmowały:

- Zmiana nasilenia AZS
  - Zmiana całkowitej liczby punktów w skali SCORAD [pkt]

[REDACTED]

- Objawy astmo-podobne
  - Częste epizody świszczącego oddechu ( $\geq 3$  epizody po okresie leczenia)
  - Świszczący oddech niezależnie od przeziębienia

[REDACTED]

- Stosowanie leków przeciwastmatycznych
- Zastosowanie kortykosteroidów miejscowych

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 (odpowiedź „tak” lub „nie”). Niższy wynik uzyskany na skali oznacza lepszą jakość życia.

[REDACTED]

[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.

#### *Bezpieczeństwo*

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 w grupie eHF+synb jest istotnie statystycznie mniejsze w porównaniu do grupy eHF + preb:

- o 62% niższe ryzyko wystąpienia  $\geq 1$  epizodu suchych stolców, RR=0,38 (95% CI 0,21; 0,68)
- o 88% niższe ryzyko wystąpienia zaparc RR=0,12(95% CI 0,02; 0,61)
- o 31% niższe ryzyko wystąpienia pieluszkowego zapalenia skóry RR = 0,69 (95% CI 0,53; 0,91)

W badaniu SYNBAD analizowano również nasilenie działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego. [REDACTED]

W zakresie pozostałych punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

#### *Dodatkowa analiza bezpieczeństwa*

Preparaty Babilon Pepti 1 i 2 Syneo nie są przeznaczone do stosowania pozajelitowego. Należy je stosować pod nadzorem lekarza i wg jego zaleceń. Babilon Pepti 1 Syneo może stanowić wyłączną dietę niemowląt od urodzenia, natomiast Babilon Pepti 2 Syneo nie jest odpowiedni jako jedyne źródło żywienia niemowlęcia powyżej 6. miesiąca życia. Produkt ten powinien stanowić tylko część zróżnicowanej diety. Preparat Babilon 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.

Nie odnaleziono komunikatów dot. bezpieczeństwa na stronach Food and Drug Administration (FDA) oraz Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

#### *Skuteczność praktyczna*

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii medycznej.

#### *Ograniczenia analizy*

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

- Do analizy klinicznej włączono jedno randomizowane badanie kliniczne, które porównywało eHF+synb z eHF + preb. Nie odnaleziono natomiast badań porównujących eHF+synb z eHF+probiotyk. W zakresie wyboru komparatora wnioskodawca założył taką samą skuteczność preparatów EHF niezależnie czy zawierały one probiotyk czy też prebiotyk, co w świetle braku dowodów naukowych w analizie klinicznej jest założeniem nieuzasadnionym.
- Wnioskowane wskazanie nie wskazuje górnej granicy wieku populacji pediatrycznej, która stosować będzie ocenianą technologię medyczną. Z opinii ekspertów klinicznych wynika, że mogą być to dzieci do 5 r.ż. Natomiast do badania zakwalifikowano pacjentów pediatrycznych do 7. miesiąca życia. z atopowym zapaleniem skóry. W badaniu połowa pacjentów miała zdiagnozowaną alergię pokarmową, a ok. trzykrotnie niższy odsetek pacjentów z tej podgrupy cierpiał na alergię na białko mleka krowiego. Należy zatem wskazać, że populacja z badania nie w pełni odpowiada populacji wnioskowanej, co ogranicza możliwość odniesienia wyników do rzeczywistych warunków, w których stosowany będzie preparat.
- 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 zdrowia niemowląt i dzieci z zespołami wrodzonych defektów metabolicznych, alergiami pokarmowymi i biegunkami przewlekłymi;

Na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty wymienione poniżej:

- W analizie wnioskodawcy w niektórych przypadkach dokonano 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 badaniu SYNBAD nie podano informacji o rodzaju hipotezy badawczej przyjętej w badaniu co organiczna wiarygodność wewnętrzną badania. Ponadto w badaniu udział wzięła niewielka liczba pacjentów co ogranicza możliwość uogólnienia wyników.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

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

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

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

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

*Oszacowany próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN). Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

Ocenę efektywności kosztowej eHF+synb przeprowadzono względem hydrolizatów białka mleka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy(eHF) z wykorzystaniem techniki kosztów-użyteczności w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (pacjent+płatnik). W analizie uwzględniono: koszty leków, koszty leczenia doraźnego z udziałem wziewnych krótko działających  $\beta$ 2-mimetyków związanego z występowaniem częstych epizodów świszczącego oddechu, koszty diagnostyki astmy z udziałem GKS, koszty dodatkowej opieki specjalistycznej związanej z wystąpieniem częstych epizodów świszczącego oddechu.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie eHF+synb w miejsce komparatora jest droższe i skuteczniejsze zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów – użyteczności (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.

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 progę, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi dla Bebilonu Pepti 1 Syneo odpowiednio [ ] z perspektywy NFZ i [ ] z perspektywy wspólnej, a dla Bebilonu Pepti 2 Syneo odpowiednio [ ] i [ ]. Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Zgodnie z wynikami jednokierunkowej analizy wrażliwości spośród wszystkich testowanych parametrów największą zmianą ICUR nastąpiła w scenariuszach

- 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 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 wariantcie uwzględniającym wystąpienie hospitalizacji związanej z wystąpieniem ciężkiego epizodu świszczącego oddechu zaobserwowano zmianę wnioskowania w zakresie użyteczności kosztów – w tym scenariuszu technologia wnioskowana jest tańsza i skuteczniejsza zarówno z perspektywy NFZ, jak i z perspektywy wspólnej (dominująca).

Wnioskodawca nie przeprowadził analizy probabilistycznej.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- Zastosowanie analizy użyteczności kosztów jest uzasadnione jedynie dla porównania ze śsspm z dodatkiem prebiotyku (Bebilon Pepti DHA), ponieważ w badaniu włączonym do analizy klinicznej przeprowadzono jedynie porównanie eHF+synb vs eHF+prebiotyku. Ze względu na brak badań dowodzących wyższości wnioskowanych śsspm (eHF+synbiotyku) nad eHF + probiotykiem (Nutramigen 1 LGG, 2 LGG i 3 LGG) dla tego porównania uzasadnione jest wykonanie analizy minimalizacji kosztów.
- Istotnym ograniczeniem modelu ekonomicznego jest uwzględnienie wyłącznie jednego efektu zdrowotnego, tj. występowania częstych epizodów świszczącego oddechu. Warto 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.

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- 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.

- 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 [redacted] 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 przyjęte założenie o średnim zużyciu interwencji i komparatora stanowi ograniczenie analizy, jednak nie stanowi on istotnej zmiennej różnicującej pomiędzy interwencją a komparatorem.

#### *Oszacowania własne Agencji*

Mając na uwadze opisane powyżej ograniczenia analizy ekonomicznej przeprowadzono obliczenia własne:

1. eHF+synb vs eHF+prebiotyk – analiza użyteczności kosztów przy założeniu oddzielnej grupy limitowej

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

Stosowanie eHF+synb w miejsce eHF+prebiotyk jest droższe i skuteczniejsze zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Oszacowany ICUR dla porównania eHF+synb vs eHF+prebiotyk 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.

2. eHF+synb vs eHF+probiotyk – analiza minimalizacji kosztów

W ramach obliczeń własnych dokonano oszacowania miesięcznego kosztu terapii wnioskowanymi śsspm oraz śsspm eHF+probiotyk z grupy limitowej 217.8, przy założeniu włączenia wnioskowanych preparatów do istniejącej grupy 217.8.

Z perspektywy NFZ koszt 30-dniowej terapii wnioskowanymi śsspm i śsspm eHF+probiotyk jest porównywalny. Z perspektywy pacjenta koszt 30-dniowego stosowania Bebilonu Pepti 1 Syneo jest o [redacted] niż Nutramigenem 1 LGG. Z kolei 30-dniowe stosowanie Bebilonu Pepti 2 Syneo jest o ok. [redacted] niż terapia Nutramigenem 2 LGG i [redacted] niż Nutramigenem 3 LGG.

### 3. eHF+synb vs eHF+prebiotyk – analiza minimalizacji kosztów

W ramach obliczeń dokonano 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.

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 [ ] niż terapia Bebilonem Pepti 1 DHA. Z kolei 30-dniowe stosowanie Bebilonu Pepti 2 Syneo jest o [ ] niż stosowanie Bebilonu Pepti 2 DHA.

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm)**

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

We włączonym do analizy badaniu SYNBAD porównywano eHF+synb z eHF+prebiotyk. Wnioskodawca przyjął w AE jednakową skuteczność mieszanek eHF+prebiotyk i eHF+probiotyk, 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 probiotyk) w opinii Agencji dla tego porównania zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami własnymi, że urzędowa cena zbytu śsspm Bebilon Pepti 1 Syneo, nie powinna być wyższa niż 36,98 zł. Z kolei urzędowa cena zbytu śsspm Bebilon Pepti 2 Syneo, nie powinna być wyższa niż 39,69 zł.

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 2 lata, z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ+pacjent). Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie wnioskowaną technologię medyczną po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi [ ] i [ ] osób w kolejnych latach finansowania. W analizie uwzględniono

koszty stosowania wnioskowanych śsspm Babilon Pepti 1 i 2 Syneo oraz obecnie refundowanych hydrolizatów białka krowiego o znacznym stopniu hydrolizy z grupy limitowej 217.8.

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

W analizie wrażliwości wnioskodawca testował wpływ na wyniki następujących parametrów:

- przejmowanie przez Babilon Pepti Syneo udziałów w rynku jedynie od śsspm Nutramigen LGG
- przejmowania przez Babilon Pepti Syneo udziałów w rynku jedynie od śsspm Babilon 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 Babilon Pepti Syneo udziałów w rynku wyłącznie od śsspm Nutramigen LGG ([redacted]). Z kolei największy wzrost inkrementalnych wydatków występował w scenariuszu zakładającym przejmowanie udziałów jedynie od Babilonu Pepti DHA ([redacted]). W pozostałych scenariuszach z perspektywy wspólnej wyniki były zbliżone do wariantu podstawowego analizy.

#### *Ograniczenia analizy*

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- W związku z wyznaczeniem kosztów uwzględnionych na podstawie modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej (AE), ograniczenia AE odnoszą się także do analizy wpływ na budżet.
- Oszacowanie populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych wiązało się z licznymi ograniczeniami i było związane z możliwością przeszacowania liczebności populacji. Zgodnie z danymi otrzymanymi od NFZ, śsspm z grupy limiowej 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). Ostatecznie wnioskodawca oszacował populację na podstawie zużycia uwzględnionych w analizie śsspm z grupy limitowej 217.8 na podstawie danych DGL NFZ. 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.

#### *Obliczenia własne Agencji*

W ramach obliczeń własnych dokonano 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 i [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 [redacted] z perspektywy pacjenta i [redacted] z perspektywy NFZ niż w scenariuszu uwzględniającym włączenie produktu do nowej grupy limitowej.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak uwag.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

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.

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. W scenariuszu pozytywnym oszczędności wynosić będą 7,9 mln zł.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 6 rekomendacje kliniczne odnoszących się do leczenia wnioskowanego wskazania:

- American Academy of Pediatrics - WAO 2015
- National Institute of Allergy and Infectious Diseases - NIAID 2010
- Emilia-Romagna Working Group for Paediatric Gastroenterology - EWGPAG 2010
- Zespół australijskich ekspertów 2008
- Zespół polskich ekspertów 2011
- American Academy of Pediatrics - AAP 2000

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.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

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.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.05.2018r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.206.2018.4.MA, PLR.4600.207.2018.5.MA), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Bebilon Pepti 1 Syneo, proszek, 400g, kod EAN: 5900852033957, Bebilon Pepti 2 Syneo, proszek, 400g, kod EAN: 5900852033971 na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 71/2018 z dnia 23 lipca 2018 roku w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Bebilon Pepti 1 Syneo we wskazaniach: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergii pokarmowe i biegunki przewlekłe i 72/2018 z dnia 23 lipca 2018 roku w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Bebilon Pepti 2 Syneo we wskazaniach: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergii pokarmowe i biegunki przewlekłe

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2018 z dnia 23 lipca 2018 roku w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Bebilon Pepti 1 Syneo we wskazaniach: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergii pokarmowe i biegunki przewlekłe
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 72/2018 z dnia 23 lipca 2018 roku w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Bebilon Pepti 2 Syneo we wskazaniach: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergii pokarmowe i biegunki przewlekłe
3. Raport nr OT.4330.9.2018 „Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Bebilon Pepti 1 i 2 Syneo we wskazaniu: Zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergii pokarmowe i biegunki przewlekłe”. Data ukończenia: 10 lipca 2018 r.