



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego
specjalnego przeznaczenia żywieniowego:**

Nutramigen 1 LGG Complete,

Nutramigen 2 LGG Complete,

Nutramigen 3 LGG Complete,

we wskazaniach:

alergia na białka mleka krowiego (BMK),
objawy alergii na BMK lub podejrzenie alergii na BMK
ze względu na występujące objawy,
nietolerancja laktozy, nietolerancja sacharozy,
nadwrażliwość na inne białka (np. białka sojowe).

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.4.2020, OT.4330.5.2020, OT.4330.6.2020

Data ukończenia: 18.06.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Reckitt Benckiser (Poland) Spółka Akcyjna).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Reckitt Benckiser (Poland) Spółka Akcyjna 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 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Reckitt Benckiser (Poland) Spółka Akcyjna

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, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016, poz. 922 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** 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.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AAAAI	Amerykańska Akademia Alergii, Astmy i Immunologii (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BEB	Bebilon pepti DHA
BHR	grupa ekspertów z regionu Barking and Dagenham, Havering i Redbridge (Barking and Dagenham, Havering and Redbridge)
BMK	białka mleka krowiego
BSACI	brytyjskie towarzystwo ds. alergii i immunologii klinicznej (British Society for Allergy and Clinical Immunology)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CNFSP	komitet ds. żywienia będący częścią francuskiego stowarzyszenia pediatrów (Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EAACI	Europejska Akademia Alergii i Immunologii Klinicznej (European Academy of Allergy and Clinical Immunology)
EHCF+LGG	hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG (ang. extensively hydrolyzed casein formula containing the probiotic L. rhamnosus GG (LGG))
EHWF	hydrolizat białka serwatkowego (extensively hydrolyzed whey formula)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESPGHAN	Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)

IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LGG	szczep bakterii <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia (National Health Service)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NUT+LGG	Nutramigen LGG
OBS	okres obserwacji
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PDD	przepisywana dawka dobową (prescribed daily dose)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	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)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	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
THIN	rejestr zawierający ponad 11 milionów elektronicznych rekordów anonimowych chorych, wprowadzanych przez lekarzy pierwszego kontaktu z ponad 560 placówek w Wielkiej Brytanii. Rejestr jest reprezentatywny dla populacji w Wielkiej Brytanii pod względem danych demograficznych i występowania chorób i teoretycznie zawiera pełny wywiad lekarski. Dane pochodzące z rejestru odzwierciedlają aktualną praktykę kliniczną (The Health Improvement Network)
UCZ	urzędowa cena zbytu

UMEMPS/UAPS/EPA	unia towarzystwa bliskowschodniego pediatricznego towarzystwa śródziemnomorskiego / unia arabskich towarzystw pediatricznych / egipskie stowarzyszenie pediatriczne (Union of Middle East and Mediterranean Pediatric Societies / Union of Arab Pediatrics Societies / Egyptian Pediatrics Association)
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	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.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
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	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	15
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	15
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	21
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	21
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	35
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	35

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	35
4.3.	Komentarz Agencji	35
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	37
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	37
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	37
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	39
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	41
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	41
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	41
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	42
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	44
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	44
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	45
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	45
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	46
5.4.	Komentarz Agencji	48
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	49
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	49
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	50
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	54
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	55
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	57
6.4.	Komentarz Agencji	57
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	59
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	60
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	61
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	62
11.	Kluczowe informacje i wnioski	63
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	67
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	72
14.	Źródła.....	73
15.	Załączniki.....	75

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 25.02.2020 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1335.2019, PLR.4600.1336.2019,
PLR.4600.1337.2019

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego:
 - Nutramigen 1 LGG Complete, proszek do sporządzania roztworu, 126 Gram (g), 400 g, kod EAN: 8712045038819
 - Nutramigen 2 LGG Complete, proszek do sporządzania roztworu, 63 Gram (g), 400 g, kod EAN: 8712045038826
 - Nutramigen 3 LGG Complete, proszek do sporządzania roztworu, 63 Gram (g), 400 g, kod EAN: 8712045038833
- Wnioskowane wskazanie:
Alergia na białka mleka krowiego (BMK), objawy alergii na BMK lub podejrzenie alergii na BMK ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancja laktozy, nietolerancja sacharozy, a także nadwrażliwość na inne białka (np. białka sojowe)

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 we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

-

Proponowana cena zbytu netto:

- Nutramigen 1 LGG Complete:
- Nutramigen 2 LGG Complete:
- Nutramigen 3 LGG Complete:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK X NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Reckitt Benckiser (Poland) S.A.

Okunin 1

05-100 Nowy Dwór Mazowiecki

Wnioskodawca

Reckitt Benckiser (Poland) S.A.

Okunin 1

05-100 Nowy Dwór Mazowiecki

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 25.02.2020 r., znak PLR.4600.1335.2019, PLR.4600.1336.2019, PLR.4600.1337.2019 (data wpływu do AOTMiT 26.02.2020 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 oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) w przedmiocie objęcia refundacją środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Nutramigen 1 LGG Complete, proszek do sporządzania roztworu, 126 Gram (g), 400 g, kod EAN: 8712045038819
- Nutramigen 2 LGG Complete, proszek do sporządzania roztworu, 63 Gram (g), 400 g, kod EAN: 8712045038826
- Nutramigen 3 LGG Complete, proszek do sporządzania roztworu, 63 Gram (g), 400 g, kod EAN: 8712045038833

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 27.03.2020, znaki OT.4330.4.2020.ML.2, OT.4330.5.2020.ML.2, OT.4330.6.2020.ML.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 20.04.2020 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Nutramigen LGG Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) do stosowania u niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego. Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.0, ██████████ ██████████ MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 2019 r.
- Nutramigen LGG Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) do stosowania u niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego. Analiza kliniczna, wersja 1.0, ██████████ ██████████, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 2019 r.
- Nutramigen LGG Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) do stosowania u niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego. Analiza kliniczna, wersja 1.1, ██████████ ██████████, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 2020 r.
- Nutramigen LGG Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) do stosowania u niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego. Analiza ekonomiczna, wersja 1.0, ██████████ ██████████, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 2019 r.
- Nutramigen LGG Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) do stosowania u niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego. Analiza ekonomiczna, wersja 1.1, ██████████ ██████████, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 2020 r.
- Nutramigen LGG Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) do stosowania u niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.0, ██████████ ██████████, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 2019 r.
- Nutramigen LGG Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) do stosowania u niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.1, ██████████ ██████████, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 2020 r.
- Nutramigen LGG Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) do stosowania u niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego. Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.0, ██████████ ██████████, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 2019 r.
- Nutramigen LGG Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) do stosowania u niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego. Aneks, wersja 1.0, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 17.04.2020 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Nutramigen LGG Complete zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4330.4.2020.ML.2, OT.4330.5.2020.ML.2, OT.4330.6.2020.ML.2.

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 żywieniowego

<p>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</p>	<ul style="list-style-type: none"> Nutramigen 1 LGG Complete, proszek do sporządzania roztworu, 126 Gram (g), 400 g, kod EAN: 8712045038819 Nutramigen 2 LGG Complete, proszek do sporządzania roztworu, 63 Gram (g), 400 g, kod EAN: 8712045038826 Nutramigen 3 LGG Complete, proszek do sporządzania roztworu, 63 Gram (g), 400 g, kod EAN: 8712045038833
<p>Kod ATC</p>	<p>Nie dotyczy</p>
<p>Skład</p>	<p>Nutramigen 1 LGG Complete: Składniki: Syrop glukozowy, oleje roślinne (oleina palmowa, olej kokosowy, olej sojowy, olej słonecznikowy wysokooleinowy), hydrolizat kazeiny o wysokim stopniu hydrolizy (z mleka), modyfikowana skrobia kukurydziana, sole wapniowe kwasu cytrynowego, sole potasowe kwasu ortofosforowego, sole wapniowe kwasu ortofosforowego, olej otrzymany z Mortierella alpina, chlorek potasu, sole magnezowe kwasu ortofosforowego, olej otrzymany z m kroalg Schizochytrium sp., chlorek choliny, chlorek sodu, cystyna, inozytol, kwas L-askorbinowy, L-tyrozyna, L-tryptofan, tauryna, siarczan żelaza(II), żywe kultury Lactobacillus rhamnosus GG (0,02%), L-karnityna, octan DL-alfa-tokoferylu, siarczan cynku, 6-palmitynian-L-askorbylu, nikotynamid, palmitynian retinylu, D-pantotnian wapnia, siarczan miedzi(II), chlorowodorek tiaminy, ryboflawina, chlorowodorek pirydoksyny, siarczan manganu, jodek sodu, kwas foliowy (kwas pteroilomonoglutaminowy), molibdenian(VI) sodu, filochinon (fitomenadion), chlorek chromu(III), selenian(IV) sodu, D-biotyna, cholekalcyferol, cyjanokobalamina.</p> <p>Nutramigen 2 LGG Complete: Składniki: Syrop glukozowy, oleje roślinne (oleina palmowa, olej kokosowy, olej sojowy, olej słonecznikowy wysokooleinowy), hydrolizat kazeiny o wysokim stopniu hydrolizy (z mleka), fruktoza, modyfikowana skrobia kukurydziana, sole wapniowe kwasu cytrynowego, sole potasowe kwasu cytrynowego, sole wapniowe kwasu ortofosforowego, sole magnezowe kwasu ortofosforowego, chlorek potasu, olej otrzymany z Mortierella alpina, olej otrzymany z m kroalg Schizochytrium sp., chlorek choliny, sole sodowe kwasu cytrynowego, L-tyrozyna, inozytol, kwas L-askorbinowy, L-tryptofan, siarczan żelaza(II), tauryna, żywe kultury Lactobacillus rhamnosus GG (0,02%), siarczan cynku, L-karnityna, octan DL-alfa-tokoferylu, 6-palmitynian-L-askorbylu, D-pantotnian wapnia, palmitynian retinylu, siarczan miedzi(II), chlorowodorek pirydoksyny, ryboflawina, chlorowodorek tiaminy, siarczan manganu, jodek sodu, kwas foliowy (kwas pteroilomonoglutaminowy), chlorek chromu(III), filochinon (fitomenadion), molibdenian(VI) sodu, selenian(IV) sodu, D-biotyna, cholekalcyferol, cyjanokobalamina.</p> <p>Nutramigen 3 LGG Complete: Składniki: Syrop glukozowy, oleje roślinne (oleina palmowa, olej kokosowy, olej sojowy, olej słonecznikowy wysokooleinowy), hydrolizat kazeiny o wysokim stopniu hydrolizy (z mleka), fruktoza, modyfikowana skrobia kukurydziana, sole wapniowe kwasu cytrynowego, sole potasowe kwasu cytrynowego, sole wapniowe kwasu ortofosforowego, sole magnezowe kwasu ortofosforowego, chlorek potasu, olej otrzymany z m kroalg Schizochytrium sp., chlorek choliny, sole sodowe kwasu cytrynowego, kwas L-askorbinowy, aromat (wanilia), siarczan żelaza(II), żywe kultury Lactobacillus rhamnosus GG (0,02%), siarczan cynku, L-karnityna, octan DL-alfa-tokoferylu, nikotynamid, 6-palmitynian-L-askorbylu, D-pantotnian wapnia, palmitynian retinylu, siarczan miedzi(II), ryboflawina, chlorowodorek pirydoksyny, chlorowodorek tiaminy, siarczan manganu, kwas foliowy (kwas pteroilomonoglutaminowy), jodek sodu, chlorek chromu(III), molibdenian(VI) sodu, selenian(IV) sodu, filochinon (fitomenadion), D-biotyna, cholekalcyferol, cyjanokobalamina.</p>
<p>Wartość odżywcza</p>	<p>Patrz Tabela 2</p>
<p>Wnioskowane wskazanie</p>	<p>Alergia na białka mleka krowiego (BMK), objawy alergii na BMK lub podejrzenie alergii na BMK ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancja laktozy, nietolerancja sacharozy, a także nadwrażliwość na inne białka (np. białka sojowe)</p>

Dawkowanie	Wiek niemowlęcia	Przybliżona masa ciała w kg	Liczba karmień butelką na dobę (24h)	Woda (ml)	+ Ilość miarek*	Średnia objętość porcji w ml	
	Nutramigen 1 LGG Complete						
	0-2 tyg.	<3-3,5 kg	6	90	3	-	
	2-4 tyg.	3,5-4 kg	5-6	120	4	-	
	1-2 m-ce	4-5 kg	5	150	5	-	
	2-4 m-ce	5-6,5 kg	4	180	6	-	
	4-6 m-cy	>6,5 kg	4	210	7	-	
	Nutramigen 2 LGG Complete						
	6-12 m-cy	-	2-3	210	7	230	
	powyżej 1. roku życia	-	2	210	7	230	
Nutramigen 3 LGG Complete							
powyżej 1. roku życia	-	2	210	7	230		

* Proszek należy odmierzać **wyłącznie** za pomocą miarki dołączonej do opakowania. 1 płaska miarka (4,5 g proszku) na każde 30 ml wody.

Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Nie dotyczy

Źródło: Etykiety produktów: Nutramigen 1 LGG Complete, Nutramigen 2 LGG Complete, Nutramigen 3 LGG Complete

Tabela 2. Wartość odżywcza środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Nutramigen LGG Complete

Składnik odżywczy	Jednostka	W 100 g proszku			W 100 ml gotowego produktu		
		1	2	3	1	2	3
Energia	kJ (kcal)	2098 (501)	2107 (503)	2090 (499)	284 (68)	285 (68)	283 (68)
Tłuszcze, w tym:	g	25			3,4		
kwasy tłuszczowe nasycone	g	10	10,5		1,35	1,41	
kwas linolowy	g	4			0,54		
kwas α-linolenowy	mg	350			47		
kwas arachidonowy	mg	145		-	19,5		-
kwas dokozaheksaenowy	mg	115			15,5		
Węglowodany, w tym:	g	55	57		7,4	7,7	
cukry	g	5,7	26		0,77	3,5	
Białko	g	14	12,5	11,5	1,88	1,68	1,55
Sól	g	0,6	0,44		0,08	0,06	
Witamina A	µg	450	480		61	65	
Witamina D	µg	12,5			1,68		
Witamina E, α-tokoferol	mg	4,5	5	7,7	0,61	0,67	1,04
Witamina K	µg	65	40		8,7	5,4	
Witamina C	mg	60	55		8,1	7,4	
Tiamina	mg	0,4	0,48	0,5	0,054	0,065	0,067
Ryboflawina	mg	0,45	0,63	0,9	0,061	0,084	0,121
Niacyna	mg	5	7,7	7,9	0,67	1,04	1,06
Witamina B6	mg	0,3	0,65	0,75	0,04	0,087	0,101
Foliany, DFE	µg	135	100	-	18,2	13,5	-

Składnik odżywczy	Jednostka	W 100 g proszku			W 100 ml gotowego produktu		
		1	2	3	1	2	3
Kwas foliowy	µg	80	60	110	10,8	8,1	14,8
Witamina B12	µg	1,5	1,05		0,2	0,141	
Biotyna	µg	15	10,5	17,5	2	1,41	2,4
Kwas pantotenowy	mg	2,5	3,8	3,9	0,34	0,5	0,52
Sód	mg	340	175		32	24	
Potas	mg	610	700		82	94	
Chlorki	mg	480	350		65	47	
Wapń	mg	570	600	750	76	81	101
Fosfor	mg	390	350		52	47	
Magnez	mg	38	60		5	8,1	
Żelazo	mg	9	8		1,21	1,08	
Cynk	mg	3,5	5,5		0,47	0,74	
Miedź	mg	0,38			0,05		
Mangan	mg	0,125	0,15	0,3	0,017	0,02	0,04
Selen	µg	17,5	20		2,4		2,7
Chrom	µg	11	15		1,48	2	
Molibden	µg	28	15,5	21	3,8	2,1	2,8
Jod	µg	115			15,5		
Cholina	mg	165	120		22	16,1	
Inozytol	mg	85		-	11,4		-
L-Karnityna	mg	12,5	11	-	1,68	1,48	-
Tauryna	mg	30		-	4		-
Osmolarność	mOsm/L	-	-	-	270	351	

Źródło: Etykiety produktów: Nutramigen 1 LGG Complete, Nutramigen 2 LGG Complete, Nutramigen 3 LGG Complete

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu*	16.06.2019 r., Główny Inspektorat Sanitarny
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Nutramigen 1 LGG Complete:</u></p> <p>Postępowanie dietetyczne u niemowląt od urodzenia do 6. miesiąca życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w alergii na białka mleka krowiego; • w innych alergiach pokarmowych, np. alergii na białko sojowe • w postępowaniu diagnostycznym w alergii na białka pokarmowe; • w nietolerancji laktozy i wtórnej nietolerancji sacharozy; • w dodatnim wywiadzie rodzinnym w kierunku chorób alergicznych; • w objawach związanych z alergią pokarmową, tj.: <ul style="list-style-type: none"> - objawy skórne (AZS, wyprysk, wysypka, pokrzywka); - zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunki, kolka); - objawy ze strony układu oddechowego (nieżyt nosa, astma).

	<p><u>Nutramigen 2 LGG Complete:</u></p> <p>Postępowanie dietetyczne u niemowląt od 6 miesiąca życia i dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w alergii na białka mleka krowiego; • w innych alergiach pokarmowych, np. alergii na białko sojowe • w postępowaniu diagnostycznym w alergii na białka pokarmowe; • w nietolerancji laktozy i wtórnej nietolerancji sacharozy; • w dodatnim wywiadzie rodzinnym w kierunku chorób alergicznych; • w objawach związanych z alergią pokarmową, tj.: <ul style="list-style-type: none"> - objawy skórne (AZS, wyprysk, wysypka, pokrzywka) - zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunki, kolka) - objawy ze strony układu oddechowego (nieżyt nosa, astma).
	<p><u>Nutramigen 3 LGG Complete:</u></p> <p>Postępowanie dietetyczne u dzieci powyżej 1. roku życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w alergii na białka mleka krowiego w innych alergiach pokarmowych, np. alergii na białko sojowe w postępowaniu diagnostycznym; • w alergii na białka pokarmowe; • w nietolerancji laktozy i wtórnej nietolerancji sacharozy w dodatnim wywiadzie rodzinnym w kierunku chorób alergicznych; • w objawach związanych z alergią pokarmową, tj.: <ul style="list-style-type: none"> - objawy skórne (AZS, wyprysk, wysypka, pokrzywka) - zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunki, kolka) - objawy ze strony układu oddechowego (nieżyt nosa, astma).
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

* przyjęcie do wiadomości powiadomienia złożonego przez firmę Reckitt Benckiser (Poland) S.A. w dn. 14.06.2019 o zamiarze wprowadzenia po raz pierwszy do obrotu na terytorium RP

Źródło: Etykiety produktów: Nutramigen 1 LGG Complete, Nutramigen 2 LGG Complete, Nutramigen 3 LGG Complete

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

W 2019 r. przygotowana została ocena oraz opinia Rady Przejrzystości, czy dla procedowanych wniosków dopuszcza się utworzenie odrębnej grupy limitowej, czy zawartość składników odżywczych w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny w związku z procedowaniem wniosków dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Nutramigen 1 LGG Complete, Nutramigen 2 LGG Complete, Nutramigen 3 LGG Complete we wskazaniu "Alergia na białka mleka krowiego (BMK), objawy alergii na BMK lub podejrzenie alergii na BMK ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancja laktozy, nietolerancja sacharozy, a także nadwrażliwość na inne białka (np. białka sojowe)". W 2012 r. ocenie podlegały preparaty z poprzedniej serii, tj. Nutramigen LGG. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanego śsspż

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 394/2019 z dnia 2 grudnia 2019 roku w sprawie oceny dopuszczalności utworzenia odrębnej grupy limitowej dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Nutramigen</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne utworzenie odrębnej grupy limitowej, ze względu na wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny, dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nutramigen 1 LGG Complete, kod EAN: 8712045038819, Nutramigen 2 LGG Complete, kod EAN: 8712045038826, Nutramigen 3 LGG Complete, kod EAN: 8712045038833, <p>we wskazaniu: alergia na białka mleka krowiego (BMK), objawy alergii na BMK lub podejrzenie alergii na BMK ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancja laktozy, nietolerancja sacharozy, a także nadwrażliwość na inne białka (np. białka sojowe).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Z treści zlecenia wynika, iż powyższy problem dotyczy wyłącznie oceny dopuszczalności utworzenia odrębnej grupy limitowej ze względu na wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny, a zatem rozstrzygnięcia, czy stosowanie produktów Nutramigen LGG Complete wiąże się z istnieniem dodatkowego efektu zdrowotnego względem komparatora. Zgodnie z treścią Raportu Analitycznego, w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań, w których porównywane byłyby analizowane interwencje. Wszystkie badania dotyczące stosowania hydrolizatu kazeiny w połączeniu z LGG dotyczyły produktów Nutramigen LGG. W żadnym z odnalezionych badań nie wskazano, iż technologię ocenianą stanowi Nutramigen LGG Complete, nie wskazano również procentowej zawartości probiotyków LGG w badanych produktach. W związku z powyższym brak jest dowodów naukowych wskazujących na istnienie dodatkowego efektu zdrowotnego związanego ze stosowaniem produktów Nutramigen LGG Complete, a tym samym niespełnione są warunki utworzenia odrębnej grupy limitowej, ze względu na wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny, o którym mowa w art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy o refundacji.</p>
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 29/2012 i nr 30/2012 z dnia 11 czerwca 2012 r. w sprawie zasadności finansowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Nutramigen 1 LGG oraz Nutramigen 2 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</p>	<p>W opinii Rady zasadne jest finansowanie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nutramigen 1 LGG, 400g w puszcze, preparat złożony, przeznaczonego do początkowego żywienia niemowląt, gdy nie mogą być one karmione piersią Nutramigen 2 LGG, preparat złożony, 400 g w puszcze, przeznaczonego do dalszego żywienia dzieci od 6. miesiąca życia, gdy nie mogą być one karmione piersią <p>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. Rada sugeruje poziom odpłatności 30%. Rada proponuje podział ryzyka w mechanizmie payback. Rada sugeruje włączenie preparatu Nutramigen 1 LGG do grupy limitowej 217.1. Rada sugeruje włączenie preparatu Nutramigen 2 LGG do grupy limitowej 217.2.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowisk:</u> Połączenie działania hydrolizatu kazeiny o wysokim stopniu hydrolizy (eliminacja) z probiotykiem daje nowe możliwości jednoczesnego eliminowania objawów a także szybszego wykształcenia tolerancji, czyli potencjalnego skrócenia czasu stosowania diety eliminacyjnej.</p>
<p>Rekomendacje nr 21/2012 oraz nr 22/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 11 czerwca 2012 r. w sprawie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Nutramigen 1 LGG i Nutramigen 2 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</p>	<p>Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości rekomenduje objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nutramigen 1 LGG, 400g w puszcze, preparat złożony, przeznaczonego do początkowego żywienia niemowląt, gdy nie są one karmione piersią. Nutramigen 2 LGG, 400g w puszcze, preparat złożony, przeznaczonego do początkowego żywienia niemowląt i dzieci od 6 miesiąca życia, niekarmionych piersią. <p>Jednocześnie sugeruje stosowanie przedmiotowego środka spożywczego, 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><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości, proponując umieszczenie preparatu Nutramigen 1 LGG i Nutramigen 2 LGG na wykazach refundacyjnych w grupach limitowych 217.1 (Nutramigen 1 LGG) i 217.2 (Nutramigen 2 LGG) z poziomem odpłatności 30% oraz wprowadzenie podziału ryzyka w mechanizmie payback.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 15/2012 z dnia 24 lutego 2012 roku ws. zasadności utworzenia odrębnych grup limitowych dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego zawierających hydrolizat kazeiny, hydrolizat białka serwatkowego i izolat białka soi</p>	<p>Rada, odnosząc się do zlecenia Ministra Zdrowia o wydanie opinii ws. zasadności utworzenia odrębnych grup limitowych dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, zawierających:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hydrolizat kazeiny – Nutramigen LGG 1 i 2; • hydrolizat białka serwatkowego – Babilon pepti 1 i 2; • izolat białka soi – Humana SL, Isomil 2, Babilon sojowy 2; <p>we wskazaniu refundacyjnym: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergię pokarmową i biegunki przewlekłe, uważa za stosowne utworzenie dodatkowej grupy limitowej obejmującej Nutramigen 1 i 2, Nutramigen LGG 1 i 2, przy zachowaniu dotychczasowych grup limitowych dla pozostałych preparatów (217.1 i 217.2).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Wymienione preparaty zawierające hydrolizaty kazeiny są jedynymi dostępnymi na rynku, niezbędnymi dla żywienia dzieci we wskazaniach: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergię pokarmową i biegunki przewlekłe, i aktualnie niedostępnymi dla wielu pacjentów. Utworzenie odrębnej grupy limitowej zwiększy dostępność produktów.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 5. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nutramigen 1 LGG Complete: ▪ Nutramigen 2 LGG Complete: ▪ Nutramigen 3 LGG Complete:
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 6. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Alergia na białka mleka krowiego (BMK), objawy alergii na BMK lub podejrzenie alergii na BMK ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancja laktozy, nietolerancja sacharozy, a także nadwrażliwość na inne białka (np. białka sojowe)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne śsspż Nutramigen LGG Complete jest wskazaniem węższym niż wskazanie rejestracyjne i obejmuje alergię na białka mleka krowiego (BMK), objawy alergii na BMK lub podejrzenie alergii na BMK ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancję laktozy, nietolerancję sacharozy, a także nadwrażliwość na inne białka (np. białka sojowe). W zależności od preparatu stosowany jest u niemowląt od urodzenia do 6. miesiąca życia, od 6. miesiąca życia oraz od 1. roku życia (odpowiednio Nutramigen 1 LGG Complete, Nutramigen 2 Complete oraz Nutramigen 3 Complete). Natomiast *wskazanie rejestracyjne obejmuje ponadto możliwość stosowania śsspż w dodatnim wywiadzie rodzinnym w kierunku chorób alergicznych, w objawach związanych z alergią pokarmową, tj.: objawy skórne (AZS, wyprysk, wysypka, pokrzywka), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunki, kolka), objawy ze strony układu oddechowego (nieżyt nosa, astma).*

Grupa limitowa

Wnioskodawca zaproponował utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej. Zgodnie z uzasadnieniem wnioskodawcy Nutramigen LGG Complete wykazuje dodatkowy efekt zdrowotny związany z zawartością składników odżywczych technologii wnioskowanej (hydrolizat kazeiny z dodatkiem LGG) w stosunku do linii leczenia produktami Bebilon Pepti DHA, a więc jest to zgodne z art. 15 ust. 3 ustawy o refundacji.

W piśmie w sprawie niespełniania wymagań minimalnych, Agencja zwróciła uwagę na brak wystarczającego uzasadnienia na utworzenie nowej grupy limitowej. Obecnie istnieje grupa limitowa „217.8, Diety eliminacyjne mlekozastępcze – hydrolizaty białek mleka” w ramach której finansowane są preparaty Nutramigen 1 LGG, Nutramigen 1 LGG oraz Nutramigen 3 LGG, Bebilon pepti 1 DHA i Bebilon pepti 1 DHA oraz Bebilon Pepti 1 Syneo i Bebilon Pepti 2 Syneo (seria produktów Bebilon Pepti Syneo¹ weszła na listę refundacyjną po złożeniu wniosku refundacyjnego przez podmiot odpowiedzialny, w związku z czym nie została uwzględniana w analizach wnioskodawcy). W AKL wnioskodawcy nie wykazano jednak, że zmiana zawartości składników odżywczych w preparatach Nutramigen LGG Complete względem preparatów Nutramigen LGG w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny. Również wnioskodawca w odpowiedzi na pismo Agencji napisał, że zmiana składu i przeniesienie produkcji linii Nutramigen LGG Complete nie zmieniają zamierzonego zastosowania ani oczekiwanej skuteczności preparatów, ponieważ, jak wcześniej wspomniano, źródło i poziom hydrolizatu kazeiny oraz Lactobacillus rhamnosus GG pozostały bez zmian. (...) Tak jak wskazano powyżej, zarówno Nutramigen LGG, jak i Nutramigen LGG Complete zawierają w swoim składzie te same kluczowe czynniki wpływające na ich skuteczność, tj. hydrolizat kazeiny oraz probiotyk LGG. Produkty różnią się gęstością energetyczną, a więc i wielkością PDD. Niemniej jednak skutki zdrowotne wynikające ze stosowania diety eliminacyjnej oceniać należy na podstawie zawartości hydrolizatu kazeiny oraz LGG (tożsame wyniki dla linii Nutramigen LGG i Nutramigen LGG Complete).

Należy także zwrócić uwagę, iż w raporcie Agencji nr OT.4320.25.2019 dotyczącym możliwości utworzenia odrębnej grupy limitowej dla śsspż Nutramigen LGG Complete stwierdzono:

W ramach przeprowadzonego porównania zidentyfikowano różnice ilościowe w zawartości składników odżywczych w produktach Nutramigen 1 i 2 LGG Complete i Nutramigen 1 i 2 LGG Lipil. Na uwagę zasługuje mniejszy odsetek żywych kultur bakterii Lactobacillus rhamnosus GG w produktach Nutramigen 1, 2, LGG Complete w porównaniu z Nutramigen 1, 2 LGG Lipil (0,02% vs 0,034%). Ponadto produkty Nutramigen 1 i 2 LGG Complete w porównaniu z produktami Nutramigen 1 i 2 LGG Lipil zawierają więcej składników o działaniu przeciwzapalnym, takich jak kwas dokozahexaenowy, witamina D oraz selen, natomiast mniej składników o działaniu antyoksydacyjnym, takich jak witamina E i C. Nie zidentyfikowano różnic w zawartości składników odżywczych pomiędzy produktami Nutramigen 3 LGG Complete i Nutramigen 3 LGG. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych nie odnaleziono badań, w których porównywane byłyby analizowane interwencje, co więcej wszystkie badania dotyczące stosowania hydrolizatu kazeiny w połączeniu z LGG dotyczyły produktów Nutramigen LGG. W żadnym z odnalezionych badań nie wskazano, iż technologię ocenianą stanowi Nutramigen LGG Complete. W związku z powyższym brak jest dowodów naukowych wskazujących na istnienie dodatkowego efektu zdrowotnego związanego ze stosowaniem produktów Nutramigen LGG Complete, a tym samym niespełnione są warunki utworzenia odrębnej grupy limitowej, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy o refundacji.

Również wykazanie wyższej skuteczności Nutramigen LGG Complete względem komparatora Bebilon pepti DHA w retrospektywnym kohortowym badaniu THIN budzi wątpliwości ze względu na określanie sukcesu leczenia (główny punkt końcowy badania) w oparciu o zaprzestanie stosowania preparatu oraz fakt, że badanie prawdopodobnie dotyczy wcześniejszej formuły niż wnioskowany preparat Nutramigen LGG Complete, tj. preparatu Nutramigen LGG.

W APD wnioskodawcy (rozdział 3.7.1) zwrócono także uwagę, że w analizowanej populacji zaleca się stosowanie hydrolizatów białek mleka, a wybór preparatu może zależeć od objawów, rekomendacje natomiast nie różnicują efektywności hydrolizatów białek o wysokim stopniu hydrolizy (zwłaszcza tych pochodzących z białek mleka krowiego), zaznaczając jednak, że preparat mlekozastępczy powinien mieć skuteczność kliniczną potwierdzoną u 90% chorych z CI 95%. Lekarz kieruje się w wyborze preparatu wiekiem dziecka oraz od dostępnością preparatu (w tym dostępnością refundowaną).

Wobec powyższych argumentów utworzenie nowej grupy limitowej dla serii produktów Nutramigen LGG Complete wydaje się być niezasadne.

¹ Wartym podkreślenia jest fakt, iż w ramach analizy weryfikacyjnej dotyczącej preparatu Bebilon Pepti Syneo (nr OT.4330.9.2018) wnioskodawca również zakładał utworzenie odrębnej grupy limitowej powołując się na wyższą skuteczność wnioskowanego preparatu względem komparatora, aczkolwiek preparat ten, jak wcześniej wspomniano, trafił do istniejącej grupy limitowej 217.8.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym ssspz Nutramigen LGG Complete, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie dostępny w aptece na receptę [REDAKTOWANE]. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 2 ustawy o refundacji dla produktów Nutramigen 2 LGG Complete i Nutramigen 3 LGG Complete. W przypadku u Nutramigen 1 LGG Complete, [REDAKTOWANE]

Niemniej jednak, jak wskazał wnioskodawca, [REDAKTOWANE]

Instrument dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

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 naczyń ruchowego, 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 skórny 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, AWA Bebilon Pepti Syneo (nr OT.4330.9.2018)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) u których zrefundowano co najmniej jeden środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego z grupy limitowej 217.8, Diety eliminacyjne mlekozastępcze – hydrolizaty białek mleka spośród preparatów wynosiła: 120 228 osób w 2017 r., 92 451 osób w 2018 r. oraz 84 865 osób w 2019 r. Największą grupą w populacji docelowej są dzieci poniżej 5 roku życia stanowiące ponad 95% ogółu pacjentów. W latach 2017-2019 spadła liczba chorych stosujących śsspż Bebilon Pepti oraz Nutramigen LGG, największy spadek odnotowano w grupie dzieci poniżej 1 roku życia.

Wskazanie: alergia, nieokreślona (ICD-10: T78.4) rozpoznano u niewielkiego odsetka osób u których zrefundowano preparaty z grupy limitowej 217.8. W okresie 2017-2019 wskazanie T78.4 wystąpiło u kolejno 8380, 7504 i 6561 pacjentów, co odpowiada 7%, 8% oraz 8% populacji ogółem.

W toku postępowania wystąpiono również o dane dotyczące pięciu najczęściej występujących rozpoznań wg kodów ICD-10 u pacjentów u których zrefundowano co najmniej jeden śsspż z grupy limitowej 217.8. Zgodnie z otrzymanymi danymi, w 2018 r. i 2019 r. pojawiło się jedno rozpoznanie związane z wnioskowanym wskazaniem – atopowe zapalenie skóry (ICD-10: L20), które wystąpiło u odpowiednio 30 403 oraz 24 105 pacjentów, co stanowi 33% i 28% populacji ogółem.

Otrzymane dane świadczą o niejednorodności populacji wnioskowanej.

Tabela 7. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ

Liczba pacjentów u których zrefundowano co najmniej jeden preparat* z grupy limitowej 217.8	2017	2018	2019
Ogółem	120228	92451	84865
< 1 r.ż.	41824	18001	16222
≥ 1 r.ż. < 5 r.ż.	72875	71078	65909
≥ 5 r.ż. <18 r.ż.	1678	1444	1366
Ogółem z rozpoznaniem wg ICD-10: T78.4	8380	7504	6561

Preparaty o kodach EAN: 8718117603268; 8718117603275; 5900852031724; 5900852031748; 8712045027530; 8712045027547; 8712045035627.

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu.

Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej - Prof. M. Czerwionka-Szaflarska wskazała na brak rejestrów obejmujących dzieci z alergią na białka mleka krowiego. Według szacunków Prof. Czerwionki-Szaflarskiej uwzględniających średnią częstość występowania alergii na białka mleka krowiego (BMK), obecna liczba chorych w Polsce z tym wskazaniem może stanowić 2-3% niemowląt, a odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją może wynieść >30%.

Według szacunków Prof. H. Szajewskiej, Kierownika Kliniki Pediatrii WUM, wykonanych w oparciu o dane dotyczące rocznej liczby urodzeń w Polsce i częstość występowania alergii na białka mleka krowiego wg badania EuroPrevall, populacja docelowa dla ocenianych interwencji może liczyć ok. 2280 dzieci do 2. r.ż., ale zdaniem Pani Profesor mogą być stosowane także inne hydrolizaty o znacznym stopniu hydrolizy białka.

Tabela 8. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych

Parametr	Przedział wiekowy	Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska - Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej	Prof dr hab. n. med. Hanna Szajewska - Kierownik Kliniki Pediatrii WUM
Alergia na białka mleka krowiego (BMK), objawy alergii na BMK lub podejrzenie alergii na BMK ze względu na występujące objawy			
Obecna liczba chorych w Polsce	pacjenci ogółem	<i>Brak rejestrów. biorąc pod uwagę średnią częstość alergii na białko mleka 2-3% niemowląt i czas stosowania preparatów można przyjąć kilkanaście do kilkudziesięciu miesięcy *</i>	-
	≤ 6 m-ca życia	<i>więcej niż połowa ogólnej liczby</i>	

Parametr	Przedział wiekowy	Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska - Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej	Prof dr hab. n. med. Hanna Szajewska - Kierownik Kliniki Pediatrii WUM
	> 6 m-ca życia ≤ 1 r.ż.	około 50% ogólnej liczby	
	> 1 r.ż. ≤ 5 r.ż.	brak danych	
	> 5 r.ż.	brak danych	
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	pacjenci ogółem	brak danych, szacowane – kilkanaście tysięcy niemowląt	Liczba urodzeń ok. 380 tys. Częstość występowania alergii na białka mleka krowiego wg badania EuroPrevall (rozpoznanie potwierdzone podwójnie ślepą kontrolowaną placebo próbą prowokacji) to 0.6% (0.26 to 1.17), czyli ok. 2280 dzieci rocznie (mediana wieku 20 miesięcy) **
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	pacjenci ogółem	>30%	Potencjalnie ok. 2280 dzieci do 2. r.ż. (ale mogą być stosowane inne hydrolizaty o znacznym stopniu hydrolizy białka)
	> 5 r.ż.		W tym wieku dieta eliminacyjna zwykle nie wymaga stosowania hydrolizatów białka.
Nietolerancja laktozy			
Obecna liczba chorych w Polsce	pacjenci ogółem	Brak danych	W przebiegu ABMK – tylko jeżeli alergia przebiega z enteropatią(zdarza się obecnie niezwykle rzadko) Nabyta pierwotna nietolerancja laktozy typu dorosłych – szacuje się, że w Polsce dotyczy ok. 30% populacji. Objawy kliniczne <u>pojawią się zwykle po 5. r.ż.</u> ***
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	pacjenci ogółem	-	W Europie od dawna praktycznie nie obserwuje się enteropatii w przebiegu ABMK ***
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	pacjenci ogółem	Brak rejestrów	-
Nietolerancja sacharozy			
Obecna liczba chorych w Polsce	pacjenci ogółem	Brak danych	Choroba dotyczy maksimum 0,2% populacji europejskiej.
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	pacjenci ogółem	Brak rejestrów	-
Nadwrażliwość na inne białka (np. białka sojowe)			
Obecna liczba chorych w Polsce	pacjenci ogółem	Brak danych	0.3% (0.1- 0.4); Dane dotyczące poszczególnych grup wiekowych ograniczone – ok. 0.1% do 1. r.ż.)
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	pacjenci ogółem	Brak rejestrów	-

* Źródło: Kaczmarek M., 2009 (szacunki epidemiologiczne, na podstawie urodzeń i czasu stosowania), oraz ocena własna

** Źródło: Wyniki prospektywnego badania kohortowego dotyczącego dzieci do 24. mż. badania EuroPrevall (Schoemaker AA et al. Allergy. 2015;70(8):963- 972. + Komentarz wskazujący na możliwość niedoszacowania częstości występowania IgE niezależnej alergii na białka mleka krowiego (Koletzko S, Heine RG. Allergy. 2015;70(12):1679- 1680).

*** Savilahti E. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 30(Suppl):S61–S66. Nowak-Węgrzyn A. JACI 2015; Bierme Curr Opin Pediatr 2017. Walker-Smith J. J Pediatr 1992 Heine et al. WAO Journal (2017) 10:41

^ Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and metaanalysis. Allergy. 2014;69(8):992- 1007.

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, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip DataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>);

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 30.05.2020 r. Odnaleziono wytyczne zalecają preparaty mlekozastępcze o wysokim stopniu hydrolizy (extensively hydrolysed formula, EHF). W wytycznych nie odniesiono się do nowej formuły Nutramigen LGG Complete, natomiast poprzednie formuły preparatu pojawiają się wśród rekomendowanych produktów.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Lancashire NHS 2017 (Wielka Brytania)	<p><u>Preparaty EHF</u> – odpowiednie dla większości niemowląt z alergią na BMK (90%). Preparaty dostępne na rynku brytyjskim: Similac Alimentum[®], Aptamil pepti 1TM, Aptamil pepti 2TM, SMA AltheraTM.</p> <p>W zależności od rodzaju odpowiedzi organizmu preparaty EHF zaleca się, jeśli występują</p> <ul style="list-style-type: none"> • łagodne lub umiarkowane objawy IgE-niezależne; <p>łagodne lub umiarkowane objawy IgE-zależne – preparaty EHF (pierwszy wybór).</p>
BHR NHS 2016 (Wielka Brytania)	<p><u>Preparaty EHF</u> – postępowanie z wyboru u dzieci z alergią na BMK, gdy dziecko nie jest karmione piersią. Wymieniane są preparaty: pierwsza linia (Similac Alimentum[®], Nutramigen 1[®], Nutramigen 2[®]), preparaty zawierające laktozę (Aptamil pepti 1TM, Aptamil pepti 2TM, SMA AltheraTM), preparaty zawierające trójglicerydy średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (Pregestimi Lipil[®], Pepti Junior[®]).</p>
AAAAI 2014 (USA)	<p>U większości niemowląt z zespołem zapalenia jelita wywołanym białkami pokarmowymi jako dobrze tolerowane wskazuje się <u>preparaty EHF</u>.</p>
BSACI 2014 (Wielka Brytania)	<p>W przypadku rozpoznanej alergii na BMK zaleca się preparaty hipoalergiczne.</p> <p><u>Preparaty EHF</u> – preparaty z wyboru w postępowaniu dietetycznym u dzieci z alergią na BMK. Wymieniono preparaty: Aptamil pepti 1TM, Aptamil pepti 2TM, Nutramigen 1[®], Nutramigen 2[®], MCT Peptide[®], Peptide[®], Pepti Junior[®], Pregestimil[®], Similac Alimentum[®].</p>
EAACI 2014 (Europa)	<p><u>Preparaty EHF</u> – preparaty pierwszego wyboru u dzieci i niemowląt z alergią na BMK (siła dowodów: I, poziom rekomendacji: A).</p>
CNFSP 2012 (Francja)	<p><u>Preparaty EHF</u> – dostępne w wielu krajach europejskich (z wyjątkiem Nutrilon Pepti[®] – o nazwie Galliagène[®] we Francji (Nutricia Advanced Medical Nutrition, Strombeek-Bever, Belgia)) są bezlaktozowe, a część białkowa składa się z hydrolizatów kazeiny mleka krowiego: Nutramigen[®] i Pregestimil[®] (Mead Johnson, Evansville, IN, USA), Allernova[®] (United Pharmaceuticals, Paryż, Francja) i Nutriben CMPA[®] (Madryt, Hiszpania) lub hydrolizatów serwatki z mleka krowiego: Pepti-Junior[®] (Lactalis Nutrition Santé, Laval, Francja), Alfaré[®] i Althéra[®] oraz Nutrilon Pepti[®].</p>
UMEMPS/ UAPS/EPA 2014 (Bliski Wschód)	<p><u>Preparaty EHF</u> – preparaty pierwszego wyboru u dzieci i niemowląt z alergią na BMK, z wyjątkiem dzieci z objawami o ciężkim nasileniu.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESPGHAN 2012 (Europa)	Preparaty EHF – preparaty dobrze tolerowane u dzieci i niemowląt z alergią na BMK.

NHS – Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia; BHR – grupa ekspertów z regionu Barking and Dagenham, Havering i Redbridge; AAAAI – Amerykańska Akademia Alergii, Astmy i Immunologii; BSACI – brytyjskie towarzystwo ds. alergii i immunologii klinicznej; EAACI – Europejska Akademia Alergii i Immunologii Klinicznej; CNFSP – komitet ds. żywienia będący częścią francuskiego stowarzyszenia pediatrów, UMEMPS/UAPS/EPA – unia towarzystwa bliskowschodniego pediatrycznego towarzystwa śródziemnomorskiego / unia arabskich towarzystw pediatrycznych / egipskie stowarzyszenie pediatryczne; ESPGHAN – Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie dwóch ekspertów klinicznych, które przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego*

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej
Alergia na białka mleka krowiego (BMK), objawy alergii na BMK lub podejrzenie alergii na BMK ze względu na występujące objawy	
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<ul style="list-style-type: none"> – Hydrolizat serwatki (Bebilon Pepti DHA) – Hydrolizat serwatki (Bebilon Pepti Syneo) – Hydrolizaty białek – Preparaty aminokwasowe (refundowane w ciężkiej alergii na białko mleka lub alergii wielopokarmowej)
Technologia najtańsza	Hydrolizat serwatki (Bebilon Pepti DHA)
Technologia najskuteczniejsza**	-
Nietolerancja laktozy	
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<ul style="list-style-type: none"> – Bebilon Pepti MCT – Preparaty aminokwasowe – Hydrolizat kazeiny bezlaktozowy (Nutramigen LGG)
Technologia najtańsza	-
Technologia najskuteczniejsza**	-
Nadwrażliwość na inne białka (np. białka sojowe)	
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<ul style="list-style-type: none"> – Hydrolizaty białek – Preparaty aminokwasowe
Technologia najtańsza	-
Technologia najskuteczniejsza**	-

* Drugi z ekspertów - Prof. H. Szajewska w swojej opinii nie wymieniła interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu

** Komentarz Prof. Czerwionki-Szaflarskiej: Ocena, który produkt jest technologią najskuteczniejszą nie jest możliwa ze względu na brak badań randomizowanych, porównawczo oceniających wymienione produkty.

Tabela 11. Potencjalna problemy związane z ocenianą interwencją według opinii ekspertów klinicznych

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Hanna Szajewska - Kierownik Kliniki Pediatrii WUM
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<p>W zależności od tolerancji pacjenta i profilu objawów, problemem może być niecałkowite ustąpienie objawów lub brak poprawy po zastosowanym preparacie eliminacyjnym.</p> <p>Pacjenci z alergią na białka mleka krowiego mogą wykazywać różną tolerancję frakcji peptydów wchodzących w skład hydrolizatów białek. Różnice w dominującym profilu objawów mogą wskazywać</p>	Zmiany systemu refundacji, które mogą doprowadzić do czasowych ograniczeń w dostępie dodanego hydrolizatu dla pacjentów.

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Hanna Szajewska - Kierownik Kliniki Pediatrii WUM
	<p>na zasadność zastosowania konkretnej technologii (konkretnego produktu).</p> <p>W odniesieniu do pacjentów o dużym ryzyku wystąpienia kolejnych chorób alergicznych (podłoże IgE zależne, występowanie astmy i innych chorób alergicznych w rodzinie), produkt o potwierdzonych w badaniach klinicznych wpływach na: czas nabycia trwałej tolerancji, wpływ na ekspresję odpowiedzi Th1/Th2 oferuje dodatkowe korzyści dla pacjenta i systemu ochrony zdrowia, poprzez zmniejszenie wizyt, zapobieganie kolejnym chorobom, skrócenie czasu stosowania diety eliminacyjnej.</p> <p>Niemowlę i dziecko z alergią pokarmową wymaga pewnego okresu stosowania preparatów mlekozastępczych. Zmiany rodzaju stosowanych preparatów nie są wskazane, często powodują zaburzenia tolerancji, odmowę, pogorszenie efektów leczenia w kluczowym okresie wzrostu i rozwoju. Mogą także zwiększać ryzyko rozwoju cięższych objawów/postaci alergii. Pacjent powinien mieć dostępny preparat, który toleruje. W przypadku braku tolerancji preparatów na bazie hydrolizatów białka, zalecane jest zastosowanie preparatu nie zawierającego źródeł składników z mleka – preparatów aminokwasowych (linia Neocate, Nutramigen Puramino), o wyższych kosztach.</p>	
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<p>Obecnie preparaty na bazie hydrolizatów białek, przeznaczone dla najmłodszych niemowląt, których pacjent zużywa najczęściej (wyłączne źródło pożywienia), mają najwyższe dopłaty dla rodziców. Zasadne byłoby zastanowienie się nad oceną wysokości poziomu dopłat, tak aby zapewniała odpowiednią dostępność ekonomiczną do produktu.</p> <p>Należy zwiększać dostępność i różnorodność preparatów hydrolizowanych, o efektywności potwierdzonej klinicznie. Należy zapewnić dostępność preparatów hydrolizowanych z różnych źródeł białek, gdyż pacjenci wykazują różnorodną tolerancję. Należy zapewniać preparaty o składzie odpowiadającym nowym wymaganiom (ilość DHA, witaminy D), zgodnie ze zmieniającą się wiedzą o potrzebach żywienia dziecka. Nie należy dopuszczać do zaburzenia dostępności opcji terapeutycznych stanowiących podstawę postępowania w alergii na białko mleka krowiego (90% pacjentów z alergią na białko mleka krowiego, jeśli nie będzie karmionych piersią, wymaga preparatu na bazie hydrolizatu białka).</p>	
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<p>Technologia jest bezpieczna. Problemem może być jednak brak dostępności preparatów związany z wywożeniem produktów za granicę, analogicznie jak to jest w przypadku produktu Nutramigen LGG, który cyklicznie pojawia się na obwieszczeniach Ministra Zdrowia w sprawie wykazu produktów zagrożonych brakiem dostępności w Polsce.</p>	<p>Nadrozpoznanalność alergii na białka mleka krowiego.</p>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego o zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<p>Preparaty mlekozastępcze mogą być wyłącznym źródłem pożywienia (wiek 0-6 miesięcy), a następnie dostarczać niezbędnych do wzrostu i rozwoju składników odżywczych, zmniejszając lub eliminując objawy alergii pokarmowej. Błędy w dostosowaniu rodzaju preparatu, lub nieodpowiednia porcja, w odniesieniu do zapotrzebowania dziecka mogą powodować niewłaściwą podaż składników odżywczych.</p>	<p>Nadrozpoznanalność alergii na białka mleka krowiego.</p>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<p>Produkt powinien być dostępny dla wszystkich chorych, których dotyczy analizowane wskazanie.</p>	

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Hanna Szajewska - Kierownik Kliniki Pediatrii WUM
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	Produkt powinien być dostępny dla wszystkich chorych, których dotyczy analizowane wskazanie.	Nadwrażliwości na hydrolizaty o znacznym stopniu hydrolizy – szacuje się, że dotyczy ona <10% dzieci z ABMK; odsetek ten może być większy w przypadku ciężkiej enteropatii (aktualnie rzadko obserwowanej) lub alergii na wiele alergenów pokarmowych. Brak akceptacji smaku innego hydrolizatu o znacznym stopniu hydrolizy białka (np. białek serwatkowych).

Tabela 12. Wpływ różnic w składzie preparatów na dodatkowy efekt zdrowotny wg stanowiska eksperckiego Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionki-Szaflarskiej

Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej	
Ocena, czy różnice w składzie preparatów Nutramigen 1 LGG Complete, Nutramigen 2 LGG Complete i Nutramigen 3 LGG Complete <u>względem wcześniejszej formuły</u>, tj. preparatów Nutramigen 1 LGG, Nutramigen 2 LGG i Nutramigen 3 LGG (w tym modyfikacja w zakresie gęstości energetycznej) mają wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania, w istotny sposób wpływając na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.	
<p>Nie są mi znane dowody naukowe dotyczące porównania skuteczności tych dwóch preparatów, różnice w składzie jednak, wdrożone na skutek wprowadzenia nowych regulacji prawnych UE mogą powodować inną skuteczność; biorąc pod uwagę skład obydwu preparatów, skuteczność preparatów Nutramigen LGG Complete najpewniej będzie nie gorsza niż Nutramigen LGG (zmiany w ustawodawstwie wymagają wyższych zawartości ważnego dla wzrostu i rozwoju kwasu tłuszczowego DHA, a także lepszego pokrycia dawki witaminy D, wapnia).</p> <p>Biorąc pod uwagę różnice w składzie, wymuszone nową legislacją UE w tym zakresie, należy się spodziewać, że skuteczność Nutramigen LGG Complete nie będzie gorsza, niż Nutramigen LGG.</p>	
Ocena, czy różnice w składzie preparatów Nutramigen 1 LGG Complete, Nutramigen 2 LGG Complete i Nutramigen 3 LGG Complete <u>względem preparatów Babilon Pepti DHA i Babilon Pepti Syneo</u> mają wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania, w istotny sposób wpływając na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.	
Składnik odżywczy różnicujący dla produktów Nutramigen LGG Complete, w odniesieniu do Babilon Pepti DHA	Wpływ na organizm dziecka
LGG	<p>Parametry immunologiczne: Równowaga w zakresie Th1/Th2, poprzez wpływ na ilość i proporcje (wzrost ilości Treg), modulacja epigenetyczna poziomu interleukin pro/przeciwzapalnych</p> <p>Jelito: Wpływ metaboliczny na komórki bariery jelitowej (cross-ta k probiotyk/jelito), uszczelnianie tight-junction poprzez wzrost ilości śluzu i specyficzne przyłączanie probiotyku przez toll-like receptory do komórek enterocytu, wzrost ilości butyranów (czynnik aktywnie ograniczający stan zapalny w jelicie i odżywiający komórki jelitowe), stymulacja wzrostu szczepów jelitowych produkujących butyryny (modulacja m kroflory). Działanie przeciwzapalne i modulujące tolerancję immunologiczną.</p> <p>Badania wskazują, że dodatek LGG do hydrolizatu kazeiny może przyspieszać wykształcanie tolerancji alergenów oraz ograniczać ryzyko kolejnych chorób alergicznych (marsz alergiczny), zarówno w alergii o podłożu IgE zależnym jak i IgE niezależnym.</p> <p>Mikrobiota: Hydrolizat kazeiny z LGG wspiera rozwój szczepów bakterii produkujących butyryny, właściwych dla zdrowej mikrobioty i wykazujących działanie wyciszające zapalenie jelita, wspierające równowagę Th1/Th2, modulujących odpowiedź tolerogenną.</p>
Różnice w rodzaju hydrolizatu	<p>Osobniczo mogą wystąpić różnice w tolerancji immunologicznej.</p> <p>Różne źródła hydrolizatu mogą mieć różną zawartość zarówno peptydów stymulujących tolerancję, jak i epitopów wywołujących reakcję alergiczną (np beta-laktoglobuliny). Różne mogą być także wie kości peptydów, uzyskanych po procesie hydrolizy. W zależności od profilu wrażliwości immunologicznej (poziom sIgE, wrażliwość na komponentę białkową) różne źródła białka mogą prowokować niekiedy inną odpowiedź objawową.</p> <p>Dzieci mogą inaczej reagować na smak różnych hydrolizatów.</p>

Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej	
Węglowodany	<p>Polimery glukozy (Nutramigen 1, 2, 3) LGG Complete – w badaniach potwierdzono korzystny wpływ na wchłanianie wapnia, cynku (Wood, 1987). Badania wchłaniania wapnia w preparatach dla niemowląt są wyrzutowe. Dla preparatu na bazie częściowego hydrolizatu o zawartości laktozy (70% węglowodanów) wykazano wyższe wchłanianie (o 10%) niż dla preparatu bezlaktozowego (Abrams 2002), należy jednak pamiętać, że badanie dotyczyło niemowląt zdrowych. Brak jest przekrojowych badań porównujących inne udziały % laktozy do preparatów bezlaktozowych, jak również badań dotyczących populacji dzieci z alergią na białko mleka krowiego. Badanie Abrams wykazało, że pomimo niższego wchłaniania wapnia z produktu bez laktozy, było ono adekwatne do zapotrzebowania dzieci. Niemowlęta żywione hydrolizatem kazeiny bez laktozy (Nutramigen) wykazywały podobny wzrost i zawartość wapnia w tkance kostnej (BMC) jak karmione mlekiem regularnym, zawierającym laktozę (Venkataraman et al 1989).</p> <p>Nutramigen 2 i 3 LGG Complete zawierają dodatek fruktozy maskującej posmak hydrolizatu (lepszy profil smakowy dla starszych niemowląt i dzieci wpływając korzystnie na akceptację preparatu. Wspomaga przyjmowanie odpowiedniej jego ilości i ograniczając możliwość wystąpienia niedoborów żywieniowych u dzieci będących na diecie eliminacyjnej).</p> <p>Laktoza stanowi 30-40% węglowodanów w Babilon Pepti DHA i Babilon Pepti Syneo. W preparacie znajdują się też frakcje błonnika FOS (źródło roślinne) oraz GOS (źródło mleczne). Laktoza może wspierać rozwój mikroflory w kierunku bardziej podobnej do występującej u niemowląt karmionych piersią.</p>
Inne uwagi	
<p>Dostępność terapeutyczna (w refundacji) preparatów zawierających różne rodzaje hydrolizatu jest niezbędna z punktu widzenia prawidłowego postępowania w alergii na białko mleka krowiego. Hydrolizaty białek są tańszą i wg badań bezpieczną dla 90% pacjentów opcją diety eliminacyjnej. Niemowlęta i dzieci najczęściej nie tolerują zmian preparatów mlekozastępczych. Preparaty hipoalergiczne (na bazie hydrolizatu) zawierające probiotyki dają możliwość połączenia efektu diety eliminacyjnej i stymulacji mikrobiologicznej.</p> <p>LGG jest probiotykiem w wielu badaniach wskazującym korzystne działanie w alergii na białko mleka krowiego, od zapobiegania wystąpienia alergii, przy jej leczeniu - przez szybszą eliminację objawów, a także w zmniejszeniu ryzyka progresji marszu alergicznego w kierunku astmy, AZS w kolejnych latach.</p> <p>Należy zwrócić uwagę, że w związku ze zmianą ustawodawstwa europejskiego (wejście w życie Aktów Delegowanych), od 22 lutego producenci musieli zaniechać produkcji preparatów, których skład nie jest zgodny z nowymi wymaganiami. Należy zapewnić dostępność nowych, ulepszonych linii preparatów mlekozastępczych, dla małych pacjentów.</p>	

Tabela 13. Wpływ różnic w składzie preparatów na dodatkowy efekt zdrowotny wg stanowiska eksperckiego Prof. dr hab. n. med. Hanny Szajewskiej

Prof dr hab. n. med. Hanna Szajewska - Kierownik Kliniki Pediatrii WUM
<p>Ocena, czy różnice w składzie preparatów Nutramigen 1 LGG Complete, Nutramigen 2 LGG Complete i Nutramigen 3 LGG Complete <u>względem wcześniejszej formuły</u>, tj. preparatów Nutramigen 1 LGG, Nutramigen 2 LGG i Nutramigen 3 LGG (w tym modyfikacja w zakresie gęstości energetycznej) mają wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania, w istotny sposób wpływając na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.</p>
<p><i>Wg mojej wiedzy, nie ma badań bezpośrednio porównujących w/w preparaty przed i po modyfikacji, ale nie uważam, aby zmiana mogła mieć istotny wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo.</i></p>
<p>Ocena, czy różnice w składzie preparatów Nutramigen 1 LGG Complete, Nutramigen 2 LGG Complete i Nutramigen 3 LGG Complete <u>względem preparatów Babilon Pepti DHA i Babilon Pepti Syneo</u> mają wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania, w istotny sposób wpływając na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.</p>
<p><i>Nie są mi znane badania z randomizacją bezpośrednio porównujące w/w rodzaje hydrolizatów o znacznym stopniu hydrolizy białka, a tylko taki model pozwoliłby na ocenę. Nie ma podstaw do wnioskowania o wyższości jednego preparatu nad drugim.</i></p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 11), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są następujące diety eliminacyjne mlekozastępcze w postaci hydrolizatów białek mleka:

- Babilon Pepti 1 DHA, Babilon Pepti 2 DHA, Babilon Pepti 1 Syneo, Babilon Pepti 2 Syneo we wskazaniu: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe
- Nutramigen 1 LGG, Nutramigen 2 LGG, Nutramigen 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

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
217.8, Diety eliminacyjne mlekozastępcze – hydrolizaty białek mleka								
Bebilon pepti 1 DHA, proszek	400 g	5900852031724	27,02	28,37	33,08	19,71	30%	19,28
Bebilon Pepti 1 Syneo, proszek	400 g	5900852033957	35,64	37,42	42,06	19,31	30%	28,54
Bebilon pepti 2 DHA, proszek	400 g	5900852031748	30,74	32,28	39,62	39,62	30%	11,89
Bebilon Pepti 2 Syneo, proszek	400 g	5900852033971	38,34	40,26	47,60	39,62	30%	19,87
Nutramigen 1 LGG, proszek do sporządzania roztworu	400 g	8712045027530	37,80	39,69	44,40	19,71	30%	30,60
Nutramigen 2 LGG, proszek do sporządzania roztworu	400 g	8712045027547	38,88	40,82	48,06	38,82	30%	20,89
Nutramigen 3 LGG, proszek do sporządzania roztworu	400 g	8712045035627	37,80	39,69	47,36	42,28	30%	17,76

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 15. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Bebilon pepti 1 DHA Bebilon pepti 2 DHA	<p><i>U niemowląt poniżej 12. miesiąca życia z rozpoznaniem alergii na białka mleka krowiego podaje się preparat mlekozastępczy o wysokim stopniu hydrolizy przez minimum 6 miesięcy lub do ukończenia 9.-12. miesiąca życia (...).</i></p> <p><i>Wybór preparatu mlekozastępczego hipoalergicznego powinien uwzględnić: wiek dziecka, nasilenie objawów alergii (występowanie alergii na inne składniki odżywcze) oraz skład odżywczy preparatu (zapotrzebowanie żywieniowe). Preparat o wysokim stopniu hydrolizy należy dobrać pod względem: źródła białka, wielkości peptydów oraz akceptowalności smaku produktu (...).</i></p> <p><i>(...) preparaty EHF* są dobrze tolerowane przez większość niemowląt i dzieci. Natomiast w niewielkiej grupie dzieci reagujących alergicznie na preparaty o wysokim stopniu hydrolizy zaleca się preparaty AAF**. Preparaty AAF nie są preparatami pierwszego wyboru – ich stosowanie zaleca się dopiero w przypadku nietolerancji preparatów EHF lub w szczególnych grupach niemowląt (złożona nietolerancja białek pokarmowych, reakcje anafilaktyczne itp.) (...).</i></p> <p><i>Stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla preparatu Nutramigen LGG Complete w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną powinny być inne preparaty EHF. Poza obecnie refundowanym preparatem Nutramigen LGG² (o niezmodyfikowanym składzie³), w ramach tej samej grupy limitowej (217.8, Diety eliminacyjne mlekozastępcze – hydrolizaty białek mleka), w Polsce refundowane są wyłącznie preparaty hipoalergiczne zawierające hydrolizat białka serwatkowego, tj. Bebilon pepti 1 DHA oraz Bebilon pepti 2 DHA (w zależności od wieku). Ponadto z wyjątkiem preparatu Nutramigen LGG, nie są dostępne inne hydrolizaty kazeiny (ani preparaty mlekozastępcze ogółem) wzbogacone o LGG. Zakres wskazań objętych refundacją dla produktów Bebilon pepti 1 DHA i Bebilon pepti 2 DHA to: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergii pokarmowe i biegunki przewlekłe (...).</i></p>	<p>W analizach jako komparator uznano wyłącznie preparaty Bebilon pepti 1 DHA i Bebilon pepti 2 DHA (przedstawione łącznie jako Bebilon pepti DHA), tymczasem jako komparatory powinny być potraktowane również preparaty Nutramigen 1 LGG, Nutramigen 2 LGG oraz Nutramigen 3 LGG, które wg wnioskodawcy zostaną całkowicie zastąpione przez preparaty Nutramigen 1 LGG Complete, Nutramigen 2 LGG Complete oraz Nutramigen 3 LGG Complete.</p> <p>Ponadto należy zwrócić uwagę, że od 1.01.2020 r. w ramach grupy limitowej 217.8 (w ramach której finansowane są serie preparatów Nutramigen LGG oraz Bebilon pepti DHA) finansowane są również Bebilon Pepti 1 Syneo i Bebilon Pepti 2 Syneo. Linia ta nie była jednak refundowana w momencie składania wniosku refundacyjnego dla preparatu Nutramigen LGG Complete, a więc analizy wnioskodawcy są aktualne na dzień składania wniosku.</p>

* ang. extensively hydrolysed formula – preparat mlekozastępczy o wysokim stopniu hydrolizy

** ang. amino acid formula – preparat mlekozastępczy oparty na mieszaninie aminokwasów

² Według analiz wnioskodawcy: preparat Nutramigen LGG będzie produkowany i wprowadzany do obrotu do 22.02.2020, w związku z wejściem w życie przepisów określonych w Rozporządzeniu delegowanym Komisji (UE) 2016/128

³ Według analiz wnioskodawcy: Nowa linia, o nazwie Nutramigen LGG Complete, jest efektem zmiany formulacji w zakresie wymaganym Rozporządzeniami Delegowanymi, w wyniku których nastąpiła zmiana w zakresie gęstości energetycznej (zmieniająca PDD). Ponadto etykiety zostały przystosowane do zmian składu w preparatach, zmiany miejsca produkcji (osobna linia technologiczna w fabryce w Stanach Zjednoczonych). Zmiana składu i przeniesienie produkcji linii Nutramigen LGG Complete nie zmieniają zamierzonego zastosowania ani oczekiwanej skuteczności preparatów, ponieważ źródło i poziom hydrolizatu kazeiny oraz *Lactobacillus rhamnosus* GG pozostały bez zmian. Oba preparaty wykazują zatem pod względem skuteczności i bezpieczeństwa klinicznego te same właściwości. Preparat obecnie refundowany nie może zatem stanowić komparatora dla wnioskowanej technologii.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej dla preparatów mlekozastępczych Nutramigen 1 LGG Complete, Nutramigen 2 LGG Complete i Nutramigen 3 LGG Complete (NUT LGG, hydrolizat kazeiny wzbogacony szczepem bakterii LGG, tj. Lactobacillus rhamnosus GG ATC 53103) do stosowania u niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego (BMK), objawami alergii na BMK lub podejrzeniem alergii na BMK ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancją laktozy, nietolerancją sacharozy, a także nadwrażliwością na inne białka (np. białka sojowe), jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów selekcji badań zastosowanych w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Niemowlęta i dzieci z alergią na białka mleka krowiego, objawami alergii na białka mleka krowiego lub podejrzeniem alergii na białka mleka krowiego ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancją laktozy, nietolerancją sacharozy, a także nadwrażliwością na inne białka (np. białka sojowe).	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na mukowiscydozę.	Odnaleziono jedynie dowody naukowe dotyczące jednego z wnioskowanych wskazań, tj. alergii na białka mleka krowiego.
Interwencja	Nutramigen LGG Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG). Komentarz: Dawkowanie zgodnie z ulotką preparatu, dostosowane indywidualnie do wieku dziecka.	Inna niż wyżej wymieniona.	Do przeglądu systematycznego włączono publikacji dotyczące poprzedniej formuły preparatu, tj. produktu Nutramigen LGG. Według wnioskodawcy <i>produkty Nutramigen LGG i Nutramigen LGG Complete nie różnią się pod względem źródła i poziomu hydrolizatu kazeiny oraz Lactobacillus rhamnosus GG czyli parametrów składu wpływających na efektywność kliniczną</i> (AKL rozdz. 3.6.2).
Komparatory	Dieta eliminacyjna mlekozastępcza: • Bebilon pepti 1 DHA* (hydrolizat białka serwatkowego); • Bebilon pepti 2 DHA* (hydrolizat białka serwatkowego). Dowolny w przypadku opracowań wtórnych. Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	Niezgodne z założonymi.	
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: • zmiana preparatu lub rezygnacja z preparatu; • leczenie zakończone sukcesem; • objawy alergii (w tym oceny na skalach oceniających objawy alergiczne); • czas stosowania preparatu; • stosowanie leków łagodzących objawy alergii; • nabycie tolerancji na alergen;	Niezgodne z założonymi.	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> • wyniki testów alergicznych; • zaburzenia czynnościowe układu pokarmowego; • parametry antropometryczne; • obecność krwi utajonej w kale; • częstość wypróżnień; • stężenie kalprotektyny; • spożycie i akceptacja preparatu; • stężenie maślanów w kale; • flora bakteryjna; • profil bezpieczeństwa. 		
Typ badań	<p>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne metaanalizą lub bez metaanalizy).</p> <p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).</p> <p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).</p> <p>Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)</p>	Przeglądy niesystematyczne, opracowania poglądowe.	
Inne kryteria	<p>Publikacje pełnotekstowe.</p> <p>Publikacje w językach: polskim i angielskim.</p>	<p>Publ kacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.</p> <p>Publ kacje inne niż w językach: polskim i angielskim.</p>	Na etapie uzupełnienia analiz wnioskodawca włączył do analiz również niepublikowany abstrakt konferencyjny, w terminie późniejszym dostarczył opublikowany e-poster konferencyjny

* w innych krajach preparat funkcjonuje także pod nazwą Almiron pepti, Aptamil pepti czy Nutrilon Pepti

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 2.04.2019 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposób ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów.


Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 1.06.2020.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy jako główne dowody naukowe włączono dwa pierwotne badania:

- retrospektywne, wielośrodkowe, kohortowe badanie THIN (publikacja Guest 2019);

 natomiast 6 czerwca 2020 r. opublikowane w postaci e-posteru na platformie internetowej EAACI Digital Congress 2020⁴).

Należy jednak zwrócić uwagę, że włączone badania nie dotyczą wnioskowanych interwencji, tj. preparatów Nutramigen LGG Complete, ale odnoszą się poprzedniej formuły, tj. preparatów Nutramigen LGG. Zostały jednak przedstawione w niniejszej analizie ze względu na brak innych dowodów naukowych. Należy podkreślić, że w analizie wnioskodawcy nie przedstawiono dowodów na biorównoważność preparatów Nutramigen LGG

⁴ The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), <https://virtual.eaaci.org/#/>

Complete i Nutramigen LGG, ani szczegółowego porównania składu tych formuł. Zaznaczono jedynie, że produkty Nutramigen LGG i Nutramigen LGG Complete nie różnią się pod względem źródła i poziomu hydrolizatu kazeiny oraz *Lactobacillus rhamnosus* GG czyli parametrów składu wpływających na efektywność kliniczną (AKL rozdz. 3.6.2).

Nie odnaleziono badań eksperymentalnych porównujących interwencję badaną z wybranym komparatorem.

Do przeglądu wnioskodawcy włączono ponadto 6 badań eksperymentalnych z grupą kontrolną inną niż wybrany komparator: *Paparo 2019, Canani 2017, Canani 2016, Vandendplas 2013, Muraro 2012, Baldassarre 2010*. Badania te zostały pominięte w niniejszej analizie ze względu na niezgodność komparatora. Podobnie jak wspomniane wyżej badania Guest 2019 i [REDACTED] dotyczą ocen poprzedniej formuły ocenianych interwencji, tj. preparatów Nutramigen LGG. Szczegółowy opis badań przedstawiono w rozdz. 3.3 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 17. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
THIN (Guest 2019) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Mead Johnson Nutrition;	Badanie retrospektywne, kohortowe, z losowo wybranymi rekordami z rejestru THIN , wieloośrodkowe Liczba ośrodków: > 560 placówek (Wie ka Brytania); Okres obserwacji: 24 miesiące; Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej dla wszystkich analiz statystycznych wynosił $p < 0,05$; Podejście do testowania hipotezy: superiority.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie alergii na BMK; przepisany preparat Nutramigen LGG® Complete lub Aptamil pepti® jako leczenie początkowe; wiek <1. r.ż. w chwili rozpoczęcia leczenia preparatem mlekozastępczym; wywiad lekarski dla co najmniej 12 miesięcy od momentu rozpoczęcia leczenia preparatem mlekozastępczym. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> niestosowanie preparatu Nutramigen LGG® Complete lub Aptamil pepti® jako leczenia początkowego; wiek >1. r.ż. w chwili rozpoczęcia leczenia preparatem mlekozastępczym; niedostępny wywiad lekarski dla co najmniej 12 miesięcy od momentu rozpoczęcia leczenia preparatem mlekozastępczym. NUT+LGG: N=470, średnia wieku 4,2 (2,7) lat BEB: N=470, średnia wieku 5,4 (2,9)	<u>Pierwszorzędowy:</u> leczenie zakończone sukcesem; <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> zmiana preparatu; objawy alergii; czas stosowania preparatu; stosowane leki; profil bezpieczeństwa.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 3.6.2 i 7.4.1 i AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 3.6.2 i 7.4 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

1. W badaniu THIN podano, że w grupie kontrolnej stosowano preparat Aptamil pepti. Preparat ten na rynku polskim funkcjonuje pod nazwą Bebilon pepti DHA co potwierdza analiza składów obydwu produktów, dostępnych na etykietach tych produktów.
2. W badaniu THIN obliczano częstość występowania leczenia zakończonego sukcesem u wszystkich chorych, tj. również u tych, którzy w trakcie badania zmienili preparat.
3. Autorzy badania THIN wskazali, że ograniczeniem badania jest fakt, iż badanie zostało wykonane na populacji 940 dzieci z podejrzeniem alergii na BMK, które leczono na podstawie występujących objawów. Zgodnie z informacją przedstawioną przez autorów w Wielkiej Brytanii w ten właśnie sposób (tj. na podstawie objawów) dokonuje się rozpoznania alergii na BMK. Niesie to jednak ze sobą ryzyko, że nie wszystkie przypadki zostały rozpoznane poprawnie. W związku z tym analizę w badaniu THIN wykonano na podstawie nie tylko rozpoznanych, ale i domniemanych przypadków alergii na BMK, a analiza nie uwzględniała wpływu innych czynników, które mogą wpłynąć na wyniki, takich jak np. patologia choroby podstawowej. Niemniej, efekty działania preparatu są klinicznie istotne, a ponadto według oszacowanej retrospektywnie mocy statystycznej badania, aby wykazać z 95% prawdopodobieństwem (błąd typu 1, p-wartość=0,05) przewagę w odsetku chorych z odniesionym sukcesem leczenia w 24. miesiącu, wystarczą grupy o liczebności 272 badanych (faktyczna liczebność grup była znacznie wyższa). Według autorów badania konieczny jest dłuższy okres obserwacji, aby wykazać, czy efekt ten utrzymuje się w czasie. Należy jednak zauważyć, że wyniki badania THIN są zgodne z wynikami badań włączonych na podstawie przeglądu systematycznego, również w okresie do 24 miesięcy. Wzmacnia to zatem wiarygodność analizy przeprowadzonej w badaniu THIN. Ponadto domniemane przypadki alergii na BMK nie są ograniczeniem w analizie, ponieważ populację docelową stanowią m.in. niemowlęta i dzieci z objawami alergii na BMK (bez konieczności jej potwierdzenia testami).
4. Autorzy badania THIN wskazali, że w niektórych przypadkach niektóre wyniki mogły nie zostać odpowiednio zarejestrowane lub zostały zarejestrowane błędnie, a wyniki dla niemowląt, które zmieniły początkowo przyjmowany preparat, zostały wyłączone z analizy.
5. Autorzy badania THIN wskazali, że rejestr zawiera informacje odnośnie wypisanych recept, jednak nie precyzuje, czy zostały one zrealizowane ani nie opisuje szczegółowo stosowania się badanych do zaleceń lekarskich.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Badanie [redacted] dostępne jest jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego (e-poster).
2. W badaniu [redacted] nie oceniano punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem.
3. Wykazanie wyższej skuteczności Nutramigen LGG Complete względem Bebilon pepti DHA w retrospektywnym kortowym badaniu THIN budzi wątpliwości ze względu na określenie sukcesu leczenia (główny punkt końcowy badania) w oparciu o „(1) zaprzestanie stosowania preparatu oraz brak objawów alergii lub brak alergii na BMK lub (2) brak kolejnych recept na preparat przez co najmniej 3 miesiące oraz brak dowodów na terapię ukierunkowaną na alergię na BMK”, które to dane odczytano z dokumentacji medycznej pacjentów. Dodatkowo zastrzeżenia wobec miarodajności tego punktu końcowego budzi fakt, że odsetek pacjentów, u których uznano, że leczenie zakończono sukcesem określony był dla 24-miesięcznego okresu obserwacji, a średni czas stosowania preparatu wyniósł 8,3 miesiąca.
4. Jakość i wiarygodność dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa przedstawione w badaniu THIN (Guest 2019) wg opinii Prof. dr hab. n. med. Mieczysławy Czerwonki-Szaflarskiej - Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej:
Jest to badanie retrospektywne, dlatego jego jakości nie można odnosić do badań eksperymentalnych. Badania retrospektywne na dużych grupach pacjentów mogą wnosić pewne informacje o rzeczywistym postępowaniu i jego wynikach. Autorzy zwracają uwagę na ograniczenia badania, polegające np. na tym,

że pacjenci zakwalifikowani są do niego na podstawie objawów wskazujących alergię oraz zastosowania preparatu mlekozastępczego, co nie musi świadczyć, że są to faktycznie pacjenci z potwierdzoną alergią na białko mleka krowiego. Badanie THIN pokazuje wyniki obserwowane w warunkach praktyki klinicznej lekarza podstawowej opieki. W badaniu obserwowano różnice w czasie stosowania tych preparatów oraz występowania wybranych objawów alergii w okresie 24 miesięcy oraz stosowanych dodatkowo leków. Badanie obejmowało populację niemowląt, u których lekarz pierwszego kontaktu zdecydował o zastosowaniu preparatu mlekozastępczego, na podstawie zaobserwowanych objawów i dla których dostępne było 12 miesięcy obserwacji w systemie elektronicznym. To badanie retrospektywne pokazuje podobne trendy jak wcześniej prowadzone badania, wskazujące że połączenie hydrolizatu kazeiny i probiotyku LGG skraca czas do nabycia tolerancji i zmniejsza ryzyko kolejnych objawów alergii (Canani).

6. Jakość i wiarygodność dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa przedstawione w badaniu THIN (Guest 2019) wg opinii Prof. dr hab. n. med. Hanny Szajewskiej - Kierownika Kliniki Pediatrii WUM:

Celem badania było porównanie dwóch hydrolizatów o znacznym stopniu hydrolizy białka: hydrolizatu kazeiny zawierającego LGG (Nutramigen LGG) i hydrolizatu białek serwatki (Aptamil Pepti). Metodyka badania (analiza retrospektywna) nie jest właściwym modelem badania. Jedynym wiarygodnym modelem oceny byłoby przeprowadzenie badania z randomizacją. Brak randomizacji zwiększając ryzyko błędów systematycznych, w tym błędu związanego z włączeniem pacjentów, utajeniem alokacji, błędem.

Baza THIN, z której pobrano dane z elektronicznych rekordów medycznych, ma poważne ograniczenia. Dane są zbierane dla celów leczniczych, a nie na potrzeby badań naukowych, co może być związane z niedostatecznym zdefiniowaniem choroby i jej nasilenia.

Autorzy nie podają informacji, czy baza THIN została zwalidowana pod kątem oceny alergii na pokarm (w szczególności oceny alergii na białko mleka krowiego). Walidacja takiej bazy pod kątem danej jednostki chorobowej nie jest wymogiem koniecznym, ale z pewnością uprawdopodobnia wyniki pochodzące z takich analiz (Seminara NM et al. Validity of The Health Improvement Network (THIN) for the study of psoriasis. Br J Dermatol. 2011;164(3):602-609.)

Przydatność w/w bazy dla celów oceny diagnostyki/leczenia alergii na białko mleka krowiego była w piśmiennictwie kwestionowana. (Sladkevicius E et al. Resource implications and budget impact of managing cow milk allergy in the UK. J Med Econ 2010; 13 (1):119-128. o Venter C et al. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy - a UK primary care practical guide. Clin Transl Allergy. 2013;3(1):23).

Dodatkowe ograniczenia:

brak wyliczenia wielkości próby;

brak definicji „zdiagnozowanego” przypadku dziecka z alergią na białko mleka krowiego;

brak definicji "wyleczenia";

brak informacji, czy w ramach swoich grup pacjenci musieli otrzymywać wyłącznie badane produkty (istnieje ryzyko, że pacjenci mogli mieć przepisywane różne produkty);

Leki/preparaty przepisane przez lekarza nie musiały być nawet wykupione przez pacjenta

Reasumując, wyniki badania nie dają podstaw do wnioskowania odnośnie wyższości jednego z badanych hydrolizatów nad drugim.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 4 AKL):

1. Nie odnaleziono badań w populacji innej niż alergią na BMK (pozostałej części populacji docelowej, tj. nietolerancja laktozy i sacharozy oraz nadwrażliwość na białko sojowe), przy czym należy zauważyć, że preparat Nutramigen LGG® Complete nie zawiera w swoim składzie laktozy, sacharozy ani źródeł innych białek (w tym soi), dlatego zasadnym wydaje się stosowanie niniejszego środka spożywczego również u niemowląt oraz dzieci w tych populacjach na zasadach opisanych w obowiązujących wytycznych klinicznych. Należy także zauważyć, że nietolerancja laktozy czy sacharozy oraz nadwrażliwość na soję mogą współistnieć z alergią na BMK. Przykładowo, nawet do 60% chorych z alergią na BMK reaguje alergicznie na białko soi, szczególnie w wieku poniżej 6 miesiąca życia [Walsh 2016], a u chorych z enteropatią i biegunką na tle alergii pokarmowej może dojść do wystąpienia wtórnej nietolerancji laktozy [ESPHAGAN 2012]. Podgrupy te stanowią zatem niewielką część populacji docelowej.

2. *W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań eksperymentalnych bezpośrednio porównujących preparat Nutramigen LGG® Complete oraz preparat Bebilon pepti DHA®, przy czym uwzględniono badanie przeprowadzone na podstawie rejestru, w którym takie porównanie wykonano. Badanie cechuje wysoka liczebność populacji, która znacznie przewyższa liczebność populacji z badań włączonych w ramach przeglądu systematycznego niniejszej analizy. Na jego korzyść przemawia fakt, że jest to bezpośrednie porównanie ocenianej interwencji i komparatora z badania THIN cechuje wyższa jakość niż potencjalne porównanie pośrednie tych preparatów.*
3. *Do analizy włączono tylko jedno badanie obserwacyjne bezpośrednio porównujące preparat Nutramigen LGG® Complete oraz preparat Bebilon pepti DHA® opublikowane w postaci pełnotekstowej a dodatkowo*
W czasie przeglądu nie odnaleziono badań eksperymentalnych dla tego porównania. Wyniki analizy uzupełnione są jednak o dane z pojedynczych ramion zarówno badań obserwacyjnych, jak i eksperymentalnych. Ponadto badanie bezpośrednio porównujące preparat Nutramigen LGG® Complete oraz preparat Bebilon pepti DHA® stanowi dowód wysokiej jakości, m.in. ze względu na znaczną liczebność populacji, długi okres obserwacji i wieloośrodkowość. Jest to także pierwsze badanie w Wielkiej Brytanii oceniające ścieżkę leczenia oraz jego rezultaty u niemowląt z alergią na BMK w czasie 24 miesięcy od rozpoczęcia terapii. Badanie wykorzystuje dane z rzeczywistej praktyki klinicznej pochodzące z narodowego rejestru THIN, zawierającego rekordy dla ponad 11 milionów badanych z Wielkiej Brytanii. Szacunki zaprezentowane w badaniu zostały przedstawione na podstawie systematycznej analizy charakterystyki badanych oraz wyników leczenia. Należy mieć jednak na uwadze, że informacje prezentowane w bazie zbierane są przez lekarzy internistów nie dla celów badawczych, a leczniczych, dlatego terminologia przez nich stosowana oraz opisy objawów nie są zwalidowane. Niemniej odzwierciedlają one prawdziwą dokumentację prowadzoną w praktyce klinicznej.
4. *W części badań kryterium wykluczenia stanowiła nietolerancja laktozy.*
5. *W części badań oceniano niewielką liczbę chorych, co może wpływać na uzyskane wyniki. Należy jednak zauważyć, że ogólne wnioski płynące z badań, co do skuteczności w uzyskiwaniu tolerancji, łagodzenia objawów alergii czy poprawie funkcjonowania układu pokarmowego w czasie stosowania preparatu Nutramigen LGG® Complete są spójne i wskazują na korzyści wynikające z leczenia.*
6. *Autorzy publikacji Canani 2016 wskazują, że grupa oceniana w badaniu została wybrana na podstawie próbek kału od niemowląt z rozpoznaniem alergii na BMK. Populacja nie była jednak zróżnicowana (niemowlęta z Włoch, mało zróżnicowane etnicznie i rasowo, o podobnym wpływie środowiskowym), co mogło mieć wpływ na zminimalizowanie zmienności osobniczej. Autorzy niniejszej analizy podkreślają jednak, że inne badania włączone do analizy potwierdzają skuteczność ocenianej interwencji, niezależnie od rasy czy etniczności analizowanej grupy badanych.*
7. *Autorzy badania Canani 2017 wskazują, że konieczne jest przeprowadzenie badania w okresie obserwacji powyżej 36 miesięcy (w omawianej publikacji przedstawione dane dla takiego właśnie okresu), aby zweryfikować, czy uzyskanie tolerancji i zmniejszenie częstości występowania objawów alergii utrzymuje się po tym okresie. Należy jednak zauważyć, że okres ten jest stosunkowo długi i wydaje się wystarczający, aby wykazać rozwój tolerancji na alergen, tym bardziej, że u większości dzieci w 4.-5. roku życia rozwinięta jest już tolerancja na BMK.*
8. *W badaniu Vandenplas 2013 u 32,8% badanych nie przeprowadzono próby prowokacyjnej mającej na celu potwierdzenie alergii na BMK, ze względu na brak zgody rodziców (mimo takiego wymogu, opisanego w kryteriach włączenia). Ponadto wśród badanych, u których wykonano próbę (44 badanych), nie stwierdzono alergii na BMK u 25% niemowląt. Wyniki przedstawiono również dla niemowląt, u których nie przeprowadzono próby, a zatem nie ma pewności, jaki odsetek faktycznie miał alergię na BMK. Należy jednak zauważyć, że wszyscy badani wykazywali objawy alergiczne na początku badania, a zatem populacja ta jest zgodna z wnioskowaną.*
9. *W badaniu Baldassarre 2010 charakterystykę badanych przyjmujących preparat Nutramigen LGG® Complete podano łącznie z badanymi przyjmującymi Nutramigen® bez szczepu LGG oraz niemowlętami karmionymi piersią. Są to jednak dane początkowe i wszystkie dotyczą niemowląt z alergią – wyniki leczenia dla ocenianej interwencji podano oddzielnie, umożliwiając wyciągnięcie wniosków tylko dla preparatu Nutramigen LGG® Complete.*
10. *Część danych odczytano z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi ryzyko niepewności.*
11. *W badaniu Sánchez-Valverde 2019 nie podano danych demograficznych dla grup w zależności od stosowanego preparatu, a jedynie w zależności od rodzaju alergii na BMK (IgE-zależnej lub IgE-niezależnej). Fakt ten wynikał z przyjętego założenia autorów badania, tj. określenia czynników przyspieszających nabycie*

tolerancji na alergeny, nie zaś ocenę preparatów EHF. Skuteczność tych preparatów (wyniki podane dla badanych przyjmujących Nutramigen LGG® Complete) stanowiła jeden ze zidentyfikowanych czynników, ale nie stanowiła celu badania.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Głównymi badaniami włączonymi do przeglądu są badania THIN (Guest 2019) oraz [redacted], które wg AKL wnioskodawcy porównuje wnioskowaną interwencję, tj. preparaty Nutramigen LGG Complete z preparatami Bebilon pepti DHA. Tymczasem z publikacji opisującej wyniki badania THIN (Guest 2019) wynika, że w badaniu oceniano skuteczność wcześniejszej formuły Nutramigenu niż wnioskowana, tj. obecnie refundowanego Nutramigenu LGG (a nie Nutramigenu LGG Complete). Natomiast w abstrakcie konferencyjnym [redacted].
- W analizach wnioskodawcy nie porównano składu preparatów Nutramigen 1 LGG Complete, Nutramigen 2 LGG Complete i Nutramigen 3 LGG Complete z wcześniejszą formułą, tj. preparatami Nutramigen 1 LGG, Nutramigen 2 LGG i Nutramigen 3 LGG oraz z wybranym komparatorem, tj. preparatem Bebilon pepti 1 DHA i Bebilon pepti 2 DHA, a także nie przeanalizowano wpływu różnic w składzie na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Tabela 18. Wyniki badania THIN (Guest 2019)

Punkt końcowy	OBS	NUT+LGG		BEB		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS	
		n (%)	N	n (%)	N					
Pozostanie przy stosowaniu preparatu, który przyjmowano jako pierwszy	24 mies.	357 (76,0)	470	324 (68,9)	470	1,42 (1,07; 1,90)	0,07 (0,01; 0,13)	NNT=15 (8; 100)	TAK	
Leczenie zakończone sukcesem*	24 mies.	362 (77,0)	470	296 (63,0)	470	1,97 (1,48; 2,62)	0,14 (0,08; 0,20)	8 (5; 13)	TAK	
Objawy alergii ze strony układu pokarmowego - ogółem	24 mies.	11 (3,1)	357	19 (5,9)	324	0,51 (0,24; 1,09)	-0,03 (-0,06; 0,003)	n/d	NIE	
Objawy alergii ze strony układu pokarmowego	Krew w stolcu	0-24 mies.	114 (31,9)	357	71 (21,9)	324	1,67 (1,18; 2,36)	0,10 (0,03; 0,17)	NNH=10 (5; 33)	TAK
	Wymioty i biegunka	0-24 mies.	57 (16,0)	357	91 (28,1)	324	0,49 (0,34; 0,71)	-0,12 (-0,18; -0,06)	NNT=9 (6; 17)	TAK
	Zaparcie	0-24 mies.	50 (14,0)	357	36 (11,1)	324	1,30 (0,82; 2,06)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
	Refluks	0-24 mies.	29 (8,1)	357	16 (4,9)	324	1,70 (0,91; 3,20)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
	Kolka	0-24 mies.	7 (2,0)	357	6 (1,9)	324	1,06 (0,35; 3,19)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Śluz w stolcu	0-24 mies.	0 (0,0)	357	<1%	324	n/o	n/o	n/o	NIE*
Objawy alergii inne niż ze	Wyprysk	24 mies.	18 (5,0)	357	52 (16,0)	324	0,28 (0,16; 0,49)	-0,11 (-0,16; -0,06)	10 (7; 17)	TAK
	Nieżyt nosa	24 mies.	4 (1,1)	357	3 (0,9)	324	1,21 (0,27; 5,46)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

Punkt końcowy	OBS	NUT+LGG		BEB		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Objawy ze strony układu oddechowego inne niż astma	24 mies.	4 (1,1)	357	3 (0,9)	324	1,21 (0,27; 5,46)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Pokrzywka	24 mies.	0 (0,0)	357	0 (0,0)	324	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Astma	24 mies.	11 (3,1)	357	23 (7,1)	324	0,42 (0,20; 0,87)	-0,04 (-0,07; -0,01)	25 (15; 100)	TAK
Astma u niemowląt z pokrzywką na początku badania	24 mies.	b/d (5,1)	b/d	b/d (15,1)	b/d	n/o	n/o	n/o	TAK p=0,05
Astma u niemowląt bez pokrzywki na początku badania	24 mies.	b/d (2,5)	b/d	b/d (5,5)	b/d	n/o	n/o	n/o	TAK p<0,03
Zaburzone wzrastanie	0-24 mies.	<1%	357	<1%	324	n/o	n/o	n/o	NIE*
Reakcja anafilaktyczna	0-24 mies.	<1%	357	<1%	324	n/o	n/o	n/o	NIE*

* W bazie, na podstawie której przeprowadzono badanie, nie określono definicji sukcesu leczenia. Leczenie zakończone sukcesem zostało określone przez autora badania na podstawie dokumentacji medycznej niemowląt. Przyjęto, że z leczeniem zakończonym sukcesem równoznaczne jest: (1) zaprzestanie stosowania preparatu oraz brak objawów alergii lub brak alergii na BMK lub (2) brak kolejnych recept na preparat przez co najmniej 3 miesiące oraz brak dowodów na terapię ukierunkowaną na alergię na BMK (AKL wnioskodawcy rozdz. 3.6.2.1.)

BEB – Bebilon pepti DHA; NUT+LGG – Nutramigen LGG; OBS – okres obserwacji

W retrospektywnych badaniu kohortowym THIN (Guest 2019) dla porównania Nutramigen LGG vs Bebilon pepti DHA zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, którzy pozostali przy stosowaniu preparatu, który przyjmowano jako pierwszy, a także pacjentów, u których leczenie zostało zakończone sukcesem. Przyjęto, że z leczeniem zakończonym sukcesem równoznaczne jest: (1) z zaprzestaniem stosowania preparatu oraz brak objawów alergii lub brak alergii na białka mleka krowiego (BMK) lub (2) brakiem kolejnych recept na preparat przez co najmniej 3 miesiące oraz brakiem dowodów na terapię ukierunkowaną na alergię na BMK.

Ponadto zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły: wymioty i biegunka, astma, wyprysk, natomiast wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła krew w stolcu.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów z pozostałymi objawami alergii ze strony układu pokarmowego ani pacjentów z pozostałymi objawami alergii innymi niż ze strony układu pokarmowego.

Tabela 19. Wyniki badania

Punkt końcowy	OBS	NUT+LGG		BEB		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Objawy ze strony układu oddechowego inne niż astma	24 mies.	4 (1,1)	357	3 (0,9)	324	1,21 (0,27; 5,46)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Pokrzywka	24 mies.	0 (0,0)	357	0 (0,0)	324	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Astma	24 mies.	11 (3,1)	357	23 (7,1)	324	0,42 (0,20; 0,87)	-0,04 (-0,07; -0,01)	25 (15; 100)	TAK
Astma u niemowląt z pokrzywką na początku badania	24 mies.	b/d (5,1)	b/d	b/d (15,1)	b/d	n/o	n/o	n/o	TAK p=0,05
Astma u niemowląt bez pokrzywki na początku badania	24 mies.	b/d (2,5)	b/d	b/d (5,5)	b/d	n/o	n/o	n/o	TAK p<0,03
Zaburzone wzrastanie	0-24 mies.	<1%	357	<1%	324	n/o	n/o	n/o	NIE*
Reakcja anafilaktyczna	0-24 mies.	<1%	357	<1%	324	n/o	n/o	n/o	NIE*

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 20. Wyniki badania THIN (Guest 2019) dotyczące bezpieczeństwa

Badanie (publikacja)	OBS	NUT+LGG		BEB		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Działania niepożądane	24 mies.	0 (0,0)	357	0 (0,0)	324	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

W retrospektywnych badaniu kohortowym THIN (Guest 2019) nie odnotowano działań niepożądanych.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Brak.

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

Na stronach internetowych URPL, EMA i FDA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących preparatu Nutramigen LGG Complete.

Etykieta Nutramigen LGG Complete

Sposób przygotowania i użytkowania

(...) Po rozpuszczeniu w wodzie produkt szybko się psuje. Mieszanke należy podać zaraz po przygotowaniu. Po rozpoczęciu karmienia mieszanka powinna być wykorzystana w ciągu 1 godziny i nie powinna być przechowywana w lodówce. Przygotowanej mieszanki nie wolno zamrażać. Pozostałą po karmieniu mieszankę należy wylać, a przybory i naczynia wymyć.

Ważne informacje:

Karmienie piersią jest najlepszym sposobem żywienia niemowląt. Nutramigen 1 LGG Complete jest preparatem przeznaczonym do postępowania dietetycznego w alergii na białka mleka krowiego, białko soi lub z nietolerancją laktozy czy sacharozy i powinien być stosowany pod kontrolą lekarza (...).

U niemowląt karmionych preparatem Nutramigen 1 LGG Complete stolce mogą być częstsze, luźniejsze i mieć ciemny i (lub) zielony kolor, co jest naturalną konsekwencją stosowania produktu. Konsultuj zmiany w żywieniu dziecka z lekarzem.

4.3. Komentarz Agencji

W analizach wnioskodawcy przedstawione dowody naukowe dotyczą tylko jednego z wnioskowanych wskazań, tj. alergii na białka mleka krowiego (BMK), a głównym ograniczeniem analiz jest brak badań dotyczących ocenianych interwencji, tj. nowej formuły Nutramigen LGG Complete - w analizach przedstawiono dowody dotyczące preparatu Nutramigen LGG. Z publikacji opisującej wyniki badania THIN (Guest 2019) wynika, że w badaniu oceniano skuteczność wcześniejszej formuły Nutramigenu niż wnioskowana, tj. obecnie refundowanego Nutramigenu LGG, natomiast w abstrakcie konferencyjnym

Według wnioskodawcy produkty Nutramigen LGG i Nutramigen LGG Complete nie różnią się pod względem źródła i poziomu hydrolizatu kazeiny oraz Lactobacillus rhamnosus GG czyli parametrów składu wpływających

na efektywność kliniczną. Nie przedstawiono jednak dowodów popierających to założenie. Również eksperci kliniczni wskazują na brak badań porównujących nową i poprzednią formułę preparatu. Niemniej jednak wg ekspertów zmiana formuły nie powinna mieć istotnego wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo i należy się spodziewać, że skuteczność Nutramigen LGG Complete nie będzie gorsza niż Nutramigen LGG.

Według analiz wnioskodawcy wyniki głównym badań uwzględnionych w AKL, tj. badania THIN i badania [redacted] wskazują na wyższą skuteczność Nutramigen LGG względem preparatu Bebilon pepti DHA. Wykazanie wyższej skuteczności preparatu Nutramigen LGG w retrospektywnym kortowym badaniu THIN budzi jednak wątpliwości, m.in. ze względu na określanie sukcesu leczenia (główny punkt końcowy badania) w oparciu o „(1) zaprzestanie stosowania preparatu oraz brak objawów alergii lub brak alergii na BMK lub (2) brak kolejnych recept na preparat przez co najmniej 3 miesiące oraz brak dowodów na terapię ukierunkowaną na alergię na BMK”, które to dane odczytano z dokumentacji medycznej pacjentów. Na liczne ograniczenia badania THIN wskazał też jeden z ekspertów (rozdział 4.1.3.23.4.2).

[redacted]

Przy próbach porównywania skuteczności różnych hydrolizatów białek mleka należy zwrócić uwagę na wnioski autorów przeglądu systematycznego badań randomizowanych Stróżyk 2020, przywołane przez eksperta klinicznego będącego współautorem publikacji, prof. H. Szajewską: *Większość ocenianych hydrolizatów o znacznym stopniu hydrolizy białka była dobrze tolerowana przez większość dzieci z alergią na białka mleka krowiego (ABMK). Dostępne dane nie pozwoliły jednak na wnioskowanie o wyższości jednego typu z poddanych ocenie hydrolizatów nad innym. Wyniki przeglądu systematycznego wskazują na konieczność wystandaryzowanych protokołów badań, w tym wypracowanie zestawu punktów końcowych, które powinny być oceniane we wszystkich badaniach dotyczących skuteczności preparatów mlekozastępczych w leczeniu ABMK*

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

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było *określenie opłacalności stosowania w Polsce preparatu mlekozastępczego Nutramigen LGG Complete (hydrolizat białek mleka wzbogacony szczepem bakterii Lactobacillus rhamnosus GG) we wskazaniu: alergia na białka mleka krowiego, objawy alergii na białka mleka krowiego lub podejrzenie alergii na białka mleka krowiego ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancja laktozy, nietolerancja sacharozy, a także nadwrażliwość na białka sojowe u niemowląt i dzieci.*

Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano z refundowanymi preparatami hipoalergicznymi, zawierającymi hydrolizat białka serwatkowego – Bebilon pepti 1 DHA oraz Bebilon pepti 2 DHA.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

W analizie założono 5-letni horyzont czasowy.

Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

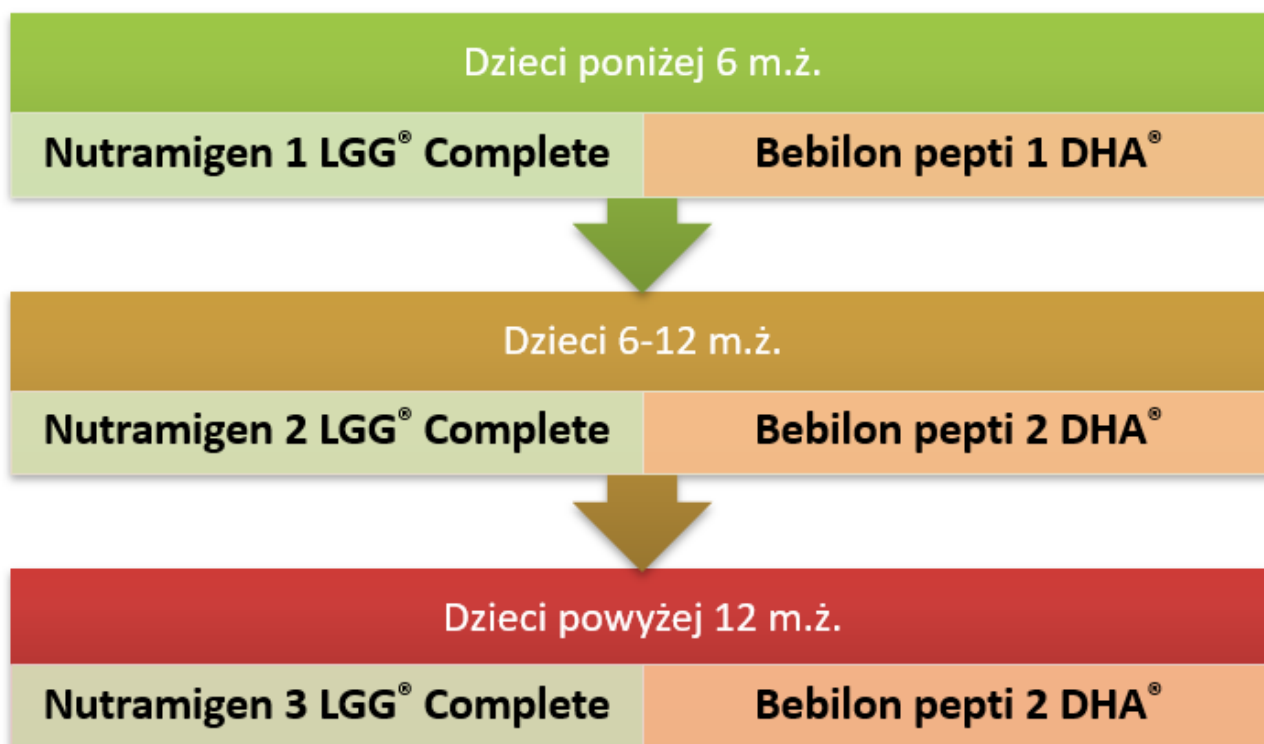
Model

W analizie wykorzystano niejednorodny model Markowa, bowiem AKL wnioskodawcy wykazała, że prawdopodobieństwo progresji choroby nie jest stałe w czasie. [redacted]



W analizie przyjęto, że linia preparatów będzie stosowana w sposób następujący: dzieci do 6 m.ż. otrzymują produkty oznaczone numerem „1”, następnie produkty oznaczone numerem „2”, a w ramieniu Nutramigen LGG po ukończeniu 12 m.ż. preparat oznaczony numerem „3” (w ramieniu Bebilon Pepti brak analogicznego produktu, zatem przyjęto dalsze stosowanie produktu z numerem „2”). Takie płynne przechodzenie śsspm pozwala zachować ciągłość terapii i zapewnia dzieciom dostarczanie produktów dostosowanych do ich wieku. Schemat podawania preparatów przedstawiono na wykresie poniżej.

Rysunek 2. Schemat podawania porównywanych preparatów, wykorzystany w modelu wnioskodawcy



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy oparto na wynikach retrospektywnego kohortowego badania THIN (Guest 2019), w którym porównywano skuteczność Nutramigenu LGG, tj. poprzedniej formuły preparatu Nutramigen LGG Complete, z Bebilonem pepti DHA. Wnioskodawca nie przedstawił przy tym żadnych dowodów na równorzędność produktów Nutramigen LGG i Nutramigen LGG Complete w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa (patrz rozdz. 3.1.2.3, rozdz. 4).

Według analiz wnioskodawcy wyniki badania THIN wskazują na wyższą skuteczność Nutramigenu LGG względem preparatu Bebilon pepti DHA. Wykazanie wyższej skuteczności preparatu Nutramigen LGG w badaniu THIN budzi jednak wątpliwości, m.in. ze względu na określanie sukcesu leczenia (główny punkt końcowy badania) w oparciu o „(1) zaprzestanie stosowania preparatu oraz brak objawów alergii lub brak alergii na BMK lub (2) brak kolejnych recept na preparat przez co najmniej 3 miesiące oraz brak dowodów na terapię ukierunkowaną na alergię na BMK”, które to dane odczytano z dokumentacji medycznej pacjentów, a także inne ograniczenia (rozdział 4.1.3.2, 3.4.2).

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (AE wnioskodawcy: rozdz. 8):

- koszty stosowania śsspż;
- koszty stosowania leczenia wspomagającego – zgodnie z rejestrem THIN stosuje się:
 - doustne leki przeciwhistaminowe;
 - leki związane z układem pokarmowym;
 - emolienty, kremy przeciwzakaźne lub inhibitory kalcyneuryny stosowane miejscowo;
 - steroidy stosowane miejscowo;
 - leki na astmę;
 - wziewne leki przeciwhistaminowe.

W analizie wnioskodawcy założono, że preparaty Nutramigen LGG Complete będą refundowane w ramach nowej grupy limitowej.

Koszty leczenia wspomagającego oszacowano w oparciu o liczby leków/recept przypadających na jednego chorego, które określono na podstawie danych z rejestru THIN (AE wnioskodawcy s. 38-39).

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 21. Koszty porównywanych preparatów

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	PDD*
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]
Bebilon pepti DHA							
Bebilon pepti 1 DHA	25,02	27,02	28,37	33,21	20,42	30%	135,00
Bebilon pepti 2 DHA	29,56	31,92	33,52	41,05	41,05		67,20

CZN – cena zbytu netto; **UCZ** – urzędowa cena zbytu; **CHB** – cena hurtowa brutto; **CD** – cena detaliczna; **WLF** – wysokość limitu finansowania; **PO** – poziom odpłatności; **PDD** – przepisana dawka dobową (ang. *prescribed daily dose*).

Tabela 22. Koszty uwzględnione w modelu wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów		Liczba leków/recept	Perspektywa NFZ [zł]	Perspektywa wspólna [zł]	Źródło
Koszt terapii w cyklu	N1LC	nd.	[redacted]	[redacted]	Dane wnioskodawcy, [redacted]
	N2LC	nd.	[redacted]	[redacted]	
	N3LC	nd.	[redacted]	[redacted]	
	Bp1D	nd.	[redacted]	[redacted]	Obwieszczenie MZ, [redacted]
	Bp2D	nd.	[redacted]	[redacted]	
Całkowite koszty stosowania leczenia wspomagającego					
[redacted]	NLC	0,4	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	BpD	0,7	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	NLC	3,8	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	BpD	4,4	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	NLC	3,3	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	BpD	6,8	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	NLC	1,1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	BpD	1,9	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	NLC	0,9	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	BpD	1,9	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	NLC	0,2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	BpD	0,3	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	NLC	nd.	[redacted]	[redacted]	
	BpD	nd.	[redacted]	[redacted]	

NLC – Nutramigen LGG Complete; **N1LC** – Nutramigen 1 LGG Complete; **N2LC** – Nutramigen 2 LGG Complete; **N3LC** – Nutramigen 3 LGG Complete; **BpD** – Bebilon pepti DHA; **Bp1D** – Bebilon pepti 1 DHA; **Bp2D** – Bebilon pepti 2 DHA.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono wartości użyteczności na podstawie

Tabela 23. Wartości użyteczności przyjęte w modelu wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Dyskontowanie

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	NLC	BpD	NLC	BpD
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Nutramigenu LGG Complete w miejsce Babilonu pepti DHA jest . Oszacowany ICUR dla porównania NLC vs BpD wyniósł w perspektywie NFZ oraz w perspektywie wspólnej. Wartości te znajdują się proggu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

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 proggu⁶, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej. Oszacowane wartości progowe są od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z faktem, iż wnioskowaną technologię stanowi środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, nie zaś technologia lekowa, w opinii analityków Agencji **okoliczności art. 13 ustawy o refundacji nie mają zastosowania.**

⁶ 147 024 zł/QALY

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości, obejmującą analizę wartości skrajnych. Testowano parametry w największym stopniu obarczone niepewnością, o potencjalnie największym wpływie na wyniki, tj.:



Wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia analizy wielokierunkowej ze względu na budowę modelu i fakt, że największy wpływ na wyniki analizy mają dane kosztowe, zaś wszystkie warianty modelowania krzywych efektu zdrowotnego zostały przetestowane w jednowymiarowej analizie wrażliwości.

Zakres zmienności wyników analizy wnioskodawcy wyniósł [redacted] w obu perspektywach: ICUR przyjmował wartości [redacted] w perspektywie płatnika publicznego oraz [redacted] w perspektywie wspólnej. Na poniższych wykresach zaprezentowano wpływ wybranych parametrów na wyniki analizy podstawowej.



Wykres 1. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy – perspektywa płatnika publicznego



Wykres 2. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy – perspektywa wspólna

Największy wpływ na wzrost ICUR w perspektywie płatnika publicznego ma przyjęcie [redacted] oraz zastosowanie [redacted], natomiast w perspektywie wspólnej: [redacted] oraz przyjęcie [redacted]. Z kolei największy wpływ na spadek wartości ICUR w obu perspektywach ma przyjęcie [redacted].

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/NIE	W AE nie uwzględniono porównania z produktami Nutramigen LGG Complete, które zgodnie z informacją przekazaną przez wnioskodawcę mają zostać zastąpione przez produkty Nutramigen LGG Complete, co uwzględnia AWB wnioskodawcy (rozdz. 6 AWA). Przedłożone analizy są zatem niespójne w zakresie uwzględnionych komparatorów (rozdz. 3.6 AWA)
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
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?	NIE	Wyniki skuteczności klinicznej stanowiące podstawę modelowania wnioskodawcy odnoszą się do porównania Nutramigen LGG vs. Bebilon pepti DHA – nie uwzględniono wyników dla ocenianej interwencji, tj. Nutramigenu LGG Complete. Nie przedstawiono również dowodów o równorzędności produktów Nutramigen LGG i Nutramigen LGG Complete, opierając się na „oczekiwanej” równorzędności w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 5-letni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, obejmującą analizę wartości skrajnych.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę

1. W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy. Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.
2. W modelu konserwatywnie przyjęto wspólne modelowanie wszystkich objawów alergii pokarmowej, m.in. objawy ze strony układu pokarmowego, wyprysk i astma. Koszty związane z leczeniem objawów alergii określone w modelu jako koszty wspomagające zostały naliczone w pierwszym cyklu modelu
3. Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek) dla chorych na podstawie badania THIN związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

Dodatkowe ograniczenia:

1. Podstawowym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest oparcie analizy ekonomicznej na wynikach badania THIN, w którym porównywano skuteczność Nutramigenu LGG z Bebilonem pepti DHA. Wnioskodawca nie przedstawił przy tym żadnych dowodów na równorzędność produktów Nutramigen LGG i Nutramigen LGG Complete w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa (patrz rozdz. 3.1.2.3, rozdz. 4). Otrzymane wyniki odnoszą się zatem do kosztowej efektywności refundowanych produktów Nutramigen LGG, a nie ocenianej interwencji.
2. W AE wnioskodawcy nie uwzględniono jako komparatora produktów Nutramigen LGG refundowanych w grupie limitowej 217.8, które zgodnie z deklaracją wnioskodawcy zostaną zastąpione przez ocenianą technologię, mimo wskazania w piśmie z dnia 27.03.2020 (znaki OT.4330.4.2020.ML.2, OT.4330.5.2020.ML.2, OT.4330.6.2020.ML.2) ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych ww. braku. Produkty Nutramigen LGG zostały natomiast uwzględnione w AWB wnioskodawcy, co prowadzi do niezgodności analiz w zakresie wyboru komparatorów.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Na podstawie wyników badania THIN wnioskodawca założył [REDAKTOWANE], co w opinii analityków Agencji wydaje się podejściem niezasadnym (patrz rozdz. 3.1.2.3), na co zwrócono uwagę w piśmie z dnia 27.03.2020 (znaki OT.4330.4.2020.ML.2, OT.4330.5.2020.ML.2, OT.4330.6.2020.ML.2) ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych. Założenie o [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. Wnioskodawca nie przedstawił w AW wariantu, w którym [REDAKTOWANE]

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca w analizie wskazuje, iż w celu uniknięcia błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez *testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu*. Zweryfikowano, czy *użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (...) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (...)*. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. Oceniano także [REDAKTOWANE]. Przeprowadzona walidacja potwierdziła poprawność modelu (AE wnioskodawcy: rozdz. 13.1).

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych dotyczących rozpatrywanego problemu zdrowotnego – odnaleziono 6 analiz (*Guest 2019, Guest 2017, Guest 2016, Guest 2015a, Guest 2015b oraz Ovcinnikowa 2015*). *Wszystkie odnalezione analizy ekonomiczne różniły się między sobą oraz między niniejszą analizą: uwzględnionymi kosztami, a także wyborem komparatorów, co utrudnia porównywanie wyników kosztowych. W wyniku żadnej z analiz ekonomicznych nie odnaleziono również uwzględnionej jakości życia* (AE wnioskodawcy: rozdz. 13.2).

Walidacja zewnętrzna

W ramach przeglądu nie odnaleziono innych badań poza tymi uwzględnionymi w niniejszej analizie, których wyniki można przyrównać do wyników niniejszej analizy. Również nie odnaleziono długoterminowych badań uwzględniających niniejszą jednostkę chorobową (AE wnioskodawcy: rozdz. 13.3).

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający. W procesie weryfikacji nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, z którymi można byłoby porównać wyniki ocenianej AE.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Jednak w związku z tym, że finansowanie wnioskowanego preparatu [redacted] (patrz rozdz. 3.1.2.3), zdecydowano się na uwzględnienie wariantu, w którym [redacted]

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wyniki analizy przy założeniu [redacted]

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	NLC	BpD	NLC	BpD
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]		[redacted]	

Ze względu na wskazane w rozdz. 4 ograniczenia analizy klinicznej i oparcie modelu ekonomicznego na [redacted] zdecydowano o oszacowaniu również kosztu 30-dniowej terapii produktami Nutramigen LGG Complete (dla porównania: [redacted]) oraz śsspż dostępnymi w grupie limitowej 217.8. Wykorzystano w tym celu dane wnioskodawcy dotyczące cen wnioskowanej technologii oraz PDD dla wybranej technologii i wybranych komparatorów, a także PDD dla śsspż Bebilon Pepti Syneo na podstawie AWA Bebilon Pepti Syneo (nr OT.4330.9.2018) oraz aktualne obwieszczenie MZ ws. wykazu refundowanych produktów leczniczych, śsspż i wyrobów medycznych. Zestawienie ww. kosztów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Zestawienie kosztów stosowania śsspż Nutramigen LGG Complete i śsspż refundowanych obecnie w grupie limitowej 217.8

Kategoria	N1LC	N2LC	N3LC	N1LC	N2LC	N3LC	N1L	N2L	N3L	Bp1D	Bp2D	BP1S	BP2S
PDD [g]													
wlk. opak. [g]	400												
PDD/opak.													
opak./mies.													
Perspektywa NFZ													
koszt opak. [zł]							13,80	27,17	29,60	13,80	27,73	13,52	27,73
koszt PDD [zł]													
koszt 30 dni [zł]													
Perspektywa wspólna													
koszt opak. [zł]							44,40	48,06	47,36	33,08	39,62	42,06	47,60
koszt PDD [zł]													
koszt 30 dni [zł]													
Perspektywa pacjenta													
koszt opak. [zł]							30,60	20,89	17,76	19,28	11,89	28,54	19,87
koszt PDD [zł]													
koszt 30 dni [zł]													

N1LC – Nutramigen 1 LGG Complete; **N2LC** – Nutramigen 2 LGG Complete; **N3LC** – Nutramigen 3 LGG Complete; **N1L** – Nutramigen 1 LGG; **N2L** – Nutramigen 2 LGG; **N3L** – Nutramigen 3 LGG; **Bp1D** – Bebilon pepti 1 DHA; **Bp2D** – Bebilon pepti 2 DHA; **BP1S** – Bebilon Pepti 1 Syneo; **BP2S** – Bebilon Pepti 2 Syneo.

Z perspektywy NFZ 30-dniowy koszt stosowania ocenianych technologii, przy założeniu

W perspektywie wspólnej

Natomiast w perspektywie pacjenta

. Należy również zauważyć, że w przypadku

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w której porównano stosowanie śsspż Nutramigen LGG Complete i śsspż Bepilon pepti DHA. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktów Nutramigen LGG Complete w miejsce produktów Bepilon pepti DHA jest [redacted] – ICUR wyniósł [redacted] w perspektywie NFZ oraz [redacted] w perspektywie wspólnej w 5-letnim horyzoncie czasowym analizy (obie wartości znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji).

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości, obejmującą analizę wartości skrajnych. [redacted] Zakres zmienności wyników analizy wnioskodawcy wyniósł [redacted] w obu perspektywach: ICUR przyjmował wartości [redacted] w perspektywie płatnika publicznego oraz [redacted] w perspektywie wspólnej. Największy wpływ na wzrost ICUR w perspektywie płatnika publicznego ma przyjęcie [redacted] oraz zastosowanie [redacted], natomiast w perspektywie wspólnej: [redacted] oraz przyjęcie [redacted]. Z kolei największy wpływ na spadek wartości ICUR w obu perspektywach ma przyjęcie [redacted].

Podstawowym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest oparcie analizy ekonomicznej na wynikach badania THIN, w którym porównywano skuteczność Nutramigen LGG z Bepilonem pepti DHA. Wnioskodawca nie przedstawił przy tym żadnych dowodów na równorzędność produktów Nutramigen LGG i Nutramigen LGG Complete w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa (patrz rozdz. 3.1.2.3, rozdz. 4). Otrzymane wyniki odnoszą się zatem do kosztowej efektywności refundowanych produktów Nutramigen LGG, a nie ocenianej interwencji.

Na podstawie wyników badania THIN wnioskodawca założył refundację produktów Nutramigen LGG w nowej grupie limitowej, co w opinii analityków Agencji wydaje się podejściem niezasadnym (patrz rozdz. 3.1.2.3). Założenie o refundacji w nowej grupie limitowej bezpośrednio wpływa na wysokość kosztu terapii z wykorzystaniem produktów Nutramigen LGG Complete po stronie płatnika publicznego. W związku z powyższym zdecydowano się na uwzględnienie wariantu, w którym [redacted].

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji stosowanie produktów Nutramigen LGG Complete jest [redacted] od produktów Bepilon pepti DHA w perspektywie płatnika publicznego, przy założeniu [redacted] – ICUR wynosi [redacted] zł/QALY. W perspektywie wspólnej ICUR [redacted] w porównaniu z wynikiem analizy podstawowej wnioskodawcy i wynosi [redacted] zł/QALY.

Ze względu na wskazane w rozdz. 4 ograniczenia analizy klinicznej i oparcie modelu ekonomicznego na [redacted] zdecydowano o oszacowaniu również kosztu 30-dniowej terapii produktami Nutramigen LGG Complete (dla porównania: [redacted]) oraz śsspż dostępnymi w grupie limitowej 217.8. Wykorzystano w tym celu dane wnioskodawcy dotyczące cen wnioskowanej technologii oraz PDD dla wybranej technologii i wybranych komparatorów, a także PDD dla śsspż Bepilon Pepti Syneo na podstawie AWA Bepilon Pepti Syneo (nr OT.4330.9.2018) oraz aktualne obwieszczenie MZ ws. wykazu refundowanych produktów leczniczych, śsspż i wyrobów medycznych. Z perspektywy NFZ 30-dniowy koszt stosowania ocenianych technologii, przy założeniu [redacted]. W perspektywie wspólnej [redacted].

Natomiast w perspektywie pacjenta [redacted].

Wyniki powyższych oszacowań pokazują, że refundacja produktów Nutramigen LGG Complete [redacted].

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 analizy według wnioskodawcy

*Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu mlekozastępczego Nutramigen 1 LGG Complete, Nutramigen 2 LGG Complete oraz Nutramigen 3 LGG Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG wzbogacony szczepem bakterii *Lactobacillus rhamnosus* GG) we wskazaniu: **alergia na białka mleka krowiego, objawy alergii na białka mleka krowiego lub podejrzenie alergii na białka mleka krowiego ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancja laktozy, nietolerancja sacharozy, a także nadwrażliwość na inne białka (np. białka sojowe) u niemowląt i dzieci.***

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej (płatnika i pacjenta).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Populacja

Populację docelową stanowią chorzy z alergią na białka mleka krowiego, objawami alergii na białka mleka krowiego lub podejrzeniem alergii na białka mleka krowiego ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancją laktozy, nietolerancją sacharozy, a także nadwrażliwością na inne białka (np. białka sojowe). Wskazana populacja chorych obejmuje dzieci od narodzin do ok. 5. roku życia, które doświadczają licznych objawów alergii na białko mleka krowiego.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada

Scenariusz nowy zakłada

Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację, w której wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana, określono na podstawie:

[Redacted text]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana (na podstawie AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.5)

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek	Komentarz / źródło danych
A.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
B.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
C.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
D.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
E.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
F.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
G.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
H.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
J.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
K.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
L.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text], wnioskodawca w modelu wykorzystał dane dotyczące prognozowanej wielkości przepisywanej dawki dobowej (ang. *prescribed daily dose*, PDD). Liczbę zrefundowanych PDD w horyzoncie czasowym analizy wyznaczono na podstawie danych refundacyjnych NFZ oraz wielkości PDD refundowanych preparatów.

Dawkowanie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszty

[REDACTED]

[REDACTED]

W AWB wnioskodawcy uwzględniono te same koszty, jak w przypadku AE. Kategorie kosztowe zostały scharakteryzowane w ocenie analizy ekonomicznej (patrz: rozdz. 5.1.2).

Udziały w rynku

W ramach scenariusza istniejącego wielkość udziałów w rynku preparatów z grupy limitowej 217.8 określono w oparciu o wielkość PDD [REDACTED]

Szczegółowe dane zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 29. Udział wykorzystania poszczególnych śsspż w scenariuszu istniejącym oraz nowym

Preparat	Udział % w 2018 roku	Udział % – koniec 1 roku	Udział % – koniec 2 roku
Bebilon pepti 1 DHA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bebilon pepti 2 DHA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Nutramigen 1 LGG	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Nutramigen 2 LGG	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Nutramigen 3 LGG	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W analizie wrażliwości uwzględniono [REDACTED]

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań AWB wnioskodawcy dotyczące wielkości PDD śsspż w populacji docelowej.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczba PDD

Wielkość PDD	I rok (min. – maks.)	II rok (min. – maks.)
PDD w populacji pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
PDD w populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	[redacted]
PDD w populacji pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych śsspż Nutramigen LGG Complete z perspektywy płatnika publicznego, [redacted]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego śsspż	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego śsspż	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego śsspż	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. 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?	TAK	Wnioskodawca wielkość wpływu na budżet określił na podstawie prognozowanej wielkości PDD w populacji docelowej oszacowanej w oparciu o dane refundacyjne NFZ. W oparciu o uzyskane przez AOTMiT dane NFZ świadczące o niejednorodności populacji docelowej, opinię eksperta klinicznego wskazującego na brak rejestrów i brak danych dotyczących liczebności populacji wnioskowanej (szczegóły: rozdz. 3.3) oraz brak badań klinicznych odnoszących się do produktu Nutramigen LGG Complete pozwalających na oszacowanie średniej dawki oraz czasu stosowania preparatu w populacji docelowej podejście takie uznano za prawidłowe.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca wskazał, że 2-letni horyzont czasowy jest zgodny z Wytocznymi AOTMiT.
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	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/NIE	Na podstawie danych sprzedażowych śsspż Nutramigen 1 i 2 oraz Nutramigen LGG 1 i 2 w latach 2013-2017 można spodziewać się stopniowego przejmowania rynku przez nowy preparat. Zmiana udziałów w rynku preparatów Nutramigen LGG będzie najprawdopodobniej kształtować się inaczej, z uwagi na to, Od 01.01.2020 r. do grupy limitowej 217.8 Diety eliminacyjne mlekozastępcze – hydrolizaty białek włączono preparaty Bebilon Pepti Syneo. Obecnie nie ma adekwatnych danych pozwalających na określenie zmian w rynku śsspż.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/NIE	Wnioskodawca w AKL oraz AE jako komparatory uznał preparaty Bebilon Pepti DHA. W BIA,
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Oszacowania wnioskodawcy zostały oparte o dane refundacyjne DGL NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowana przez wnioskodawcę wielkość dostaw, w przypadku objęcia leku refundacją jest wystarczająca dla liczby PDD przyjętej w wariantie maksymalnym analizy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy (BIA wnioskodawcy, rozdz. 6):

1. *Z uwagi na trudności w określeniu rzeczywistej dawki stosowanej u chorych, wielkość populacji docelowej opracowano na podstawie danych refundacyjnych NFZ oraz wielkości PDD. Należy jednak mieć na uwadze, że wielkość PDD może różnić się od liczby chorych ze względu na niepewność rzeczywistej średniej dawki (dzieci z wiekiem mają wprowadzone do diety nowe pokarmy), którą stosują chorzy a także różną długość czasu leczenia. Zatem opracowanie analizy w oparciu o PDD zmniejsza niepewność związaną z oszacowaniem wyników analizy.*


Komentarz analityka Agencji:

Metodę oszacowania wydatków w oparciu o prognozowaną wielkość PDD uznano za prawidłową. Uzyskane przez Agencję dane NFZ świadczą o różnej charakterystyce pacjentów należących do populacji wnioskowanej – chorym przypisywane są różne rozpoznania, co uniemożliwia oszacowanie populacji w oparciu o kody ICD-10. Ponadto, według stanowiska eksperta klinicznego brak jest rejestrów oraz danych pozwalających na oszacowanie liczebności we wnioskowanym wskazaniu (szczegóły rozdz. 3.3). Należy też zauważyć, że nie ma badań klinicznych odnoszących się do śsspż Nutramigen LGG Complete pozwalających na oszacowanie średniej dawki jak i czasu stosowania preparatu w populacji docelowej.

2. *W związku z taką budową modelu wpływu na budżet nie uwzględniano efektów klinicznych (w tym: z zakresu długości czasu leczenia chorych, a także leków stosowanych do zmniejszenia symptomów alergii) wskazanych w Analizie klinicznej oraz Analizie ekonomicznej, nie mniej jednak takie założenie analizy jest konserwatywne.*

3. 

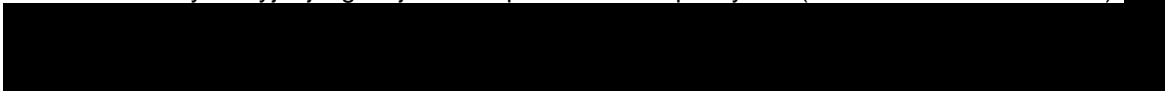
Komentarz analityka Agencji:

Na podstawie danych dotyczących zmian w rynku po wprowadzeniu preparatów Nutramigen LGG 1 i 2 w 2013 r. można stwierdzić, że przejmowanie udziałów rynkowych produktów Nutramigen 1 i 2 było stopniowe. W latach 2013-2017 preparaty Nutramigen LGG 1 i 2 przejęły odpowiednio 1%, 18%, 53%, 95% i 100% udziałów śsspż Nutramigen 1 oraz 2. Należy jednak zaznaczyć, że zmiana udziałów w rynku preparatów Nutramigen LGG będzie najprawdopodobniej kształtować się inaczej, ze względu na to 

4. *W ramach szacowania populacji chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana skupiono się wyłącznie na chorych z alergią na białko mleka krowiego zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 2.5.1.*
5. *W grupie limitowej 217.8 względem złożonej pierwotnie wersji analizy pojawiły się nowe produkty, tj. Bebilon pepti Syneo. Te produkty znajdują się na liście refundacyjnej od 01.01.2020 r., zatem nie ma wystarczających danych pozwalających na prognozę udziałów tych produktów w długookresowym przedziale czasu (Aneks BIA wnioskodawcy, s. 2).*

Komentarz analityka Agencji:

W Analizie Weryfikacyjnej Agencji dla śsspż Bebilon Pepti Syneo (AWA nr OT.4330.9.2019) 

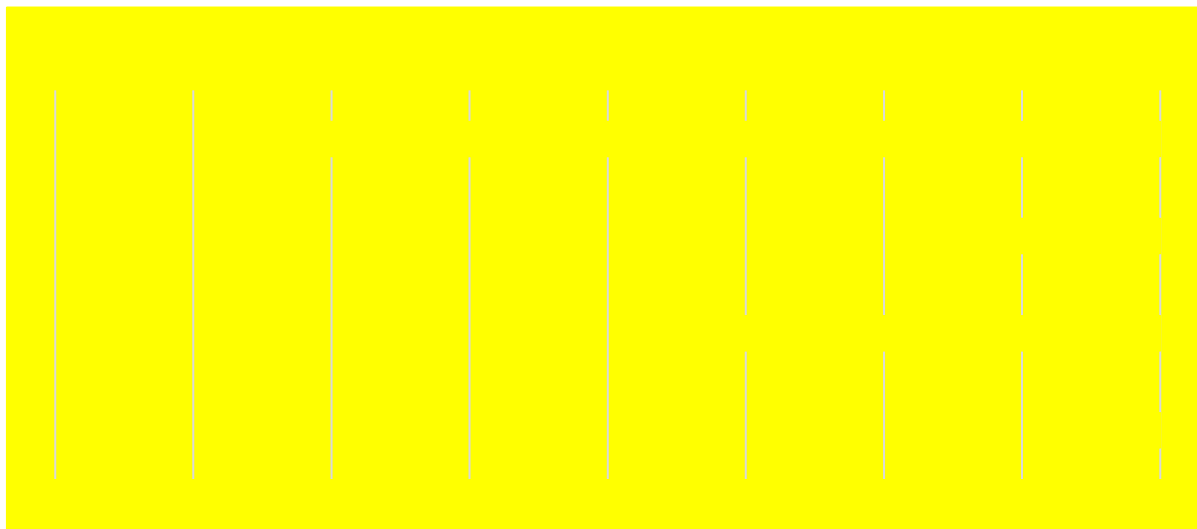
. Obecnie nie ma jednak danych pozwalających na zweryfikowanie tych założeń, dostępny jest jedynie komunikat DGL za okres styczeń-luty 2020 r., który nie zawiera informacji o liczbie zrefundowanych opakowań.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

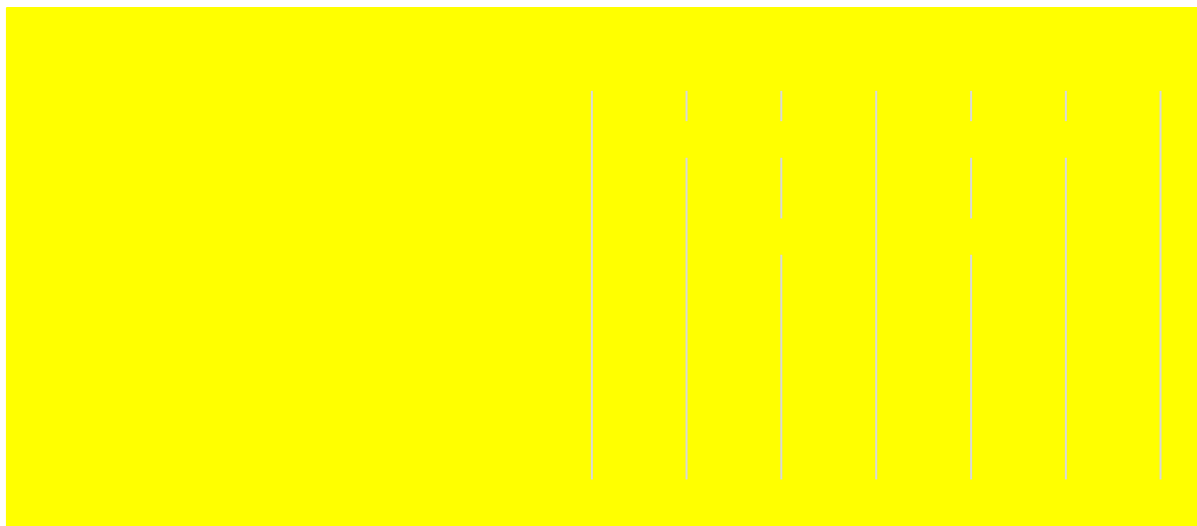
Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy

Wariant	Wydatki inkrementalne [zł]			
	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz podstawowy (wielkość PDD: [redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz minimalny (wielkość PDD: [redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz maksymalny (wielkość PDD: [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]

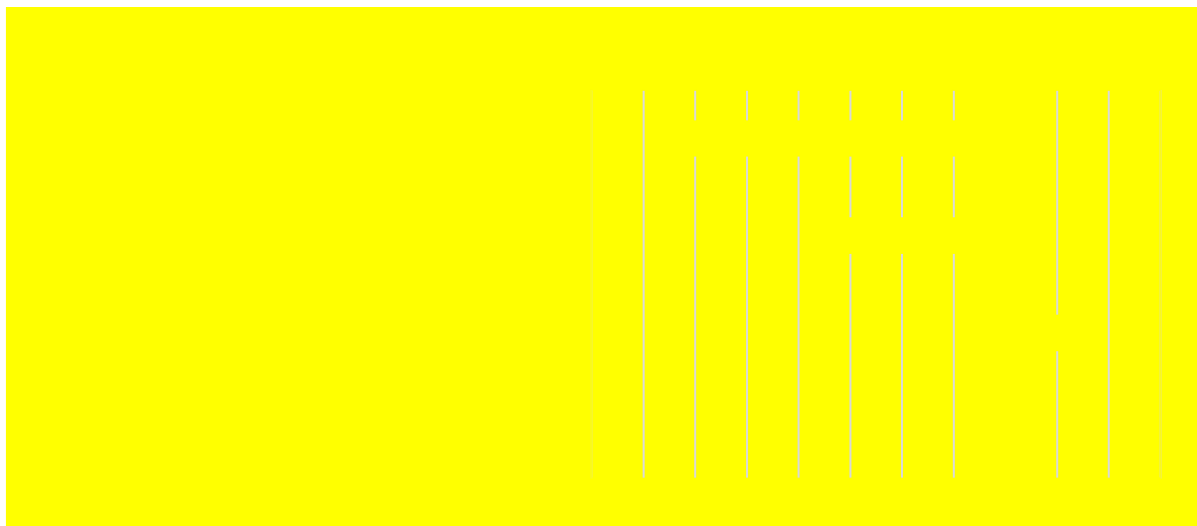
Zakres zmienności kosztów inkrementalnych względem analizy podstawowej przedstawiono na wykresach poniżej.



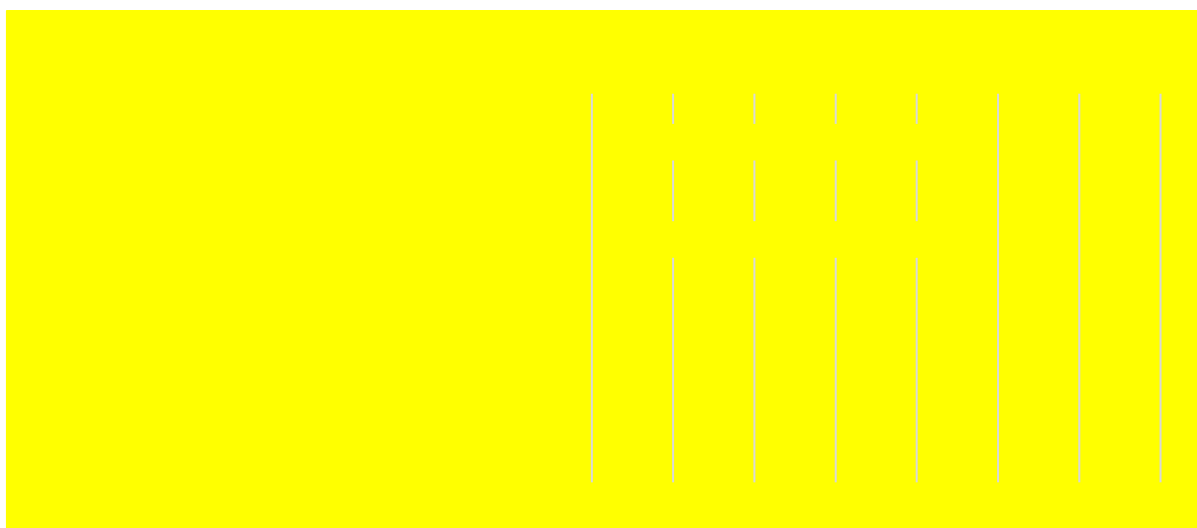
Wykres 3. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy z perspektywy płatnika publicznego, rok I. – wykres tornado. Zmiana (%) względem wariantu podstawowego.



Wykres 4. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy z perspektywy płatnika publicznego, rok II. – wykres tornado. Zmiana (%) względem wariantu podstawowego.



Wykres 5. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy z perspektywy wspólnej, rok I. – wykres tornado. Zmiana (%) względem wariantu podstawowego.



Wykres 6. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy z perspektywy wspólnej, rok II. – wykres tornado. Zmiana (%) względem wariantu podstawowego.

Zgodnie z analizą wrażliwości wnioskodawcy największy wpływ na koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na

W ramach obliczeń własnych uwzględniono scenariusz,

(rozd. 6.3.3).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

(patrz rozdz. 3.1.2.3),

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Wydatki inkrementalne przy uwzględnieniu

Wariant	Wydatki inkrementalne [zł]			
	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz podstawowy (wielkość PDD:)				

W przypadku przyjęcia scenariusza zakładającego

nastąpi wydatków w perspektywie płatnika publicznego, koszt inkrementalny wynosi zarówno w I. i II. roku refundacji. W perspektywie wspólnej wyznaczone wydatki inkrementalne wynoszą w I. roku refundacji oraz w II. roku refundacji, co odpowiada w I. i II. roku refundacji względem wariantu podstawowego. Należy też zaznaczyć, że

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych o ok. w I roku refundacji i o ok. w II roku refundacji śsspż Nutramigen LGG Complete.

W przypadku

Wnioskodawca oszacowania przeprowadził w oparciu o liczbę PDD, ze względu na niepewności związane z dawkowaniem preparatów w populacji badanej, brak badań klinicznych pozwalających na określenie średniej dawki produktów Nutramigen LGG Complete jak i okresu trwania leczenia oraz niejednorodność populacji we wnioskowanym wskazaniu – analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego podejścia.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca [redacted]. Zakres zmienności kosztów inkrementalnych z perspektywy płatnika publicznego wyniósł [redacted] w I roku refundacji oraz [redacted] w II roku refundacji.

W ramach obliczeń własnych uwzględniono scenariusz, [redacted] w perspektywie płatnika publicznego będzie wiązać się [redacted] inkrementalnymi wynoszącymi [redacted] w I. i II. roku refundacji. W perspektywie wspólnej wyznaczone koszty inkrementalne wynoszą [redacted] w I. roku refundacji oraz [redacted] w II. roku refundacji, co odpowiada [redacted] w I. i II. roku refundacji względem wariantu podstawowego.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, zakładające że

(AR wnioskodawcy, rozdz. 3)

Zastosowanie powyższych rozwiązań pozwoli na wygenerowanie . Uwolnione środki pozwolą pokryć oszacowane maksymalne koszty finansowania śsspż Nutramigen LGG Complete 1, 2 i 3 poniesione przez płatnika publicznego w przeciągu dwóch lat. .

⁷ Jeżeli decyzja refundacyjna będzie wydana na inny okres (3 bądź 5 lat) wówczas obniżona cena będzie obowiązywała w tym okresie oraz przy kolejnych decyzjach refundacyjnych.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania śsspż Nutramigen LGG Complete we wskazaniu: alergia na białka mleka krowiego (BMK), objawy alergii na BMK lub podejrzenie alergii na BMK ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancja laktozy, nietolerancja sacharozy, a także nadwrażliwość na inne białka (np. białka sojowe), 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 8.05.2020 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Nutramigen LGG Complete. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 35. Warunki finansowania wnioskowanego śsspż ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Nutramigen LGG Complete

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 25.02.2020 r., znak PLR.4600.1335.2019, PLR.4600.1336.2019, PLR.4600.1337.2019 (data wpływu do AOTMiT 26.02.2020 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 oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) w przedmiocie objęcia refundacją środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Nutramigen 1 LGG Complete, proszek do sporządzania roztworu, 126 Gram (g), 400 g, kod EAN: 8712045038819
- Nutramigen 2 LGG Complete, proszek do sporządzania roztworu, 63 Gram (g), 400 g, kod EAN: 8712045038826
- Nutramigen 3 LGG Complete, proszek do sporządzania roztworu, 63 Gram (g), 400 g, kod EAN: 8712045038833

Preparaty mlekozastępcze Nutramigen LGG Complete są hydrolizatem kazeiny wzbogacony szczepem bakterii LGG, tj. *Lactobacillus rhamnosus* GG ATC 53103.

Według wnioskodawcy:

Wnioskowane wskazanie refundacyjne, tj. alergia na białka mleka krowiego (BMK), objawy alergii na BMK lub podejrzenie alergii na BMK ze względu na występujące objawy, jak również nietolerancja laktozy, nietolerancja sacharozy, a także nadwrażliwość na inne białka (np. białka sojowe), jest wskazaniem węższym niż wskazanie rejestracyjne. Wskazanie rejestracyjne obejmuje dodatkowo: możliwość stosowania śspsż przy dodatnim wywiadzie rodzinnym w kierunku chorób alergicznych, w objawach związanych z alergią pokarmową, tj.: objawy skórne (AZS, wyprysk, wysypka, pokrzywka), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunki, kolka), objawy ze strony układu oddechowego (nieżyt nosa, astma).

Produkt stosowany jest: Nutramigen 1 LGG Complete - u niemowląt od urodzenia do 6. miesiąca życia, Nutramigen 2 Complete – u niemowląt od 6. miesiąca życia do 1. roku życia, Nutramigen 3 Complete – u dzieci od 1. roku życia.

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.

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). 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).

Alternatywne technologie medyczne

Podstawą leczenia alergii na białka pokarmowe, w tym białko mleka krowiego u niemowląt i dzieci jest zastosowanie diety eliminacyjnej. 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).

W analizach wnioskodawcy jako komparator wskazano preparaty Bebilon pepti 1 DHA i Bebilon pepti 2 DHA (przedstawione łącznie jako Bebilon pepti DHA), będące hydrolizatami serwatkowymi, finansowane w ramach grupy limitowej 217.8, Diety eliminacyjne mlekozastępcze – hydrolizaty białek mleka. W ramach tej grupy finansowane są także śsspż Bebilon Pepti 1 Syneo i Bebilon Pepti 2 Syneo oraz poprzednia formuła ocenianej interwencji, tj. preparaty: Nutramigen 1 LGG, Nutramigen 2 LGG, Nutramigen 3 LGG.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy jako główne dowody naukowe włączono dwa pierwotne badania:

- retrospektywne, wielośrodkowe, kohortowe badanie THIN (publikacja Guest 2019);

[redacted] natomiast 6 czerwca 2020 r. opublikowane w postaci e-posteru na platformie internetowej EAACI Digital Congress 2020).

W retrospektywnych badaniu kohortowym THIN (Guest 2019) dla porównania Nutramigen LGG vs Bebilon pepti DHA zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, którzy pozostali przy stosowaniu preparatu, który przyjmowano jako pierwszy, a także pacjentów, u których leczenie zostało zakończone sukcesem. Przyjęto, że z leczeniem zakończonym sukcesem równoznaczne jest: (1) z zaprzestaniem stosowania preparatu oraz brak objawów alergii lub brak alergii na białka mleka krowiego (BMK) lub (2) braki kolejnych recept na preparat przez co najmniej 3 miesiące oraz brakiem dowodów na terapię ukierunkowaną na alergię na BMK.

Ponadto zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły wymioty i biegunka, astma, wyprysk, natomiast wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła krew w stolcu.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów z pozostałymi objawami alergii ze strony układu pokarmowego ani pacjentów z pozostałymi objawami alergii innymi niż ze strony układu pokarmowego.

[redacted]

W analizach wnioskodawcy przedstawione dowody naukowe dotyczą tylko jednego z wnioskowanych wskazań, tj. alergii na białka mleka krowiego (BMK), a głównym ograniczeniem analiz jest brak badań dotyczących ocenianych interwencji, tj. nowej formuły Nutramigen LGG Complete - w analizach przedstawiono dowody dotyczące preparatu Nutramigen LGG. Z publikacji opisującej wyniki badania THIN (Guest 2019) wynika, że w badaniu oceniano skuteczność wcześniejszej formuły Nutramigena niż wnioskowana, tj. obecnie refundowanego Nutramigena LGG, natomiast w abstrakcie konferencyjnym [redacted].

Według wnioskodawcy produkty Nutramigen LGG i Nutramigen LGG Complete nie różnią się pod względem źródła i poziomu hydrolizatu kazeiny oraz *Lactobacillus rhamnosus* GG czyli parametrów składu wpływających na efektywność kliniczną. Nie przedstawiono jednak dowodów popierających to założenie. Również eksperci kliniczni wskazują na brak badań porównujących nową i poprzednią formułę preparatu. Niemniej jednak wg ekspertów zmiana formuły nie powinna mieć istotnego wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo i należy się spodziewać, że skuteczność Nutramigen LGG Complete nie będzie gorsza niż Nutramigen LGG.

Analiza bezpieczeństwa

W retrospektywnych badaniu kohortowym THIN (Guest 2019) nie odnotowano działań niepożądanych.

Według etykiety Nutramigen LGG Complete: *U niemowląt karmionych preparatem Nutramigen 1 LGG Complete stolce mogą być częstsze, luźniejsze i mieć ciemny i (lub) zielony kolor, co jest naturalną konsekwencją stosowania produktu.*

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w której porównano stosowanie śsspż Nutramigen LGG Complete i śsspż Bepilon pepti DHA. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktów Nutramigen LGG Complete w miejsce produktów Bepilon pepti DHA jest [redacted] – ICUR wyniósł [redacted] w perspektywie NFZ oraz [redacted] w perspektywie wspólnej w 5-letnim horyzoncie czasowym analizy (obie wartości znajdują się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji).

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości, obejmującą analizę wartości skrajnych. [redacted] Zakres zmienności wyników analizy wnioskodawcy wyniósł [redacted] w obu perspektywach: ICUR przyjmował wartości [redacted] w perspektywie płatnika publicznego oraz [redacted] w perspektywie wspólnej. Największy wpływ na wzrost ICUR w perspektywie płatnika publicznego ma przyjęcie [redacted] oraz zastosowanie [redacted], natomiast w perspektywie wspólnej: [redacted] oraz przyjęcie [redacted]. Z kolei największy wpływ na spadek wartości ICUR w obu perspektywach ma przyjęcie [redacted].

Podstawowym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest oparcie analizy ekonomicznej na wynikach badania THIN, w którym porównywano skuteczność Nutramigen LGG z Bepilonem pepti DHA. Wnioskodawca nie przedstawił przy tym żadnych dowodów na równorzędność produktów Nutramigen LGG i Nutramigen LGG Complete w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa (patrz rozdz. 3.1.2.3, rozdz. 4). Otrzymane wyniki odnoszą się zatem do kosztowej efektywności refundowanych produktów Nutramigen LGG, a nie ocenianej interwencji.

Na podstawie wyników badania THIN wnioskodawca założył refundację produktów Nutramigen LGG w nowej grupie limitowej, co w opinii analityków Agencji wydaje się podejściem niezasadnym (patrz rozdz. 3.1.2.3). Założenie o refundacji w nowej grupie limitowej bezpośrednio wpływa na wysokość kosztu terapii z wykorzystaniem produktów Nutramigen LGG Complete po stronie płatnika publicznego. W związku z powyższym zdecydowano się na uwzględnienie wariantu w którym [redacted].

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji stosowanie produktów Nutramigen LGG Complete jest [redacted] od produktów Bepilon pepti DHA w perspektywie płatnika publicznego, przy założeniu [redacted] – ICUR wynosi [redacted] zł/QALY. W perspektywie wspólnej ICUR [redacted] w porównaniu z wynikiem analizy podstawowej wnioskodawcy i wynosi [redacted] zł/QALY.

Ze względu na wskazane w rozdz. 4 ograniczenia analizy klinicznej i oparcie modelu ekonomicznego na [redacted] zdecydowano o oszacowaniu również kosztu 30-dniowej terapii produktami Nutramigen LGG Complete (dla porównania: [redacted]) oraz śsspż dostępnymi w grupie limitowej 217.8. Wykorzystano w tym celu dane wnioskodawcy dotyczące cen wnioskowanej technologii oraz PDD dla wybranej technologii i wybranych komparatorów, a także PDD dla śsspż Bepilon Pepti Syneo na podstawie AWA Bepilon Pepti Syneo (nr OT.4330.9.2018) oraz aktualne obwieszczenie MZ ws. wykazu refundowanych produktów leczniczych, śsspż i wyrobów medycznych. Z perspektywy NFZ 30-dniowy koszt stosowania ocenianych technologii, przy założeniu [redacted]. W perspektywie wspólnej [redacted].

Natomiast w perspektywie pacjenta [redacted].

Wyniki powyższych oszacowań pokazują, że refundacja produktów Nutramigen LGG Complete [redacted].

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 prog⁸, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] w perspektywie płatnika publicznego oraz [redacted] w perspektywie wspólnej. Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

⁸ 147 024 zł/QALY

W związku z faktem, iż wnioskowaną technologię stanowi środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, nie zaś technologia lekowa, w opinii analityków Agencji okoliczności art. 13 ustawy o refundacji nie mają zastosowania.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych o ok. [redacted] w I roku refundacji i o ok. [redacted] w II roku refundacji śsspż Nutramigen LGG Complete. [redacted].

W przypadku [redacted]

Wnioskodawca oszacowania przeprowadził w oparciu o liczbę PDD, ze względu na niepewności związane z dawkowaniem preparatów w populacji badanej, brak badań klinicznych pozwalających na określenie średniej dawki produktów Nutramigen LGG Complete jak i okresu trwania leczenia oraz niejednorodność populacji we wnioskowanym wskazaniu – analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego podejścia.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca [redacted]. Zakres zmienności kosztów inkrementalnych z perspektywy płatnika publicznego wyniósł [redacted] w I roku refundacji oraz [redacted] w II roku refundacji. [redacted]

W ramach obliczeń własnych uwzględniono scenariusz, [redacted] w perspektywie płatnika publicznego będzie wiązać się z [redacted] inkrementalnymi wynoszącymi [redacted] w I. i II. roku refundacji. W perspektywie wspólnej wyznaczone koszty inkrementalne wynoszą [redacted] w I. roku refundacji oraz [redacted] w II. roku refundacji, co odpowiada [redacted] w I. i II. roku refundacji względem wariantu podstawowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono.

Uwagi dodatkowe

W analizach wnioskodawcy jako komparator uznano wyłącznie preparaty Bebilon pepti 1 DHA i Bebilon pepti 2 DHA (przedstawione łącznie jako Bebilon pepti DHA), tymczasem jako komparatory powinny być potraktowane również preparaty Nutramigen 1 LGG, Nutramigen 2 LGG oraz Nutramigen 3 LGG, które wg wnioskodawcy zostaną całkowicie zastąpione przez preparaty Nutramigen 1 LGG Complete, Nutramigen 2 LGG Complete oraz Nutramigen 3 LGG Complete.

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 36. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. Uwaga do całości analiz:</p> <p>1. Postępowanie refundacyjne dotyczy trzech odrębnych wniosków refundacyjnych dla trzech różnych preparatów stosowanych w różnych grupach wiekowych. W związku z tym w analizie klinicznej (AKL) przy ocenie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji należy wyodrębnić dane dotyczące Nutramigen 1 LGG Complete, Nutramigen 2 LGG Complete i Nutramigen 3 LGG Complete. Podobne postępowanie należy przyjąć przy szacowaniu kosztów w analizie ekonomicznej (AE) (w tym odrębne wartości ICUR) i w analizie wpływu na budżet (BIA).</p>	TAK	<p>Według wnioskodawcy: (...) złożenie 3 odrębnych wniosków wynika z chęci objęcia refundacją 3, stosowanych kolejno po sobie, w zależności od zmiany wieku dziecka opakowań Produktu i jest wymogiem formalnym. Natomiast wnioskowane wskazanie kliniczne jest w przypadku wszystkich Produktów identyczne (...) Poszczególne preparaty powinny być stosowane przez chorych w kolejno następujących po sobie okresach wiekowych. Nie świadczy to jednak o odrębnym wskazaniu preparatów, wszystkie trzy Produkty zawierają hydrolizat kazeiny o wysokim stopniu hydrolizy oraz żywe kultury <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (0,02%). Produkty te stosowane są przez chorych sekwencyjnie, tj. w przypadku rozpoczęcia terapii Produktem Nutramigen 1 LGG Complete, po osiągnięciu określonego wieku chory zmienia terapię na kolejne Produkty (Nutramigen 2 LGG Complete, Nutramigen 3 LGG Complete), niemniej jednak w każdym z Produktów zachowano wszelkie parametry składu wpływające na efektywność kliniczną (tj. hydrolizat kazeiny i zawartość LGG), różnią się one jedynie w zakresie gęstości energetycznej, zawartości witamin i minerałów, które to składniki zostały w poszczególnych Produktach dostosowane do wieku dzieci, zgodnie z niżej powołanymi rozporządzeniami europejskimi. Jest to jednak wyłącznie inny etap żywienia dzieci, a nie wersja Produktu.</p> <p>Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę uznano za wystarczające.</p>
<p>2. Analizy obejmują tylko jedno z wnioskowanych wskazań, tj. alergię na białka mleka krowiego. Pacjenci z pozostałymi wskazaniami nie zostali uwzględnieni w AKL przy ocenie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, ani w AE i w BIA przy szacowaniu kosztów. Uzasadnienie pominięcia pozostałych wskazań przedstawione przez wnioskodawcę nie jest wystarczające.</p>	TAK	<p>Według wnioskodawcy: Kryteria włączenia badań w analizie klinicznej obejmowały pełną populację wskazaną we wniosku refundacyjnym. W przeprowadzonym przeglądzie nie odnaleziono jednak badań w populacji innej niż alergia na BMK (alergia zdiagnozowana, objawy alergii lub podejrzenie alergii ze względu na występujące objawy), tj. nietolerancja laktozy i sacharozy oraz nadwrażliwość na białko sojowe.</p> <p>Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę uznano za wystarczające.</p>
<p>3. W analizach jako komparator uznano wyłącznie preparaty Bebilon pepti 1 DHA i Bebilon pepti 2 DHA (przedstawione łącznie jako Bebilon pepti DHA), tymczasem jako komparatory powinny być potraktowane również preparaty Nutramigen 1 LGG, Nutramigen 2 LGG oraz Nutramigen 3 LGG, które wg wnioskodawcy zostaną całkowicie zastąpione przez preparaty Nutramigen 1 LGG Complete, Nutramigen 2 LGG Complete oraz Nutramigen 3 LGG Complete.</p> <p>W związku z powyższym analizy nie spełniają następujących wymagań:</p> <p>§ 4 ust. 1 pkt 2-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p>	NIE	<p>Według wnioskodawcy: [redacted]</p> <p>Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę jest niewystarczające. Należy zwrócić uwagę, że w analizach wnioskodawcy założono, że preparat Nutramigen LGG Complete w nowej formule przejmie [redacted], zatem uwzględnienie Bebilonu pepti DHA jako jedyne komparatora wydaje się nie być zasadne. W analizach jako komparator powinien być uwzględniony produkt Nutramigen LGG.</p>

<p>II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:</p> <p>4. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).</p>	<p>a) W danych bibliograficznych AKL przywołano analizę problemu decyzyjnego (APD), jednakże do wniosku refundacyjnego APD nie zostało załączone.</p>	TAK	Analiza problemu decyzyjnego została załączona do wniosku.
	<p>b) Analizy załączone do wniosku uwzględniają finansowanie wnioskowanej technologii</p> <p>[Redacted]</p>	?	<p>Według wnioskodawcy:</p> <p>[Redacted]</p>
<p>III. W ramach AKL:</p> <p>5. AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia):</p> <p>a) Brak wystarczającego uzasadnienia, dlaczego mimo iż w pozostałych analizach założono, że „preparat Nutramigen LGG Complete w nowej formulacji całkowicie zastąpi produkt Nutramigen LGG występujący w starej formule” (BIA s. 24), to w AKL preparaty Nutramigen 1 LGG, Nutramigen 2 LGG i Nutramigen 3 LGG nie były rozpatrywane jako komparatory (w AKL komparatorami są jedynie Bebilon pepti 1 DHA i Bebilon pepti 2 DHA przedstawione łącznie jako Bebilon pepti DHA).</p> <p>b) Brak porównania składu i właściwości nowej formuły preparatów Nutramigen LGG Complete względem aktualnie refundowanej formuły Nutramigen LGG i względem preparatów Bebilon pepti DHA, w tym odniesienia się do modyfikacji w zakresie gęstości energetycznej zmieniającej PDD.</p>		NIE	Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę nie jest wystarczające.
<p>6. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (§ 4 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia) i nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>a) Głównym badaniem włączonym do przeglądu jest niepublikowane badanie THIN, które wg AKL wnioskodawcy porównuje wnioskowaną interwencję, tj. preparaty Nutramigen LGG Complete z preparatami Bebilon pepti DHA (AKL, Tab. 2, s. 33). Tymczasem z publikacji do tego badania, która ukazała się 17 września 2019 r. (Guest 2019, https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/cer-2019-0088) wynika, że w badaniu tym oceniano skuteczność wcześniejszej formuły Nutramigenu niż wnioskowana, tj. obecnie refundowanego Nutramigenu LGG (a nie Nutramigenu LGG Complete). Ponadto Nutramigen LGG porównywany był z preparatem Aptamil pepti, który prawdopodobnie nie jest odpowiednikiem komparatora przyjętego w analizach wnioskodawcy, tj. Bebilonu pepti DHA, ale jego wcześniejszej formuły, tj. Bebilonu pepti.</p>		NIE	<p>Wg wnioskodawcy: zarówno Nutramigen LGG, jak i Nutramigen LGG Complete zawierają w swoim składzie te same kluczowe czynniki wpływające na ich skuteczność, tj. hydrolizat kazeiny oraz probiotyk LGG.</p> <p>[Redacted]</p> <p>W badaniu Guest porównano hydrolizat kazeiny z dodatkiem LGG z hydrolizatem serwatki, dostępnym na rynku brytyjskim pod nazwą Aptamil pepti. Analiza składu tego produktu (załączone etykiety) pozwala wnioskować, że odpowiednikiem dla produktu Aptamil pepti jest na rynku polskim Bebilon pepti DHA – obydwie produkty są hydrolizatami serwatki i zawierają DHA w takiej samej ilości (zgodnie z poniższymi fragmentami z etykiet).</p> <p>Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę jest niewystarczające odnośnie braku badań dotyczących wnioskowanej interwencji. Badanie THIN dotyczy poprzedniej formuły Nutramigen LGG, a w analizach wnioskodawcy nie przedstawiono dowodów potwierdzających równorzędność obu formu.</p>

<p>b) W analizach wnioskodawcy nie porównano składu preparatów Nutramigen 1 LGG Complete, Nutramigen 2 LGG Complete i Nutramigen 3 LGG Complete z wcześniejszą formułą, tj. preparatami Nutramigen 1 LGG, Nutramigen 2 LGG i Nutramigen 3 LGG oraz z wybranym komparatorem, tj. preparatem Babilon pepti 1 DHA i Babilon pepti 2 DHA, a także nie przeanalizowano wpływu różnic w składzie na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania.</p>		<p>W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono szczegółowego porównania składu preparatów Nutramigen LGG Complete z wcześniejszą formułą, tj. preparatami Nutramigen LGG, oraz z wybranym komparatorem, tj. preparatami Babilon pepti DHA i Babilon pepti 2 DHA, a także nie przeanalizowano wpływu różnic w składzie na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania. Przedstawione informacje są zbyt ogólne.</p>
<p>IV. W ramach AE i BIA:</p> <p>7. AE nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>a) Wykazanie wyższej skuteczności Nutramigen LGG Complete względem Babilon pepti DHA w retrospektywnym kohortowym badaniu THIN budzi wątpliwości ze względu na określanie sukcesu leczenia (główny punkt końcowy badania) w oparciu o „(1) zaprzestanie stosowania preparatu oraz brak objawów alergii lub brak alergii na BMK lub (2) brak kolejnych recept na preparat przez co najmniej 3 miesiące oraz brak dowodów na terapię ukierunkowaną na alergię na BMK”, które to dane odczytano z dokumentacji medycznej pacjentów (s. 39 AKL). Dodatkowo, zastrzeżenia wobec miarodajności tego punktu końcowego budzi fakt, że odsetek pacjentów, u których uznano, że leczenie zakończono sukcesem określony był dla 24-miesięcznego okresu obserwacji (AKL, Tab. 7, s. 62), a średni czas stosowania preparatu wyniósł 8,3 miesiąca (AKL, Tab. 10, s. 65). W związku z powyższym przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów CUA nie jest w pełni uzasadnione. Dodatkowo należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów (CMA), pod warunkiem, że badanie THIN rzeczywiście dotyczy ocenianej interwencji, a nie jej poprzedniej formuły (patrz pkt 6a). Jeśli jednak badanie nie dotyczy ocenianej interwencji i brak jest innych dowodów na równorzędność efektów zdrowotnych preparatów Nutramigen LGG Complete i Babilon pepti DHA, analizę główną powinna stanowić analiza kosztów konsekwencji (CCA).</p>	<p>NIE</p>	<p>Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę nie jest wystarczające.</p>
<p>b) W AE należy uwzględnić jako komparatory preparaty Nutramigen LGG i przeprowadzić względem nich analizę kosztów konsekwencji (CCA), w przypadku braku dowodów naukowych porównujących efekty zdrowotne Nutramigenu LGG i Nutramigen LGG Complete lub analizę minimalizacji kosztów (CMA) w przypadku dowodów naukowych potwierdzających, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne.</p>	<p>NIE</p>	<p>Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę nie jest wystarczające.</p>
<p>8. Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Należy przedstawić zestawienie całkowitego kosztu terapii jednego pacjenta, z wyszczególnieniem kosztu leków i pozostałych kosztów terapii.</p>	<p>NIE</p>	<p>Nie przedstawiono zestawienia.</p>
<p>9. W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji analiza ekonomiczna nie zawiera:</p> <p>a) oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5 ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia);</p> <p>b) oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u</p>	<p>TAK</p>	<p>Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę uznano za wystarczające. W związku z faktem, iż wnioskowaną technologię stanowi środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, nie zaś technologia lekowa, w opinii analityków Agencji okoliczności art. 13 ustawy o refundacji nie mają zastosowania.</p>

<p>pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia);</p> <p>c) kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w § 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono RCT dowodzących wyższości analizowanej interwencji nad refundowanymi komparatorami. (...)</p>			
<p>10. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). W analizie wrażliwości nie testowano:</p>	<p>odpłatność świadczeniobiorcy</p>	<p>?</p>	<p>Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę dotyczące braku wariantu analizy wrażliwości jest związane z aktualną praktyką refundacyjną śsspż.</p>
	<p>kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej (217.8).</p>	<p>NIE</p>	<p>Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę dotyczące braku wariantu analizy wrażliwości z kwalifikacją do wspólnej grupy limitowej jest niewystarczające (patrz komentarz do pkt 12b).</p>
<p>11. W BIA oszacowania, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 4 i 5 Rozporządzenia, zostały przeprowadzone w 2-letnim horyzoncie czasowym, co biorąc pod uwagę wskazany we wniosku refundacyjnym 3-letni czas obowiązywania decyzji refundacyjnej, może być niewystarczającym okresem czasu do ustalenia równowagi na rynku. W związku z tym niespełniony jest § 6 ust. 2 Rozporządzenia.</p>	<p>TAK</p>	<p>Według wnioskodawcy:</p> <p>Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę uznano za wystarczające.</p>	
<p>12. AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 oraz BIA 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 (§ 5 ust. 2 pkt 6 oraz § 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia):</p>	<p>a) Niewystarczająco uzasadniono przyjęcie założenia, że „preparat Nutramigen LGG Complete w nowej formulacji całkowicie zastąpi produkt Nutramigen LGG występujący w starej formule” (BIA s. 24). Decyzje refundacyjne dla obecnie refundowanego Nutramigenu LGG obowiązują przez 3 lata. Jedynie w przypadku Nutramigenu 3 LGG wygaśnięcie decyzji o refundacji (decyzja obowiązuje od 1.11.2017 r.) może być zbieżne w czasie z podjęciem przez MZ decyzji w sprawie refundacji Nutramigenu 3 LGG Complete. Decyzje refundacyjne dotyczące Nutramigenu 1 LGG i Nutramigenu 2 LGG obowiązują od 1.07.2019 r., zatem założenie w analizach wnioskodawcy, że preparaty Nutramigenu 1 LGG Complete i Nutramigenu 2 LGG Complete po wejściu na listę refundacyjną całkowicie zastąpią preparaty Nutramigenu 1 LGG i Nutramigenu 2 LGG nie jest wystarczająco uzasadnione.</p>	<p>TAK</p>	<p>Według wnioskodawcy:</p> <p>Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę uznano za wystarczające.</p>
	<p>b) Niewystarczająco uzasadniono kwalifikację wnioskowanej interwencji do nowej grupy limitowej. W momencie składania wniosku refundacyjnego w ramach wspólnej grupy limitowej 217.8, Diety eliminacyjne mlekozastępcze – hydrolizaty białek mleka finansowane były preparaty Nutramigen 1 LGG, Nutramigen 1 LGG oraz Nutramigen 3 LGG, a</p>	<p>NIE</p>	<p>Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę jest niewystarczające. Według opinii Rady Przejrzystości nr 394/2019 z dnia 2 grudnia 2019 roku, w której Rada Przejrzystości uznała za niezasadne utworzenie odrębnej grupy limitowej, ze względu na wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny, dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Nutramigen 1 LGG Complete, Nutramigen 2 LGG Complete, Nutramigen 3 LGG Complete. Według opinii RP brak jest dowodów naukowych wskazujących na istnienie dodatkowego efektu zdrowotnego związanego ze stosowaniem produktów Nutramigen LGG</p>

	<p>także Bebilon pepti 1 DHA i Bebilon pepti 1 DHA (od 1.01.2020 r. w ramach tej grupy limitowej 217.8 finansowane są również Bebilon Pepti 1 Syneo i Bebilon Pepti 2 Syneo). Analizy wnioskodawcy zakładają, że preparaty Nutramigen LGG Complete będą finansowane w ramach odrębnej grupy limitowej. W AKL wnioskodawcy nie wykazano jednak, że zmiana zawartości składników odżywczych w preparatach Nutramigen LGG Complete względem preparatów Nutramigen LGG w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny. Natomiast wykazanie wyższej skuteczności Nutramigen LGG Complete względem Bebilon pepti DHA w retrospektywnym kohortowym badaniu THIN budzi wątpliwości ze względu na określanie sukcesu leczenia (główny punkt końcowy badania) w oparciu o zaprzestanie stosowania preparatu (patrz pkt. 7a) oraz fakt, że badanie prawdopodobnie dotyczy wcześniejszej formuły niż wnioskowany preparat Nutramigen LGG Complete, tj. preparatu Nutramigen LGG (patrz pkt. 6a).</p>		<p>Complete, a tym samym niespełnione są warunki utworzenia odrębnej grupy limitowej, ze względu na wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny, o którym mowa w art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy o refundacji.</p>
--	--	--	---

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Informacje wstępne: nie dotyczy

Analiza problemu decyzyjnego:

- nie przeprowadzono dodatkowego porównania z innymi komparatorami (brak porównania z poprzednią formułą, tj. Nutramigenem LGG)
- nie zachowano zgodności komparatorów w AKL, AE i AWB (w AKL i AE wnioskodawcy nie uwzględniono jako komparatora produktów Nutramigen LGG, które zgodnie z deklaracją wnioskodawcy zostaną zastąpione przez ocenianą technologię, produkty Nutramigen LGG zostały natomiast uwzględnione w AWB wnioskodawcy).

Analiza kliniczna: nie dotyczy

Analiza ekonomiczna:

- nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości
- nie oszacowano niepewności wyników

Analiza wpływu na budżet: nie przedstawiono wyników analizy dla różnych cen wnioskowanego leku.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Baldassarre 2010 Baldassarre M., Laforgia N., Fanelli M. i in., *Lactobacillus GG improves recovery in infants with blood in the stools and presumptive allergic colitis compared with extensively hydrolyzed formula alone*, J Pediatr. 2010 Mar;156(3):397-401
- Canani 2016 Canani R., Sangwan N., Stefka A. i in., *Lactobacillus rhamnosus GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants*, ISME J. 2016 Mar;10(3):742-50
- Canani 2017 Canani R., Di Costanzo M., Bedogni G. i in., *Extensively hydrolyzed casein formula containing Lactobacillus rhamnosus GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial*, J Allergy Clin Immunol. 2017 Jun;139(6):1906-1913.e4
- Murano 2012 Muraro A., Hoekstra M., Meijer Y. i in., *Extensively hydrolysed casein formula supplemented with Lactobacillus rhamnosus GG maintains hypoallergenic status: randomised double-blind, placebo-controlled crossover trial*, BMJ Open. 2012 Mar 5;2(2):e000637
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted] e-poster. EAACI Digital Congress 2020, 6-8 June 2020
- Paparo 2019 Paparo L., Nocerino R., Bruno C. i in., *Randomized controlled trial on the influence of dietary intervention on epigenetic mechanisms in children with cow's milk allergy: the EPICMA study*, Sci Rep. 2019 Feb 26;9(1):2828
- Stróżyk 2020 Strożyk A., Horvath A., Meyer R., Szajewska H. Efficacy and safety of hydrolyzed formulas for cow's milk allergy management: A systematic review of randomized controlled trials [published online ahead of print, 2020 May 23]. Clin Exp Allergy.
- THIN (Guest 2020) Guest J., Fuller G., *Clinical effectiveness of using an extensively hydrolysed casein formula supplemented with Lactobacillus rhamnosus GG compared with an extensively hydrolysed whey formula in managing infants with cow's milk protein allergy*, J. Comp. Eff. Res. (2019) 8(15), 1317–1326
- Vandenplas 2013 Vandenplas Y., Steenhout P., Planoudis Y. i in., *Treating cow's milk protein allergy: a double-blind randomized trial comparing two extensively hydrolysed formulas with probiotics*, Acta Paediatr. 2013 Oct;102(10):990-8

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AAAAI 2014 Sampson H. A., Aceves S., Allan Bock S. i in., *Food allergy: A practice parameter update – 2014*, J Allergy Clin Immunol 2014, 134 (5): 1116-1125
- BHR NHS 2016 Padfield J., Perry S., Krishan R., *Guideline on prescribing infant formula for infants with Cows' Milk Protein Allergy (CMPA)*, BHR CCGs and NELFT, Review date: January 2019
- BSACI 2014 Luyt D., Makwana N., Greem M. R. i in., *BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy*, Clinical Et Experimental Allergy 2014, 44: 642-672
- CNFSP 2012 Dupont C., Chouraqui J., de Boissieu D. i in., *Dietary treatment of cows' milk protein allergy in childhood: a commentary by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics*, British Journal of Nutrition (2012), 107, 325–338
- EAACI 2014 Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K. i in., *Diagnosis and management of food allergy: EAACI Guidelines*, Allergy 2014, 73-116
- ESPGHAN 2012 Rybak A., *Alergia na białko mleka krowiego w praktyce – zalecenia Komitetu Żywienia ESPGHAN*, Standardy Medyczne/Pediatrics 2013, 10: 581-586
- Lancashire NHS 2017 Midlands and Alncashire Comissioning Support Unit, *Prescribing Guidelines for Specialist Infant Formula Feeds*, December 2017: 1-14

UMEMPS/
UAPS/EPA 2014 Vandenplas Y., Abuabat A., Al-Hammadi S. i in., *Middle East Consensus Statement on the Prevention, Diagnosis, and Management of Cow's Milk Protein Allergy*, *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2014, 17 (2): 61-73

Pozostałe publikacje

AWA Bebilon Pepti Syneo 2018 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.(Nr w BIP 85/2018)
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/085/AWA/85_AWA_4330_9_2018_Bebilon_Pepti_Syneo.pdf (data dostępu: 29.05.2020 r.)

Bąk-Romaniszyn 2013 Bąk-Romaniszyn L., Czkwianianc E., Cywińska-Bernas A. i in., *Choroby społeczne i cywilizacyjne – wybrane zagadnienia*, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, 2013

Kaczmarek 2003 Kaczmarek M., Cudowska B., Bandzul K. i in., *Częstość występowania nadwrażliwości pokarmowej u niemowląt w regionie płn.-wsch. Polski*, 2003
https://www.researchgate.net/publication/230823573_Czestosc_wystepowania_nadwrazliwosci_pokarmowej_u_niemowlat_w_regionie_pln-wsch_Polski

Kaczmarek 2009 Kaczmarek M., Korotkiewicz-Kaczmarek E., Kawnik K., *Nadwrażliwość pokarmowa u dzieci i młodzieży*, *Standardy medyczne/Pediatrics*, 2009, 6; 10-17

Kaczmarek 2012 Kaczmarek M., Żur E., Kondej-Muszyńska K., *Therapeutic and nutritional applications of amino acid-based elemental formulas in children with food allergies: a preliminary report*, *Postępy Dermatologii i Alergologii*, 2012, XXIX (2); 86-93

Nutramigen 1 LGG Complete Etykieta produktu Nutramigen LGG 1 Complete

Nutramigen 2 LGG Complete Etykieta produktu Nutramigen LGG 2 Complete

Nutramigen 3 LGG Complete Etykieta produktu Nutramigen LGG 3 Complete

15. Załączniki

- Załącznik 1. Nutramigen LGG Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) do stosowania u niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego. Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.0, [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 2019 r.
- Załącznik 2. Nutramigen LGG Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) do stosowania u niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego. Analiza kliniczna, wersja 1.1, [REDACTED], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 2020 r.
- Załącznik 3. Nutramigen LGG Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) do stosowania u niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego. Analiza ekonomiczna, wersja 1.1, [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 2020 r.
- Załącznik 4. Nutramigen LGG Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) do stosowania u niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.1, [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 2020 r.
- Załącznik 5. Nutramigen LGG Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) do stosowania u niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego. Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.0, [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 2019 r.
- Załącznik 6. Nutramigen LGG Complete (hydrolizat kazeiny wzbogacony LGG) do stosowania u niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego. Aneks, wersja 1.0, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 17.04.2020 r.
- Załącznik 7. Uzupełnienie do raportu HTA dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Nutramigen LGG Complete zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4330.4.2020.ML.2, OT.4330.5.2020.ML.2, OT.4330.6.2020.ML.2.