



## **Rekomendacja nr 37/2020**

**z dnia 29 lipca 2020 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego  
przeznaczenia żywieniowego 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)**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego 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) w istniejącej grupie limitowej „217.8, Diety eliminacyjne mlekozastępcze – hydrolizaty białek mleka” i wydawanie go za odpłatnością 30%, pod warunkiem, że koszt przepisywanej dawki dobowej preparatu Nutramigen 3 LGG Complete nie będzie wyższy niż analogiczny koszt terapii Nutramigen 3 LGG.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii w istniejącej grupie limitowej „217.8, Diety eliminacyjne mlekozastępcze – hydrolizaty białek mleka” i wydawanie go za odpłatnością 30% pod warunkiem, że koszt przepisywanej dawki dobowej preparatu Nutramigen 3 LGG Complete nie będzie wyższy niż analogiczny koszt terapii Nutramigen 3 LGG.

W analizie klinicznej przedstawiono retrospektywne badanie kohortowe THIN (Guest 2019) uwzględniające porównanie interwencji Nutramigen LGG z komparatorem Babilon pepti DHA, w którym udowodniono wyższą skuteczność kliniczną względem komparatora. Ponadto



[REDAKTOWANE]

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. W związku z powyższym [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Podstawą dla analizy ekonomicznej są wyniki badania THIN, w którym porównywano skuteczność produktu Nutramigen LGG z produktem Bebilon pepti DHA. Otrzymane wyniki analizy odnoszą się zatem do kosztowej efektywności refundowanych produktów Nutramigen LGG, a nie ocenianej interwencji, czyli Nutramigen LGG Complete.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Nutramigen LGG Complete (NLC) w miejsce Bebilon pepti DHA (BpD) jest [REDAKTOWANE]. Oszacowany ICUR dla porównania NLC vs BpD wyniósł [REDAKTOWANE]. Wartości te znajdują się [REDAKTOWANE] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Rekomendacje i wytyczne kliniczne zalecają we wnioskowanym wskazaniu, stosowanie preparatów mlekozastępczych o wysokim stopniu hydrolizy. Choć nie odnoszą się do ocenianego produktu (Nutramigen LGG Complete), to wśród rekomendowanych produktów wymieniana jest poprzednia formuła (Nutramigen LGG).

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności 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,

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).

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności 30%, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

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

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 alergenów oraz niespecyficznych czynników, jak na przykład narażenie na dym tytoniowy, zanieczyszczenie powietrza czy infekcje.

Reakcję 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.

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. 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 objawów klinicznych 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 lub wykazać obecność w surowicy antygenowo swoistych (sIgE).

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

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

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. Wyróżnia się 3 rodzaje preparatów, w zależności od stopnia hydrolizy białka oraz zawartości wolnych aminokwasów:

- hydrolizaty o nieznacznym stopniu hydrolizy białka (mieszanki hypoantygenu),
- 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 oligoantygenu 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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

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. Zdrow. poz. 11), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są następujące diety eliminacyjne mlekozastępcze w postaci hydrolizatów białek mleka:

- Bebilon Pepti 1 DHA, Bebilon Pepti 2 DHA, Bebilon Pepti 1 Syneo, Bebilon Pepti 2 Syneo we wskazaniu: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergii 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 alergii związane z nadwrażliwością na białka mleka krowiego, alergia na białko sojowe z nadwrażliwością na białka mleka krowiego.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Nutramigen 3 LGG Complete jest dietetycznym środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego i należy do preparatów mlekozastępczych, w których frakcją białkową stanowi hydrolizat kazeiny o wysokim stopniu hydrolizy.

Nutramigen 3 LGG Complete zawiera: 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 otrzymywany z mikroalg *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.

Nutramigen 3 LGG Complete został zarejestrowany we wskazaniu do stosowania w ramach postępowania dietetycznego u dzieci powyżej 1. roku życia: 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.: objawy skórne (AZS, wyprysk, wysypka, pokrzywka), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunki, kolka), objawy ze strony układu oddechowego (nieżyt nosa, astma).

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

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

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

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

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

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

Nie odnaleziono badań eksperymentalnych porównujących interwencję badaną z wybranym komparatorem.

Celem przedstawienia skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans.

### *Skuteczność*

#### Badanie THIN (Guest 2019)

W retrospektywnych badaniu kohortowym THIN (Guest 2019) dla porównania interwencji Nutramigen LGG z komparatorem Babilon pepti DHA zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, którzy pozostali przy stosowaniu preparatu, który przyjmowano jako pierwszy (OR 1,42 [95%CI: 1,07; 1,90]), a także pacjentów, u których leczenie zostało zakończone sukcesem (OR 1,97 [95%CI: 1,48; 2,62]). W badaniu 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.

W czasie trwającego 24 miesiące okresu obserwacji w zakresie objawów alergii w grupie interwencji zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów względem grupy komparatora, u których wystąpiły: wymioty i biegunka (OR 0,49 [95%CI: 0,34; 0,71]), astma (OR 0,42 [95%CI: 0,20; 0,87]) oraz wyprysk (OR 0,28 [95%CI: 0,16; 0,49]). Jednocześnie w grupie interwencji odnotowano wyższy odsetek pacjentów względem grupy komparatora, u których wystąpiła krew w stolcu (OR 1,67 [95%CI: 1,18; 2,36]).

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.

### *Bezpieczeństwo*

#### Badanie THIN (Guest 2019)

W retrospektywnych badaniu kohortowym THIN nie odnotowano działań niepożądanych.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Na stronach internetowych URPL, EMA i FDA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących preparatu Nutramigen 3 LGG Complete.

#### *Ograniczenia*

- Głównym ograniczeniem jest brak badań dotyczących ocenianych interwencji, tj. nowej formuły Nutramigen LGG Complete - w analizach przedstawiono dowody dotyczące preparatu Nutramigen LGG.
- 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.

- Przedstawione dowody naukowe dotyczą tylko jednego z wnioskowanych wskazań, tj. alergii na białka mleka krowiego (BMK).
- Przy próbach porównywania skuteczności różnych hydrolizatów białek mleka należy zwrócić uwagę na wnioski autorów przeglądu systematycznego badań randomizowanych Stróżyk 2020, przywołane przez eksperta klinicznego: *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.*
- W retrospektywnym kortowym badaniu THIN wątpliwości budzi sposób zdefiniowania sukcesu dla głównego punktu końcowego, którym jest wystąpienie jednego ze zdarzeń: „(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” (dane odczytywano 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, zaś średni czas stosowania preparatu wyniósł jedynie 8,3 miesiąca.

- 

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*).

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

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

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

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

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

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł)*



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

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.

Została przeprowadzona analiza użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis*, CUA). Wnioskowaną interwencję porównano z refundowanymi preparatami hipoaergicznymi, zawierającymi hydrolizat białka serwatkowego – Bebilon pepti 1 DHA oraz Bebilon pepti 2 DHA. Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent). W analizie założono 5-letni horyzont czasowy. Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W analizie wykorzystano niejednorodny model Markowa, gdyż wcześniejsza analiza wykazała, że prawdopodobieństwo progresji choroby nie jest stałe w czasie.

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.

W analizie uwzględniono następujące parametry:

- Koszt leczenia [zł]
- Koszt inkrementalny [zł]
- Efekt [QALY]
- Efekt inkrementalny [QALY]
- Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) [zł/QALY]

Mając na względzie powyższe założenia inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) wyniósł odpowiednio:

- Nutramigen LGG Complete (NLC) w miejsce Bebilon pepti DHA (BpD)
  - z perspektywy NFZ: [redacted]
  - z perspektywy wspólnej: [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Nutramigen LGG Complete w miejsce Bebilon pepti DHA jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania NLC vs BpD wyniósł [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]. Oszacowane wartości progowe są [redacted] 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.

W analizie wrażliwości dla porównania NLC z BpD zakres zmienności wyników wyniósł [redacted]

Największy wpływ na wzrost ICUR w perspektywie płatnika publicznego ma [redacted]

natomiast w perspektywie wspólnej: [redacted]

Z kolei [redacted]

największy wpływ na spadek wartości ICUR w obu perspektywach ma [redacted]

#### *Obliczenia własne Agencji*

Weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń lub błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. [redacted]

- Nutramigen LGG Complete (NLC) w miejsce Bebilon pepti DHA (BpD)

Ze względu na ograniczenia analizy klinicznej i oparcie modelu ekonomicznego [redacted] zdecydowano o oszacowaniu również kosztu 30-dniowej terapii produktami Nutramigen LGG Complete (dla porównania: [redacted]) oraz śspz dostępnymi w grupie limitowej 217.8. [redacted]

### Ograniczenia

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

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy nie uwzględniono jako komparatora produktów Nutramigen LGG refundowanych w grupie limitowej 217.8, które zgodnie z deklaracją wnioskodawcy zostaną zastąpione przez ocenianą technologię. Produkty Nutramigen LGG zostały natomiast uwzględnione w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy, co prowadzi do niezgodności analiz w zakresie wyboru komparatorów.

Na podstawie wyników badania THIN wnioskodawca założył [REDAKTOWANE] co wydaje się podejściem niezasadnym. Założenie [REDAKTOWANE] Wnioskodawca nie przedstawił w analizie weryfikacyjnej wariantu, [REDAKTOWANE].

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2019 r. poz. 784 z późn. zm.);**

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

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

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

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

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

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

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

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej (płatnika i pacjenta).

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym. [REDACTED]

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

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.

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 okresie 2017-2019 wskazanie T78.4 wystąpiło u kolejno 8380, 7504 i 6561 pacjentów, co odpowiada 7%, 8% oraz 8% ogólnej populacji, u której zrefundowano co najmniej jeden preparat z grupy limitowej 217.8.

Koszty sumaryczne w analizie wpływu na budżet przedstawiona przez wnioskodawcę w kategorii kosztów inkrementalnych:

- Rok I, perspektywa NFZ: [REDACTED]
- Rok II, perspektywa NFZ: [REDACTED]
- Rok I, perspektywa wspólna: [REDACTED]
- Rok II, perspektywa wspólna: [REDACTED]

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

### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Z uwagi na trudności w określeniu rzeczywistej dawki stosowanej u chorych (tj. chorym przypisywane są różne rozpoznania, co uniemożliwia oszacowanie populacji w oparciu o kody ICD-10), 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. Dodatkowo, według stanowiska eksperta klinicznego brak jest rejestrów oraz danych pozwalających na oszacowanie liczebności we wnioskowanym wskazaniu. 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.

- 

### Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń lub błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Jednak w związku z

W przypadku przyjęcia scenariusza zakładającego 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

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

### Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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



### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono rekomendacje kliniczne wydane przez:

- Lancashire NHS 2017 (Wielka Brytania)
- BHR NHS 2016 (Wielka Brytania)
- AAAAI 2014 (USA)
- BSACI 2014 (Wielka Brytania)
- EAACI 2014 (Europa)
- CNFSP 2012 (Francja)
- UMEMPS/UAPS/EPA 2014 (Bliski Wschód)
- ESPGHAN 2012 (Europa)

Odnalezione wytyczne zalecają preparaty mlekozastępcze o wysokim stopniu hydrolizy (ang. *extensively hydrolysed formula*, EHF). W wytycznych nie odniesiono się do nowej formuły Nutramigen LGG Complete, natomiast poprzednie formuły preparatu pojawiają się wśród rekomendowanych produktów.



### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.02.2020 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4600.1335.2019, PLR.4600.1336.2019, PLR.4600.1337.2019), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa 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 na podstawie 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), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 35/2020 z dnia 29 czerwca 2020 roku w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Nutramigen 1 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).

**PREZES**

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

**Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 37/2020 z dnia 29 czerwca 2020 roku w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego 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)
2. Raport nr: OT.4330.4.2020, OT.4330.5.2020, OT.4330.6.2020. 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