

**Neocate Syneo, żywność
specjalnego przeznaczenia
medycznego, w postępowaniu
dietetycznym u niemowląt i dzieci
w ciężkiej alergii na białka mleka
krowiego oraz złożonej
nietolerancji białek pokarmowych
– analiza ekonomiczna**

Instytut Arcana
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, kwiecień 2021





SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	4
STRESZCZENIE	5
1. ANALIZA EKONOMICZNA.....	7
1.1. METODYKA.....	7
1.1.1. Cel analizy.....	7
1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....	7
1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej.....	8
1.1.4. Perspektywa	8
1.1.5. Horyzont czasowy.....	8
1.1.6. Dyskontowanie	9
1.1.7. Technika analityczna.....	9
1.2. MODEL.....	11
1.2.1. Opis i główne założenia modelu	11
1.2.2. Walidacja modelu	13
1.3. PARAMETRY MODELU	13
1.3.1. Dane kliniczne.....	13
1.3.2. Dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów	14
1.3.2.1. Koszt produktu Neocate Syneo.....	14
1.3.2.2. Koszt komparatora	16
1.3.2.2. Koszty leczenia	18
1.3.2.2.	18
1.3.4. Compliance	18
1.3.5. Użyteczności	19
1.4. USTAWOWA WYSOKOŚĆ PROGU KOSZTU UZYSKANIA DODATKOWEGO ROKU ŻYCIA SKORYGOWANEGO O JAKOŚĆ	22
1.5. ZESTAWIENIE PARAMETRÓW MODELU.....	22
1.6. ZESTAWIENIE KOSZTÓW I KONSEKWENCJI	23
1.7. WYNIKI ANALIZY UŻYTECZNOŚCI KOSZTÓW	24
1.7.1. Analiza podstawowa.....	24
1.7.1.1. Wariant z uwzględnieniem RSS.....	24
1.7.1.1. Wariant bez uwzględnienia RSS.....	25
1.7.2. Analiza wrażliwości.....	26
1.7.2.1. Deterministyczna analiza wrażliwości.....	26
1.7.2.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości	33
1.8. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH	33
1.9. OGRANICZENIA I DYSKUSJA	34
1.9.1. Ograniczenia analizy	34
1.9.2. Dyskusja.....	34
1.10. WNIOSKI KOŃCOWE	35
2. ZAŁĄCZNIKI	38
2.1. WYSZUKIWANIE ANALIZ EKONOMICZNYCH	38
2.2. WYSZUKIWANIE UŻYTECZNOŚCI	42
3. PIŚMIENNICTWO.....	43
4. SPIS TABEL	45
5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW	46

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	NUTRICIA Polska Sp. z o.o.	ul. Bobrowiecka 8 00-728 Warszawa, Polska
WYKONAWCA	Instytut Arcana Sp. z o.o.	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	kwiecień 2021	

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

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

KONFLIKT INTERESÓW

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

INDEKS SKRÓTÓW

AAF	Preparat na bazie aminokwasów / mieszanka elementarna (ang. <i>amino acid based formula</i>)	NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> , Wielka Brytania
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Persp.	perspektywa
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)	PICO	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>)
GOS/FOS	Galaktooligosacharydy / fruktooligosacharydy	PKB	Produkt Krajowy Brutto
GUS	Główny Urząd Statystyczny	PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)	QALYG	Zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life-Years Gained</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)	RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)	RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
m.c.	Masa ciała	SCFA	Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. <i>Short Chain Fatty Acids</i>)
M-16V	Szczep <i>Bifidobacterium breve</i>	scFOS/lcFOS	Krótkołańcuchowe/długołańcuchowe fruktooligosacharydy (ang. <i>short chain/long chain fructooligosaccharides</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia	ww.	Wyżej wymienione/wyżej wymienionych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia		

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności postępowania dietetycznego z udziałem produktu Neocate Syneo – mieszanki elementarnej (AAF) wzbogaconej synbiotykiem (probiotykiem *Bifidobacterium breve M-16V* + prebiotykiem scFOS/lcFOS) – stosowanego u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych.

W analizie dokonano porównania wnioskowanej technologii (produktu Neocate Syneo) z mieszanką elementarną (AAF) bez synbiotyku.

Metodyka i założenia

Ocena opłacalności stosowania produktu Neocate Syneo w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych została wykonana w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA). Analizę opracowano *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej. Przyjęto 52-tygodniowy horyzont czasowy.

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjenta. Rozważono koszty postępowania dietetycznego z udziałem porównywanych technologii (AAF wzbogaconego synbiotykiem tj. produktu Neocate Syneo oraz AAF bez synbiotyku tj. refundowanych aktualnie mieszanek elementarnych przeznaczonych dla niemowląt i dzieci) oraz koszty leczenia [REDACTED]. Jednostką efektywności w analizie były uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALYG), a wynikiem – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR).

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

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [3].

Wyniki analizy

Analiza użyteczności kosztów przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej wykazała, że zastosowanie produktu Neocate Syneo w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci w rozważanym wskazaniu i przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) [REDACTED].

Wyniki przeprowadzonej analizy zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Wyniki analizy użyteczności kosztów

Parametr	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)
Wariant z RSS		
Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów ICUR [PLN/QALYG]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant bez RSS		
Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów ICUR [PLN/QALYG]	824 188	579 256

Wnioski końcowe

Mikroorganizmy jelitowe (w tym *Bifidobacterium breve*) odgrywają zasadniczą rolę w utrzymywaniu homeostazy organizmu, zapewniając utrzymanie jego zdrowia. Niemowlęta i dzieci dotknięte alergią bardzo często wykazują nieprawidłowy profil mikrobioty jelit, a dysbioza jelitowa, czyli jakościowo-ilościowe zaburzenia w składzie mikroflory, stanowi czynnik odgrywający istotną rolę m.in. w rozwoju chorób alergicznych, chorób jelit czy infekcji

Zgodnie z wynikami badań klinicznych zastosowanie produktu Neocate Syneo tj. mieszanki elementarnej wzbogaconej synbiotykiem (*B. breve* + scFOS/lcFOS) poprawia skład mikroflory bakteryjnej zbliżając ją do składu mikrobioty jelitowej dziecka zdrowego a co za tym idzie - wpływa korzystnie na funkcjonowanie układu immunologicznego dziecka [REDACTED], infekcji ucha, konieczności systemowego stosowania leków przeciwnieinfekcyjnych, dermatologicznych oraz z grupy emolientów i innych środków ochronnych na skórę.

Biorąc pod uwagę uzyskane w niniejszej analizie wyniki, przewlekły charakter rozważanych jednostek chorobowych, ewentualne zmiany ich obrazu klinicznego wynikające z dojrzwania narządów i układów (np. „marsz alergiczny”), a ponadto wpływ dodatku synbiotyku w produkcie Neocate Syneo na zmniejszenie częstości występowania różnego typu infekcji, w dłuższym horyzoncie należy mieć na względzie potencjalne oszczędności płatników (NFZ i pacjenta) jak i samego podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ze względu na pozytywny wpływ ocenianej mieszanki elementarnej (tj. Neocate Syneo) na przyspieszenie procesu terapeutycznego i zmniejszenie problemu alergii pokarmowych.

Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do produktu Neocate Syneo będzie odpowiedzią na zapotrzebowanie niemowląt i dzieci z ciężką alergią na białka mleka krowiego i złożoną nietolerancją białek pokarmowych na innowacyjną, skuteczną i bezpieczną mieszankę aminokwasową, która dzięki obecności synbiotyku zapewni im dodatkowe wsparcie w okresie choroby, przyczyniając się do poprawy jakości ich życia.

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności postępowania dietetycznego z udziałem produktu Neocate Syneo – mieszanki elementarnej (AAF) wzbogaconej synbiotykiem (probiotykiem *Bifidobacterium breve M-16V* + prebiotykiem scFOS/lcFOS) – stosowanego u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych.

W ramach analizy przeprowadzono porównanie ocenianej interwencji z mieszanką elementarną bez synbiotyku tj. aktualnie refundowanymi w rozważanym wskazaniu AAF (Neocate LCP, Nutramigen PURAMINO, Neocate Junior i Nutramigen PURAMINO JUNIOR).

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

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania produktu Neocate Syneo w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych wykonano w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*).

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą kliniczną [9]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty zdrowotne (ang. *outcomes*).

Populacja (P)

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią niemowlęta i dzieci z ciężką alergią na białka mleka krowiego oraz złożoną nietolerancją białek pokarmowych (alergią wielopokarmową). Wybór takiej populacji jest zgodny z wnioskowanym wskazaniem dla analizowanej interwencji.

Interwencja (I)

Ocenianą interwencję stanowi produkt Neocate Syneo, stanowiący żywność specjalnego przeznaczenia medycznego na bazie mieszanki elementarnej AAF (ang. *amino-acid-based formula*), wzbogaconą synbiotykiem, tj. probiotykiem *Bifidobacterium breve M-16V* i prebiotykiem scFOS/lcFOS - fruktooligosacharydy. Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [8]. Zgodnie z aktualnym *Wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [3] produkt Neocate Syneo nie jest obecnie refundowany.

Komparator (C)

Mając na uwadze obowiązujące w Polsce regulacje prawne, standardy i wytyczne postępowania terapeutycznego w analizowanym wskazaniu, aktualną praktykę kliniczną (technologie najczęściej stosowane w warunkach polskich, które mogą zostać zastąpione przez ocenianą interwencję), zarejestrowane wskazanie do stosowania preparatów, specyfikę problemu zdrowotnego oraz stan finansowania ze środków publicznych w Polsce, za adekwatny komparator dla mieszanki elementarnej Neocate Syneo (AAF + synbiotyki) uznano dietę

eliminacyjną mlekozastępczą z zastosowaniem mieszanki elementarnej bez synbiotyku – czyli aktualnie refundowane AAF: Neocate LCP, Nutramigen PURAMINO, Neocate Junior i Nutramigen PURAMINO JUNIOR.

Szczegółowy opis procesu wyboru komparatora wraz z jego charakterystyką znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [8].

Efekty Zdrowotne (O)

W niniejszej analizie uwzględnionym efektem zdrowotnym porównywanych interwencji była [REDAKTOWANE]

Przyjętą w analizie miarą efektywności klinicznej są zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALYG; ang. *Quality Adjusted Life-Years Gained*). Wynikiem analizy ekonomicznej jest inkrementalny współczynnik koszty-żyteczność ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALYG) w przypadku zastosowania postępowania dietetycznego z udziałem mieszanki elementarnej wzbogaconej synbiotykiem (Neocate Syneo) zamiast mieszanki elementarnej nie zawierającej synbiotyku.

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

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

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

Niniejsza analiza ekonomiczna została opracowana *de novo* na podstawie wcześniej wykonanej analizy klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [9].

1.1.4. Perspektywa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz, ze względu na współpłacenie, z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy. Przyjęcie powyższych perspektyw analizy jest zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [3], a także z Wytycznymi HTA [1].

1.1.5. Horyzont czasowy

W niniejszej analizie przyjęto 52-tygodniowy horyzont czasowy. Powyższy horyzont jest zgodny z okresem obserwacji uwzględnionego w analizie efektu klinicznego [REDAKTOWANE], włączonym do analizy klinicznej [9]. Skutki rozważanych jednostek chorobowych (ciężka alergia na białka mleka krowiego i złożona

nietolerancja białek pokarmowych) ujawniają się przez całe życie pacjentów, niemniej jednak ekstrapolacja wyników badania klinicznego na dłuższy okres wiązałaby się z dużą niepewnością.

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

1.1.6. Dyskontowanie

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

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [3] oraz z Wytycznymi HTA [1].

1.1.7. Technika analityczna

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

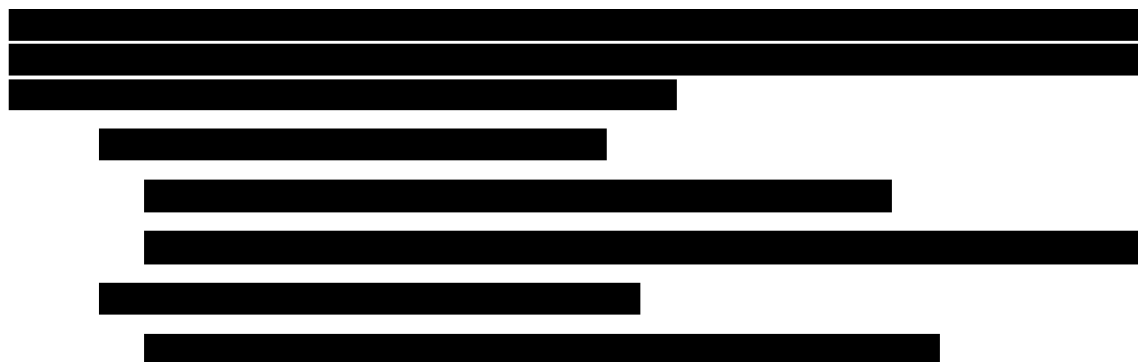
W programowaniu prawidłowej lub nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej istotną rolę odgrywa mikrobiota, czyli drobnoustroje zasiedlające organizm człowieka, głównie przewód pokarmowy. Podawanie synbiotyków ma znaczący wpływ na mikrobiotę i może zostać wykorzystane w leczeniu i zapobieganiu alergii [36].

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w pracy poglądowej *Szajewska 2018* [36] wyniki badań wskazują, że stosowanie niektórych synbiotyków korzystnie wpływa na mikrobiotę przewodu pokarmowego, w szczególności na bakterie z rodzaju *Bifidobacterium*, powodując, że jest bardziej zbliżona do mikrobioty niemowląt karmionych piersią. Efekty takie obserwowano zarówno w przypadku zdrowych niemowląt otrzymujących mleko modyfikowane z synbiotykami, jak i u dzieci z alergią na białka mleka krowiego, u których stosowano hydrolizat o znacznym stopniu hydrolizy białek serwatki lub preparat aminokwasów z synbiotykami (odpowiednio *B. breve* M-16V oraz GOS/FOS lub *B. breve* M-16V oraz oligofruktozę i inulinę) [36].

Do analizy klinicznej [9] stanowiącej podstawę dla niniejszej analizy ekonomicznej włączono trzy randomizowane próby kliniczne (podtyp IIA), porównujące efektywność kliniczną stosowania mieszanki elementarnej (AAF) + synbiotyku (w tym *Bifidobacterium breve* M-16V jako probiotyk) z mieszanką aminokwasową (AAF) bez synbiotyku w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci:

- Badanie PRESTO (██████████ *Chatcatee 2019* (abstrakt) [12], dane ze strony internetowej holenderskiego rejestru badań klinicznych NTR [13]) – AAF + synbiotyku (*B. breve* jako probiotyk oraz oligofruktoza i inulina jako prebiotyk) w populacji dzieci z alergią na białka mleka krowiego;

- badanie *ASSIGN* (*Candy 2018* [32], *Fox 2019* [33], *Wopereis 2019* [38]) – Neocate Syneo – mieszanka aminokwasowa z dodatkiem synbiotyku (*B.breve* oraz mieszanka fruktooligosacharydów) w populacji dzieci z alergią na białka mleka krowiego;
- badanie *NCT00664768* (*Burks 2015* [31], *Harvey 2017* [37]) – mieszanka elementarna Neocate wzbogacona synbiotykiem (*B.breve* oraz mieszanka fruktooligosacharydów) w populacji dzieci z alergią na białka mleka krowiego.



W oparciu o oszacowania przeprowadzone na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego *ASSIGN* istotnie statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji wnioskowanej, tj. Neocate Syneo w porównaniu do AAF bez synbiotyku, raportowano w przypadku:

a) punktów końcowych dotyczących skuteczności zakwalifikowanych do następujących grup:

- odsetek *Bifidobacteria* w kale w 8., 12. i 26. tygodniu leczenia,
- odsetek *Eubacterium rectale/Clostridium coccooides* w kale w 8., 12. i 26. tygodniu,
- różnorodność gatunkowa bakterii w 12. i 26. tygodniu,
- odsetek *Clostridium histolyticum* w kale w 8., 12. i 26. tygodniu,
- inne parametry kału (odsetki próbek kału, w których wykryto kwas walerianowy w 8. i 26. tygodniu, kwas L-mlekowy w 26. tygodniu, zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) – kwas izomasłowy);
- parametry wzrostu: w 8. tygodniu obwód głowy i Z-score obwodu głowy;

b) punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa:

- konieczność systemowego stosowania leków przeciwnieinfekcyjnych, dermatologicznych oraz z grupy emolientów i innych środków ochronnych na skórę;
- infekcje ucha;
- częstotliwość wypróżnień.

Analiza danych zaczerpniętych z randomizowanego badania *Burks 2015* [31] wykazała statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść AAF wzbogaconego o synbiotyki w porównaniu do AAF bez synbiotyku, w ocenie:

a) punktów końcowych dotyczących skuteczności:

- odsetek *Bifidobacteria* z ogółu bakterii w 4. i 16. tygodniu leczenia,
- odsetek *Clostridium histolyticum* z ogółu bakterii w 4. i 16. tygodniu,

- odsetek *Eubacterium rectale/Clostridium coccoides* z ogółu bakterii w 4. i 16. tygodniu,
- pH stolca w 4. i 16. tygodniu,
- zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) w stolcu z ogółu SCFA: kwas octowy w 16. tygodniu i kwas propionowy w 4. i 16. tygodniu.

b) punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa:

- infekcje (w 16. tygodniu);
- konieczność stosowania leków – leki stosowane przy zaburzeniach funkcjonowania układu pokarmowego, antybiotyki systemowe, amoksylicyna (w 16. tygodniu);
- kolor stolca (rozpatrywany w badaniu *Burks 2015* [31] jako parametr oceny bezpieczeństwa).

W celu uwzględnienia wpływu ocenianej opcji terapeutycznej (Neocate Syneo) na jakość życia pacjentów z rozważanej populacji, a także ze względu na wykazane w analizie klinicznej [9] występowanie istotnych statystycznie różnic w zakresie wyników klinicznych dotyczących Neocate Syneo vs AAF bez synbiotyku, opłacalność stosowania żywności specjalnego przeznaczenia medycznego tj. produktu Neocate Syneo została oceniona w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA).

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

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

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

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

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

W niniejszym przypadku nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 Ustawy o refundacji [2], gdyż analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie dowodzące wyższości produktu Neocate wzbogaconego synbiotykiem nad AAF bez synbiotyku.

1.2. Model

1.2.1. Opis i główne założenia modelu

Na potrzeby niniejszej analizy ekonomicznej skonstruowano prosty model w programie *Microsoft Office Excel 2016*.

W modelu określono wyjściowy stan pacjenta: *ciężka alergii na białka mleka krowiego/złożona nietolerancja białek pokarmowych*.

Mikroorganizmy jelitowe odgrywają zasadniczą rolę w utrzymywaniu homeostazy organizmu, zapewniając utrzymanie jego zdrowia. Odpowiadają m.in. za stymulację rozwoju układu immunologicznego, oporność na kolonizację mikroorganizmami patogennymi, funkcje metaboliczne i troficzne [14]. Niezmiernie ważnym okresem rozwoju mikrobioty jelitowej są pierwsze lata życia dziecka. Skład mikroflory jelitowej noworodka donoszonego, urodzonego fizjologicznie i karmionego mlekiem matki, uznaje się za najbardziej pożądaną i prawidłową [14]. Karmienie mlekiem matki jest najbardziej optymalne, gdyż zawiera ono zarówno probiotyki (korzystne dla organizmu bakterie) jak i prebiotyki (substancje stymulujące wzrost fizjologicznych bakterii jelitowych). Jednak w sytuacji braku możliwości karmienia mlekiem matki, przy równoczesnej obecności alergii na białko mleka krowiego/złożonej nietolerancji białek pokarmowych stosuje się dostępne na rynku hipoałergiczne mieszanki mlekozastępcze [16, 17]. Zaobserwowano, że niemowlęta i dzieci dotknięte alergią na białka mleka krowiego bardzo często wykazują nieprawidłowy profil mikrobioty jelit, charakteryzujący się m.in. obniżeniem liczby *Bifidobacterium* i jednoczesną obecnością zwiększonej ilości bakterii z rodzaju *Clostridium* [16, 17]. Zgodnie z licznymi doniesieniami naukowymi, dysbioza jelitowa, czyli jakościowo-ilościowe zaburzenia w składzie mikroflory, stanowi czynnik odgrywający istotną rolę m.in. w rozwoju chorób alergicznych, chorób jelit czy infekcji [14, 15, 16, 17]. Wystąpienie wymienionych wyżej stanów chorobowych wpływa na ogólne samopoczucie niemowląt i dzieci: są zmęczone, rozdrażnione, osłabione, mają problemy ze snem. Biorąc zatem pod uwagę istotny wpływ objawów zakażenia na jakość życia niemowlęcia/małego dziecka, w modelu uwzględniono [REDACTED].

Założenia uwzględnione w modelu ekonomicznym:

- Przyjęto 52-tygodniowy horyzont czasowy, zgodny z okresem obserwacji uwzględnionego w analizie efektu klinicznego [REDACTED] włączonego do analizy klinicznej [9].
- Przyjęto wyjściowy stan pacjenta: *ciężka alergja na białka mleka krowiego/złożona nietolerancja białek pokarmowych*.
- Wpływ ocenianej interwencji (mieszanka elementarna wzbogacona synbiotykiem tj. produkt Neocate Syneo) na stan zdrowia pacjenta w porównaniu z działaniem komparatora (AAF bez synbiotyku) oparto o wyniki randomizowanego badania klinicznego [REDACTED] na korzyść technologii wnioskowanej. W oparciu o wyniki ww. badania RCT wyznaczono prawdopodobieństwo znalezienia się w stanie [REDACTED]. Założono konserwatywnie, że w rozważanym horyzoncie jeden pacjent mógł doświadczyć co najwyżej [REDACTED].
- Przyjęto, że czas trwania [REDACTED] to średnio 8,5 dni [18, 19].
- Z uwagi na fakt, iż obserwowane w badaniu [REDACTED] pacjentów nimi dotkniętych, w niniejszej analizie w ramach kosztów leczenia uwzględniono koszty leczenia szpitalnego.
- Z uwagi na brak danych o śmiertelności w uwzględnionych badaniach włączonych do analizy klinicznej [9] oraz relatywnie krótki horyzont czasowy, w modelu nie uwzględniono stanu zgonu (tj. nie uwzględniono prawdopodobieństwa zgonu).
- Ze względu na znaczący wpływ wystąpienia [REDACTED] na jakość życia chorego dziecka i jego rodziny w niniejszej analizie zastosowano obniżenie wartości użyteczności z powodu wystąpienia ww. zdarzenia.

- Koszty interwencji ocenianej wyznaczono w oparciu o dostarczoną przez Wnioskodawcę cenę produktu Neocate Syneo, wnioskowane warunki objęcia refundacją [10] oraz [REDACTED].
- Koszty komparatora wyznaczono uwzględniając zamieszczone w aktualnym Obwieszczeniu MZ [3] ceny refundowanych mieszanek elementarnych bez synbiotyku (produkty Neocate LCP, Nutramigen PURAMINO, Neocate Junior, Nutramigen PURAMINO JUNIOR), ich aktualne udziały w rynku wyznaczone w ramach analizy wpływu na budżet [10] oraz [REDACTED].
- Czas stosowania interwencji i komparatora przyjęto za równy rocznemu horyzontowi analizy, co jest zgodne z czasem stosowania mieszanek elementarnych (z/bez synbiotyku) [REDACTED].
- Ze względu na przyjęty horyzont czasowy, który nie przekracza roku, nie uwzględniono dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych [1, 3].

1.2.2. Walidacja modelu

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

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

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

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

1.3. Parametry modelu

1.3.1. Dane kliniczne

Nieprawidłowy profil mikrobioty jelitowej występujący u niemowląt i dzieci dotkniętych alergią na białka mleka krowiego czy też złożoną nietolerancją białek pokarmowych powoduje m.in. nieprawidłowe działanie układu immunologicznego. Jednak stosując odpowiednią dietę możliwe jest modulowanie mikroflory jelitowej zbliżające ją do składu mikrobioty jelitowej dziecka zdrowego [16, 17]. [REDACTED]

bez wątpienia wpływa na jakość życia niemowlęcia/dziecka i jego rodziny. W skonstruowanym na potrzeby niniejszej analizy modelu uwzględniono zatem wyniki badania [redacted] [redacted] a uzyskana między porównywanymi ramionami terapeutycznymi różnica była istotna statystycznie. W modelu ekonomicznym wykorzystano zaczerpnięte z badania [redacted]

Tabela 2. Dane kliniczne dla porównania AAF z synbiotykiem (Neocate Syneo) vs AAF bez synbiotyku – analiza podstawowa

Źródło danych	Punkt końcowy	Interwencja	N	Okres obserwacji	n (%)	Wartość p
[redacted]	[redacted]	Neocate Syneo	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		AAF bez synbiotyku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

1.3.2. Dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów

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

- koszt ocenianej interwencji (produkt Neocate Syneo);
- koszt komparatora (refundowane aktualnie AAF bez synbiotyku);
- koszty leczenia [redacted]

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

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oszacowania kosztów przyjęte w modelu.

1.3.2.1. Koszt produktu Neocate Syneo

W poniższej tabeli przedstawiono składowe wyznaczenia kosztu produktu Neocate Syneo. Szczegółowe obliczenia znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym. Ze względu na kategorię wnioskowanej technologii medycznej (środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) kwalifikacji do odpowiedniej odpłatności dokonano w oparciu o koszt miesięcznej terapii. Z uwagi na fakt, iż wnioskowana mieszanka elementarna zawierająca synbiotyki w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny w rozważanej populacji niemowląt i dzieci

[9] produkt Neocate Syneo utworzy nową, odrębną grupę limitową (spełnione są kryteria, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt. 3 Ustawy [2], szczegółowe informacje – patrz analiza wpływu na budżet [10]).

Tabela 3. Wyznaczenie ceny detalicznej i kwoty refundacji produktu Neocate Syneo

Element informacji o produkcie / składowa wyznaczenia kosztu	Opis składowej	
Nazwa, postać i dawka	Neocate Syneo, proszek	
Zawartość opakowania	█	
EAN	██████████	
Liczba DD / opakowanie jednostkowe*	█	
Średnie miesięczne zużycie (w liczbie opakowań)*	█	
Cena zbytu netto/opakowanie	██████████	
Urzędowa cena zbytu/opakowanie (cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług 5%)	██████████	
Cena hurtowa/opakowanie (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%)	██████████	
Czy stanowi podstawę limitu?	tak	
Cena detaliczna/opakowanie (cena hurtowa powiększona o marżę detaliczną)	██████████	
Wysokość limitu finansowania	██████████	
Czy jest stosowany dłużej niż 30 dni?	tak	
Odniesienie do płacy minimalnej (5% minimalnego wynagrodzenia za pracę**)	140,00 PLN	
Poziom odpłatności	█	
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy/opakowanie	██████████	
Wnioskowany instrument dzielenia ryzyka	████████████████████	
Kwota refundacji NFZ/opakowanie	bez uwzględnienia RSS	██████████
	z uwzględnieniem RSS	██████████

*Kalkulacja własna na podstawie średniego dawkowania (patrz Analiza wpływu na budżet [10]).

**Uwzględniono minimalne wynagrodzenie za pracę na 2021 rok [7].

Zgodnie z danymi zawartymi w badaniu ██████████

██████████ Bazując na powyższej wartości oraz kosztach jednostkowych rozważanej interwencji dokonano kalkulacji średniego kosztu dziennego zużycia produktu Neocate Syneo. Szczegółowe obliczenia zamieszczono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do wniosku refundacyjnego.

Tabela 4. Koszty stosowania interwencji ocenianej

Element informacji o produkcie/ składowa wyznaczenia kosztu	Neocate Syneo	
	wariant bez RSS	wariant z RSS
Koszt/opakowanie [PLN]	Perspektywa NFZ	█
	Perspektywa wspólna	█
Ilość proszku w 100 ml gotowego produktu [g]	█	
Zawartość opakowania [ml gotowego produktu]*	██████████	

Element informacji o produkcji/ składowa wyznaczenia kosztu		Neocate Syneo	
		wariant bez RSS	wariant z RSS
Koszt / ml gotowego produktu [PLN]	Perspektywa NFZ	■	■
	Perspektywa wspólna	■	■
Średnie dzienne zużycie interwencji [ml]			■
Koszt produktu / dzienne zużycie [PLN]	Perspektywa NFZ	■	■
	Perspektywa wspólna	■	■

*Wyznaczono w oparciu o dane na temat zawartości opakowania (400 g) i ilości proszku w 100 ml gotowego produktu [20].

1.3.2.2. Koszt komparatora

Rozważanym komparatorem dla produktu Neocate Syneo (AAF + synbiotyki) jest mieszanka aminokwasowa (AAF) bez dodatku synbiotyku, tj. aktualnie refundowane AAF przeznaczone dla niemowląt i dzieci: Neocate LCP, Nutramigen PURAMINO, Neocate Junior (o smaku neutralnym, truskawkowym i waniliowym) oraz Nutramigen PURAMINO JUNIOR.

W celu wyznaczenia średniego kosztu jednostkowego komparatora (tj. kosztu za 1 ml gotowej mieszanki AAF bez synbiotyku) w pierwszej kolejności skalkulowano koszt 1 ml każdego z aktualnie refundowanych produktów rozważanych w ramieniu komparatora. W kolejnym kroku tak wyznaczone koszty jednostkowe poszczególnych produktów przyłożono do ich udziałów w rynku (wyznaczonych dla stanu aktualnego w ramach analizy wpływu na budżet [10]).

Zużycie komparatora w niniejszej analizie wyznaczono w oparciu o dane na temat [REDAKTOWANE]

W tabeli poniżej zaprezentowano uwzględniony w niniejszej analizie koszt stosowania komparatora. Szczegółowe obliczenia zamieszczono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do wniosku refundacyjnego. Źródłem danych kosztowych omawianych produktów było aktualne Obwieszczenie MZ [3].

Tabela 5. Koszty stosowania komparatora

Element informacji o produkcie / składowa wyznaczenia kosztu	Neocate LCP	Nutramigen PURAMINO	Neocate Junior (smak neutralny)	Neocate Junior (smak truskawkowy)	Neocate Junior (smak waniliowy)	Nutramigen PURAMINO JUNIOR
Koszt/opakowanie [PLN]	150,59	139,58	118,12	118,12	118,12	122,13
Perspektywa NFZ						
Perspektywa wspólna	153,79	142,78	127,45	128,33	128,33	125,33
Ilość proszku w 100 ml gotowego produktu [g]	13,5	13,5	20,9	20,9	20,9	20,4
Zawartość opakowania [ml gotowego produktu]*	2 962,96	2 962,96	1 917,81	1 917,81	1 917,81	1 960,78
Koszt/ml gotowego produktu [PLN]	0,051	0,047	0,062	0,062	0,062	0,062
Perspektywa NFZ						
Perspektywa wspólna	0,052	0,048	0,066	0,067	0,067	0,064
Aktualny udział w rynku refundowanych AAF [%]	30,12%	17,90%	32,41%	1,66%	3,10%	14,80%
Średni ważony koszt/ml gotowej mieszanki [PLN]				0,056		
Perspektywa NFZ						
Perspektywa wspólna				0,058		
Średnie dzienne zużycie komparatora [ml]						
Koszt produktu/dzienne zużycie [PLN]						
Perspektywa NFZ						
Perspektywa wspólna						

*Wyznaczono w oparciu o informację na temat zawartości opakowań (400 g) i ilości proszku w 100 ml gotowego produktu [21, 22, 23, 24].

Koszty leczenia

Zgodnie z danymi z badania [redacted]. W związku z powyższym w niniejszej analizie również przyjęto, że leczenie ww. zdarzeń odbywa się w warunkach szpitalnych. Według informacji zawartych w opisie wyników badania [redacted]

[redacted] rozważono w ramach wybranych na tej podstawie grup JGP przyporządkowanych do sekcji P: Choroby dzieci - leczenie zachowawcze. W oparciu o Katalog grup [25] dokonano wyceny punktowej wybranych grup JGP. Przyjęto przy tym, że 1 pkt = 1 PLN. W tabeli poniżej przedstawiono wartość punktową wybranych grup JGP, ich koszty jednostkowe oraz wyznaczony uśredniony koszt hospitalizacji rozważony w analizie podstawowej.

Tabela 6. Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem [redacted]

Kod i nazwa grupy	Wartość punktowa - hospitalizacja	Cena/1 pkt [PLN]	Koszt jednostkowy JGP - persp. NFZ/wspólna [PLN]	Średni koszt hospitalizacji – persp. NFZ/wspólna [PLN]
P06 Małe infekcje (w tym choroby immunologiczne)	2 433		2 433,00	
P12 Inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe i metaboliczne	1 738	1,00	1 738,00	2 852,00
P22 Infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit	2 781		2 781,00	
P41 Choroby zapalne jelit < 18 r.ż.	4 456		4 456,00	

1.3.4. Compliance

W związku z rozważanym problemem (ciężka alergii na białka mleka krowiego i złożona nietolerancja białek pokarmowych u niemowląt i dzieci) w analizie przyjęto *compliance* na poziomie 100%, tj. założono, iż rodzice dbając o dobro dziecka przestrzegają w pełni zaleceń dotyczących postępowania dietetycznego.

1.3.5. Użyteczności

Na potrzeby niniejszej analizy poszukiwano wartości użyteczności odpowiedniej dla pacjenta pediatrycznego z ciężką alergią na białka mleka krowiego lub złożoną nietolerancją białek pokarmowych. Ponadto z uwagi na rozważane w modelu zdarzenie: ██████████ poszukiwano również użyteczności odnoszącej się do wystąpienia ██████████ u dziecka z ciężką alergią na białka mleka krowiego lub złożoną nietolerancją białek pokarmowych. Przyjęto, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, zaś 0 – zgon [26]. Założono, iż w przypadku odnalezienia wartości użyteczności mniejszych od 0 (odpowiadających stanom zdrowia „gorszym niż śmierć”) w niniejszej analizie przyjmą one wartości równe 0.

Zgodnie z Wytycznymi HTA [1] wyszukiwanie wartości użyteczności przeprowadzono metodą przeglądu systematycznego w bazie Medline (przez Pubmed). Poszukiwano aktualnego przeglądu systematycznego (do 5 lat od momentu publikacji tj. opublikowanego w latach 2016-2021 – zgodnie z Wytycznymi HTA [1]). Strategię wyszukiwania oraz opis procesu wyszukiwania w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 2.2.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty. W procesie selekcji publikacji pełnotekstowych kierowano się następującymi kryteriami wykluczenia: nieadekwatna populacja (tj. populacja osób dorosłych), brak użyteczności (dotyczy również sytuacji, w których badano jakość życia pacjentów, lecz nie podano wartości użyteczności), wartości użyteczności występujące w przeglądzie nie odpowiadają stanom uwzględnionym w przeprowadzanej analizie.

W procesie selekcji próbowano odnaleźć zestaw użyteczności otrzymanych tą samą metodą, jak najlepiej dopasowanych do stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, których wartości wyznaczono najbardziej pożądaną metodą tj. EQ-5D.

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania użyteczności do niniejszej analizy ekonomicznej włączono przegląd systematyczny *Kwon 2018* [27].

Publikacja *Kwon 2018* [27] stanowi pierwszy kompleksowy przegląd systematyczny użyteczności w populacji dzieci. Zawiera metaanalizę danych uzyskanych w wyniku wyszukiwania badań pierwotnych opublikowanych do końca grudnia 2015 roku w najistotniejszych bazach: PubMed, Embase, Web of Science, PsycINFO, Cochrane Library, CINAHL, EconLit, PEDE oraz analizy referencji przeglądów dostępnych przed 2015 rokiem. Obejmuje wartości wyznaczone różnymi metodami w różnych skalach, w tym m.in. EQ-5D, EQ-5D VAS, VAS, SG, TTO, HUI. Do przeglądu i metaanalizy włączono aż 3414 użyteczności pochodzących z 272 badań. Podziału stanów zdrowia dokonano w oparciu o klasyfikację ICD-10. Wyróżniono 101 stanów zdrowia, a wyniki dla poszczególnych stanów przedstawiono w postaci średniej ważonej (dla każdej skali osobno).

Powyższa praca zawiera użyteczności dla stanów zdrowia w populacji pediatrycznej i nie budzi żadnych wątpliwości metodologicznych. Warto dodać, iż liczba badań z pomiarem użyteczności u dzieci jest ograniczona i wyboru wartości użyteczności należy dokonać kierując się dostępnością danych i uwarunkowaniami rozważanego problemu. W związku z powyższym zaniechano dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności. Powyższe podejście jest zgodne z Wytycznymi HTA [1].

W poniższej tabeli przedstawiono znajdujące zastosowanie w niniejszej analizie wartości użyteczności zaczerpnięte z przeglądu *Kwon 2018* [27]. Spośród wszystkich dostępnych wartości otrzymanych różnymi metodami pomiaru wybrano wartości w skali EQ-5D, rekomendowanej przez NICE.

Tabela 7. Użyteczności z przeglądu *Kwon 2018*

Stan zdrowia	Składowe (ICD-10)	Wartość użyteczności	Zakres	
			Minimum	Maksimum
Populacja ogólna i grupa kontrolna (zdrowe dzieci)	-	0,948	0,880	0,960
Alergia	T78 Alergia pokarmowa, T78.4 Alergia wielopokarmowa/ złożona	0,840	-	-
Nieżyt żołądkowo-jelitowy	A08 Nieżyt żołądkowo-jelitowy wywołany przez rotawirusy A09 Biegunka i zapalenie żołądkowo-jelitowe o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu	0,581	-0,208*	0,634
Zakażenie bakteryjne	A49 Zakażenie bakteryjne	0,368	0,340	0,380

*przyjęto wartość 0

Autorzy publikacji *Kwon 2018* [27] nie wyodrębnili wartości dla rozważanego w modelu typu i stopnia ciężkości alergii pokarmowej (ciężka alergia na białka mleka krowiego), w związku z czym w analizie zastosowano podejście konserwatywne i dla stanu wyjściowego przyjęto wartość ogólną oszacowaną dla stanu alergia pokarmowa.

Zgodnie z informacjami zawartymi w opisie wyników badania [redacted] W związku z powyższym w odniesieniu do ww. stanu poszukiwano użyteczności dotyczących [redacted]. Uwzględniono zatem przedstawione w przeglądzie systematycznym *Kwon 2018* [27] wartości użyteczności dotyczących nieżyty żołądkowo-jelitowego (w ramach którego rozważano nieżyt o podłożu rotawirusowym i innym zakaźnym pochodzeniu) oraz zakażenia bakteryjnego. Z uwagi na fakt, iż w ww. przeglądzie nie wyodrębniono stopnia nasilenia tych schorzeń [redacted] przyjęto podejście konserwatywne i dla [redacted] wyznaczono średnią wartość użyteczności ww. stanów (tj. nieżyt żołądkowo-jelitowy i zakażenie bakteryjne) wynoszącą 0,475.

Wyznaczenie wartości użyteczności dla niemowląt i dzieci z ciężką alergią na białka mleka krowiego lub złożoną nietolerancją białek pokarmowych doświadczających [redacted] przeprowadzono w dwóch krokach:

- Krok 1: wyznaczono wartość *disutility* związaną z wystąpieniem [redacted] jako różnicę między użytecznością dla stanu populacja ogólna (0,948) i wyznaczoną uprzednio średnią użytecznością dla stanu [redacted] (0,475). Skalkulowana w ten sposób wartość *disutility* wyniosła 0,474.
- Krok 2: wartość użyteczności dla stanu wyjściowego modelu (0,840) obniżono o wyznaczoną w kroku 1. wartość *disutility* związaną z wystąpieniem [redacted] (0,474) uzyskując wykorzystaną w analizie podstawowej wartość 0,367.

W analizie wrażliwości uwzględniono wartość minimalną i maksymalną użyteczności dla niemowląt i dzieci z ciężką alergią na białka mleka krowiego lub złożoną nietolerancją białek pokarmowych doświadczających [redacted] wyznaczoną analogicznie jak w analizie podstawowej, lecz przy wykorzystaniu minimalnych i maksymalnych wartości z zakresów zaczerpniętych z publikacji *Kwon 2018* [27] (patrz Tabela 7).

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione w niniejszej analizie użyteczności oszacowane w oparciu o wyniki metaanalizy *Kwon 2018* [27]. Szczegółowe obliczenia zamieszczono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do wniosku refundacyjnego.

Tabela 8. Uwzględnione w modelu wartości użyteczności

Stan w modelu	Opis	Wartość użyteczności przyjęta w analizie	Sposób kalkulacji
Ciężka alergia na białka mleka krowiego lub złożona nietolerancja białek pokarmowych	Stan wyjściowy	0,840	Wartość przyjęta zgodnie z publikacją <i>Kwon 2018</i> [27] – stan <i>alergia</i> (patrz Tabela 7).
		0,367	$0,840 - (0,948 - (0,581 + 368) / 2)$ Wartość uwzględniona w analizie podstawowej. Wartość dla stanu <i>alergia</i> zaczerpnięta z przeglądu <i>Kwon 2018</i> [27] obniżona o wartość związaną z wystąpieniem różnego typu infekcji/infestacji.
[redacted] u dziecka z ciężką alergią na białka mleka krowiego lub złożoną nietolerancją białek pokarmowych	Stan uwzględniający wystąpienie zdarzenia – [redacted]	0,062	$0,840 - (0,948 - (0,00 + 0,340) / 2)$ Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości. Wartość dla stanu <i>alergia</i> zaczerpnięta z przeglądu <i>Kwon 2018</i> [27] obniżona o minimalną wartość użyteczności związaną z wystąpieniem różnego typu [redacted]
		0,399	$0,840 - (0,948 - (0,634 + 0,380) / 2)$ Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości. Wartość dla stanu <i>alergia</i> zaczerpnięta z przeglądu <i>Kwon 2018</i> [27] obniżona o maksymalną wartość użyteczności związaną z wystąpieniem różnego typu [redacted]

Biorąc pod uwagę charakter rozważanych [redacted] [redacted] w celu uwzględnienia obniżenia związanej z nimi użyteczności w niniejszej analizie wyznaczono średni czas trwania ww. zdarzenia. W tabeli poniżej zestawiono odnalezione w polskiej literaturze dane na ten temat i zaprezentowano wyznaczony na ich podstawie średni czas trwania [redacted] uwzględniony w analizie podstawowej.

Tabela 9. Średni czas trwania [redacted] przyjęty w analizie

Stan	Czas trwania [dni]		Średnia (kalkulacje własne)	Źródło danych
	Minimum	Maksimum		
[redacted]	4	10	8,5	[18]
[redacted]	5	15		[19]

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

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [2] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W Obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 51 838 PLN [5].

W związku z powyższym, zgodnie z Komunikatem Prezesa AOTMiT z dnia 30 października 2020 r. [6] wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego o jakość) obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 155 514 PLN/QALYG (3 × 51 838 PLN).

1.5. Zestawienie parametrów modelu

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

Tabela 10. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Komentarz
<i>Parametry kosztowe</i>		
Cena zbytu netto produktu Neocate Syneo [PLN]	[REDAKTOWANE]	Dane od Wnioskodawcy.
Koszt dziennego zużycia interwencji [PLN]	[REDAKTOWANE]	Koszt wyznaczony w oparciu o koszt interwencji (patrz rozdział 1.3.2.1) oraz dzienne zużycie (patrz poniżej).
Koszt dziennego zużycia komparatora [PLN]	perspektywa NFZ: [REDAKTOWANE] perspektywa wspólna: [REDAKTOWANE]	Koszt wyznaczony w oparciu o koszty refundowanych AAF bez synbiotyku i ich udziały w rynku (patrz rozdział 1.3.2.2) oraz dzienne zużycie komparatora (patrz poniżej).
Koszt leczenia [PLN]	perspektywa NFZ/wspólna: 2 852,00	Parametr uwzględniający koszt hospitalizacji (szczegóły – patrz rozdział 1.3.2.3).

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Komentarz
<i>Użyteczności stanów zdrowia</i>		
Użyteczność w stanie wyjściowym: Ciężka alergii na białka mleka krowiego lub złożona nietolerancja białek pokarmowych	0,840	
Użyteczność w stanie: [redacted] u dziecka z ciężką alergią na białka mleka krowiego lub złożoną nietolerancją białek pokarmowych	0,367	W oparciu o wyniki przeglądu Kwon 2018 [27]. Szczegółowy opis – rozdział 1.3.5.
<i>Parametry kliniczne</i>		
Prawdopodobieństwo wystąpienia [redacted] – ramię interwencji	[redacted]	[redacted]
Prawdopodobieństwo wystąpienia [redacted] – ramię komparatora	[redacted]	[redacted]
<i>Pozostałe parametry</i>		
Czas stosowania interwencji/komparatora	52 tygodnie	Czas stosowania interwencji/komparatora zgodny z czasem ich stosowania w badaniu [redacted]
Dzienne zużycie interwencji [ml]	[redacted]	[redacted]
Dzienne zużycie komparatora [ml]	[redacted]	[redacted]
Czas trwania [redacted]	8,5 dni	W oparciu o polskie publikacje [18, 19] Uwzględniono wartość średnią.
Stopy dyskontowe	Koszty 0% Efekty 0%	Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [3] oraz z Wytycznymi HTA [1].
Współczynnik <i>compliance</i>	100%	Uzasadnienie przedstawiono w rozdziale 1.3.4.
Horyzont czasowy w modelu	52 tygodnie	Zgodny z okresem obserwacji uwzględnionego w analizie efektu klinicznego ([redacted]) [redacted] Ekstrapolacja wyników badania na dłuższy okres wiązałyby się z koniecznością przyjęcia dodatkowych założeń i dużą niepewnością wyników.
Próg opłacalności kosztowej	155 514 PLN/QALYG	Wartość ustalona urzędowo.

1.6. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższej tabeli zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych mieszanek elementarnych bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci współczynnika ICUR. Konsekwencje zdrowotne dla porównania AAF z dodatkiem synbiotyku (produkt Neocate Syneo) vs AAF bez synbiotyku przedstawiono

w przeliczeniu na jednego pacjenta dla rozważanego w analizie horyzontu czasowego. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu.

Tabela 11. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych

Parametr	Wariant z RSS			Wariant bez RSS		
	Interwencja (Neocate Syneo)	Komparator (AAF bez synbiotyku)	Różnica	Interwencja (Neocate Syneo)	Komparator (AAF bez synbiotyku)	Różnica
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ</i>						
Koszt całkowity [PLN]	██████	12 354,29	██████	██████	12 354,29	██████
Koszt stosowanej mieszanki elementarnej [PLN]	██████	11 777,48	██████	██████	11 777,48	██████
Koszt leczenia [PLN]	██████	576,81	██████	██████	576,81	██████
<i>Kategoria kosztu – perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)</i>						
Koszt całkowity [PLN]	██████	12 900,53	██████	██████	12 900,53	██████
Koszt stosowanej mieszanki elementarnej [PLN]	██████	12 323,72	██████	██████	12 323,72	██████
Koszt leczenia [PLN]	██████	576,81	██████	██████	576,81	██████
<i>Kategoria wyniku zdrowotnego</i>						
Liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY]	██████	██████	██████	██████	██████	██████

1.7. Wyniki analizy użyteczności kosztów

1.7.1. Analiza podstawowa

1.7.1.1. Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Tabela 12. Wyniki analizy użyteczności kosztów – wariant z RSS

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)	
	Interwencja (Neocate Syneo)	Komparator (AAF bez synbiotyku)	Interwencja (Neocate Syneo)	Komparator (AAF bez synbiotyku)
<i>Wariant z RSS</i>				
Koszt leczenia [PLN]	██████	12 354,29	██████	12 900,53
Koszt inkrementalny [PLN]	██████	██████	██████	██████
Efekt [QALY]	██████	██████	██████	██████
Efekt inkrementalny [QALYG]	██████	██████	██████	██████

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)	
	Interwencja (Neocate Syneo)	Komparator (AAF bez synbiotyku)	Interwencja (Neocate Syneo)	Komparator (AAF bez synbiotyku)
Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów ICUR [PLN/QALYG]				
Progowa cena zbytu netto Neocate Syneo [PLN]				

Wyniki analizy użyteczności kosztów przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego/perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) przy uwzględnieniu RSS wykazały, iż **zastosowanie produktu Neocate Syneo** w postępowaniu dietetycznym w rozważanym wskazaniu jest [REDAKTOWANE] w porównaniu z zastosowaniem mieszanek elementarnych bez synbiotyku. Biorąc pod uwagę powyższe należy uznać, iż [REDAKTOWANE] tj. AAF bez synbiotyku.

1.7.1.1. Wariant bez uwzględnienia RSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Tabela 13. Wyniki analizy użyteczności kosztów – wariant bez RSS

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)	
	Interwencja (Neocate Syneo)	Komparator (AAF bez synbiotyku)	Interwencja (Neocate Syneo)	Komparator (AAF bez synbiotyku)
Koszt leczenia [PLN]		12 354,29		12 900,53
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALYG]				
Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów ICUR [PLN/QALYG]		824 188		579 256
Progowa cena zbytu netto Neocate Syneo [PLN]				

Wyniki analizy użyteczności kosztów przeprowadzonej przy braku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka wykazały, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość z udziałem mieszanki elementarnej wzbogaconej synbiotykiem, tj. produktu Neocate Syneo w porównaniu z zastosowaniem mieszanki elementarnej bez synbiotyku wyniósł 824 188 PLN/QALY z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz 579 256 PLN/QALY z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

1.7.2. Analiza wrażliwości

1.7.2.1. Deterministyczna analiza wrażliwości

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

Tabela 14. Założenia przyjęte w analizie wrażliwości

Parametr analizy wrażliwości	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Średnie dzienne zużycie interwencji i komparatora	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Prawdopodobieństwo wystąpienia	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr analizy wrażliwości	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Czas trwania	8,5 dni	4,5 dni	Na podstawie informacji zawartych w publikacjach <i>Korycka 2001</i> [18] i <i>Kuchar 2017</i> [19] przyjęto, że [redacted] trwa średnio 8,5 dni. W ramach analizy wrażliwości rozważono minimalną i maksymalną wartość wyznaczoną jako średnia z wartości minimalnych i średnia z wartości maksymalnych wskazanych w ww. pracach. Należy jednak zaznaczyć, iż biorąc pod uwagę [redacted], jest mało prawdopodobne, by zakończyły się one w ciągu 4,5 dni (wartość minimalna). Jednak w celu przetestowania wpływu tak skrajnej wartości na wynik analizy podstawowej, uwzględniono ją jako jeden ze scenariuszy analizy wrażliwości.
Koszt leczenia [PLN]	Persp. NFZ/wspólna: 2 852,00 PLN	Persp. NFZ/wspólna: 1 738,00 PLN	W ramach analizy wrażliwości rozważono minimalny oraz maksymalny koszt hospitalizacji spośród rozważanych grup JGP. Uwzględnienie takiego podejścia odzwierciedla różnicowaną praktykę kliniczną leczenia [redacted]
Użyteczność w stanie: Ciężka alergia na białka mleka krowiego lub złożona nietolerancja białek pokarmowych	0,840	0,798	Rozważono minimalną i maksymalną wartość parametru (zmiana o +/-5%) względem wartości w analizie podstawowej zaczerpniętej z przeglądu <i>Kwon 2018</i> [44]; uwzględnienie tych wartości pozwala na testowanie danych mających istotny wpływ na wyniki analizy.
Użyteczność w stanie: [redacted] u dziecka z ciężką alergią na białka mleka krowiego lub złożoną nietolerancją białek pokarmowych	0,367	0,062	Uwzględnienie alternatywnych wartości (wynikających z rozważenia zakresów zmienności parametrów użytych do wyznaczenia użyteczności; <i>Kwon 2018</i> [44]) pozwala na testowanie danych mających istotny wpływ na wyniki analizy. Szczegółowe informacje o sposobie kalkulacji zamieszczono w rozdziale 1.3.5.

Tabela 15 oraz Tabela 16 przedstawiają wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla perspektywy, odpowiednio, płatnika publicznego i wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta). W każdej perspektywie rozważono uwzględnienie oraz brak uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla produktu Neocate Syneo. Przedstawiono ponadto wyniki analizy progowej przeprowadzonej dla każdego parametru.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wskazały na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej.

Tabela 15. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego

Wariant analizy	Interwencja (Neocate Syneo)		Komparator (AAF bez sybiotyku)		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALYG]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Neocate Syneo [PLN]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]				
Wariant z RSS								
Analiza podstawowa			12 354,29					
Dzienne zużycie interwencji i komparatora [ml]: wariant minimalny			6 688,95					
Dzienne zużycie interwencji i komparatora [ml]: wariant maksymalny			18 019,62					
Prawdopodobieństwa wystąpienia: wariant minimalny			12 325,45					
Prawdopodobieństwa wystąpienia: wariant maksymalny			12 383,13					
Czas trwania: wariant minimalny			12 354,29					
Czas trwania: wariant maksymalny			12 354,29					
Koszt leczenia: wariant minimalny			12 128,98					
Koszt leczenia: wariant maksymalny			12 678,69					

Wariant analizy	Interwencja (Neocate Syneo)		Komparator (AAF bez sybiotyku)		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALYG]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Neocate Syneo [PLN]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]				
Użyteczność w stanie: Ciężka alergia na białka mleka krowiego lub złożona nietolerancja białek pokarmowych - wariant minimalny	█	█	12 354,29	█	█	█	█	█
Użyteczność w stanie: Ciężka alergia na białka mleka krowiego lub złożona nietolerancja białek pokarmowych - wariant maksymalny	█	█	12 354,29	█	█	█	█	█
Użyteczność w stanie: █ u dziecka z ciężką alergią na białka mleka krowiego lub złożoną nietolerancją białek pokarmowych - wariant minimalny	█	█	12 354,29	█	█	█	█	█
Użyteczność w stanie: █ u dziecka z ciężką alergią na białka mleka krowiego lub złożoną nietolerancją białek pokarmowych - wariant maksymalny	█	█	12 354,29	█	█	█	█	█
Wariant bez RSS								
Analiza podstawowa	█	█	12 354,29	█	█	█	824 188	█
Dzienne zużycie interwencji i komparatora [ml]: wariant minimalny	█	█	6 688,95	█	█	█	-300 657	█
Dzienne zużycie interwencji i komparatora [ml]: wariant maksymalny	█	█	18 019,62	█	█	█	1 949 034	█
Prawdopodobieństwa wystąpienia wariant minimalny	█	█	12 325,45	█	█	█	881 142	█
Prawdopodobieństwa wystąpienia wariant maksymalny	█	█	12 383,13	█	█	█	772 659	█
Czas trwania wariant minimalny	█	█	12 354,29	█	█	█	1 556 800	█
Czas trwania wariant maksymalny	█	█	12 354,29	█	█	█	560 448	█
Koszt leczenia wariant minimalny	█	█	12 128,98	█	█	█	924 939	█

Wariant analizy	Interwencja (Neocate Syneo)		Komparator (AAF bez sybiotyku)		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALYG]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Neocate Syneo [PLN]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]				
Koszt leczenia [REDACTED]: wariant maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	12 678,69	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	679 122	[REDACTED]
Użyteczność w stanie: Ciężka alergii na białka mleka krowiego lub złożona nietolerancja białek pokarmowych - wariant minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	12 354,29	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	904 411	[REDACTED]
Użyteczność w stanie: Ciężka alergii na białka mleka krowiego lub złożona nietolerancja białek pokarmowych - wariant maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	12 354,29	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	757 038	[REDACTED]
Użyteczność w stanie: [REDACTED] u dziecka z ciężką alergią na białka mleka krowiego lub złożoną nietolerancją białek pokarmowych - wariant minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	12 354,29	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	501 611	[REDACTED]
Użyteczność w stanie: [REDACTED] u dziecka z ciężką alergią na białka mleka krowiego lub złożoną nietolerancją białek pokarmowych - wariant maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	12 354,29	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	884 928	[REDACTED]

Tabela 16. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa wspólna (płatnika publicznego i pacjenta)

Wariant analizy	Interwencja (Neocate Syneo)		Komparator (AAF bez sybiotyku)		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALYG]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Neocate Syneo [PLN]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]				
Wariant z RSS								
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]	12 900,53	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dzienne zużycie interwencji i komparatora [ml]: wariant minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	6 972,44	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dzienne zużycie interwencji i komparatora [ml]: wariant maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	18 828,63	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Prawdopodobieństwa wystąpienia [REDACTED]: wariant minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	12 871,69	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant analizy	Interwencja (Neocate Syneo)		Komparator (AAF bez sybiotyku)		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALYG]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Neocate Syneo [PLN]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]				
Prawdopodobieństwa wystąpienia wariant maksymalny			12 929,37					
Czas trwania wariant minimalny			12 900,53					
Czas trwania wariant maksymalny			12 900,53					
Koszt leczenia wariant minimalny			12 675,23					
Koszt leczenia wariant maksymalny			13 224,94					
Użyteczność w stanie: Ciężka alergia na białka mleka krowiego lub złożona nietolerancja białek pokarmowych - wariant minimalny			12 900,53					
Użyteczność w stanie: Ciężka alergia na białka mleka krowiego lub złożona nietolerancja białek pokarmowych - wariant maksymalny			12 900,53					
Użyteczność w stanie: u dziecka z ciężką alergią na białka mleka krowiego lub złożoną nietolerancją białek pokarmowych - wariant minimalny			12 900,53					
Użyteczność w stanie: u dziecka z ciężką alergią na białka mleka krowiego lub złożoną nietolerancją białek pokarmowych - wariant maksymalny			12 900,53					
Wariant bez RSS								
Analiza podstawowa			12 900,53					579 256
Dzienne zużycie interwencji i komparatora [ml]: wariant minimalny			6 972,44					-438 591
Dzienne zużycie interwencji i komparatora [ml]: wariant maksymalny			18 828,63					1 597 103

Wariant analizy	Interwencja (Neocate Syneo)		Komparator (AAF bez sybioty(ku))		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALYG]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Neocate Syneo [PLN]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]				
Prawdopodobieństwa wystąpienia wariant minimalny			12 871,69				623 319	
Prawdopodobieństwa wystąpienia wariant maksymalny			12 929,37				539 390	
Czas trwania wariant minimalny			12 900,53				1 094 151	
Czas trwania wariant maksymalny			12 900,53				393 894	
Koszt leczenia wariant minimalny			12 675,23				680 007	
Koszt leczenia wariant maksymalny			13 224,94				434 190	
Użyteczność w stanie: Ciężka alergii na białka mleka krowiego lub złożona nietolerancja białek pokarmowych - wariant minimalny			12 900,53				635 638	
Użyteczność w stanie: Ciężka alergii na białka mleka krowiego lub złożona nietolerancja białek pokarmowych - wariant maksymalny			12 900,53				532 062	
Użyteczność w stanie: u dziecka z ciężką alergią na białka mleka krowiego lub złożoną nietolerancją białek pokarmowych - wariant minimalny			12 900,53				352 542	
Użyteczność w stanie: u dziecka z ciężką alergią na białka mleka krowiego lub złożoną nietolerancją białek pokarmowych - wariant maksymalny			12 900,53				621 945	

1.7.2.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

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

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [3] wykonanie probabilistycznej analizy wrażliwości nie jest wymagane. Zalecenia Wytycznych HTA [1] odnośnie PSA nie obowiązują w niniejszym przypadku, gdyż dotyczą one jedynie lekových technologii medycznych [1].

1.8. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania mieszanki elementarnej wzbogaconej synbiotykiem (*Bifidobacterium breve M-16 V + scFOS/lcFOS*) tj. produktu Neocate Syneo stanowiącego żywność specjalnego przeznaczenia medycznego.

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

Przeszukano następujące bazy medyczne:

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

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. W procesie selekcji kierowano się następującymi kryteriami: wyszukiwano analizy ekonomiczne dotyczące rozważanej mieszanki elementarnej wzbogaconej synbiotykiem, nie wprowadzono przy tym ograniczeń dotyczących populacji docelowej, technologii opcjonalnej (komparatora), kraju ani języka. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia: niezgodność ocenianej interwencji, nieadekwatny cel pracy.

Strategie wyszukiwania oraz opis procesu selekcji prac w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 2.1.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono prostą analizę kosztów dotyczącą wnioskowanej technologii wykonaną w ramach przeglądu systematycznego *Sorensen 2021* [39]. Charakterystykę zidentyfikowanej analizy przedstawiono w rozdziale 2.1.

1.9. Ograniczenia i dyskusja

1.9.1. Ograniczenia analizy

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

Pewnym ograniczeniem niniejszej analizy ekonomicznej jest uwzględnione [REDAKTOWANE]. Biorąc pod uwagę, iż produkt Neocate Syneo przeznaczony jest dla niemowląt i dzieci, należy się spodziewać, iż z wiekiem ich potrzeby żywieniowe ulegają zmianie. Ma to swoje odzwierciedlenie w normach żywieniowych, zgodnie z którymi w pierwszym roku życia zapotrzebowanie na mleko/mieszanki mlekozastępcze jest najwyższe (w 2.-4. miesiącu życia osiąga 840 ml), po czym spada do poziomu 250-500 ml [28, 29, 30]. W związku z powyższym niepewność wynikająca z wykorzystania w analizie podstawowej średnich objętości porównywanych AAF (z/bez synbiotyku) została przetestowana w analizie wrażliwości [REDAKTOWANE].

[REDAKTOWANE] W ten sposób przetestowano wpływ wartości skrajnych zbieżnych z zakresem wskazanym przez polskie normy żywieniowe [28, 29, 30]. Wyniki uzyskane przy takich założeniach były spójne z uzyskanymi w analizie podstawowej: postępowanie dietetyczne z zastosowaniem produktu Neocate Syneo [REDAKTOWANE].

Należy jednak podkreślić, iż ze względu na specyfikę żywności specjalnego przeznaczenia medycznego i cech różniących tę grupę od klasycznych technologii lekowych, liczba badań (w szczególności cechujących się wysoką jakością i długim czasem obserwacji) jest ograniczona. Zatem wszelkie dostępne doniesienia naukowe traktuje się jako kluczowe zarówno w kontekście oceny efektywności klinicznej, ekonomicznej jak i całego procesu decyzyjnego, którego celem jest umożliwienie dostępu populacji pacjentów do szerszego wachlarza metod terapeutycznych, dzięki objęciu współfinansowaniem ze środków publicznych produktów stanowiących żywność specjalnego przeznaczenia medycznego. W postępowaniu refundacyjnym należy mieć zatem na uwadze różnice między ww. produktami a technologiami lekowymi.

W celu oceny stabilności wyników uzyskanych w analizie podstawowej, przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano wpływ kluczowych parametrów modelu na wyniki wyrażone inkrementalnym współczynnikiem użyteczności kosztów (ICUR). Uzyskane w analizie wrażliwości (przy uwzględnieniu RSS) wyniki pozwalają na wyciągnięcie wniosków spójnych z wnioskami płynącymi z analizy podstawowej.

1.9.2. Dyskusja

W celu oceny opłacalności stosowania produktu Neocate Syneo w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych posłużono się prostym modelem skonstruowanym w programie *Microsoft Office Excel 2016* na podstawie wyników badania klinicznego [REDAKTOWANE] oraz przy uwzględnieniu wytycznych klinicznych i polskich danych kosztowych, w związku z powyższym modelowanie należy uznać za wiarygodne.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych, w wyniku którego zidentyfikowano prostą analizę kosztów wykonaną w ramach przeglądu systematycznego *Sorensen 2021* [39]. W powyższej analizie dokonano porównania rocznych kosztów ponoszonych przez brytyjskiego płatnika

publicznego (NHS) na porównywane mieszanki elementarne (AAF z/bez synbiotyku) oraz hospitalizacje związane z infekcjami u pacjenta pediatrycznego z alergią na białka mleka krowiego. Przeprowadzone obliczenia wykazały, iż zastosowanie AAF z synbiotykiem zamiast AAF bez synbiotyku generuje oszczędności w zakresie hospitalizacji wynikających z wystąpienia infekcji. [REDACTED]

[REDACTED] Z uwagi na fakt, iż w analizie zaprezentowanej w publikacji *Sorensen 2021* [39] nie uwzględniono jakości życia pacjenta, nie ma możliwości porównania jej wyników z uzyskanymi w niniejszej analizie ekonomicznej wynikami dotyczącymi efektów klinicznych oraz inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICUR).

Niniejsza analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie mieszanki elementarnej wzbogaconej synbiotykiem (*Bifidobacterium breve M-16 V* + scFOS/lcFOS) tj. produktu Neocate Syneo pozwala na osiągnięcie lepszego efektu zdrowotnego (wyrażonego liczbą zyskanych lat życia skorygowanych o jakość) w porównaniu z zastosowaniem mieszanki AAF bez synbiotyku.

1.10. Wnioski końcowe

Produkt Neocate Syneo jest mieszanką elementarną wzbogaconą synbiotykiem (*Bifidobacterium breve M-16 V* + scFOS/lcFOS). Bakterie *B. breve* są bardzo ważne dla prawidłowego rozwoju mikroflory bakteryjnej [34], natomiast fruktooligosacharydy (FOS) usprawniają proces kolonizacji bakterii probiotycznych [35]. Mikroorganizmy jelitowe (w tym *B. breve*) odgrywają zasadniczą rolę w utrzymywaniu homeostazy organizmu, zapewniając utrzymanie jego zdrowia. Odpowiadają m.in. za stymulację rozwoju układu immunologicznego, oporność na kolonizację mikroorganizmami patogennymi, funkcje metaboliczne i troficzne [14]. Pierwsze lata życia dziecka są kluczowym okresem rozwoju mikrobioty jelitowej. Zgodnie z obserwacjami niemowlęta i dzieci dotknięte alergią na białka mleka krowiego bardzo często wykazują nieprawidłowy profil mikrobioty jelit, charakteryzujący się m.in. obniżeniem liczby *Bifidobacterium* i jednoczesną obecnością zwiększonej ilości bakterii z rodzaju *Clostridium* [16, 17]. Według licznych doniesień naukowych, dysbioza jelitowa, czyli jakościowo-ilościowe zaburzenia w składzie mikroflory, stanowi czynnik odgrywający istotną rolę m.in. w rozwoju chorób alergicznych, chorób jelit czy infekcji [14, 15, 16, 17].

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej [9] zastosowanie produktu Neocate wzbogaconego synbiotykiem (*B. breve* + scFOS/lcFOS) zamiast tradycyjnej mieszanki elementarnej bez synbiotyku w statystycznie istotny sposób poprawiło skład mikroflory bakteryjnej jelit niemowląt i dzieci: odnotowano wzrost zawartości *Bifidobacteria* przy równoczesnym obniżeniu zawartości *Eubacterium rectale/Clostridium coccoides*. Poprawa składu mikroflory bakteryjnej zbliżająca ją do składu mikrobioty jelitowej dziecka zdrowego wpływa korzystnie na funkcjonowanie układu immunologicznego dziecka. Świadczą o tym wyniki badań włączonych do analizy klinicznej: zastosowanie AAF wzbogaconego synbiotykiem zamiast mieszanki bez synbiotyku wpłynęło na statystycznie mniejszą [REDACTED], infekcji ucha, konieczności systemowego stosowania leków przeciwinfekcyjnych, dermatologicznych oraz z grupy emolientów i innych środków ochronnych na skórę. Wykazano również, że dodanie *B. breve* do mieszanki elementarnej wspiera rozwój dziecka w zakresie parametrów antropometrycznych w granicach rekomendowanych norm. Stosowanie produktu Neocate wzbogaconego synbiotykiem charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa i wysoką tolerancją, mając także na uwadze stan pacjentów kwalifikujących się do postępowania dietetycznego z udziałem mieszanki elementarnej wzbogaconej o synbiotyki. Obecnie dostępne opcje terapeutyczne w postaci mieszanek elementarnych nie zawierających szczepów bakterii *Bifidobacterium breve* wraz z prebiotykiem scFOS/lcFOS nie spełniają w pełni pokładanego w nich oczekiwania znaczącej poprawy zdrowia niemowląt i dzieci objętych takim postępowaniem dietetycznym. Wnioskuje się zatem, iż poprawa efektywności postępowania dietetycznego poprzez poszerzenie dostępu do żywności specjalnego przeznaczenia medycznego o unikalnym składzie,

tj. produktu Neocate Syneo przyczyni się do zmniejszenia problemu alergii pokarmowych oraz będzie rzutować na stan zdrowia pacjentów także w późniejszym życiu.

Mając zatem na uwadze wykazany w analizie klinicznej [9] statystycznie znamienne korzystny wpływ ocenianej interwencji na stan zdrowia niemowląt i dzieci z populacji docelowej, analizę ekonomiczną przeprowadzono przy zastosowaniu techniki użyteczności kosztów.

Wyniki analizy użyteczności kosztów przeprowadzonej zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej (NFZ i pacjenta) z uwzględnieniem proponowanego RSS wykazały, iż [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] w porównaniu z postępowaniem dietetycznym z udziałem AAF bez synbiotyku.

Biorąc pod uwagę wyniki niniejszej analizy przeprowadzonej **z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (warianty z RSS)** należy uznać, że [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Podsumowanie

Żywność specjalnego przeznaczenia medycznego istotnie różni się od produktów leczniczych. Źródła różnic należy upatrywać nie tylko w aspektach prawnych [8], ale przede wszystkim w specyfice porównywanych technologii, która wynika z ich przeznaczenia, co z kolei ma związek z ich składem i wymaganiami klinicznymi, jakie muszą spełniać w celu dopuszczenia do obrotu. W związku z powyższym w odróżnieniu od klasycznych technologii lekowych, dostępność badań klinicznych (w tym długoterminowych badań obserwacyjnych) dotyczących żywności specjalnego przeznaczenia medycznego jest zwykle ograniczona. Jednak w przypadku ocenianej interwencji tj. produktu Neocate Syneo podstawą analizy klinicznej były aż trzy randomizowane próby kliniczne (podtyp IIA), w tym badanie [REDACTED]. W rezultacie niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona w horyzoncie randomizowanego badania zgodnym z okresem obserwacji uwzględnionego w analizie efektu klinicznego ([REDACTED]).

Uzyskane wyniki analizy ekonomicznej wykazały, iż:

- postępowanie dietetyczne z udziałem AAF + synbiotyku, tj. produktu Neocate Syneo wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego liczbą zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALYG) w porównaniu z zastosowaniem mieszanki elementarnej pozbawionej synbiotyku;

[REDACTED] współczynnik ICUR odnoszący się do perspektywy płatnika publicznego/wspólnej [REDACTED]

Biorąc pod uwagę powyższe wyniki, przewlekły charakter rozważanych jednostek chorobowych oraz ewentualne zmiany ich obrazu klinicznego wynikające z dojrzewania narządów i układów (np. „marsz alergiczny”) i wpływ dodatku synbiotyku w produkcie Neocate Syneo [REDACTED]

ze względu na pozytywny wpływ ocenianej mieszanki AAF (tj. Neocate Syneo) na przyspieszenie procesu terapeutycznego oraz zmniejszenia problemu alergii pokarmowych i infekcji u pacjentów pediatrycznych.

Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do żywności specjalnego przeznaczenia medycznego tj. produktu Neocate Syneo będzie odpowiedzią na zapotrzebowanie niemowląt i dzieci z ciężką alergią na białka mleka krowiego oraz alergią wielopokarmową na innowacyjną, skuteczną i bezpieczną mieszankę aminokwasową, która dzięki obecności synbiotyku zapewni im dodatkowe wsparcie w okresie choroby, przyczyniając się do poprawy jakości ich życia.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Wyszukiwanie analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Tabela 17. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 07.04.2021 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Neocate" [Supplementary Concept] OR "Neocate Syneo" OR Neocate	44
2.	"amino acid formula" OR "amino acid formulae" OR "amino acids formula" OR "amino acids formulae" OR aaf OR "amino acid based formula" OR "amino acid based formulae" OR "amino acid-based formula" OR "amino acid-based formulae"	6436
3.	#1 OR #2	6452
4.	"bifidobacterium breve m-16v" OR "bifidobacterium breve" OR B.breve OR "B. breve" OR "Bifidobacterium parvulorum" OR "Bifidobacterium breve"[Mesh]	901
5.	synbiotic OR synbiotics OR "Synbiotics"[Mesh]	1718
6.	prebiotic OR prebiotics OR "Prebiotics"[Mesh]	10139
7.	probiotic OR probiotics OR "Probiotics"[Mesh]	31879
8.	#6 AND #7	3915
9.	#5 OR #8	4,651
10.	#4 OR #9	5456
11.	#3 AND #10	33

Tabela 18. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 07.04.2021 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Neocate Syneo" OR Neocate	24
2.	"amino acid formula" OR "amino acid formulae" OR "amino acids formula" OR "amino acids formulae" OR aaf OR "amino acid based formula" OR "amino acid based formulae" OR "amino acid-based formula" OR "amino acid-based formulae"	175
3.	#1 OR #2	189
4.	"bifidobacterium breve m-16v" OR "bifidobacterium breve" OR b.breve OR "b. breve" OR "bifidobacterium parvulorum" OR MeSH descriptor: [Bifidobacterium breve]	401
5.	synbiotic or synbiotics OR MeSH descriptor: [Synbiotics]	816

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
6.	prebiotic or prebiotics OR MeSH descriptor: [Prebiotics]	1739
7.	probiotic or probiotics OR MeSH descriptor: [Probiotics]	7478
8.	#6 AND #7	794
9.	#5 OR #8	1314
10.	#4 OR #9	1602
11.	#3 AND #10	27

Tabela 19. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Embase* (wyszukiwanie zakończone 07.04.2021 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'neocate syneo' OR neocate OR 'amino acid mixture plus carbohydrates plus lipids plus minerals plus vitamins'/exp	145
2.	'amino acid formula' OR 'amino acid formulae' OR 'amino acids formula' OR 'amino acids formulae' OR aaf OR 'amino acid based formula' OR 'amino acid based formulae' OR 'amino acid-based formula' OR 'amino acid-based formulae'	2993
3.	#1 OR #2	3087
4.	'bifidobacterium breve m-16v' OR 'bifidobacterium breve' OR b.breve OR 'b. breve' OR 'bifidobacterium parvulorum' OR 'bifidobacterium breve'/exp	1845
5.	synbiotic OR synbiotics OR 'synbiotic agent'/exp	2682
6.	prebiotic OR prebiotics OR 'prebiotic agent'/exp	14602
7.	probiotic OR probiotics OR 'probiotic agent'/exp	47922
8.	#6 AND #7	7026
9.	#5 OR #8	8104
10.	#4 OR #9	9627
11.	#3 AND #10	32

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

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

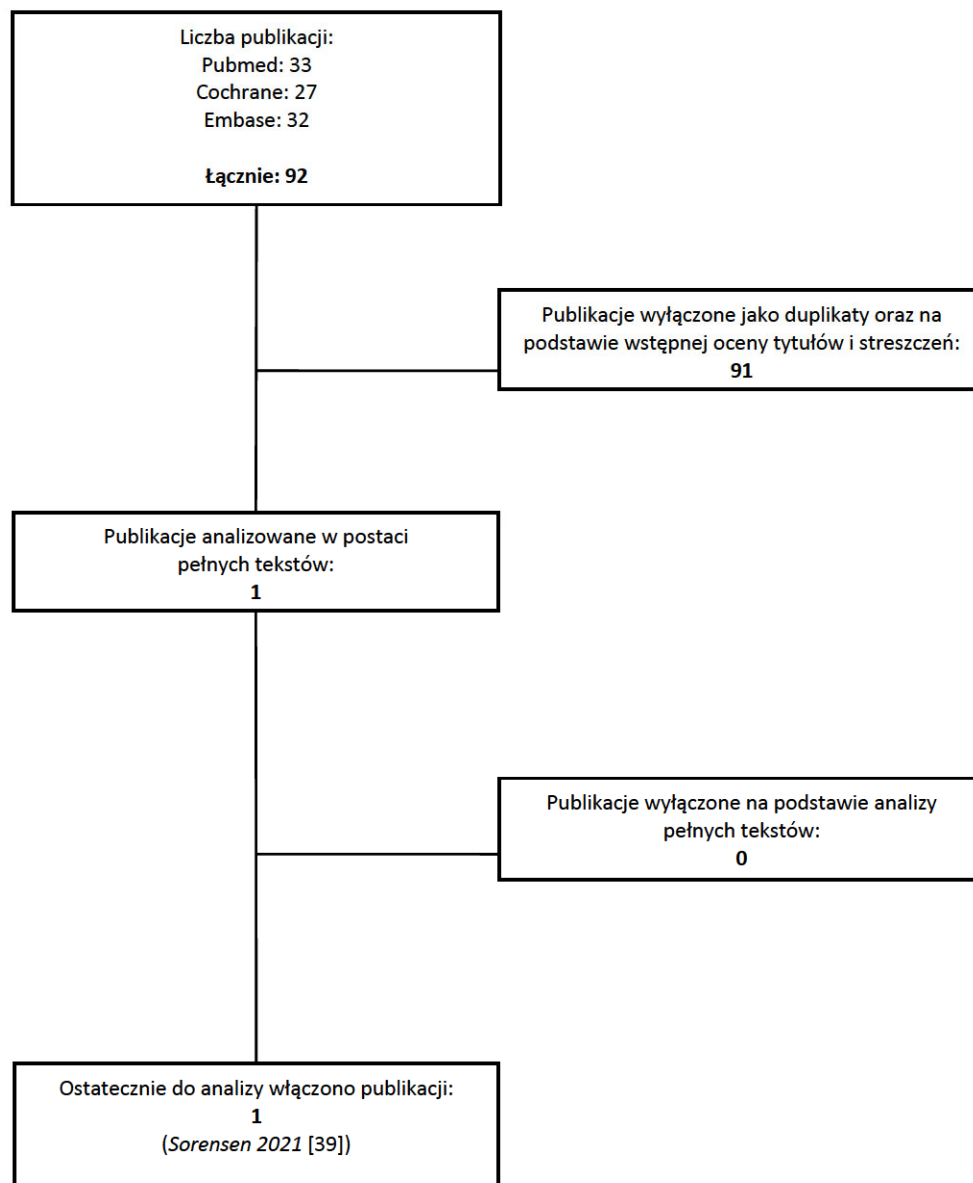


Tabela 20. Charakterystyka analizy ekonomicznej zawartej w przeglądzie systematycznym Sorensen 2021

Sorensen 2021 [39]	
Populacja	Niemowlęta/dzieci z alergią na białko mleka krowiego
Porównywane technologie medyczne	<ul style="list-style-type: none"> • Mieszanka elementarna z synbiotykiem (AAF-Syn) • Mieszanka elementarna bez synbiotyku (AAF)
Rodzaj analizy	Prosta analiza kosztów opierająca się na danych dotyczących hospitalizacji

Sorensen 2021 [39]	
Typ modelu	Nie dotyczy
Perspektywa	Płatnik publiczny w UK (NHS)
Horyzont	Roczny
Dyskontowanie	Brak informacji
Dane kliniczne	Dane na temat hospitalizacji pacjentów z badania PRESTO: AAF + synbiotyki: 8,8% AAF: 20,2% Wyznaczona na podstawie powyższych danych redukcja hospitalizacji: 56%.
Koszty jednostkowe, zużyte zasoby	Uwzględniono następujące koszty: <ul style="list-style-type: none"> koszty AAF z synbiotykiem i AAF bez synbiotyku, średni koszt hospitalizacji pacjenta pediatrycznego z ciężką infekcją w UK. Uwzględniono dwa warianty zużycia porównywanych mieszanek elementarnych: <ul style="list-style-type: none"> w oparciu o czas stosowania i zużycie zaczerpnięte z badania PRESTO; w oparciu o średnie ważone zużycie i czas stosowania z badań PRESTO, ASSIGN i Harvey 2014.
Analiza wrażliwości	Brak informacji. Uwzględniono dwa warianty zużycia porównywanych mieszanek elementarnych.
Wyniki	Zastosowanie mieszanki elementarnej z synbiotykiem zamiast AAF bez synbiotyku wiąże się z oszczędnościami wynoszącymi: <ul style="list-style-type: none"> 164,05 £/pacjent/rok w wariantcie opierającym się na zużyciu porównywanych mieszanek zaczerpniętym z badania PRESTO; 338,77 £/pacjent/rok w wariantcie opierającym się na średnim ważonym zużyciu z badań PRESTO, ASSIGN i Harvey 2014.
Wnioski z analizy	Zastosowanie mieszanki elementarnej z synbiotykiem zamiast AAF bez synbiotyku u niemowląt/dzieci z alergią na białka mleka krowiego wiąże się z redukcją infekcji i związanych z nimi hospitalizacjami a w konsekwencji – oszczędnościami płatnika publicznego w UK (NHS). Powyższe oszczędności mogłyby być większe, gdyby oprócz kosztów hospitalizacji zostały uwzględnione koszty innych zasobów np. porad u specjalisty czy leków.

2.2. Wyszukiwanie użyteczności

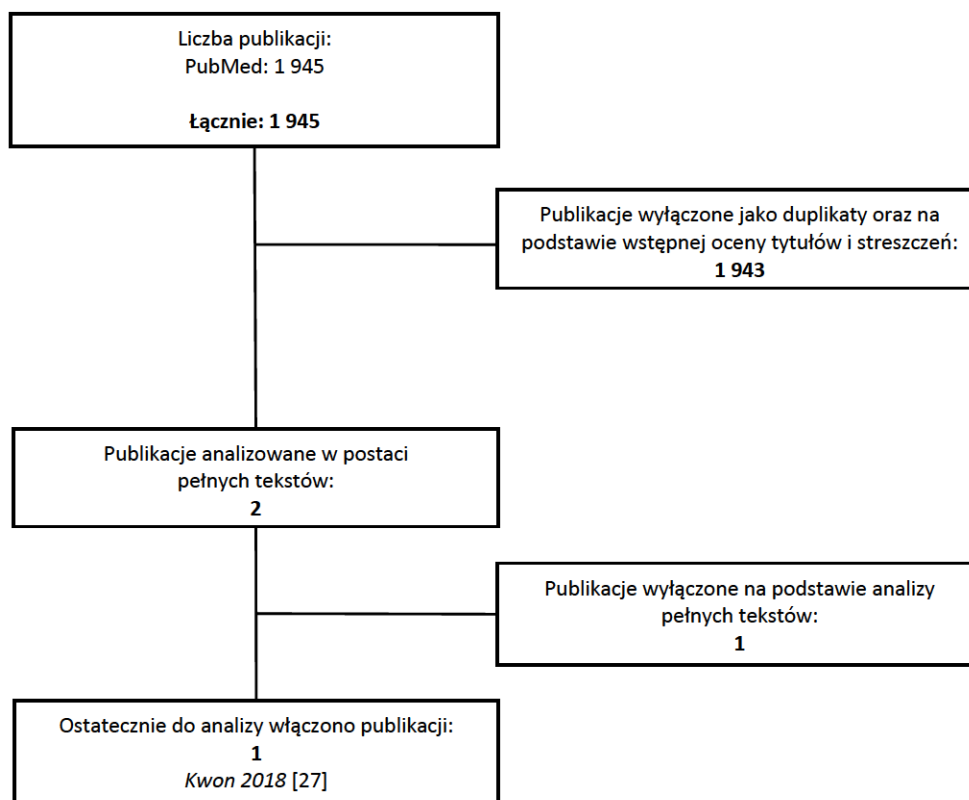
W poniższej tabeli przedstawiono strategię wyszukiwania wartości użyteczności w bazie Medline przez Pubmed.

Tabela 21. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 26.03.2021 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(pediatric health utilities) OR (paediatric health utilities) OR (childhood health utilities)	121 423
2.	(pediatric health utilities) OR (paediatric health utilities) OR (childhood health utilities) Filters: Systematic Review	2 945
3.	(pediatric health utilities) OR (paediatric health utilities) OR (childhood health utilities) Filters: Systematic Review, from 2016 - 2021	1 945

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

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



3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 r.
5. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018, [<http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP20200001009/O/M20201009.pdf>]
6. Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 30 października 2020 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. [<https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologii-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-30-pazdziernika-2020-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/>]
7. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 15 września 2020 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2021 r. [<http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20190001778/O/D20191778.pdf>]
12. Chatchatee P, Nowak-Wegrzyn A, Lange L, Benjaponpitak S, Chong KW, Sangsupawanich P, van Ampting M, Nijhuis MO, Harthoorn L, Langford J, Knol K, Knipping K, Garssen J, Trendelenburg V, Pesek R, Davis C, Muraro A, Erlewyn-Lajeunesse M, Fox AT, Michaelis LJ, Beyer K, Tolerance development in infants with IgE-mediated cow's milk allergy receiving amino acid-based formula including specific synbiotics: a multi-center randomized controlled clinical trial (PRESTO), abstract EAACI-PAAM 2019, <http://webcast.eaaci.cyim.com/mediatheque/media.aspx?mediald=79370&channel=8518>
13. Dane ze strony internetowej holenderskiego rejestru badań klinicznych <https://www.trialregister.nl/trial/3567>
14. Bartnicka A, Gałęcka M, Mazela J. Wpływ czynników prenatalnych i postnatalnych na mikrobiotę jelitową noworodków. *Standardy Medyczne/Pediatrics* 2016;13; 165-172.
15. Bartuzi Z. Rola flory bakteryjnej jelit w rozwoju alergii na pokarmy. *Alergia*, 2016, 2: 5-10.
16. Gałęcka M, Bartnicka A, Szewc M, Mazela J. Kształtowanie się mikrobioty jelitowej u niemowląt warunkiem zachowania zdrowia. *Standardy Medyczne/Pediatrics* 2016; 13; 359-367.
17. Knol J. Synbiotics: Inspiration from human milk and effect on the gut microbiota. FAAM – EUROBAT Digital 2020. 16-17 October. [<https://medialibrary.eaaci.org/mediatheque/media.aspx?mediald=91720&channel=91717>]
18. Korycka M. Epidemiologia zakażeń rotawirusowych u dzieci. *Przegl. Epidemiol.* 2001; 55; 275-9.
19. Kuchar E. Biegunki wywołane przez patogenne szczepy *Escherichia coli*. *Medycyna Praktyczna* 2017 [<https://www.mp.pl/pacjent/choroby-zakazne/choroby/zakazenia-bakteryjne/165133,biegunki-wywolane-przez-patogenne-szczepy-escherichia-coli>]
20. Etykieta produktu Neocate Syneo – materiały udostępnione przez Wnioskodawcę.

21. Etykieta produktu Neocate LCP – materiały udostępnione przez Wnioskodawcę.
22. Etykieta produktu Neocate Junior – materiał udostępnione przez Wnioskodawcę.
23. Etykieta produktu Nutramigen PURAMINO
24. Nutramigen PURAMINO JUNIOR – opis produktu [https://www.doz.pl/apteka/p140041-Nutramigen_Puramino_Junior_proszek__400_gj].
25. Katalog grup. Załącznik nr 1a do Zarządzenia nr Nr 55/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31.03.2021 r.
26. Wolowacz SE, Briggs A, Belozeroff V, Clarke P, Doward L, Goeree R, Lloyd A, Norman R. Estimating health-state utility for economic models in clinical studies: an ISPOR good research practices task force report. *Value in Health*. 2016; 19(6):704-719.
27. Kwon, J., Kim, S. W., Ungar, W. J., Tshiplova, K., Madan, J., & Petrou, S. A Systematic Review and Meta-analysis of Childhood Health Utilities. *Medical Decision Making*, 2018, 38(3), 277–305.
28. Szajewska H, Horvath A [red]. Żywnienie i leczenie żywieniowe dzieci i młodzieży. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2017.
29. Poradnik żywienia dziecka w wieku od 1. do 3. roku życia. Praktyczne zastosowanie norm żywienia opracowanych przez Grupę Ekspertów w 2012 roku.
30. Instytut Matki i Dziecka pod red. H. Weber. O żywieniu i aktywności fizycznej dzieci. Poradnik żywienia i aktywności fizycznej dziecka od narodzin do 13. roku życia [https://imid.med.pl/images/do-pobrania/poradnik_internet.pdf].
31. Burks AW, Harthoorn LF, Van Ampting MT, Oude Nijhuis MM, Langford JE, Wopereis H, Goldberg SB, Ong PY, Essink BJ, Scott RB, Harvey BM Synbiotics-supplemented amino acid-based formula supports adequate growth in cow's milk allergic infants *Pediatr Allergy Immunol*. 2015; 2015 Jun;26(4): 316 – 322.
32. Candy DCA, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Wopereis H, Butt AM, Peroni DG, Vandenplas Y, Fox AT, Shah N, West CE, Garssen J, Harthoorn LF, Knol J, Michaelis LJ, A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants, *Pediatr Res*. 2018; 83 (3); 677-686.
33. Fox AT, Wopereis H, van Ampting MTJ et al. A specific synbiotic-containing amino acid-based formula in dietary management of cow's milk allergy: a randomized controlled trial. *Clin Transl Allergy* (2019) 9:5
34. Skiba A, Połomska J. Praktyczne aspekty opieki nad dzieckiem chorym na atopowe zapalenie skóry: rola współpracy personelu medycznego z pacjentem i jego rodzicami. *Obraz kliniczny, rozpoznanie i leczenie. Pielęgniarstwo XXI wieku*. Vol.15, Nr 2(55)/2016.
35. Henry N. Leczenie chorób infekcyjnych u niemowląt i dzieci w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych - wytyczne dla pediatrów. *Mayo Clinic Proceedings*, 2000; 75: 86-97
36. Szajewska H. Synbiotyki w leczeniu i zapobieganiu chorobom alergicznym - aktualne dane. *Standardy Medyczne/Pediatrya* 2018 T. 15 761-767.
37. Harvey BM, Eussen SRBM, Harthoorn LF, Burks AW, Mineral intake and status of Cow's milk allergic infants consuming an amino acid-based formula, *JPGN* 2017; 65 (3): 346-349.
38. Wopereis H, van Ampting MTJ, Cetinyurek-Yavuz A, Slump R, Candy DCA, Butt AM, Peroni DG, Vandenplas Y, Fox AT, Shah N, Roeselers G, Harthoorn LF, Michaelis LJ, Knol J, West CE, ASSIGN study group, A specific synbiotic-containing amino acid-based formula restores gut microbiota in non-IgE mediated cow's milk allergic infants: a randomized controlled trial, *Clin Transl Allergy* (2019) 9:27, doi: 10.1186/s13601-019-0267-6.
39. Sorensen K, Cawood AL, Gibson GR, Cooke LH, Stratton RJ. Amino acid formula containing synbiotics in infants with cow's milk protein allergy: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2021, 13; 935.

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Wyniki analizy użyteczności kosztów	5
Tabela 2. Dane kliniczne dla porównania AAF z synbiotykiem (Neocate Syneo) vs AAF bez synbiotyku – analiza podstawowa	14
Tabela 3. Wyznaczenie ceny detalicznej i kwoty refundacji produktu Neocate Syneo	15
Tabela 4. Koszty stosowania interwencji ocenianej	15
Tabela 5. Koszty stosowania komparatora	17
Tabela 6. Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem [REDAKTOWANE]	18
Tabela 7. Użyteczności z przeglądu <i>Kwon 2018</i>	20
Tabela 8. Uwzględnione w modelu wartości użyteczności	21
Tabela 9. Średni czas trwania [REDAKTOWANE] przyjęty w analizie	21
Tabela 10. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu	22
Tabela 11. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych	24
Tabela 12. Wyniki analizy użyteczności kosztów – wariant z RSS	24
Tabela 13. Wyniki analizy użyteczności kosztów – wariant bez RSS	25
Tabela 14. Założenia przyjęte w analizie wrażliwości	26
Tabela 15. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego	28
Tabela 16. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa wspólna (płatnika publicznego i pacjenta)	30
Tabela 17. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 07.04.2021 r.)	38
Tabela 18. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Cochrane</i> (wyszukiwanie zakończone 07.04.2021 r.)	38
Tabela 19. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Embase</i> (wyszukiwanie zakończone 07.04.2021 r.)	39
Tabela 20. Charakterystyka analizy ekonomicznej zawartej w przeglądzie systematycznym Sorensen 2021	40
Tabela 21. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 26.03.2021 r.)	42

5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne	40
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności	42