

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4230.12.2021
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Neocate Syneo we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

**W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.**

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:**

..... *Polystar Gruboczwłoka-Woźniak* .....

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

..... *wniosek o dołączenie refundacji, Neocate Syneo* .....

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

<sup>1</sup> zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej .....
- Złożenie uwag w związku z upublicznonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu .....

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu<sup>5</sup>:

**nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398),

**zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398), tj.:

- pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
- pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....

.....

.....

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

26.08.2021..... Edyta Grabowska-Wosińska

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

26.08.2021..... Edyta Grabowska-Wosińska



## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdział 4.1.3.2 str. 30, Rozdział 4.3 str. 49</p>	<p><b>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</b></p> <p><i>„Należy wskazać, że do badań PRESTO i ASSIGN włączano pacjentów do 13. miesiąca życia, natomiast wnioskowane wskazanie obejmuje dzieci bez ograniczeń wiekowych. Zgodnie z danymi NFZ wybrane przez wnioskodawcę komparatory refundowane są do 18 roku życia.”</i></p> <p><b>Uwagi do komentarza:</b></p> <p>Wnioskowane wskazanie refundacyjne obejmuje stosowanie produktu Neocate Syneo w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych.</p> <p>Pomimo, iż wnioskowane wskazanie refundacyjne dotyczy dzieci do 18 roku życia, w ramach uwzględnionych prób klinicznych, tj. PRESTO oraz ASSIGN włączono niemowlęta z alergią na białko mleka krowiego w wieku od urodzenia do 13 miesiąca życia. Biorąc pod uwagę specyfikę choroby i fakt, że ocenianą interwencję stanowi śsspż należy przyjąć, iż populacja w uwzględnionych badaniach stanowi grupę, w której produkt Neocate Syneo będzie przede wszystkim stosowany i odniesie najwięcej korzyści z refundacji ze środków publicznych produktu Neocate Syneo.</p> <p>Jak wskazano w analizie weryfikacyjnej największą grupą w populacji stosującej mlekozastępcze śsspż z grup 217.6 (Dieta eliminacyjna mlekozastępcza – mieszanka elementarna dla niemowląt i dzieci), 217.7 (Dieta eliminacyjna mlekozastępcza – mieszanka elementarna dla niemowląt) i 217.9 (Dieta eliminacyjna mlekozastępcza – mieszanka elementarna dla dzieci &gt; 1 r.ż.) są <b>dzieci poniżej 1 r.ż. stanowiące powyżej 68% ogółu pacjentów. Dzieci do 5. roku życia stanowią powyżej 97,5% ogółu pacjentów.</b></p>
<p>Rozdział 4.1.3.2 str. 31, Rozdział 4.3 str. 49</p>	<p><b>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</b></p> <p><i>„O ile w badaniu PRESTO pierwszorzędowym punktem końcowym była tolerancja na mleko krowie po 12 miesiącach stosowania wybranej mieszanki elementarnej, co stanowi punkt istotny klinicznie, o tyle w badaniu ASSIGN pierwszorzędownymi punktami końcowymi były punkty surogatowe (zawartość bakterii w kale).”</i></p> <p><b>Uwagi do komentarza:</b></p> <p>Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, kiedy wyniki oceniane są na podstawie zastępczych punktów końcowych (tj. surogat), należy przedstawić związek pomiędzy użytymi surogatami, a klinicznie istotnymi punktami końcowymi. W związku z faktem, iż w przypadku produktu Neocate Syneo nie mamy do czynienia z typową analizą efektywności klinicznej dla technologii lekowej, lecz celem niniejszego opracowania jest zbadanie i przedstawienie dowodów naukowych dla żywności specjalnego przeznaczenia medycznego we wnioskowanej populacji pacjentów, należy mieć na uwadze, iż większość ww. punktów końcowych jest surogatami.</p> <p>Ponadto należy podkreślić, iż w badaniu ASSIGN poza oceną zawartości bakterii w kale oceniano jako drugorzędowe punkty końcowe również inne istotne efekty zdrowotne, m.in.: parametry wzrostu, objawy alergiczne (skórne, w obrębie układu oddechowego, ogólnoustrojowe i żołądkowo-jelitowe, zmianę całkowitej liczby punktów w skali SCORAD.</p> <p><i>Amerykańska Akademia Pediatria i Komitet Żywności podkreślają, iż wskaźniki rozwoju somatycznego (przyrost masy i wysokości ciała, zawartość tkanki tłuszczowej, zmiana obwodów głowy i kończyn) dzieci z alergią pokarmową są istotnym kryteriami oceny skuteczności postępowania</i></p>

	<p>dietetycznego, stanowiąc jednocześnie wykładnik wartości odżywczej mieszanek mlekozastępczych [1]. Powyższe zalecenia poparte są <i>Polskim Stanowiskiem w sprawie alergii pokarmowej u dzieci i młodzieży</i>, zgodnie z którym miarą skuteczności leczniczej diety eliminacyjnej są: całkowite ustąpienie lub złagodzenie objawów chorobowych, poprawa stanu ogólnego chorego, właściwy rozwój fizyczny (przyrosty masy ciała, wzrostu) oraz psychomotoryczny chorego dziecka [2]. Według Prof. Kaczmarskiego ocena dotychczasowej skuteczności postępowania dietetycznego powinna obejmować także weryfikację stopnia złagodzenia objawów klinicznych lub ich całkowitego ustąpienia [3]. Obiektywnym kryterium jest poprawa samopoczucia chorego i złagodzenie dolegliwości takich jak: świąd, ból, upośledzenie łaknienia, zaburzenia przyrostu masy ciała czy inne. Wymagana jest zatem ciągła kontrola stanu zdrowia pacjenta, monitorowanie wskaźników rozwoju oraz w razie konieczności również okresowa modyfikacja diety eliminacyjnej w kontekście zdolności nabywania tolerancji na aktualnie eliminowany pokarm [4]. Wśród dzieci, u których alergja pokarmowa manifestuje się klinicznie w postaci atopowego zapalenia skóry zaleca ocenę ciężkości objawów AZS w postaci zmiany w punktacji SCORAD (<i>ang. severity scoring of atopic dermatitis</i>). Indeks SCORAD składa się z trzech komponentów: rozległość choroby (A: zasada dziewięciu obszarów ciała; 20% ogółu punktów), nasilenie objawów na sześciu wybranych obszarach, zajętych zmianami chorobowymi (B: rumień, obrzęk/grudki, swędzenie, strupy, tworzenie liszajów i suchość skóry; 60% punktacji; każda forma objawów oceniana jest według czterostopniowej skali: 0, 1, 2, 3) i objawy subiektywne (C: swędzenie, bezsenność; 20% ogółu punktów). Istotne jest aby oceny dokonywać na podstawie możliwie najbardziej reprezentatywnych obszarów zajętych zmianami chorobowymi, a nie tych o najbardziej zaostrzonej lub łagodnej postaci. Całkowitą liczbę punktów oblicza się w oparciu o następujące równanie: <math>A/5 + 7B/2 + C</math>. Maksymalna Liczba punktów może osiągnąć wartość 103 [5].</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Adamska I., Świątek K., Czerwionka-Szaflarska M., Wpływ eliminacyjnej diety bezmlecznej na stan odżywienia do ukończenia drugiego roku życia, <i>Pediatrics Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka</i>, 2007, 9, 1, 29-36.</li> <li>2. Kaczmarski M., Wasilewska J., Jarocka-Cyrta E. et al., Polskie stanowisko w sprawie alergii pokarmowej u dzieci i młodzieży, <i>Post Dermatol Alergol</i> 2011; XXVIII (supl. 2): s75–s116.</li> <li>3. Kaczmarski M., Zasady ustalania diet eliminacyjnych w przypadkach alergii i nietolerancji pokarmowych u dzieci, (data dostępu: 22.08.2021 r.).</li> <li>4. <a href="http://www.autyzm.wroclaw.pl/images/art_img/zasady_ustalania_diet_eliminacyjnych_w_przypadkach_alergii_i_nietolerancji_pokarmowych_kaczmarek_semeniuk_maciorkowska.pdf">http://www.autyzm.wroclaw.pl/images/art_img/zasady_ustalania_diet_eliminacyjnych_w_przypadkach_alergii_i_nietolerancji_pokarmowych_kaczmarek_semeniuk_maciorkowska.pdf</a></li> <li>5. Kaczmarski M., Maciorkowska E., Jastrzębska J. Alergia i nietolerancja pokarmowa u dzieci. Rola diety eliminacyjnej. <i>Alergia Astma Immunologia</i> 1996, 1: 7-11.</li> <li>6. Oranje AP. et al, Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score, <i>British Journal of Dermatology</i> 2007, 175. p 645-648.</li> </ol>
<p>Rozdział 4.1.4 str. 31, Rozdział 4.3 str. 49</p>	<p><b>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</b></p> <p><i>„Należy wskazać, że w AKL wnioskodawcy ocenianą interwencję porównano bezpośrednio wyłącznie z jednym z wybranych przez wnioskodawcę komparatorów, tj. Neocate LCP (jedną spośród refundowanych mieszanek elementarnych, ang. amino-acid formula, AAF).”</i></p> <p><b>Uwagi do komentarza:</b></p> <p>W ramach analizy głównej Wnioskodawcy uwzględniono dwie randomizowane próby kliniczne, w których porównano efektywność kliniczną stosowania produktu Neocate Syneo (AAF+synbiotyku) z wybranym komparatorem (AAF bez synbiotyku: <b>Neocate LCP</b>) we wskazaniu postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci, tj. PRESTO oraz ASSIGN.</p> <p>Dostępными refundowanymi produktami, będącymi mieszankami elementarnymi oprócz wymienionego powyżej Neocate LCP są obecnie: Neocate Junior, Nutramigen PURAMINO oraz Nutramigen PURAMINO JUNIOR – Nutramigen PURAMINO dostępny był do niedawna pod nazwą Nutramigen AA.</p> <p>Mając na uwadze powyższe oraz fakt, iż zidentyfikowanymi badaniami były próby porównujące ocenianą interwencję do Neocate LCP, autorzy AKL <b>przeprowadzili systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa dla pozostałych AAF współfinansowanych z budżetu płatnika publicznego</b>, celem przeprowadzenia porównania pośredniego dla Neocate Syneo vs AAF bez synbiotyku (z puli produktów refundowanych innych niż Neocate) przez wspólną grupę referencyjną Neocate LCP.</p>



	<p>Wynikiem tego wyszukiwania było odnalezienie trzech badań RCT, w których postępowanie dietetyczne u niemowląt i dzieci z potwierdzoną lub podejrzaną alergią na mleko krowie oparte było o Nutramigen AA/Nutramigen PURAMINO (vs inna mieszanka elementarna): <i>Burks 2008_study 2, Jirapinyo 2017, Menna 2009_abstrakt.</i></p> <p>Jednakże zidentyfikowano istotne różnice w zakresie metodologii oraz cech klinicznych pomiędzy badaniami włączonymi do przeglądu dla komparatora, jak również w porównaniu ich do badań z ramieniem Neocate Syneo, tym samym odnotowano wystąpienie heterogeniczności metodologicznej i klinicznej uniemożliwiających przeprowadzenie wiarygodnego procesu agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań w ramach metaanalizy (po stronie interwencji alternatywnej) oraz wiarygodnej analizy pośredniej (dla Neocate Syneo vs Nutramigen PURAMINO). W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej porównanie ocenianej interwencji (Neocate Syneo) i komparatora w postaci produktu Nutramigen PURAMINO ujęto w formie opisowego zestawienia wyników uzyskanych w ramach włączonych prób klinicznych z randomizacją.</p> <p>Opisowe zestawienie wyników porównania Neocate Syneo vs Nutramigen PURAMINO przedstawiono w AKL Wnioskodawcy w Rozdziale 3.2.2 (skuteczność kliniczna) oraz Rozdziale 3.3.2 (bezpieczeństwo).</p>
<p>Rozdział 5.3.2 str. 56, Rozdział 5.4 str. 60-61</p>	<p><b>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</b></p> <p><i>„(...) przy interpretacji wyników AE należy mieć na względzie, iż efekty zdrowotne uwzględnione w modelowaniu w ramieniu technologii alternatywnej zostały zaczerpnięte z wyników badania, w którym komparatorem był preparat Neocate LCP, nie zaś cała grupa mieszanek elementarnych bez synbiotyku. Przy uwzględnieniu w ramieniu komparatora wyłącznie produktu Neocate LCP (...) wnioskowanie z analizy podstawowej nie ulega zmianie – śsspż Neocate Syneo jest droższy i skuteczniejszy od wybranego komparatora, a oszacowany ICUR znajduje się znacznie powyżej progu opłacalności. (...) Uwzględnienie instrumentu dzielenia ryzyka powoduje zmianę wnioskowania z analizy podstawowej – terapia Neocate Syneo przestaje być terapią dominującą względem komparatora, aczkolwiek pozostaje efektywna kosztowo, gdyż oszacowany ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.”</i></p> <p><b>Uwagi do komentarza:</b></p> <p>Podstawą leczenia alergii na białka mleka krowiego u niemowląt i dzieci jest zastosowanie diety eliminacyjnej, polegającej na czasowym lub stałym wyeliminowaniu z żywienia chorego dziecka pokarmu lub pokarmów wywołujących objawy z jednoczesnym wprowadzeniem w jego miejsce składników zastępczych o równoważnych wartościach odżywczych. Konieczne jest stosowanie takich leczniczych mieszanek mlekozastępczych, które zapewniają pokrycie zwiększającego się wraz z wiekiem zapotrzebowania energetycznego, białkowego oraz zapotrzebowania na witaminy, makro i mikroelementy. Mieszanki aminokwasowe (AAF) pozbawione są właściwości alergogennych oraz zmniejszają intensywność procesu zapalnego w alergii na BMK, dlatego są rekomendowane w przypadku leczenia dzieci z ciężkimi objawami klinicznymi choroby [Analiza problemu decyzyjnego].</p> <p>W związku z powyższym, 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 + synbiotyku) uznano dietę eliminacyjną mlekozastępczą z zastosowaniem mieszanki elementarnej bez synbiotyku – czyli aktualnie refundowane AAF: Neocate LCP, Nutramigen PURAMINO, Neocate Junior i Nutramigen PURAMINO JUNIOR. Ich wskazania refundacyjne zawierają się we wnioskowanym wskazaniu dla Neocate Syneo.</p> <p>Wymienione mieszanki elementarne bez synbiotyku refundowane są w Polsce w grupach limitowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 217.6, Dieta eliminacyjna mlekozastępcza - mieszanka elementarna dla niemowląt i dzieci,</li> <li>• 217.7, Dieta eliminacyjna mlekozastępcza - mieszanka elementarna dla niemowląt,</li> <li>• 217.9, Dieta eliminacyjna mlekozastępcza - mieszanka elementarna dla dzieci &gt; 1 r.ż.</li> </ul> <p>Rada Przejrzystości w opinii nr 34/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. uznała za zasadne tworzenie odrębnych grup limitowych dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego – mieszanek elementarnych – objętych dotąd refundacją w ramach wspólnej grupy limitowej [1]. Ma to</p>

	<p>na celu zapobieganie wykluczeniu dzieci pochodzących z biedniejszych rodzin, tak aby mieszanki elementarne były wydawane na receptę, za opłatą ryczałtową.</p> <p>Zasadne jest zatem założenie, że mieszanki elementarne bez synbiotyku ogółem stanowią adekwatny komparator dla AAF z synbiotykiem (Neocate Syneo) i można je rozpatrywać jako mieszanki mlekozastępcze o podobnej skuteczności terapeutycznej dla dzieci z ciężką alergią na białka mleka krowiego, dopasowywane głównie ze względu na ich przeznaczenie wiekowe dla niemowląt i/ albo dzieci od 1 r.ż.</p> <p>Neocate Syneo jest produktem na bazie mieszanki elementarnej AAF, którego skład wzbogacono o synbiotyki (Bifidobacterium breve M-16V jako probiotyk + scFOS/lcFOS jako prebiotyki). Żadna z aktualnie finansowanych ze środków publicznych mieszanek AAF dla niemowląt i dzieci nie zawiera synbiotyku, co oznacza, że produkt Neocate Syneo ma odmienny skład od obecnie refundowanych AAF.</p> <p>Istnieje wiele dowodów naukowych na to, że naturalna flora jelitowa w znaczący sposób wpływa na przebieg odpowiedzi immunologicznej. Wyniki badań klinicznych (Burks 2015 [2], Fox 2019 [3], PRESTO [4]) potwierdzają, że dieta oparta na mieszance elementarnej Neocate Syneo moduluje mikrobiotę w kierunku mikrobioty zdrowych dzieci karmionych piersią, tzn. indukuje wzrost bifidobakterii [2, 3, 4] i obniża wskaźnik Eubacterium/Clostridium [3, 4]. Warto dodać, iż tego efektu nie zaobserwowano u dzieci stosujących AAF bez synbiotyku [3, 4]. A zatem produkt Neocate Syneo korzystnie wpływa na mikrobiotę jelitową, a co za tym idzie poprawia odporność i odpowiada za prawidłowy rozwój fizyczny niemowląt i dzieci. Poprawa pracy przewodu pokarmowego prowadzi też do lepszej jakości życia. Oznacza to, że skład mieszanki Neocate Syneo ma wpływ na efekt zdrowotny stosowanej diety elementarnej.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Opinia Rady Przejrzystości nr 34/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie zasadności utworzenia odrębnych grup limitowych dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego objętych refundacją w ramach wspólnej grupy limitowej, <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/032/ORP/U_5_80_140128_opinia_34_gr_limit_art15.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/032/ORP/U_5_80_140128_opinia_34_gr_limit_art15.pdf</a>.</li> <li>Burks AW, Harthoorn LF, et al. Synbiotics-supplemented amino acid-based formula supports adequate growth in cow's milk allergic infants. <i>Pediatric Allergy and Immunology</i> 26 (2015) 316–322.</li> <li>Fox AT, Wopereis H, et al. A specific synbiotic containing amino acid based formula in dietary management of cow's milk allergy: a randomized controlled trial. <i>Fox et al. Clin Transl Allergy</i> (2019) 9:5.</li> <li>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 CM, Muraro A, Erlewyn-Lajeunesse M, Fox AT, Michaelis LJ, Beyer K, Natural tolerance development and reduced infections in cow's-milk allergic infants receiving amino-acid-based formula including synbiotics - a randomized controlled trial, 2020.</li> </ol>
<p>Rozdział 5.3.2 str. 56, Rozdział 6.1.2 str. 64-65, Rozdział 6.3.1 str. 68</p>	<p><b>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</b></p> <p><i>„Dzienny koszt terapii wnioskowanej oszacowano w oparciu o codzienne zużycie mililitrów mieszanki w badaniu PRESTO, podczas gdy w analizie wpływu na budżet oszacowania te oparto o kaloryczność produktów i zalecane spożycie energii. (...) W opinii analityków Agencji podejście przyjęte w analizie ekonomicznej wydaje się prawidłowe, natomiast konieczne jest zachowanie spójności między AE i BIA w zakresie kosztów – w tym celu założenia z AE należałoby przyjąć także w BIA. Biorąc pod uwagę powyższe przeprowadzono obliczenia własne, w których uwzględniono koszty przyjęte w AE.”</i></p> <p><b>Uwagi do komentarza:</b></p> <p>W ramach analizy wpływu na budżet nie uwzględniano efektu zdrowotnego z badania PRESTO i związanych z nim kosztów, dlatego codzienne koszty AAF oparto na zużyciu wyznaczonym w oparciu o wytyczne norm dobowego zapotrzebowania kalorycznego dla określonego wieku i płci dziecka oraz rekomendowane spożycie mleka w zależności od wieku dziecka. Należy zauważyć, iż podejście zaprezentowane w analizie wpływu na budżet oparte zostało m.in. na opublikowanych polskich danych epidemiologicznych, narodowych danych statystycznych GUS i danych rejestrowych NFZ, zatem w większości odzwierciedlają one polskie warunki i praktykę kliniczną.</p> <p>Wyznaczenie kosztów w oparciu o kaloryczność produktów i zalecane spożycie energii to podejście konserwatywne, maksymalizujące zużycie rozważanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, a tym samym kosztów diety, związane z przyjętym współczynnikiem <i>compliance</i> na poziomie 100% (założono, że rodzice dbając o dobro dziecka przestrzegają w pełni zaleceń lekarskich dotyczących postępowania dietetycznego).</p>



	<p>Potwierdzają to wyniki dodatkowych obliczeń przeprowadzonych przez analityków Agencji, zgodnie z którymi oszacowanie kosztu terapii w oparciu o codzienne zużycie mililitrów mieszanki w badaniu PRESTO (tak jak w analizie ekonomicznej) skutkuje obniżeniem wydatków płatnika publicznego względem analizy podstawowej. W szczególności, przyjęcie kosztu komparatora jako sumy kosztów wszystkich AAF zgodnie z AE prowadzi do uzyskania oszczędności po stronie płatnika publicznego.</p>
<p>Rozdział 5.3.4 str. 57</p>	<p><b>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</b></p> <p><i>„Jednakże biorąc pod uwagę stosunkowo niewielki efekt inkrementalny wynoszący 0,0013 QALY postanowiono przedstawić roczny koszt stosowania wszystkich porównywanych technologii u jednego pacjenta w ciągu roku przy założeniu dawkowania przyjętego w ramach analizy podstawowej wnioskodawcy.”</i></p> <p><b>Uwagi do komentarza:</b></p> <p>Do analizy klinicznej stanowiącej podstawę dla analizy ekonomicznej włączono trzy randomizowane próby kliniczne (podtyp IIA) porównujące efektywność kliniczną stosowania mieszanki elementarnej (AAF) + synbiotyku (w tym Bifidiobacterium breve M-16V jako probiotyk) z mieszanką aminokwasową (AAF) bez synbiotyku w postępowaniu dietetycznym u niemowląt i dzieci: PRESTO [1], ASSIGN [2] oraz NCT00664768 [3]. W wyniku przeprowadzonej analizy danych, odnotowano istotne statystycznie różnice między analizowanymi grupami w zakresie punktów końcowych dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa we wszystkich wymienionych badaniach. W szczególności, przeprowadzona analiza kliniczna wykazała statystycznie istotną wyższość mieszanki elementarnej wzbogaconej synbiotykiem (produkt Neocate Syneo) nad AAF bez synbiotyku w ocenie liczby pacjentów doświadczających poważnych infekcji/infestacji prowadzących do hospitalizacji, infekcji, infekcji ucha, a także konieczności stosowania leków przy zaburzeniach funkcjonowania układu pokarmowego, antybiotyków systemowych, w tym amoksycyliny, leków przeciwinfekcyjnych, a także emolientów i innych produktów ochronnych na skórę.</p> <p>W badaniu PRESTO, stanowiącym główne źródło danych klinicznych w analizie ekonomicznej, wykazano, iż po 12 miesiącach stosowania mieszanki elementarnej z synbiotykiem zaobserwowano mniejszą częstość występowania poważnych infekcji/infestacji prowadzących do hospitalizacji niż po 12 miesiącach stosowania mieszanki elementarnej bez synbiotyku.</p> <p>Ze względu na wykazanie w analizie klinicznej występowania istotnych statystycznie różnic w zakresie wyników klinicznych dotyczących porównania Neocate Syneo vs. AAF bez synbiotyku, opłacalność stosowania ssspż Neocate Syneo została oceniona w ramach analizy użyteczności kosztów. Jest to rekomendowana technika analityczna, zgodna z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [4] oraz Wytocznymi HTA [5].</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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 CM, Muraro A, Erlewyn-Lajeunesse M, Fox AT, Michaelis LJ, Beyer K, Natural tolerance development and reduced infections in cow's-milk allergic infants receiving amino-acid-based formula including synbiotics - a randomized controlled trial, 2020</li> <li>2. Fox AT, Wopereis H, et al. A specific synbiotic containing amino acid based formula in dietary management of cow's milk allergy: a randomized controlled trial. Fox et al. Clin Transl Allergy (2019) 9:5.</li> <li>3. Burks AW, Harthoorn LF, et al. Synbiotics-supplemented amino acid-based formula supports adequate growth in cow's milk allergic infants. Pediatric Allergy and Immunology 26 (2015) 316–322.</li> <li>4. 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.</li> <li>5. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wytocznice oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.</li> </ol>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.



### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

<sup>6</sup> analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.)

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.