



IGNORANTIA NOCET

Alfamino[®] HMO (preparat mlekozastępczy oparty na mieszaninie aminokwasów) w postępowaniu dietetycznym u pacjentów w wieku rozwojowym w przypadku ciężkiej alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego (preparatów EHF), alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Nestlé Polska S.A.

Warszawa, 31.03.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Modelowanie; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola jakości

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Nestlé Polska S.A., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	13
2. Strategia analityczna.....	14
3. Perspektywa	14
4. Ocena wyników zdrowotnych.....	15
4.1. Skuteczność kliniczna	15
4.2. Profil bezpieczeństwa.....	20
5. Technika analityczna.....	20
6. Modelowanie.....	21
6.1. Struktura modelu.....	22
6.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	24
6.3. Jakość życia w modelu Markowa	28
6.4. Horyzont czasowy w modelu	29
6.5. Dyskontowanie.....	30
7. Analiza kosztów.....	31
7.1. Koszt leków i środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego.....	32
7.1.1. Dawkowanie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego	32

7.1.2. Ceny środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego	37
7.1.3. Koszty leków przeciwgorączkowych i antybiotyków uwzględnione w analizie wrażliwości	40
7.1.4. Zestawienie kosztów środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego	42
8. Założenia i dane wejściowe	42
9. Wyniki analizy	51
9.1. Analiza kosztów-użyteczności	51
9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	52
10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	55
10.1. Analiza wartości skrajnych	55
11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	64
12. Walidacja modelu	64
12.1. Walidacja wewnętrzna	64
12.2. Walidacja konwergencji	67
12.3. Walidacja zewnętrzna	67
13. Ograniczenia i założenia	68
14. Podsumowanie i wnioski końcowe	69
15. Dyskusja	70
16. Załączniki	74
16.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	74

16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	74
16.1.2. Strategia wyszukiwania	75
16.1.3. Selekcja badań.....	76
16.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	78
16.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	78
16.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	78
16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	78
16.2.2. Strategia wyszukiwania	79
16.2.3. Selekcja badań.....	82
16.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	84
16.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	84
16.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej...	85
16.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	86
17. Spis tabel	89
18. Spis rysunków	92
19. Bibliografia.....	93

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AAF	ang. <i>amino acid-based formula</i> – preparat mlekozastępczy oparty na mieszaninie aminokwasów
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AKL	analiza kliniczna
ALF	Alfamino®
ALF HMO	Alfamino® HMO
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMIT
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
BMK	białko mleka krowiego
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CrI	ang. <i>credible interval</i> – przedział wiarygodności
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobową dawkę leku
DHA	kwask dokozaheksaenowy
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EHF	ang. <i>extensively hydrolysed formula</i> – preparat mlekozastępczy o wysokim stopniu hydrolizy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EUR	Euro
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GBP	ang. <i>British Pound</i> – funty brytyjskie
HCAZ	ang. <i>head circumference-for-age z-score</i> – wskaźnik z-score obwodu głowy do wieku

Skrót	Rozwinięcie
HMO	ang. <i>human milk oligosaccharides</i> – oligosacharydy mleka kobiecego
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik hazardu
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IgE	immunoglobulina E
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
LAZ	ang. <i>length-for-age z-score</i> – wskaźnik z-score długości ciała do wieku
KM	Kaplana-Meiera
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
m.c.	masa ciała
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NEO	Neocate®
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NUT	Nutramigen®
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto
PLN	polski złoty
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RSA	ang. <i>risk sharing agreement</i> – umowa podziału ryzyka
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
sd	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
ŚSSPŻ	środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
WAZ	ang. <i>weight-for-age z-score</i> – wskaźnik z-score masy ciała do wieku

Alfamino® HMO (preparat mlekozastępczy oparty na mieszaninie aminokwasów) w postępowaniu dietetycznym u pacjentów w wieku rozwojowym w przypadku ciężkiej alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego (preparatów EHF), alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej – analiza ekonomiczna

Skrót	Rozwinięcie
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (ŚSSPŻ) Alfamino® HMO (mieszanka elementarna) stosowanego w postępowaniu dietetycznym u pacjentów w wieku rozwojowym w przypadku ciężkiej alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego (preparatów EHF), alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią **pacjenci w wieku rozwojowym wymagający postępowania dietetycznego w przypadku ciężkiej postaci alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego, alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej.**

Wnioskowana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym profilem choroby, związanym z objawami alergii na białko mleka krowiego. Właściwe leczenie chorych niemowląt i dzieci z tak licznymi objawami leży w interesie społecznym i powinno stanowić priorytet z punktu widzenia Ministra Zdrowia. Stosowanie preparatu Alfamino® HMO ma na celu ograniczenie negatywnych aspektów choroby, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że produkt Alfamino® HMO po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie jako środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Uwzględniono finansowanie preparatu Alfamino® HMO w oddzielnej grupie limitowej.

W *Analizie problemu decyzyjnego* jako obecną praktykę kliniczną wskazano terapię preparatami mlekozastępczymi opartymi na mieszaninie aminokwasów, tj. produktami Neocate (Neocate LCP®, Neocate Junior®) oraz produktami Nutramigen PURAMINO® i Nutramigen PURAMINO JUNIOR®. W analizie podstawowej przyjęto, iż wnioskowany preparat

będzie porównany z komparatorem zbiorczym (opisanym w dalszej części opracowania jako AAF, ang. *amino acid-based formula* – preparat mlekozastępczy oparty na mieszaninie aminokwasów), a udziały wskazanych produktów w ramieniu komparatora będą tożsame z ich udziałami w rynku.

Do oceny opłacalności stosowania preparatu Alfamino® HMO względem powyższych komparatorów wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach skuteczność i bezpieczeństwa stosowania preparatu Alfamino® u niemowląt i dzieci z alergią na BMK (białko mleka krowiego) w porównaniu z preparatem Neocate® (oraz na podstawie otwartego etapu badania, przeprowadzonego wyłącznie dla interwencji badanej i na podstawie opisów przypadków). Dodatkowo, dla tego samego porównania uwzględniono również wyniki badań przeprowadzonych w populacji zdrowych niemowląt oraz wyniki badań dla poszczególnych składników funkcjonalnych preparatu Alfamino® HMO, które w sposób innowacyjny wyróżniają ten produkt, w porównaniu z innymi preparatami refundowanymi w Polsce. Do składników tych należą oligosacharydy mleka kobiecego oraz tłuszcze strukturalne. Uwzględniono również publikacje oceniające smak, zapach oraz konsystencję porównywanych preparatów i wyniki badania ankietowego.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych opracowano model Markowa. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 5-letnim horyzoncie czasowym.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla ALF HMO vs AAF

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki porównań cechują się umiarkowaną wrażliwością na zmianę stóp dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych.

Uwzględnienie alternatywnych scenariuszy analizy i zmiany wartości pojedynczych parametrów nie powodują zmiany wniosku w zakresie opłacalności.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę udowodnioną skuteczność leczenia za pomocą preparatu Alfamino® HMO, jego finansowanie z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

Finansowanie produktu Alfamino® HMO u chorych we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia niemowląt i dzieci z ciężką alergią na białka

pokarmowe, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych*).

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego (ŚSSPŻ) Alfamino® HMO (mieszanka elementarna) stosowanego w postępowaniu dietetycznym u pacjentów w wieku rozwojowym w przypadku ciężkiej alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego, alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- ⊗ pacjenci w wieku rozwojowym wymagający postępowania dietetycznego w przypadku ciężkiej postaci alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego, alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej.

Interwencja:

- ⊗ Alfamino® HMO (ALF HMO).

Komparatory (AAF):

- ⊗ Nutramigen PURAMINO® (NUT),
- ⊗ Nutramigen PURAMINO JUNIOR® (NUT Junior),
- ⊗ Neocate LCP® (NEO LCP),
- ⊗ Neocate Junior® (NEO Junior).

Wyniki:

- ⊗ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊗ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - ⊗ lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji stosowanych w postępowaniu

dietetycznym u pacjentów w wieku rozwojowym w przypadku ciężkiej alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego, alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej [*Analiza kliniczna*].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki porównania dla produktu Alfamino® HMO względem komparatorów (AAF) stosowanych w Polsce we wnioskowanej populacji. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz wynikach badania ankietowego.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości / scenariuszy wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
 - ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).
-

4. Ocena wyników zdrowotnych

4.1. Skuteczność kliniczna

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej* Alfamino® wyróżnił się istotnie statystycznie wyższym wskaźnikiem procentowym występowania pożądaných stolców żółtych oraz istotnie statystycznie niższym wskaźnikiem występowania stolców czarnych w porównaniu z grupą Neocate®. Ponadto oceniany produkt wyróżnia także innowacyjny skład, tj. zawartość oligosacharydów mleka kobiecego i tłuszczów strukturalnych, które w istotny sposób korzystnie wpływają na funkcjonowanie układu pokarmowego przez modulowanie odpowiedniej flory bakteryjnej, zmniejszenie częstości zakażeń układu oddechowego, stosowania antybiotyków i leków przeciwgorączkowych, zwiększone wchłanianie wapnia w jelitach, a tym samym wyższą mineralizację kości. Wskazuje się także na wysoką akceptowalność smaku, zapachu i konsystencji preparatu Alfamino® w porównaniu z preparatem Neocate®, co może mieć istotny wpływ na przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjenta.

[Analiza problemu decyzyjnego].

Przyjęto w związku z tym, iż dodatkowy efekt przekłada się na wyższą jakość życia dziecka i rodzica w trakcie stosowania preparatu Alfamino® HMO.

Ocena skuteczności preparatu Alfamino® w porównaniu z preparatem Neocate® u niemowląt i dzieci z alergią na BMK

W badaniu *Nowak-Węgrzyn 2015* u żadnego chorego nie raportowano reakcji alergicznych w czasie próby prowokacyjnej podawania preparatu ALF lub NEO. Dolna granica przedziału ufności dotycząca hipoalergicznego produktu, ustalona przez Amerykańską Akademię

Pediatricii na 90%, w czasie analizy śródkresowej wynosiła 91,3%. Pierwszorzędowy punkt końcowy, tj. wykazanie hipoaergicznego produktu, został zatem wykazany.

Ocena skuteczności preparatu Alfamino® u dzieci z alergią na BMK

W czasie otwartej próby prowokacyjnej, spośród 33 ocenianych niemowląt i dzieci, 30 dzieci spożyło co najmniej 8 uncji w czasie minimum 5 dni trwania tej próby w warunkach domowych. Częstość oddawania stolca oraz wygląd stolca nie odbiegały od normy u żadnego z dzieci. Wymioty odnotowano u 12% badanych. Nie odnotowano natomiast żadnego przypadku ulewania i wzdęć.

Ocena skuteczności preparatu Alfamino® u niemowląt i dzieci z alergią na BMK na podstawie badania RWP

W badaniu przedstawionym w abstrakcie konferencyjnym *Vandenplas 2019* u niemowląt stosujących ALF w czasie pierwszych 9 miesięcy życia odnotowano poprawę parametrów antropometrycznych względem wartości z chwili włączenia do badania tj. zwiększenie średniej masy ciała z 6,40 kg do 8,92 kg, zwiększenie długości ciała z 62,50 cm do 72,68 cm, zwiększenie obwodu głowy z 40,05 do 44,21 cm. Jak wskazują autorzy, w okresie badania średnia masa ciała, długość ciała i obwód głowy wzrastały zgodnie ze standardami wzrostu WHO, co potwierdza prawidłową szybkość wzrostu. Wykazano również poprawę wskaźników WAZ (ang. *weight-for-age z-score* – wskaźnik z-score masy ciała do wieku), LAZ (ang. *length-for-age z-score* – wskaźnik z-score długości ciała do wieku) i HCAZ (ang. *head circumference-for-age z-score* – wskaźnik z-score obwodu głowy do wieku), których średnie były bliskie 0 (tj. 50-ty percentyl wg WHO), z maksymalnymi zmianami wskaźnika z-score mniejszymi niż 0,25 odchylenia standardowego (WAZ +0,23, LAZ +0,16 i HCAZ +0,10) od chwili włączenia do badania do ostatniej wizyty.

Ocena skuteczności preparatu Alfamino® w porównaniu z preparatem Neocate® u zdrowych dzieci

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupą ALF a grupą NEO w dobowym przyroście masy ciała zarówno w populacji ITT (ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem), jak i w populacji PP (ang. *per protocol* – populacja zgodna z protokołem badania), niezależnie od płci. Aby wykazać równoważność preparatów, Amerykańska Akademia Pediatrii zaleca, aby różnica między nimi w dobowym przyroście masy ciała nie przekraczała 3 g/dobę. W każdym z ocenianych przypadków w badaniu różnica

między preparatami nie przekroczyła 1 g/dobę, co potwierdza równoważność obu produktów. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla dobowego przyrostu długości ciała w populacji ITT.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między grupami w średnim spożyciu preparatu, co oznacza zbliżoną akceptowalność obu produktów. W grupie ALF raportowano istotnie statystycznie wyższą częstość wypróżnień u badanych niemowląt w porównaniu z grupą NEO. Częstość oddawania stolca mieściła się w normie w obu grupach, przy czym większa częstość wypróżnień w grupie ALF może świadczyć o lepszej przyswajalności produktu w porównaniu z grupą NEO. W grupie ALF stwierdzono istotnie statystycznie wyższy wskaźnik procentowy występowania stolców żółtych (najbardziej pożądanego koloru stolca u niemowląt) oraz istotnie statystycznie niższy wskaźnik występowania stolców czarnych (najmniej pożądanego koloru stolca) w porównaniu z grupą NEO. W ocenie konsystencji stolca nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami. Nie stwierdzono także różnic w częstości występowania wzdęć, ulewania i wymiotów oraz w ocenie zmian nastroju i jakości snu. Wykazano prawidłowe wyniki stężenia albumin oraz aminokwasów w surowicy w obu grupach, co oznacza, że obydwa preparaty zapewniają odpowiednią podaż białka.

Ocena stosowania preparatu Alfamino® w praktyce klinicznej – studia przypadków

W ramach analizy włączono dokumenty zawierające łącznie opisy 6 przypadków zastosowania preparatu Alfamino® u dzieci z rozpoznaniem alergii na BMK. W każdym z przypadków zaobserwowano natychmiastową poprawę w zakresie objawów. Zgłaszano również wykształcenie się tolerancji na BMK.

Na podstawie parametrów NNT można założyć dużą siłę interwencji. Nie odnaleziono danych dotyczących istotnych klinicznie różnic w odniesieniu do skuteczności preparatu Alfamino®, jednak przyjmuje się, że oceniane punkty końcowe miały istotne klinicznie znaczenie dla badanych dzieci, np. częstość wypróżnień, przyrost masy ciała czy hipoalergiczność produktu oceniana na podstawie częstości występowania reakcji alergicznych.

Analiza dodatkowa

Składniki funkcjonalne mleka kobiecego oraz ich korzystne właściwości, które są szeroko opisywane w literaturze, przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego*.

Oligosacharydy mleka kobiecego

U niemowląt przyjmujących preparat wzbogacony HMO istotnie statystycznie rzadziej występowały zdarzenia niepożądane ze strony układu oddechowego oraz rzadziej stosowano leki przeciwgorączkowe i antybiotyki w porównaniu z grupą kontrolną. Preparat wzbogacony HMO wykazuje potencjalny długoterminowy wpływ na kształtowanie odporności. Wczesna ekspozycja na HMO może przyczynić się do niższego ryzyka zakażeń układu oddechowego w przyszłości. Co więcej, wzbogacanie preparatu HMO może przyczyniać się do poprawy funkcjonowania układu pokarmowego w pierwszych miesiącach życia, które są kluczowe dla jego rozwoju. Preparat zawierający HMO w sposób bardziej zbliżony (niż preparat bez HMO) do mleka kobiecego wpływa na metabolizm oraz na strukturę i kompozycję mikrobioty jelitowej.

Tłuszcze strukturalne

Wyższa zawartość kwasu palmitynowego w pozycji sn-2 przekłada się na niższą zawartość kwasu palmitynowego w stolcu, mniejszą twardość stolca oraz skład i charakterystykę stolca w porównaniu ze standardowym preparatem. W przypadku stosowania preparatu wzbogaconego w tłuszcze strukturalne parametry te są zbliżone bardziej do parametrów typowych dla niemowląt karmionych piersią. Dieta z wysoką zawartością kwasu palmitynowego w pozycji sn-2 może wpływać na poprawę stanu odżywienia oraz stopnia mineralizacji kości u niemowląt.

Ocena smaku, zapachu oraz konsystencji preparatu Alfamino® w porównaniu z EleCare® i Neocate®

W badaniu *IPSOS 2017* preparat Alfamino® wskazywano jako najbardziej preferowany produkt w ocenie ogólnej, pod względem smaku i zapachu w porównaniu z preparatami Neocate® (komparatorem w niniejszej analizie) i EleCare®. Różnice między interwencją badaną a pozostałymi preparatami były istotne statystycznie. W badaniu *IPSOS 2012* preparat Alfamino® uzyskał średnią ocenę 4,1 w skali 1-7, natomiast preparat Neocate® ocenę 3,6. Pod względem zapachu oceny obu produktów były zbliżone (3,7 dla preparatu Alfamino® i 3,8 dla preparatu Neocate®), natomiast w przypadku smaku preparat Alfamino® uzyskał istotnie lepszą ocenę (4,1 vs 3,5). Preparat Alfamino® uzyskał również więcej pozytywnych komentarzy niż preparat Neocate®, z których najwięcej dotyczyło smaku (istotnie więcej niż w przypadku Neocate®). Więcej pozytywnych komentarzy na temat produktu Alfamino®, w porównaniu z produktem Neocate®, dotyczyło również jego konsystencji, która była ogólnie akceptowana i określana jako „gładka/bez grudek”. Podsumowując, preparat Alfamino® jest

bardziej preferowany niż Neocate®, niezależnie od tego czy preparat oceniano jako pierwszy czy jako drugi, w ocenie ogólnej i pod względem smaku oraz równie akceptowalny pod względem zapachu.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4.2. Profil bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa preparatu Alfamino® u dzieci z alergią na BMK

W badaniu *Nowak-Węgrzyn 2015* nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych. Poszczególne zdarzenia niepożądane obserwowano w pojedynczych przypadkach. Wszystkie zdarzenia niepożądane ustąpiły bez konieczności włączania leczenia i nie prowadziły do przerwania stosowania preparatu.

W badaniu przedstawionym w abstrakcie konferencyjnym *Cekola 2019* ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły ogółem u 6 (4,2%) chorych, przy czym u zdecydowanej większości chorych (83,3%) zdarzenia te były niezwiązane ze stosowanym preparatem. Natomiast zdarzenia niepożądane wystąpiły ogółem u 58 (40,3%) chorych. Większość odnotowanych zdarzeń uznano za niezwiązane ze stosowanym preparatem (78%), lub za mało prawdopodobnie związane ze stosowaną formułą (9%). Podczas badania nie odnotowano wystąpienia reakcji anafilaktycznej.

Ocena bezpieczeństwa preparatu Alfamino® w porównaniu z preparatem Neocate® u zdrowych dzieci

W badaniu nie stwierdzono różnic między grupami w częstości występowania zdarzeń niepożądanych (ciężkich i innych niż ciężkie). Istotną statystycznie różnicę odnotowano wyłącznie w przypadku luźnego stolca, który występował częściej w populacji ITT w grupie ALF w porównaniu z grupą NEO.

W związku z powyższym, w niniejszej analizie przyjęto, iż profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej w porównaniu z uwzględnionymi komparatorami jest porównywalny.

5. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W

ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Ze względu na brak bezpośredniego modelowania różnic w przeżyciu pomiędzy porównywanymi interwencjami nie przeprowadzono analizy **kosztów-efektywności** (CEA) z uwzględnieniem lat życia (LYG) jako wyniku zdrowotnego.

Ponadto zgodnie z *Wytocznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 51 838 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **155 514 PLN**.

Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* przyjęto, że nie zachodzą okoliczności art.13 ust. 3. Artykuł ten dotyczy technologii lekowych, nie znajduje więc zastosowania w ocenie wnioskowanego produktu.

6. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania ALF HMO vs AAF w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano niejednorodny model Markowa. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy problemu decyzyjnego* stwierdzono, że prawdopodobieństwo nabywania tolerancji nie jest stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie

wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

6.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w 5-letnim horyzoncie czasowym. W oparciu o wyniki zawarte w *Analizie problemu decyzyjnego* u ponad 90% dzieci z alergią pokarmową ogółem, dochodzi do tolerancji alergenu w wieku 5-6 lat. Zatem rokowanie w przypadku alergii na BMK można uznać za pomyślne. Nie są dostępne wystarczające dane epidemiologiczne pozwalające określić, jak przebiega nabywanie tolerancji w grupie niemowląt i dzieci we wnioskowanej populacji (w szczególności niemowląt i dzieci z ciężką postacią alergii na BMK). Według obserwacyjnego badania *Canani 2013* u niemowląt stosujących preparaty EHF (ang. *extensively hydrolysed formula* – preparat mlekozastępczy o wysokim stopniu hydrolizy) do nabywania tolerancji dochodzi szybciej niż w grupie dzieci karmionych preparatami AAF. Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w odsetku dzieci, które nabyły tolerancję w 12. miesiącu życia między niemowlętami stosującymi preparaty EHF (43,6%) a dziećmi stosującymi preparaty AAF (18,2%). W analizie podstawowej uwzględniono zatem 5-letni horyzont czasowy, natomiast w analizie wrażliwości przetestowano alternatywne długości horyzontu czasowego analizy równe 1 rok i 15 lat. Przedstawione powyżej dane dotyczące nabywania tolerancji przemawiają za wysoką wiarygodnością przyjętego czasu modelowania.

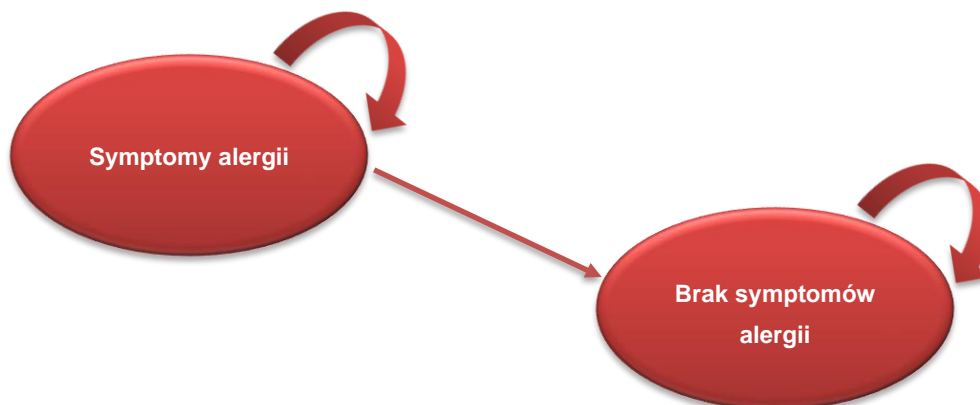
W modelu uwzględniono dwa stany:

- ⊕ symptomy alergii,
- ⊕ brak symptomów alergii.

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach tygodniowych w horyzoncie 5-letnim.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu, jest stan Symptomy alergii. W stanie Symptomy alergii chory może pozostać do momentu ustąpienia objawów alergii (wówczas przechodzi do stanu Brak symptomów alergii).

Stanem końcowym w modelu jest stan Brak symptomów alergii. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 8.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

6.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami Symptomy alergii oraz Brak symptomów alergii w modelu dla poszczególnych interwencji zostały określone przy pomocy dopasowania linii trendu do danych o odsetku dzieci i niemowląt nabywających tolerancji w poszczególnych okresach życia. W alergii pokarmowej ogółem do tolerancji alergenu dochodzi u 50% dzieci pod koniec pierwszego roku życia, u 75% w wieku 3 lat, a u >90% dzieci w wieku 5-6 lat (z wyjątkiem alergii na orzeszki i owoce morza) [ESPGHAN 2012, Michalczuk 2010]. Wskazane powyżej odsetki dotyczą jednak chorych z alergią pokarmową ogółem. Nie są dostępne wystarczające dane epidemiologiczne pozwalające określić, jak przebiega nabywanie tolerancji w grupie niemowląt i dzieci we wnioskowanej populacji (w szczególności niemowląt i dzieci z ciężką postacią alergii na BMK). Według obserwacyjnego badania *Canani 2013* u niemowląt stosujących preparaty EHF do nabywania tolerancji dochodzi szybciej niż w grupie dzieci karmionych preparatami AAF. Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w odsetku dzieci, które nabyły tolerancję w 12. miesiącu życia między niemowlętami stosującymi preparaty EHF (43,6%) a dziećmi stosującymi preparaty AAF (18,2%). Najprawdopodobniej wynika to z faktu stosowania preparatów AAF w ciężkich postaciach alergii na BMK u niemowląt nietolerujących preparatów EHF [Canani 2013]. Dodatkowo w analizie przeprowadzonej na podstawie wyników z badania *Canani 2013* przez Guest i wsp. w 2016 roku wykazano, że w 18. miesiącu życia tolerancję nabywa 22% dzieci karmionych preparatami AAF [Guest 2016]. Natomiast w publikacji *Guest 2017* dane przedstawiono w podziale na dzieci z alergią IgE-zależną i IgE-niezależną, wynosiły one odpowiednio 0,0% oraz 30% w okresie 13-18 miesiąc, 0,0% oraz 22% w okresie 7-12 miesiąc i 0,0% oraz 7% w okresie 1-6 miesiąc [Guest 2017]. W tabeli poniżej przedstawiono dane o odsetku dzieci i niemowląt nabywające tolerancji, które wykorzystano w niniejszej analizie.

Tabela 1.
Odsetki dzieci i niemowląt nabywające tolerancję w poszczególnych okresach

Okres	Wartość	Źródło
Analiza podstawowa		
1-6 msc.	7%	<i>Guest 2017*</i>
7-12 msc.	18%	<i>Canani 2013</i>

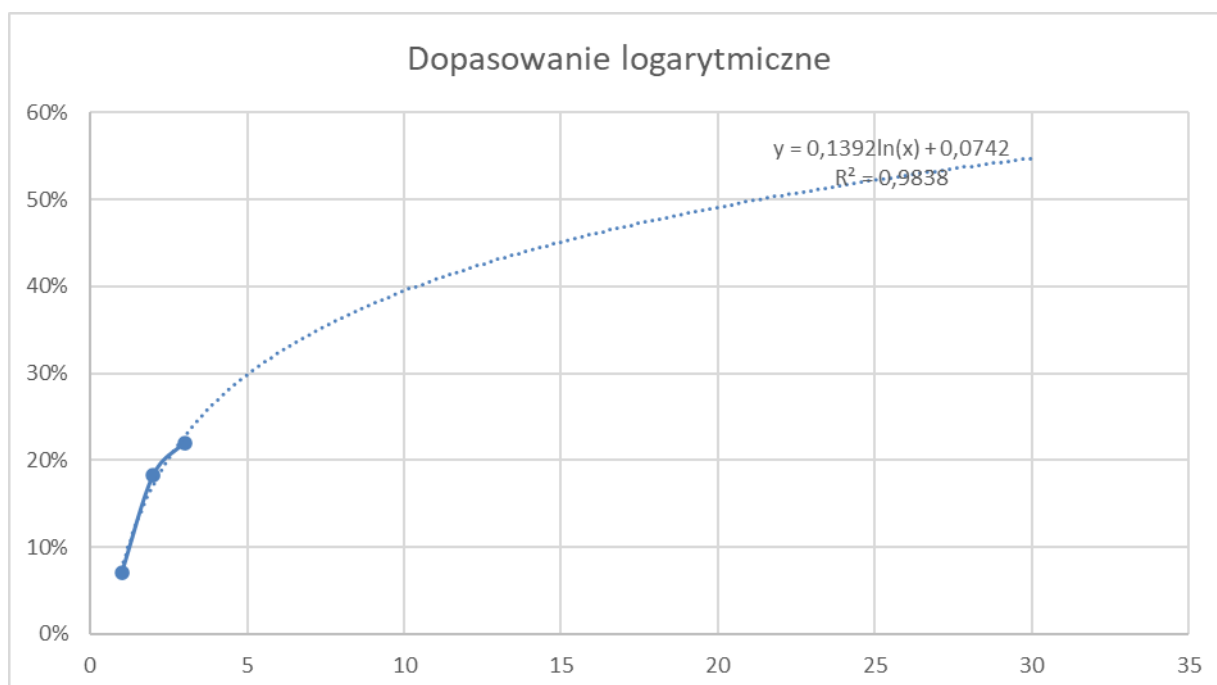
Okres	Wartość	Źródło
13-18 msc.	22%	Guest 2016
Analiza wrażliwości		
1 rok	50%	ESPGHAN 2012, Michalczuk 2010
3 rok	75%	ESPGHAN 2012, Michalczuk 2010
5 rok	90%	ESPGHAN 2012, Michalczuk 2010

*Ze względu na brak danych wśród dzieci i niemowląt stosujących AAF ogółem, przyjęto wartość dla chorych stosujących AAF z alergią IgE-niezależną

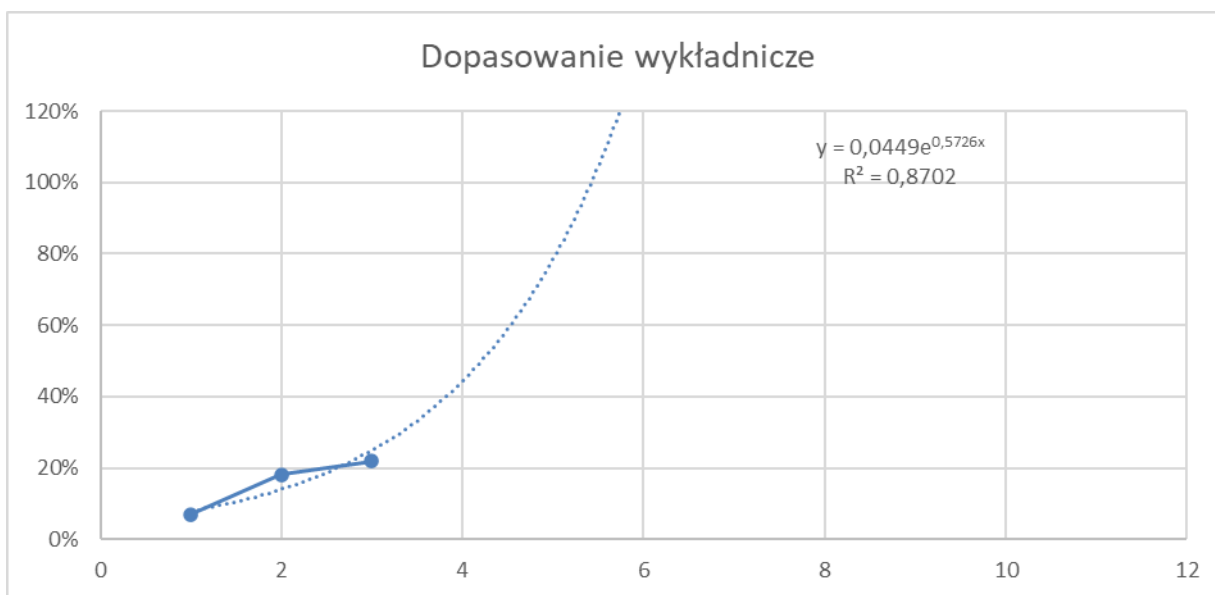
W celu opracowania różnych wariantów predykcji, wyznaczono cztery funkcje trendu dla wskazanych powyżej odsetków w poszczególnych okresach: liniową, logarytmiczną, wykładniczą i potęgową. Dopasowane funkcje trendu przedstawiono na poniższych wykresach (w okresach półrocznych), zaś współczynniki determinacji R^2 dla analizowanych funkcji zebrano poniżej w tabeli.

Rysunek 2.

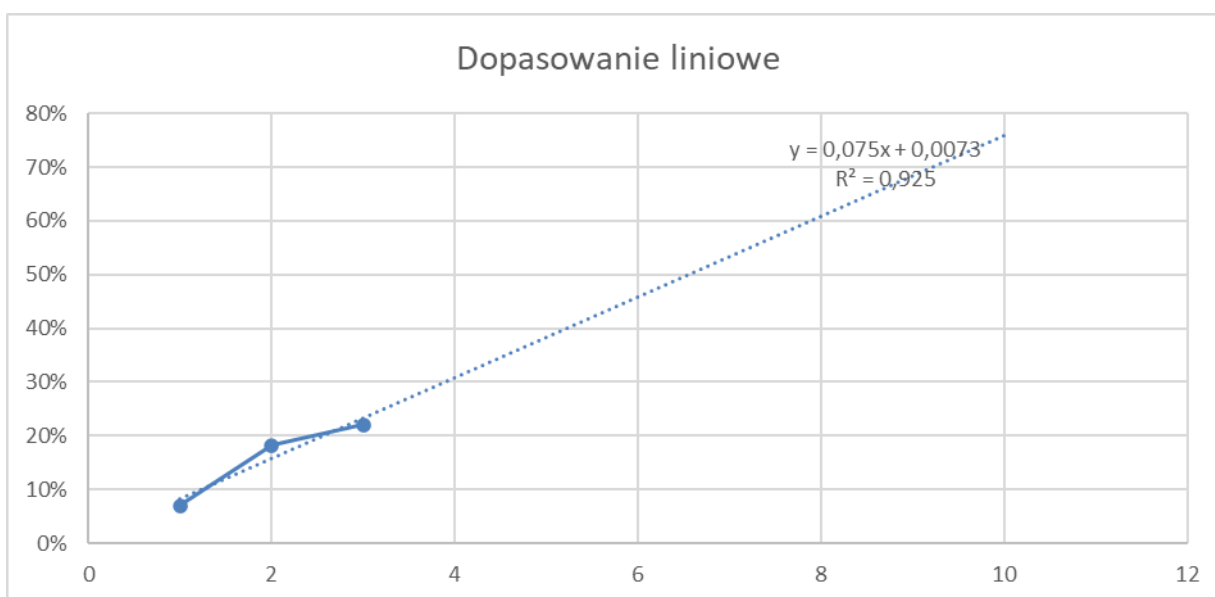
Dopasowanie logarytmiczne do danych dotyczących nabywania tolerancji pokarmowej uwzględnionych w analizie podstawowej



Rysunek 3.
Dopasowanie wykładnicze do danych dotyczących nabywania tolerancji pokarmowej uwzględnionych w analizie podstawowej



Rysunek 4.
Dopasowanie liniowe do danych dotyczących nabywania tolerancji pokarmowej uwzględnionych w analizie podstawowej



Rysunek 5.
Dopasowanie potęgowe do danych dotyczących nabywania tolerancji pokarmowej uwzględnionych w analizie podstawowej

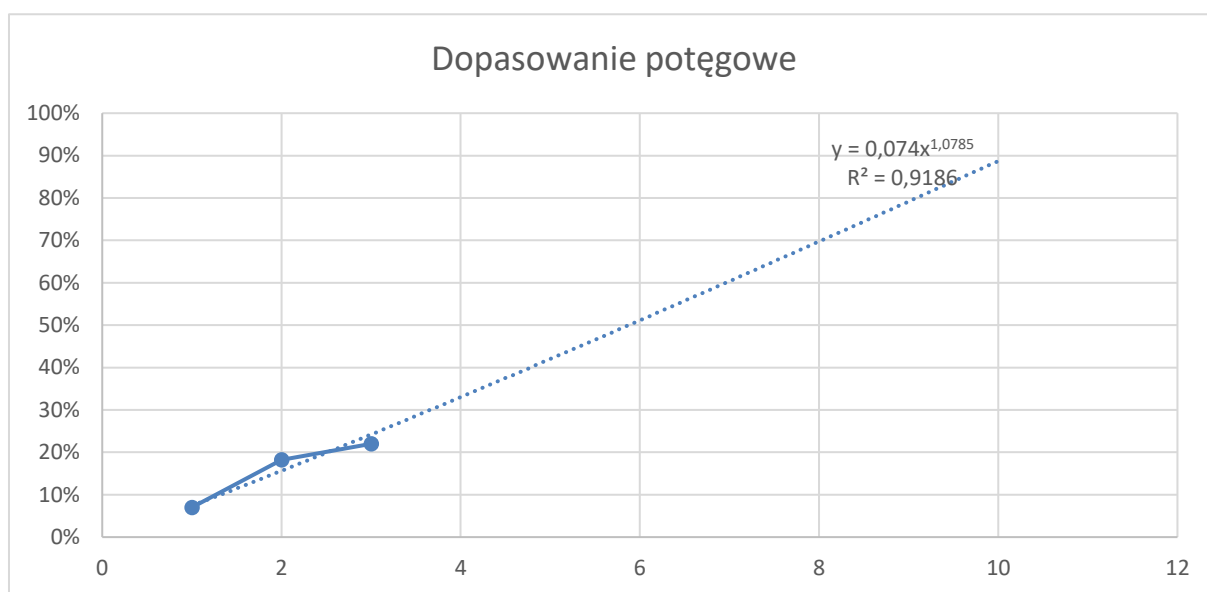
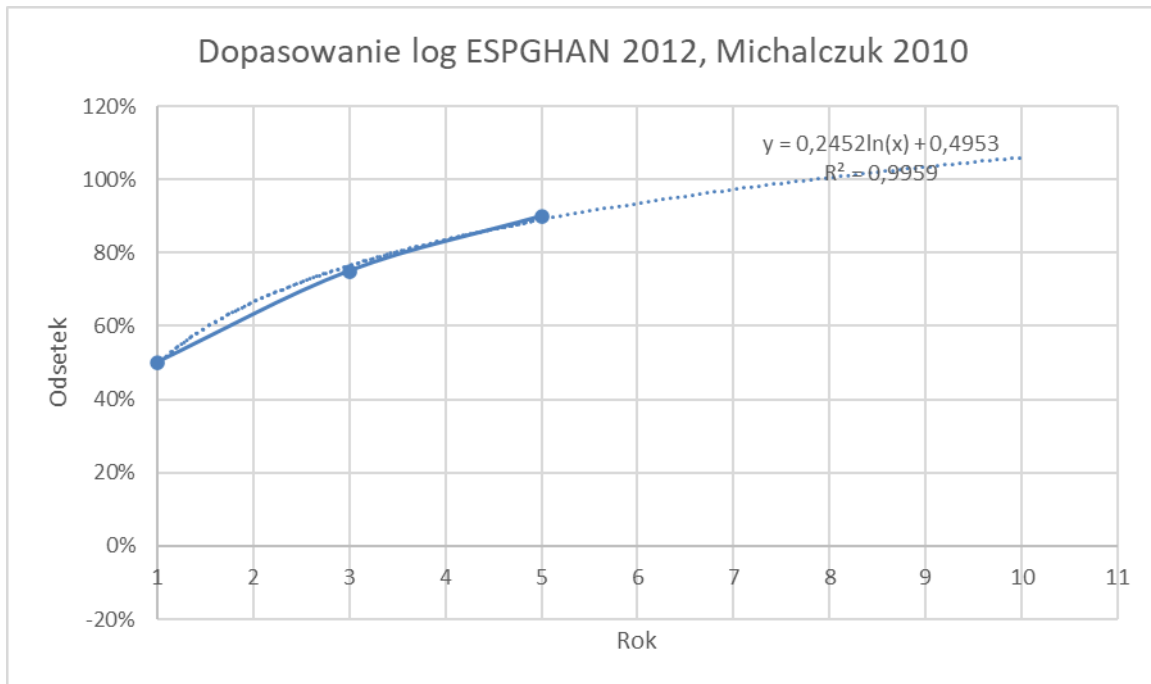


Tabela 2.
Współczynniki determinacji R² dla analizowanych linii trendu

Trend	Wartość współczynnika determinacji R ²
Liniowy	0,9250
Wykładniczy	0,8702
Logarytmiczny	0,9838
Potęgowy	0,9530

Na podstawie wskazanych powyżej wykresów dopasowania oraz wartości współczynników determinacji R² w analizie uwzględniono trend logarytmiczny. Trend wykładniczy prezentuje bardzo wysoką, nierealną prognozę, natomiast trendy liniowy i potęgowy prezentują dopasowanie dla których wartości dla 5. roku życia chorych zbliżone są do wartości u chorych z alergią pokarmową ogółem. W analizie wrażliwości przetestowano w związku z tym dopasowanie do danych o odsetku chorych z tolerancją na podstawie danych przedstawionych u chorych z alergią pokarmową ogółem. Wybrano dopasowanie logarytmiczne. Na poniższym wykresie zaprezentowano dopasowaną linię trendu wykorzystaną w analizie wrażliwości.

Rysunek 6.
Dopasowanie logarytmiczne do danych uwzględnionych w analizie wrażliwości



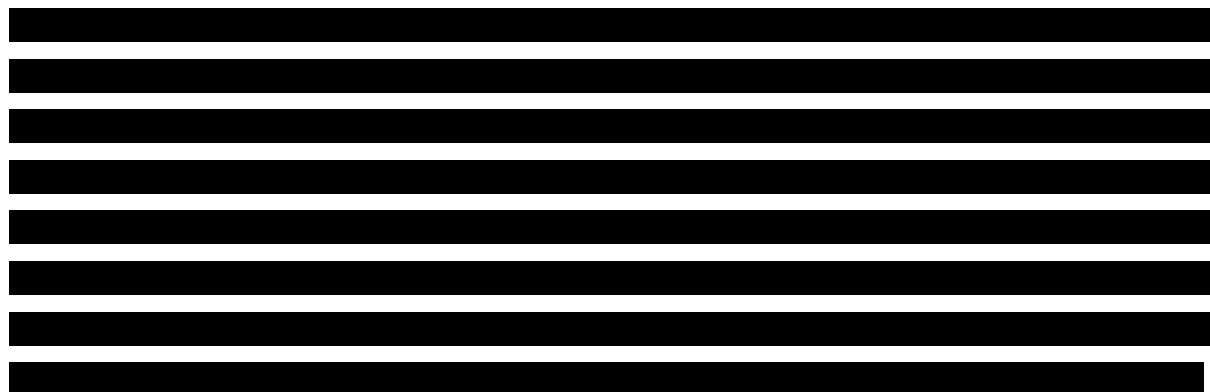
Symptomy alergii

Prawdopodobieństwo pozostania w stanie Symptomy alergii równe jest jedności pomniejszonej o prawdopodobieństwo przejścia chorego do stanu Brak symptomów alergii.

6.3. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa wskazano w rozdziale 6.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

[REDAKTOWANE] ze względu na brak odnalezionych danych w wyniku przeglądu systematycznego. W analizie wrażliwości przetestowano alternatywne wartości.



Wartości użyteczności oraz uzasadnienie ich wyboru do analizy podstawowej i testowania w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 8.

6.4. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W alergii pokarmowej ogółem do tolerancji alergenu dochodzi u 50% dzieci pod koniec pierwszego roku życia, u 75% w wieku 3 lat, a u >90% dzieci w wieku 5-6 lat (z wyjątkiem alergii na orzeszki i owoce morza) [ESPGHAN 2012, Michalczuk 2010]. Zatem rokowanie w przypadku alergii na BMK można uznać za pomyślne. Niektóre prace naukowe wskazują jednak również na możliwość późniejszego nabywania tolerancji. Na podstawie badania Santos 2010, które uwzględniła portugalską populację dzieci z alergią na BMK określono, że niektóre dzieci mogą uzyskać tolerancję dopiero w dziesiątym, a niektóre nawet w 15 roku życia. W wynikach badania wskazano, że 8,6% dzieci nabywa tolerancję przed ukończeniem pierwszego roku życia, 14,3% pomiędzy 12. a 18. miesiącem życia, 10,8% między 18. a 24. miesiącem życia, 8,6% pomiędzy 2. a 3. rokiem życia, 5,8% pomiędzy 3. a 4. rokiem życia, 6,5% pomiędzy 4. a 5. rokiem życia, 2,9% pomiędzy 5. a 6. rokiem życia, 7,2% pomiędzy 6. a 8. rokiem życia, **3,6% pomiędzy 8. a 10. rokiem życia oraz 0,7% pomiędzy 10. a 15. rokiem życia** [Santos 2010]. Nie są dostępne wystarczające dane epidemiologiczne pozwalające

określić, jak przebiega nabywanie tolerancji w grupie niemowląt i dzieci we wnioskowanej populacji (w szczególności niemowląt i dzieci z ciężką postacią alergii na BMK). Według obserwacyjnego badania *Canani 2013* u niemowląt stosujących preparaty EHF do nabywania tolerancji dochodzi szybciej niż w grupie dzieci karmionych preparatami AAF. Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w odsetku dzieci, które nabyły tolerancję w 12. miesiącu życia między niemowlętami stosującymi preparaty EHF (43,6%) a dziećmi stosującymi preparaty AAF (18,2%). W analizie podstawowej uwzględniono zatem 5-letni horyzont czasowy, natomiast w analizie wrażliwości przetestowano alternatywne długości horyzontu czasowego analizy równe 1 rok i 15 lat¹.

Wobec powyższego przyjęcie 5-letniego horyzontu czasowego oraz testowanie wartości arbitralnych dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości wydaje się być uzasadnione.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby należycie uwzględnić wyżej opisywany efekt rezydualny w wyniku analizy.

6.5. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

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

¹ Na podstawie dopasowania linii trendu logarytmicznego do danych empirycznych określonych na podstawie publikacji *Canani 2013* oraz *Guest 2016* i *Guest 2017*, ponad 50% chorych nabywa tolerancję po 15 latach.

7. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej w analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą w analizie uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- ⊕ koszty środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszt przepisania i podania ŚSSPŻ, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 3.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt przepisania i podania ŚSSPŻ	Przyjęto, iż liczba wizyt u lekarza w ramieniu interwencji jest taka sama jak liczba wizyt w ramieniu komparatora.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem.
Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	W związku z przyjętą liczbą wizyt u lekarza w ramieniu interwencji koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia jest taki sam w ramieniu komparatora.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: etykiet preparatów Alfamino® HMO, Nutramigen PURAMINO®, Nutramigen PURAMINO JUNIOR®, Neocate LCP®, Neocate Junior®.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcę [Dane dostarczone przez Wnioskodawcę]. Koszt pozostałych produktów stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych*. Przeprowadzono również oszacowanie kosztów na podstawie *danych refundacyjnych NFZ*, jednak ze względu na bardzo zbliżone wartości do cen oszacowanych na podstawie *Wykazu leków refundowanych*, odstąpiono od uwzględnienia takiego wariantu w analizie.

Należy zaznaczyć, iż w *Analizie klinicznej* podkreślono, że oceniany produkt wyróżnia innowacyjny skład, tj. zawartość oligosacharydów mleka kobiecego i tłuszczów strukturalnych, które w istotny sposób korzystnie wpływają na funkcjonowanie układu pokarmowego przez modulowanie odpowiedniej flory bakteryjnej, zmniejszenie częstości zakażeń układu oddechowego, stosowania antybiotyków i leków przeciwgorączkowych, zwiększanie wchłanianie wapnia w jelitach, a tym samym mineralizację kości. W związku z powyższym, w niniejszej analizie uwzględniono dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości wariant uwzględniający różniące koszty stosowania leków przeciwgorączkowych i antybiotyków.

7.1. Koszt leków i środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych ŚSSPŻ.

7.1.1. Dawkowanie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego

ALF HMO

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Alfamino® HMO jest preparatem opartym na aminokwasach. Stanowi dietę kompletną, dlatego też może w pełni pokrywać

dobowe zapotrzebowanie na składniki odżywcze. U dzieci od 6. miesiąca życia stanowi dietę suplementarną do wprowadzanych stopniowo produktów żywnościowych. W swoim składzie oprócz składników koniecznych do pokrycia niezbędnego zapotrzebowania na składniki odżywcze, preparat zawiera średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe, kwas arachidonowy (ARA), kwas dokozaheksaenowy (DHA), oligosacharydy mleka kobiecego (HMO) oraz strukturyzowane lipidy [Alfamino HMO 2020].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy skład preparatu.

Tabela 4.
Skład preparatu Alfamino® HMO

Składniki odżywcze	Zawartość w 100 ml
Wartość energetyczna [kJ/kcal]	277/66
Tłuszcze ogółem [g] (44% kcal)	3,3
Kwasy tłuszczowe nasycone [g]	1,1
MCT* [g]	0,80
Kwasy tłuszczowe w pozycji sn-2 [g]	0,07
Kwasy tłuszczowe jednonienasycone [g]	1,2
Kwasy tłuszczowe wielonienasycone [g]	0,69
Kwas alfa-linolenowy [mg]	53
DHA [mg]	18
Kwas linolowy [mg]	532
ARA [mg]	18
Węglowodany ogółem [g] (44% kcal)	7,3
Cukry [g]	0,53
Laktoza [g]	<0,05/100g
Błonnik (1% kcal) [g]	0,15
Lakto-N-neotetraoza [g]	0,05
2'-Fukozylolaktoza [g]	0,10
Białko [g] (11% kcal)	1,8
Sól [g]	0,065
Witaminy	
Witamina A [µg]	66
Witamina D [µg]	1,7
Witamina E [mg]	1,5
Witamina K [µg]	6,0

Składniki odżywcze	Zawartość w 100 ml
Witamina C [mg]	11
Tiamina (witamina B ₁) [mg]	0,068
Ryboflawina (witamina B ₂) [mg]	0,13
Niacyna [mg/mg NE**]	0,93/1,6
Witamina B ₆ [mg]	0,053
Kwas foliowy [μg]	10
Foliany (DFE***) [μg]	17
Witamina B ₁₂ [μg]	0,20
Biotyna [μg]	1,6
Kwas pantotenowy (witamina B ₅) [mg]	0,44
Składniki mineralne	
Sód [mg]	26
Potas [mg]	76
Chlorki [mg]	56
Wapń [mg]	70
Fosfor [mg]	47
Magnez [mg]	6,0
Żelazo [mg]	0,66
Cynk [mg]	0,66
Miedź [mg]	0,057
Mangan [mg]	0,0090
Selen [μg]	3,5
Jod [μg]	15
Pozostałe	
Tauryna [mg]	5,3
L-karnityna [mg]	1,1
Cholina [mg]	19
Inozytol [mg]	4,7
Osmolalność (13,3% g/Vol) [mOsm/l]	299

*Średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe

**równoważnik niacyny

***równoważnik folianów

W celu przygotowania porcji diety należy odmierzyć odpowiednią ilość przegotowanej i ostudzonej do temperatury ok. 37°C wody i nalać ją do czystej, wysterylizowanej butelki.

Następnie należy odmierzyć odpowiednią ilość proszku Alfamino® HMO, używając załączonej do opakowania miarki, wsypać proszek do wody i dokładnie wymieszać [Alfamino HMO 2020].

Ilości preparatu zalecane do spożycia zależne są od wieku dziecka, które podano w poniższej tabeli [Alfamino HMO 2020].

Tabela 5.
Dawkowanie preparatu Alfamino® HMO

Wiek	Ilość na porcję		Dzienna liczba karmień	Ilość proszku na dzień (g)
	Woda [ml]	Płaskie miarki*		
1-2 tygodnie	90	3	6	79,20
3-4 tygodnie	120	4	5	88,00
2. miesiąc życia	150	5	5	110,00
3.-4. miesiąc życia	180	6	5	132,00
5.-6. miesiąc życia	210	7	5	154,00
od 7. miesiąca życia**	210	7	3-4	107,80

*nie należy zmieniać proporcji. Należy używać tylko miarki załączonej do opakowania preparatu (4,4 g). Użycie większej lub mniejszej ilości proszku niż wskazana może prowadzić do odwodnienia organizmu lub do niedożywienia dziecka

**przed wprowadzeniem nowych posiłków do diety dziecka, należy skontaktować się z lekarzem

AAF

Na podstawie etykiet preparatów Nutramigen PURAMINO®, Nutramigen PURAMINO JUNIOR®, Neocate LCP® oraz Neocate Junior® określono wielkości dawek produktów w zależności od wieku niemowlęcia/dziecka. W tabelach poniżej zaprezentowano dawkowanie preparatów Nutramigen PURAMINO® oraz Neocate LCP®.

Tabela 6.
Dawkowanie preparatu Nutramigen PURAMINO®

Wiek niemowlęcia	Przybliżona masa ciała	Ilość karmień	Woda (ml)	Ilość miarek	Ilość proszku (g) na posilek*	Ilość proszku (g) na dzień	Zawartość puszek (g)
0-2 tyg.	< 3 - 3,5 kg	6 - 7	90	3	13,2	85,8	400
2-4 tyg.	3,5 - 4 kg	5 - 6	120	4	17,6	96,8	
1-2 mies.	4 - 5 kg	5	150	5	22	110	
2-4 mies.	5 - 6,5 kg	4 - 5	180	6	26,4	118,8	
4-6 mies.	6,5 - 7,5 kg	4	210	7	30,8	123,2	

Wiek niemowlęcia	Przybliżona masa ciała	Ilość karmień	Woda (ml)	Ilość miarek	Ilość proszku (g) na posiłek*	Ilość proszku (g) na dzień	Zawartość puszk (g)
6-12 mies.	7,5 - 9,5 kg	2 - 3#	240	8	35,2	88	
>1 rok	> 9,5 kg	2 - 3#	240	8	35,2	88	

* #jeżeli dziecko nie może jeść posiłków uzupełniających, dawkowanie ustala lekarz miarka 4,4 g

* ilość proszku obliczono mnożąc liczbę płaskich miarek produktu przez 4,4 g

Tabela 7.
Dawkowanie preparatu Neocate LCP®

Wiek niemowlęcia	Przybliżona masa ciała	Ilość karmień	Woda (ml)	Ilość miarek	Ilość proszku (g) na posiłek*	Ilość proszku (g) na dzień	Zawartość puszk (g)
1-tyg.	3,5 kg	6,50	90	3	13,50	87,75	400
2-4 tyg.	4 kg	6	120	4	18,00	108,00	
2 mies.	5,5 kg	5,50	150	5	22,50	123,75	
3-4 mies.	6 kg	5	180	6	27,00	135,00	
5-6 mies.	7,5 kg	4,50	210	7	31,50	141,75	
7-9 mies.	8,5 kg	4	210	7	31,50	126,00	
10-12 mies.	9 kg	4	240	8	36,00	144,00	

miarka 4,5 g

* ilość proszku obliczono mnożąc liczbę płaskich miarek produktu przez 4,5 g

Rekomendowane dawkowanie, a także rozcieńczenia produktu Nutramigen PURAMINO JUNIOR® muszą być określone wyłącznie przez lekarza i zależą od wieku, masy ciała i stanu klinicznego pacjenta, a także od udziału innych produktów w diecie dziecka. Przy zaleceniu użycia miarki do odmierzenia proszku zalecane stężenie (1 kcal/1 ml) uzyskuje się po dodaniu 1 miarki proszku (6,8 g) do 30 ml wody. W związku z powyższym określenie średniej dawki produktu dla dzieci powyżej 1. roku życia jest utrudnione. W analizie podstawowej dawkowanie produktu Nutramigen PURAMINO JUNIOR® określono przy założeniu takiego samego zapotrzebowania na kcal jak w przypadku stosowania produktu Nutramigen PURAMINO u dzieci w wieku powyżej 1. r. ż.. W analizie wrażliwości przetestowano dawkę przyjmując zapotrzebowanie na kcal takie jak dla niemowlęcia niespożywającego pokarmów (600 kcal/d), na podstawie dostępnych norm żywienia dzieci [Jarosz 2012].

Ilość produktu Neocate Junior® do spożycia i rozcieńczenia muszą być określone wyłącznie przez lekarza i zależą od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego pacjenta. Zalecane

stężenie 21,1% w/v (ang. *weight/volume*) (1 kcal/ml) uzyskuje się dodając 1 płaską miarkę proszku na każde 30 ml wody. 1 płaska miarka = 7,3 g proszku. W analizie podstawowej dawkowanie produktu Neocate JUNIOR® określono przy założeniu takiego samego zapotrzebowania na kcal, jak w przypadku stosowania produktu Nutramigen PURAMINO JUNIOR®. W analizie wrażliwości przetestowano również dawkowanie określone przy założeniu takiego samego zapotrzebowania na kcal, jak w przypadku stosowania produktu Neocate LCP® w wieku 10-12 msc. W tabeli poniżej zestawiono dawkowanie uwzględnione dla wskazanych diet eliminacyjnych.

Tabela 8.
Dawkowanie preparatów Neocate JUNIOR® oraz Nutramigen PURAMINO JUNIOR®

Dieta eliminacyjna	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Źródła
Dawkowanie Nutramigen PURAMINO JUNIOR na dobę [g]	88,40	122,45	<i>Etykiety diet eliminacyjnych: Nutramigen PURAMINO oraz Nutramigen PURAMINO JUNIOR, Jarosz 2012</i>
Dawkowanie Neocate JUNIOR na dobę [g]	94,90	146,00	<i>Etykiety diet eliminacyjnych: Nutramigen PURAMINO, Nutramigen PURAMINO JUNIOR, Neocate Junior oraz Neocate LCP</i>

7.1.2. Ceny środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego

ALF HMO

Obecnie produkt Alfamino® HMO nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że będzie on dostępny w aptece na receptę i wydawany świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Uwzględniono ponadto finansowanie ŚSSPŻ w nowej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 16.3. W związku z tym, że produkt Alfamino® HMO dostępny jest w postaci jednej prezentacji, przyjęto, że będzie ona wyznaczała podstawę limitu w grupie limitowej.

Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz cenę detaliczną ŚSSPŻ.

Szczegółowa charakterystyka cenowa nowej grupy limitowej została zaprezentowana w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Ceny Alfamino HMO uwzględnione w analizie (PLN)

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	+	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

AAF

Obecnie w ramach diety eliminacyjnej mlekozastępczej – mieszanki elementarne refundowane są 4 prezentacje. Nutramigen PURAMINO® należy do grupy limitowej 217.6, *Dieta eliminacyjna mlekozastępcza - mieszanka elementarna dla niemowląt i dzieci*, Neocate LCP® do grupy 217.7, *Dieta eliminacyjna mlekozastępcza - mieszanka elementarna dla niemowląt* oraz Neocate Junior® i Nutramigen PURAMINO JUNIOR® do grupy limitowej 217.9, *Dieta eliminacyjna mlekozastępcza - mieszanka elementarna dla dzieci > 1. r.ż.*. Ceny zbytu netto dla poszczególnych prezentacji wynoszą kolejno: 116,00 PLN, 125,50 PLN, Neocate Junior® o smaku neutralnym 103,00 PLN, o smaku truskawkowym i waniliowym 103,80 PLN oraz Nutramigen PURAMINO JUNIOR® 100,92 PLN. Szczegółowa charakterystyka cenowa grup limitowych została zaprezentowana w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Ceny ŚSSPŻ uwzględnione w analizie (PLN)

Nazwa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Opłata NFZ	Opłata pacjenta
Nutramigen PURAMINO®	116,00	121,80	127,89	142,78	139,58	3,20
Nutramigen PURAMINO JUNIOR®	100,92	105,97	111,27	125,33	122,13	3,20
Neocate LCP®	125,50	131,78	138,37	153,79	150,59	3,20
Neocate Junior® smak neutralny	103,00	108,15	113,56	127,45	118,12	9,33
Neocate Junior® smak truskawkowy	103,80	108,99	114,44	128,33	118,12	10,21
Neocate Junior® smak waniliowy	103,80	108,99	114,44	128,33	118,12	10,21

W wariantcie podstawowym *Analizy ekonomicznej*, w ramieniu komparatora uwzględniono koszt ważony refundowanych ŚSSPŻ. Przyjęto, iż diety eliminacyjne Nutramigen PURAMINO® i Neocate LCP® stosowane są do 1. roku życia, natomiast diety eliminacyjne Neocate Junior® i Nutramigen PURAMINO JUNIOR® powyżej 1. roku życia. Udziały diet poniżej i powyżej 1. roku życia określono na podstawie zrefundowanych kcal produktów w roku 2020. Oszacowania zrefundowanych kcal produktów przeprowadzono na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ* oraz *Etykiety diet eliminacyjnych* określających zawartość kcal w poszczególnych ŚSSPŻ. W tabeli poniżej zaprezentowano zrefundowane kcal poszczególnych produktów w roku 2020 oraz uwzględnione udziały tych produktów.

Tabela 11.
Udziały diet eliminacyjnych w ramieniu komparatora uwzględnione w analizie podstawowe

Nazwa	Skumulowana liczba opakowań 2020 r.	Skumulowana liczba kcal 2020 r.	Udział prezentacji NEO JUNIOR wśród wszystkich produktów NEO JUNIOR	Udział NEO JUNIOR oraz NUT PURAMINO JUNIOR wśród łącznej refundacji tych produktów	Udział NEO LCP oraz NUT PURAMINO wśród łącznej refundacji tych produktów
Nutramigen PURAMINO®	144 808,36	289 616 727,27	n/d	n/d	41,11%

Nazwa	Skumulowana liczba opakowań 2020 r.	Skumulowana liczba kcal 2020 r.	Udział prezentacji NEO JUNIOR wśród wszystkich produktów NEO JUNIOR	Udział NEO JUNIOR oraz NUT PURAMINO JUNIOR wśród łącznej refundacji tych produktów	Udział NEO LCP oraz NUT PURAMINO wśród łącznej refundacji tych produktów
Nutramigen PURAMINO JUNIOR®	34 609,09	67 833 818,18	n/d	14,34%	n/d
Neocate LCP®	210 423,27	414 954 693,82	n/d	n/d	58,89%
Neocate Junior® smak neutralny	186 125,45	353 638 363,64	87,26%	74,75%	n/d
Neocate Junior® smak truskawkowy	9 577,09	18 196 472,73	4,49%	3,85%	n/d
Neocate Junior® smak waniliowy	17 602,91	33 445 527,27	8,25%	7,07%	n/d

W analizie wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym, w ramieniu komparatora uwzględniono koszt produktu Nutramigen PURAMINO®, który, jest objęty finansowaniem zarówno w grupie niemowląt jak i dzieci, czyli w populacji zbieżnej z wnioskowaną dla produktu Alfamino® HMO.

7.1.3. Koszty leków przeciwgorączkowych i antybiotyków uwzględnione w analizie wrażliwości

w *Analizie klinicznej* podkreślono, że oceniany produkt wyróżnia innowacyjny skład, tj. zawartość oligosacharydów mleka kobiecego i tłuszczów strukturalnych, które w istotny sposób korzystnie wpływają na funkcjonowanie układu pokarmowego przez modulowanie struktury mikrobioty jelitowej, zmniejszenie częstości zakażeń układu oddechowego, stosowania antybiotyków i leków przeciwgorączkowych, poprawę wchłaniania wapnia w jelitach, a tym samym mineralizację kości. W związku z powyższym, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono jednorazowo różniący roczny koszt stosowania leków przeciwgorączkowych oraz antybiotyków w ramieniu ocenianej interwencji oraz komparatora.² Przyjęto odsetki chorych stosujących leki dla okresu obserwacji 12 i 4 miesiące na podstawie

² Nieuwzględnienie kosztów antybiotyków i leków przeciwgorączkowych w analizie podstawowej jest założeniem konserwatywnym.

wyników *Analizy klinicznej* oraz koszt zużycia jednego opakowania leków. Uwzględnione koszty w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej oraz uwzględnione odsetki chorych stosujących wskazane leki zestawiono w tabelach poniżej.

Tabela 12.

Parametry uwzględnione w wycenie kosztów stosowania leków przeciwgorączkowych i antybiotyków w ramieniu ocenianej interwencji i komparatora

Parametr	Wartość	Źródło
Stosowanie antybiotyków (preparat z HMO) 12 msc.	0,42	<i>Analiza kliniczna</i>
Stosowanie antybiotyków (preparat bez HMO) 12 msc.	0,61	<i>Analiza kliniczna</i>
Stosowanie leków przeciwgorączkowych (preparat z HMO) 4 msc.	0,16	<i>Analiza kliniczna</i>
Stosowanie leków przeciwgorączkowych (preparat bez HMO) 4 msc.	0,30	<i>Analiza kliniczna</i>
Koszt opakowania leku APAP dla dzieci FORTE p. wspólna	15,49	Strona internetowa: apteline.pl https://apteline.pl/apap-dla-dzieci-forde-40-mg-ml-zawiesina-doustna-85-ml
Koszt opakowania leku Penicillinum Crystallisatum TZF 1 mln j.m. p. wspólna	10,68	Strona internetowa: <i>Medycyna praktyczna</i> https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=5940

Tabela 13.

Koszty roczny stosowania leków przeciwgorączkowych i antybiotyków w ramieniu ocenianej interwencji i komparatora

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Koszt leków przeciwgorączkowych w ramieniu ALF HMO	0,00	7,39
Koszt leków przeciwgorączkowych w ramieniu AAF	0,00	13,89
Koszt stosowania antybiotyków w ramieniu ALF HMO	0,00	4,49

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Koszt stosowania antybiotyków w ramieniu AAF	0,00	6,51

7.1.4. Zestawienie kosztów środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego

W oparciu o zawartość opakowań diet eliminacyjnych, ceny ŚSSPŻ [REDACTED] [REDACTED] wyznaczono koszt jednostkowy ŚSSPŻ w przeliczeniu na opakowanie oraz na 1 gram produktu. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Koszty ŚSSPŻ w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

8. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	.	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]					
[REDACTED]					

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	-	-	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	-	-	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	-	-	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	-	-	[REDACTED]

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu [REDACTED]

Tabela 18.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią opcjonalną

[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]						

10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów (analiza scenariuszy).

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 8.

10.1. Analiza wartości skrajnych

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-
użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, [REDACTED]
[REDACTED] zebrano w poniższych tabelach.

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na zmianę wartości współczynnika ICUR o mniej niż 10%.

11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Ze względu na budowę modelu i fakt, że największy wpływ na wyniki analizy mają dane kosztowe, zaś wszystkie warianty modelowania efektu zdrowotnego zostały przetestowane w jednowymiarowej analizie wrażliwości, odstąpiono od wykonywania wielokierunkowej analizy wrażliwości.

12. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

12.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono następujące równania:

$$\oplus \text{ odsetek chorych w stanie brak alergii} + \text{ odsetek chorych w stanie alergii} = 1.$$

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

12.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie odnaleziono analiz ekonomicznych, w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Ze względu na brak odnalezienia w przeglądzie systematycznym innych analiz ekonomicznych przedstawiających wyniki dla wnioskowanej populacji chorych, zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* zdecydowano się na uwzględnienie publikacji przedstawiających wyniki w populacji szerszej niż wskazana we wniosku, tj. populacji chorych z alergią na białka mleka krowiego ogółem. Ostatecznie w przeglądzie odnaleziono dwie publikacje: *Ovcinnikova 2015* oraz *Taylor 2012*. Dokładny opis wskazanych powyżej publikacji został przedstawiony w dyskusji (rozdział 15.).

Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych nie można jednak odnieść do wyników niniejszej analizy ekonomicznej, w związku z tym, iż były wykonane w szerszej populacji niż wnioskowana (pierwsza linia leczenia alergii na BMK) oraz były przeprowadzone dla innych produktów niż wnioskowana technologia medyczna.

12.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

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

13. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy. Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

W modelu konserwatywnie przyjęto takie samo prawdopodobieństwo nabywania tolerancji w obu rozważanych ramionach. Nie są dostępne wystarczające dane epidemiologiczne pozwalające określić, jak przebiega nabywanie tolerancji w grupie niemowląt i dzieci we wnioskowanej populacji (w szczególności niemowląt i dzieci z ciężką postacią alergii na BMK). W analizie wykorzystano dane z badania *Canani 2013* oraz dodatkowo analizy przeprowadzonej na podstawie wyników z badania *Canani 2013* przez Guest i wsp w 2016 roku oraz w 2017 roku. W badaniu *Canani 2013* w 12. miesiącu życia 18,2% dzieci stosujących preparaty AAF nabywa tolerancję. Na podstawie publikacji *Guest 2016* w 18. miesiącu życia tolerancję nabywa 22% dzieci karmionych preparatami AAF [Guest 2016]. Natomiast na podstawie publikacji *Guest 2017* w której dane przedstawiono w podziale na dzieci z alergią IgE-zależną i IgE-niezależną, tolerancję nabywało odpowiednio 0,0% oraz 30% w okresie 13-18 miesiąc, 0,0% oraz 22% w okresie 7-12 miesiąc i 0,0% oraz 7% w okresie 1-6 miesiąc [Guest 2017]. Ze względu na brak danych wśród dzieci i niemowląt stosujących AAF ogółem w okresie 1-6 miesiąc, przyjęto wartość odsetka chorych z tolerancją taką samą jak dla chorych stosujących AAF z alergią IgE-niezależną.

Dawkowanie diet eliminacyjnych Nutramigen PURAMINO® oraz Neocate LCP® określono na podstawie *Etykiet diet eliminacyjnych*, natomiast dawkowanie produktu Nutramigen PURAMINO JUNIOR® określono przy założeniu takiego samego zapotrzebowania na kcal jak w przypadku stosowania produktu Nutramigen PURAMINO u dzieci w wieku powyżej 1. r. ż., a dawkowanie produktu Neocate JUNIOR® określono przy założeniu takiego samego

zapotrzebowania na kcal, jak w przypadku stosowania produktu Nutramigen PURAMINO JUNIOR®.

Uwzględniono zróżnicowaną jakość życia dla niemowląt i dzieci leczonych ALF HMO oraz AAF w związku z tym, iż różnice w składzie preparatu Alfamino® HMO (tj. modyfikacja w zakresie zawartości HMO i tłuszczów strukturalnych) względem produktów Neocate (Neocate LCP®, Neocate Junior®) oraz produktów Nutramigen PURAMINO® i Nutramigen PURAMINO JUNIOR® mają wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania, w istotny sposób wpływając na dodatkowy efekt zdrowotny.

Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek) dla chorych na podstawie badań związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

W niniejszej analizie jako koszty różniące oceniane technologie medyczne przyjęto koszt środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

Ze względu na wczesny wiek chorych uwzględnianych w modelu, a także brak wpływu na wyniki analizy, nie uwzględniono w obliczeniach przeżycia całkowitego chorych.

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

14. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania Alfamino® HMO względem AAF stosowanego w postępowaniu dietetycznym u pacjentów w wieku rozwojowym w przypadku ciężkiej alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego, alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych skonstruowano niejednorodny model Markowa. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*

Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *Wykazu leków*

refundowanych. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 5 letnim horyzoncie czasowym.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Finansowanie produktu Alfamino® HMO u chorych we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia niemowląt i dzieci z ciężką alergią na białka pokarmowe, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych*).

15. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 16.2. Ze względu na brak odnalezienia w przeglądzie systematycznym innych analiz ekonomicznych przedstawiających wyniki dla wnioskowanej populacji chorych, zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* zdecydowano się na uwzględnienie publikacji przedstawiających wyniki w populacji szerszej niż wskazana we wniosku, tj. populacji chorych z alergią na białka mleka krowiego ogółem. Ostatecznie w przeglądzie odnaleziono dwie publikacje: *Ovcinnikova 2015* oraz *Taylor 2012*.

W publikacji *Ovcinnikova 2015* oceniano efektywność kosztową stosowania preparatu Nutramigen LGG® w porównaniu z preparatem Neocate® oraz Nutramigen® jako pierwszej linii leczenia niemowląt poniżej 6. miesiąca życia z alergią na białka mleka krowiego w Stanach Zjednoczonych. Nutramigen LGG® był stosowany przez 59 niemowląt, Neocate® przez 217 niemowląt oraz Nutramigen® przez 136 niemowląt. W przypadku chorych, którzy stosowali preparat Nutramigen LGG® po 9 miesiącach skutecznie leczonych było 56% chorych w porównaniu do 35% chorych stosujących Neocate® oraz 38% chorych leczonych za pomocą preparatu Nutramigen® (dla obu porównań uzyskano istotność statystyczną). Stosowanie preparatu Neocate® związane było z większym wykorzystaniem zasobów opieki zdrowotnej niż w przypadku niemowląt leczonych za pomocą pozostałych preparatów. Koszt pierwszych 12 miesięcy leczenia niemowlęcia stosującego Nutramigen LGG® wyniósł 3 576,95 USD (13 227,92 PLN⁴). Najwyższy koszt pierwszych 12 miesięcy leczenia niemowlęcia wystąpił w przypadku chorych stosujących Neocate® i wyniósł 6 255,62 USD (23 133,91 PLN). Z kolei w grupie chorych leczonych za pomocą preparatu Nutramigen® koszt ten wyniósł 3 781,30 USD (13 983,63 PLN). Stosowanie preparatu Nutramigen LGG® przez pierwsze 12 miesięcy uznane zostało za efektywną kosztowo strategię leczenia niemowląt poniżej 6. miesiąca życia z alergią na białka mleka krowiego w porównaniu z leczeniem za pomocą preparatu Neocate® oraz Nutramigen®.

W ramach publikacji *Taylor 2012* analizowano efektywność kosztową stosowania preparatu Nutramigen® w porównaniu z preparatem Neocate® jako pierwszej linii leczenia niemowląt z alergią na białka mleka krowiego w Wielkiej Brytanii. Nutramigen® był stosowany przez 145 niemowląt, Neocate® przez 150 niemowląt. W okresie 12 miesięcy leczenia liczba wizyt u lekarza rodzinnego wyniosła średnio 13,1 w przypadku chorych stosujących Nutramigen® oraz 17,5 wizyt dla chorych leczonych za pomocą preparatu Neocate®. Koszt ponoszony przez płatnika publicznego wynikający z leczenia niemowląt przez pierwsze 12 miesięcy za pomocą preparatu Nutramigen® wyniósł 1 853,34 GBP (9 185,52 PLN⁵) oraz 3 160,85 GBP (15 665,80 PLN) w przypadku stosowania preparatu Neocate®. Stosowanie preparatu Nutramigen® przez

⁴ Kurs dolara amerykańskiego określono na podstawie danych Narodowego Banku Polskiego, 1 USD = 3,6981 PLN; <https://www.nbp.pl/home.aspx?navid=archa&c=/ascx/tabarch.ascx&n=a236z201203>

⁵ Kurs funta brytyjskiego określono na podstawie danych Narodowego Banku Polskiego, 1 GBP = 4,9562 PLN; <https://www.nbp.pl/home.aspx?navid=archa&c=/ascx/tabarch.ascx&n=a236z201203>

pierwsze 12 miesięcy uznane zostało za efektywną kosztowo strategię leczenia niemowląt z alergią na białka mleka krowiego w porównaniu z leczeniem za pomocą preparatu Neocate®.

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

[Redacted text block]

Zmiana wartości żadnego parametru *ceteris paribus* nie powoduje jednak zmiany wnioskania w zakresie opłacalności.

W *Analizie klinicznej* podkreślono, że oceniany produkt wyróżnia innowacyjny skład, tj. zawartość oligosacharydów mleka kobiecego i tłuszczów strukturalnych, które w istotny sposób korzystnie wpływają na funkcjonowanie układu pokarmowego przez modulowanie struktury mikrobioty jelitowej, zmniejszenie częstości zakażeń układu oddechowego, stosowania antybiotyków i leków przeciwgorączkowych, poprawę wchłaniania wapnia w jelitach, a tym samym mineralizację kości. W analizie dodatkowej opracowanej w ramach *Analizy klinicznej* wykazano istotne statystycznie różnice w częstości stosowania antybiotyków oraz leków przeciwgorączkowych dla porównania preparatów zawierających HMO z preparatami niezawierającymi HMO (różnice na korzyść preparatów z HMO). W związku z

powyższym, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono różniący koszt stosowania leków przeciwwgorączkowych oraz antybiotyków w ramieniu ocenianej interwencji oraz komparatora. Ze względu na brak dokładnych danych dotyczących zużycia zasobów w ramieniu wnioskowanej technologii oraz w ramieniu komparatora uwzględniono jedynie jednorazowy koszt roczny stosowania leków w ramach analizy wrażliwości. Należy podkreślić jednak, iż koszty te generowane w perspektywie wspólnej mogą być wyższe w związku z większym zużyciem zasobów oraz stosowaniem probiotyków w trakcie antybiotykoterapii. Obecnie coraz częściej występuje oporność na antybiotyki, co jest właśnie konsekwencją ich nadmiernego stosowania.

Chociaż większość chorych dzieci z alergią na BMK nabywa tolerancji w pewnym wieku, badania wskazują na rosnące ryzyko alergii przetrwałej w ostatnim czasie [Carucci 2020]. Ponadto dowody sugerują, że alergią na BMK we wczesnym okresie życia może być jednym z pierwszych kroków do wystąpienia marszu alergicznego (ewolucji choroby atopowej, przechodzenia jednej postaci alergii w drugą i zmiana jej lokalizacji, która następuje z wiekiem). Wystąpienie alergii pokarmowej zwiększa ryzyko późniejszego rozwoju astmy w szczególności, gdy alergią pokarmową występuje wraz z atopowym zapaleniem skóry. Ze względu na rosnące rozpowszechnienie alergii, przetrwałość i ryzyko wystąpienia marszu alergicznego u dzieci z alergią na BMK, wysoce zalecane są odpowiednie strategie zapobiegawcze. W ostatnich latach, jako odpowiednia strategia zapobiegania chorobom alergicznym wyłania się zastosowanie aktywnego postępowania dietetycznego u dzieci z alergią na BMK, poprzez aktywną modulację układu odpornościowego [Carucci 2020].

W niniejszej analizie nie modelowano późniejszych kosztów związanych z wystąpieniem marszu alergicznego, w związku z brakiem danych dotyczących ryzyka wystąpienia marszu w ramieniu wnioskowanej technologii w porównaniu z komparatorem. Warto jednak podkreślić, iż przede wszystkim późniejszy rozwój astmy będzie negatywnie wpływał zarówno na jakość życia chorych jak i generowane koszty opieki zdrowotnej. Zgodnie z publikacją *Kuczyńska 2014* na koszty leczenia astmy składają się koszty bezpośrednie (np. hospitalizacja, wizyty u lekarzy, koszty leków) jak i pośrednie (np. zmniejszona produktywność, opieka socjalna, pośredni wpływ na rodzinę chorych). W 2001 roku w Polsce średnia wysokość tych kosztów, w przypadku chorego z zaostrzeniem astmy leczonego w ramach hospitalizacji, wyniosła odpowiednio: dla kosztów bezpośrednich 3 988,30 PLN oraz 439,50 PLN dla kosztów

pośrednich, czyli łącznie 4 427,80 PLN (koszty podane na 2001 rok, więc ich wyceny mogły ulec zmianie). Zatem, stanowi to istotny koszt dla systemu szczególnie mając na uwadze stale rosnący trend zachorowania.

16. Załączniki

16.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione a priori w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** pacjenci w wieku rozwojowym wymagający postępowania dietetycznego w przypadku ciężkiej postaci alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego, alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej;
- ⊗ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
 - ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.
-

16.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 24.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR utility OR utilities OR HRQoL OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index" OR SF6D OR SF-6D	3 998 773
#2	"cow's milk allergy" OR "cow's-milk allergy" OR "cow milk allergy" OR "cow-milk allergy" OR "cow's milk protein allergy" OR "cow's-milk protein allergy" OR "cow milk hypersensitivity" OR "cow's milk hypersensitivity" OR "cow's-milk hypersensitivity" OR "cow-milk hypersensitivity" OR "milk sensitivity" OR "serum milk antibody" OR "multiple food protein allergies" OR "multiple food protein allergy" OR "whole protein allergy" OR "multiple food allergies" OR "multiple food allergy" OR "multiple food protein hypersensitivities" OR "multiple food protein hypersensitivity" OR "whole protein hypersensitivity" OR "multiple food hypersensitivities" OR "multiple food hypersensitivity" OR CMA OR CMPA OR malabsorptive OR malabsorption OR maldigestion OR "eosinophilic GI disorders" OR "eosinophilic gastrointestinal disorders" OR "short bowel syndrome" OR "short gut syndrome" OR "short intestinal syndrome" OR "short intestine syndrome"	63 546
#3	#1 AND #2	9 929

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#4	Alfamino OR Neocate OR Nutramigen OR "amino acid based formula" OR "amino acid formula" OR "amino-acid based formula" OR "amino acid-based formula" OR "amino-acid formula" OR "amino acid diet" OR "formula containing amino acids" OR "elemental formula" OR "elemental diet" OR "amino acid based formulae" OR "amino acid formulae" OR "amino-acid based formulae" OR "amino acid-based formulae" OR "amino-acid formulae" OR "formulae containing amino acids" OR "elemental formulae" OR "amino acid based formulas" OR "amino acid formulas" OR "amino-acid based formulas" OR "amino acid-based formulas" OR "amino-acid formulas" OR "formulas containing amino acids" OR "elemental formulas" OR "amino acid synthetic milk" OR "amino acid based synthetic milk" OR "amino-acid based synthetic milk" OR "amino acid-based synthetic milk" OR "amino-acid synthetic milk" OR "synthetic milk containing amino acids" OR "elemental synthetic milk" OR "amino acid artificial milk" OR "amino acid based artificial milk" OR "amino-acid based artificial milk" OR "amino-acid artificial milk" OR "artificial milk containing amino acids" OR "elemental artificial milk" OR "amino acid formulated milk" OR "amino acid based formulated milk" OR "amino-acid based formulated milk" OR "amino acid-based formulated milk" OR "amino-acid formulated milk" OR "formulated milk containing amino acids" OR "elemental formulated milk" OR AAF	5 455
#5	#3 AND #4	37

Data ostatniego wyszukiwania: 03.12.2020

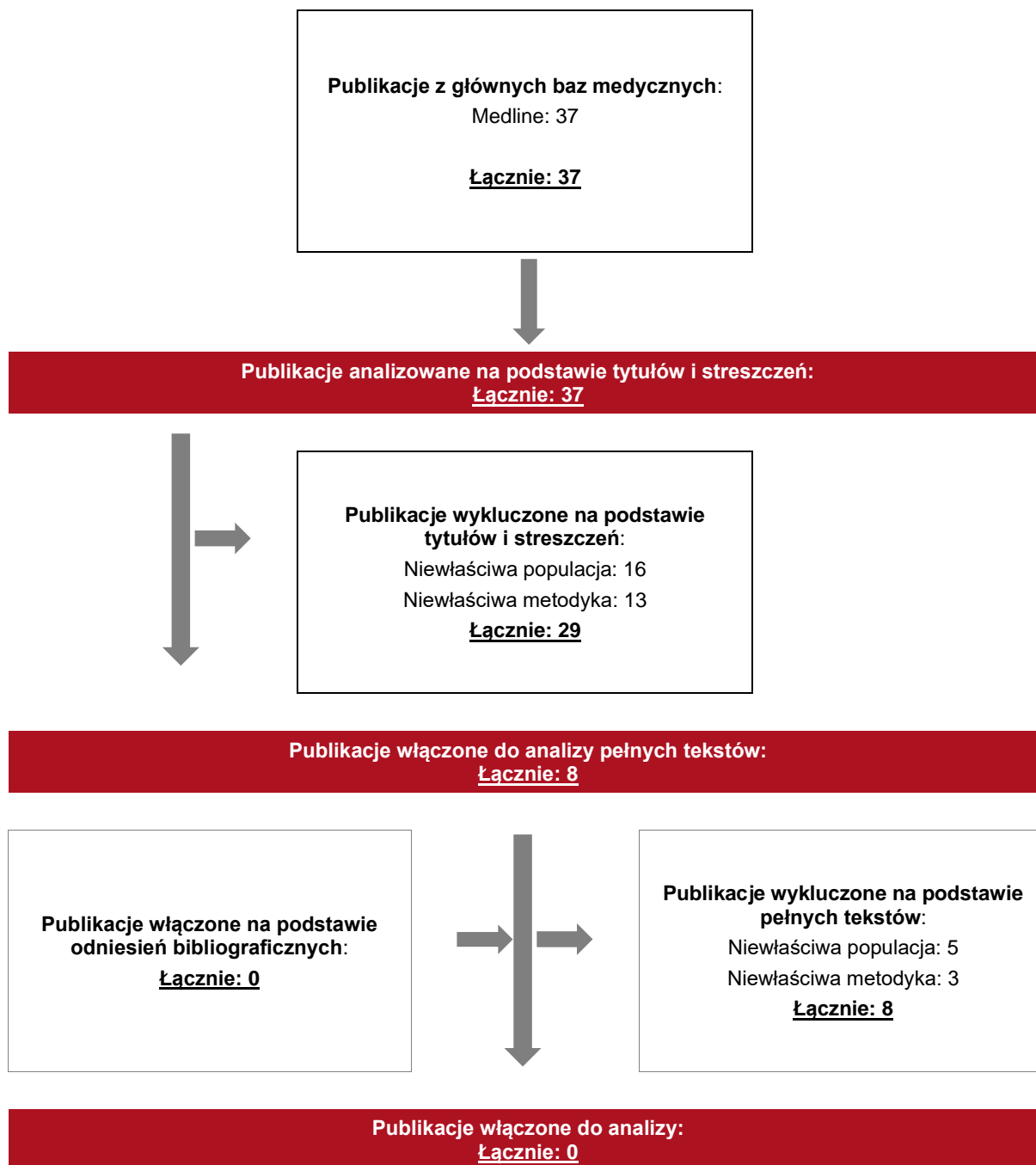
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

16.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 7.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



16.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 37 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 8 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnych publikacji do oceny jakości życia chorych.

16.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym nie odnaleziono publikacji do oceny jakości życia chorych.

16.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** pacjenci w wieku rozwojowym wymagający postępowania dietetycznego w przypadku ciężkiej postaci alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego, alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej⁶;
- ⊕ **komparatory:** syntetyczna dieta eliminacyjna, mlekozastępcza oparta na aminokwasach (elementarna), w postaci preparatu Nutramigen PURAMINO®, Nutramigen PURAMINO JUNIOR®, Neocate Junior® (NEO) lub Neocate LCP^{®7};
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊕ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

16.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

⁶ Ze względu na brak odnalezienia w przeglądzie systematycznym innych analiz ekonomicznych przedstawiających wyniki dla wnioskowanej populacji chorych, zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* zdecydowano się na uwzględnienie publikacji przedstawiających wyniki w populacji szerszej niż wskazana we wniosku, tj. populacji chorych z alergią na białka mleka krowiego

⁷ Uwzględniono również publikacje, w których stosowanie diety elementarnej równoznaczne było ze stosowaniem preparatu Neocate[®]

Tabela 25.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 405 654	96 951
#2	"cow's milk allergy" OR "cow's-milk allergy" OR "cow milk allergy" OR "cow-milk allergy" OR "cow's milk protein allergy" OR "cow's-milk protein allergy" OR "cow milk hypersensitivity" OR "cow's milk hypersensitivity" OR "cow's-milk hypersensitivity" OR "cow-milk hypersensitivity" OR "milk sensitivity" OR "serum milk antibody" OR "multiple food protein allergies" OR "multiple food protein allergy" OR "whole protein allergy" OR "multiple food allergies" OR "multiple food allergy" OR "multiple food protein hypersensitivities" OR "multiple food protein hypersensitivity" OR "whole protein hypersensitivity" OR "multiple food hypersensitivities" OR "multiple food hypersensitivity" OR CMA OR CMPA OR malabsorptive OR malabsorption OR maldigestion OR "eosinophilic GI disorders" OR "eosinophilic gastrointestinal disorders" OR "short bowel syndrome" OR "short gut syndrome" OR "short intestinal syndrome" OR "short intestine syndrome"	63 546	3 860
#3	#1 AND #2	1 978	314

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#4	Alfamino OR Neocate OR Nutramigen OR "amino acid based formula" OR "amino acid formula" OR "amino-acid based formula" OR "amino acid-based formula" OR "amino-acid formula" OR "amino acid diet" OR "formula containing amino acids" OR "elemental formula" OR "elemental diet" OR "amino acid based formulae" OR "amino acid formulae" OR "amino-acid based formulae" OR "amino acid-based formulae" OR "amino-acid formulae" OR "formulae containing amino acids" OR "elemental formulae" OR "amino acid based formulas" OR "amino acid formulas" OR "amino-acid based formulas" OR "amino acid-based formulas" OR "amino-acid formulas" OR "formulas containing amino acids" OR "elemental formulas" OR "amino acid synthetic milk" OR "amino acid based synthetic milk" OR "amino-acid based synthetic milk" OR "amino acid-based synthetic milk" OR "synthetic milk containing amino acids" OR "elemental synthetic milk" OR "amino acid artificial milk" OR "amino acid based artificial milk" OR "amino-acid based artificial milk" OR "amino acid-based artificial milk" OR "amino-acid artificial milk" OR "artificial milk containing amino acids" OR "elemental artificial milk" OR "amino acid formulated milk" OR "amino acid based formulated milk" OR "amino-acid based formulated milk" OR "amino acid-based formulated milk" OR "amino-acid formulated milk" OR "formulated milk containing amino acids" OR "elemental formulated milk" OR AAF	5 455	487
#5	#3 AND #4	27	19

Data ostatniego wyszukiwania: 03.12.2020

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane ze stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 26.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	Alfamino	0

Data ostatniego wyszukiwania: 03.12.2020

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego

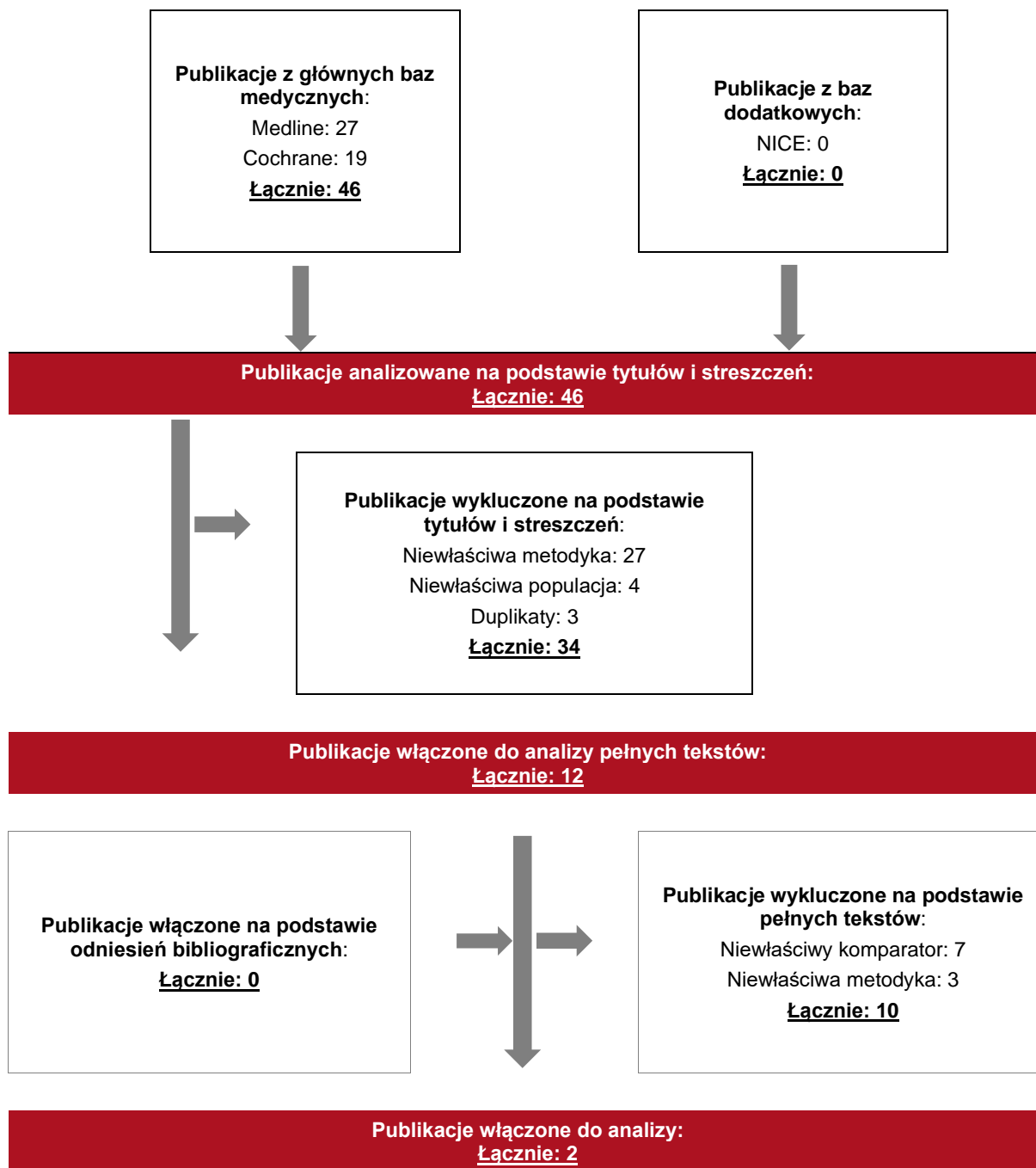
problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanych komparatorów.

16.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 16.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 8.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



16.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 46 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 27 publikacji;
- ⊕ w bazie Cochrane odnaleziono 19 publikacji;
- ⊕ w bazie NICE nie odnaleziono żadnych publikacji.

Po usunięciu duplikatów, przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 publikacje: *Ovcinnikova 2015* oraz *Taylor 2012*, prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (tj. populacji chorych z alergią na białka mleka krowiego).

16.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono inne analizy ekonomiczne, w których pokazane były wyniki opłacalności przedstawiające porównania z komparatorami w leczeniu chorych z alergią na białka mleka krowiego.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 15.).

16.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że środek spożywczy specjalnego przeznaczenia Alfamino® HMO można zakwalifikować do nowej grupy limitowej.

Uzasadnieniem utworzenia osobnej grupy limitowej dla preparatu Alfamino® HMO jest innowacyjny skład produktu oraz 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 [Opinia Rady Przejrzystości w sprawie zasadności utworzenia odrębnych grup limitowych].

„Rada Przejrzystości uważa za zasadne utworzenie odrębnych grup limitowych dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (mieszanek elementarnych) objętych dotąd obecnie refundacją w ramach wspólnej grupy limitowej”. Ponadto zgodnie z opinią Rady, „ze względu na równość społeczną, aby nie wykluczać dzieci pochodzących z biedniejszych rodzin, Rada Przejrzystości proponuje, by mlekozastępcze mieszanki elementarne były wydawane na receptę, z opłatą ryczałtową”. Mimo wcześniejszej wspólnej grupy limitowej analizowane przez Radę Przejrzystości ŚSSPŻ po opublikowaniu Opinii Rady zostały umieszczone w osobnych grupach limitowych, każdy z ryczałtową odpłatnością dla pacjenta. Takie rozdzielenie produktów pozwala na równe obciążenie finansowe rodziców dzieci z ciężką alergią pokarmową, a także nie faworyzuje żadnego produktu refundowanego we wnioskowanym wskazaniu. Dodatkowo, należy mieć na uwadze, że opieka zdrowotna dzieci do lat 3 jest jednym z priorytetów Ministra Zdrowia.

Drugim niezwykle ważnym argumentem wskazującym na zasadność utworzenia odrębnej grupy limitowej jest innowacyjny skład mieszanki elementarnej Alfamino® HMO. Preparat Alfamino® HMO oprócz niezbędnych makro- i mikroelementów (dieta kompletna), został również wzbogacony o innowacyjne składniki, tj. oligosacharydy mleka kobiecego oraz tłuszcze strukturalne. Dzieci z alergią na białko mleka krowiego narażone są znacznie bardziej niż populacja zdrowa na niedobry żywieniowe, co w konsekwencji może się przekładać na ich

późniejszy rozwój fizyczny i psychiczny. Dlatego też należy przykładać szczególną wagę na dostarczane w diecie składniki odżywcze.

Podsumowując, zarówno z etycznego i finansowego punktu widzenia, a także biorąc pod uwagę innowacyjny skład produktu, zasadnym jest umiejscowienie nowego ŚSSPŻ Alfamino® HMO w osobnej grupie limitowej.

16.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 27.
Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 9.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10- 11.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 16.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 9.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 9.1

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości proggu opłacalności	TAK, rozdział 9.1
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku wykazania równorzędności terapeutycznej pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;	n/d
8.2.	oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych	n/d
8.3.	kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 13.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 16.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK, rozdział 8.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 8.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. i 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 10.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	■
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

17. Spis tabel

Tabela 1. Odsetki dzieci i niemowląt nabywające tolerancję w poszczególnych okresach....	24
Tabela 2. Współczynniki determinacji R2 dla analizowanych linii trendu	27
Tabela 3. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	31
Tabela 4. Skład preparatu Alfamino® HMO.....	33
Tabela 5. Dawkowanie preparatu Alfamino® HMO.....	35
Tabela 6. Dawkowanie preparatu Nutramigen PURAMINO®	35
Tabela 7. Dawkowanie preparatu Neocate LCP®	36
Tabela 8. Dawkowanie preparatów Neocate JUNIOR® oraz Nutramigen PURAMINO JUNIOR®	37
Tabela 9. Ceny Alfamino HMO uwzględnione w analizie (PLN).....	38
Tabela 10. Ceny ŚSSPŻ uwzględnione w analizie (PLN)	39
Tabela 11. Udziały diet eliminacyjnych w ramieniu komparatora uwzględnione w analizie podstawowe	39
Tabela 12. Parametry uwzględnione w wycenie kosztów stosowania leków przeciwgorączkowych i antybiotyków w ramieniu ocenianej interwencji i komparatora	41
Tabela 13. Koszty roczny stosowania leków przeciwgorączkowych i antybiotyków w ramieniu ocenianej interwencji i komparatora	41
Tabela 14. Koszty ŚSSPŻ w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	42
Tabela 15. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	43

Tabela 16. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii medycznej oraz komparatora.....	51
Tabela 17. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa ŚSSPŻ.....	52
Tabela 18. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią opcjonalną	54
Tabela 19. [Redacted]	56
Tabela 20. [Redacted]	57
Tabela 21. [Redacted]	59
Tabela 22. [Redacted]	61
Tabela 23. [Redacted]	66
Tabela 24. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	75
Tabela 25. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	80

Tabela 26. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	81
Tabela 27. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	86

18. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	23
Rysunek 2. Dopasowanie logarytmiczne do danych dotyczących nabywania tolerancji pokarmowej uwzględnionych w analizie podstawowej	25
Rysunek 3. Dopasowanie wykładnicze do danych dotyczących nabywania tolerancji pokarmowej uwzględnionych w analizie podstawowej	26
Rysunek 4. Dopasowanie liniowe do danych dotyczących nabywania tolerancji pokarmowej uwzględnionych w analizie podstawowej	26
Rysunek 5. Dopasowanie potęgowe do danych dotyczących nabywania tolerancji pokarmowej uwzględnionych w analizie podstawowej	27
Rysunek 6. Dopasowanie logarytmiczne do danych uwzględnionych w analizie wrażliwości	28
Rysunek 7. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	77
Rysunek 8. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	83

19. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	Analiza kliniczna, Alfamino® HMO (preparat mlekozastępczy oparty na mieszaninie aminokwasów) w postępowaniu dietetycznym u pacjentów w wieku rozwojowym w przypadku ciężkiej alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego (preparatów EHF), alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej – analiza kliniczna, Warszawa 2021
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Alfamino® HMO (preparat mlekozastępczy oparty na mieszaninie aminokwasów) w postępowaniu dietetycznym u pacjentów w wieku rozwojowym w przypadku ciężkiej alergii na białka pokarmowe lub braku ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego (preparatów EHF), alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej – analiza problemu decyzyjnego, Warszawa 2021
Alfamino HMO 2020	Alfamino HMO, etykieta na opakowanie
Carucci 2020	Carucci L., Nocerino R., Paparo L, Di Scala C., Canani R., Dietary Prevention of Atopic March in Pediatric Subject With Cow's Milk Allergy, <i>Front. Pediatr.</i> , 11 August 2020
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej [REDACTED]
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , <i>PLoS Med</i> 2009, 6 (7)
Etykiety diet eliminacyjnych: Neocate LCP®	Etykiety diet eliminacyjnych – informacje zawarte na stronach internetowych, neocate.com.pl/o-neocate/przygotowanie-i-przechowywanie-gotowej-porcji/ neocate.com.pl/wp-content/uploads/2020/04/NeocateLCP-list-zmiana-rodzice-200323.pdf
Etykiety diet eliminacyjnych: Neocate Junior®	Etykiety diet eliminacyjnych – informacje zawarte na stronach internetowych, neocate.com.pl/o-neocate/przygotowanie-i-przechowywanie-gotowej-porcji/ neocate.com.pl/o-neocate/neocate-junior/
Etykiety diet eliminacyjnych: Nutramigen PURAMINO®	Etykiety diet eliminacyjnych – informacje zawarte na stronach internetowych, www.nutramigen.pl/produkty/ciezka-alergia-na-bialko-mleka-krowiego/nutramigen-puramino/
Etykiety diet eliminacyjnych: Nutramigen PURAMINO JUNIOR®	Etykiety diet eliminacyjnych – informacje zawarte na stronach internetowych, www.nutramigen.pl/produkty/ciezka-alergia-na-bialko-mleka-krowiego/nutramigen-puramino-junior/
Jarosz 2012	Jarosz M., <i>Normy żywienia dla populacji polskiej – nowelizacja</i> , Instytut Żywności i Żywienia
Kuczyńska 2014	Kuczyńska A., Rysiak E., Donejko M. i in., <i>Ocena kosztów leczenia astmy</i> . <i>Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu</i> 2 (39) 2014

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Ovcinnikova 2015	Ovcinnikova O., Panca M., Guest J.F., <i>Cost-effectiveness of using an extensively hydrolyzed casein formula plus the probiotic Lactobacillus rhamnosus GG compared to an extensively hydrolyzed formula alone or an amino acid formula as first-line dietary management for cow's milk allergy in the US</i> , ClinicoEconomics and Outcomes Research, 2015; 7:145-52
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	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
Opinia Rady Przejrzystości w sprawie zasadności utworzenia odrębnych grup limitowych	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 obecnie refundacją w ramach wspólnej grupy limitowej
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	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
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Santos 2010	Santos A., Dias A., Pinheiro J.A., <i>Predictive factors for the persistence of cow's milk allergy</i> , <i>Pediatr Allergy Immunol</i> 2010; 21: 1127-1134
Taylor 2012	Taylor R.R., Sladkevicius E., Panca M. i in., <i>Cost-effectiveness of using an extensively hydrolysed formula compared to an amino acid formula as first-line treatment for cow milk allergy in the UK</i> , <i>Pediatric Allergy and Immunology</i> , 2012; 23(3):240-9
Ustawa o refundacji	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
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016