



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Alfamino HMO

we wskazaniu:

postępowanie dietetyczne u pacjentów w wieku rozwojowym 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

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4230.14.2021

Data ukończenia: 14 września 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Nestle Polska S.A.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Nestle Polska S.A. w zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Nestle Polska S.A.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 2019 poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AAAAI	American Academy of Allergy, Asthma and Immunology
AAF	preparat mlekozastępczy oparty na mieszaninie aminokwasów (ang. amino acid formula)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ALF	Alfamino
ASCIA	Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy
AWB	analiza wpływu na budżet
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
Bd	brak danych
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BMK	białka mleka krowiego
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	analiza minimalizacji kosztów
CMF	preparat dla niemowląt na bazie mleka krowiego
CUA	analiza użyteczności-kosztów
CZN	cena zbytu netto
DBPCFC	podwójnie zaślepiąca próba prowokacji
EHF	preparat mlekozastępczy o wysokim stopniu hydrolizy (ang. extensively hydrolysed formula)
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GGC NHS	Greater Glasgow And Clyde NHS
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
HCPMSEMOG	Mid and South Essex Health and Care Partnership
IAP	Indian Academy of Pediatrics
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LAZ	wskaźnik z-score długości ciała do wieku
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NEO	Neocate
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OFC	otwarta próba prowokacyjna
OBS	okres obserwacji
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

PHARMAC	The Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
PP	analiza populacji zgodna z protokołem
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality-adjusted life year)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)
RP	Rada Przejrzystości
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 74)
UCZ	Urzędowa Cena Zbytu
UE	Unia Europejska
UPRL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WAZ	wskaźnik z-score masy ciała do wieku

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	29
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	29
4. Ocena analizy klinicznej	31
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	31
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	36
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	37
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	38
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	38
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	38
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	42
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	42

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	42
4.3.	Komentarz Agencji	42
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	44
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	44
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	45
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	49
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	49
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	50
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości.....	50
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	53
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	54
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	55
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	55
5.4.	Komentarz Agencji	56
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	57
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	57
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	58
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.2.1.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.2.2.	Ocena modelu wnioskodawcy	62
6.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	63
6.2.4.	Obliczenia własne Agencji	64
6.3.	Komentarz Agencji	65
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	66
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	67
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	68
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	70
11.	Kluczowe informacje i wnioski	72
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	75
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	78
14.	Źródła.....	79
15.	Załączniki.....	82

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znaki pism z Ministerstwa Zdrowia przekazujących kopię wniosków wraz z analizami 13.07.2021 r.
PLR.4500.786.2021.4.JKR

Przedmiot wniosków (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wnioski o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego
-

Wnioskowana technologia:

- Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego:
 - Alfamino HMO, proszek, puszka 400 g, kod GTIN: 7613287234636
 - Wnioskowane wskazanie:

Postępowanie dietetyczne u pacjentów w wieku rozwojowym 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 kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Ryczałt
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- 
-

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny:

Nestle Polska S.A.
ul. Domaniewska 32
02-672 Warszawa
Polska

Wnioskodawca:

Nestle Polska S.A.
ul. Domaniewska 32
02-672 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13 lipca 2021 r., znak PLR.4500.786.2021.4.JKR Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Alfamino HMO, proszek, puszka 400 g, kod GTIN: 7613287234636

we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u pacjentów w wieku rozwojowym 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.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 29 lipca 2021 r., znak OT.4230.14.2021.AKJ.4. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 18 sierpnia 2021 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12. niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE], 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, Wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 16.08.2021 r.
- [REDAKTOWANE] 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, Wersja 1.0, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 31.03.2021 r.
- [REDAKTOWANE], 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, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 31.03.2021 r.
- [REDAKTOWANE] 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 wpływu na budżet, Wersja 1.0, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 31.03.2021 r.
- [REDAKTOWANE], 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 racjonalizacyjna, Wersja 1.0, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 31.03.2021 r.
- Odpowiedzi na minimalne wymagania Alfamino HMO, 18.08.2021 r.

Zgodność przedłożonych analiz z wytycznymi HTA przedstawiono w rozdziale 13. niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Alfamino HMO, proszek, puszka 400 g, kod GTIN: 7613287234636			
Kod ATC	Nie dotyczy			
Skład	Syrup glukozowy, oleje roślinne (słonecznikowy, rzepakowy, strukturyzowany olej palmowy), aminokwasy (octan L-lizyny, L-leucyna, L-prolina, L-glutamina, L-arginina, L-walina, glicyna, L-izoleucyna, L-treonina, L-seryna, L-feniloalanina, L-tyrozyna, kwas L-asparaginowy, L-histydyna, L-alanina, L-cystyna, L-asparaginian magnezu, L-tryptofan, L-metionina), trójglicerydy średniołańcuchowe (MCT), skrobia, składniki mineralne (glicerofosforan wapnia, chlorek potasu, cytrynian sodu, cytrynian wapnia, cytrynian potasu, fosforan sodu, tlenek magnezu, siarczan żelaza (II), siarczan cynku, siarczan miedzi (II), siarczan manganu, jodek potasu, selenian sodu (IV)), emulgator (E472c), błonnik (2'-Fukozylolaktoza, lakto-N-neotetraoza), olej z Mortierella alpina (ARA), olej z mikroalg Schizochytrium sp. (DHA), dwuwinitian choliny, witaminy (C, E, niacyna, kwas pantotenowy, ryboflawina, A, tiamina, B6, kwas foliowy, K, D, biotyna, B12), regulator kwasowości (E330), tauryna, inozytol, L-karnityna			
Wartość odżywcza	Patrz Tabela 2			
Wnioskowane wskazanie	Postępowanie dietetyczne u pacjentów w wieku rozwojowym 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.			
Dawkowanie	Wiek dziecka	Woda [ml]	Płaskie miarki*	Dzienna liczba karmień
	1.-2. Tygodnie	90	3	6
	3.-4. Tygodnie	120	4	5
	2. miesiąc	150	5	5
	3.-4. Miesiąc	180	6	5
	5.-6. Miesiąc	210	7	5
	Od 7. miesiąca**	210	7	3-4
Wielkość miarki: 4,4 g * Nie zmieniać porcji. Używać tylko załączonej miarki. 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.				
Droga podania	Doustna			
Mechanizm działania	Nie dotyczy			

Źródło: Etykieta produktu Alfamino HMO

Skróty: DHA – kwas dokozaheksaenowy, ARA – kwas arachidonowy, MCT – trójglicerydy średniołańcuchowe

Tabela 2. Wartość odżywcza środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Alfamino HMO

Składnik odżywczy	Jednostka	100 g	100 ml
Wartość energetyczna	kJ/kcal	2083 / 497	277 / 66
Tłuszcz (44% kcal) w tym:	g	24,6	3,3
Kwasy tłuszczowe nasycone	g	8,5	1,1
MCT	g	6,0	0,80

Składnik odżywczy	Jednostka	100 g	100 ml
W pozycji sn-2	g	0,55	0,07
Kwasy tłuszczowe jednonienasycone	g	9,4	1,2
Kwasy tłuszczowe wielonienasycone	g	5,2	0,69
Kwas alfa-linolenowy	mg	400	53
DHA	mg	135	18
Kwas linolowy	mg	4000	532
ARA	mg	135	18
Węglowodany (44% kcal) w tym:	g	55,2	7,3
Cukry	g	4,0	0,53
Laktoza	g	<0,05	-
Błonnik (1% kcal)	g	1,1	0,15
Lakto-N-neotetraoza	g	0,38	0,05
2'-Fukozyloolaktoza	g	0,75	0,10
Białko (11% kcal)	g	13,3	1,8
Sól	g	0,49	0,065
Składniki mineralne			
Sód	mg	195	26
Potas	mg	570	76
Chlorki	mg	420	56
Wapń	mg	530	70
Fosfor	mg	350	47
Magnez	mg	45	6,0
Żelazo	mg	5,0	0,66
Cynk	mg	5,0	0,66
Miedź	mg	0,43	0,057
Mangan	mg	0,068	0,0090
Selen	µg	26	3,5
Jod	µg	110	15
Witaminy			
A	µg	500	66
D	µg	12	1,7
E	mg	11	1,5
K	µg	45	6,0
C	mg	80	11
Tiamina	mg	0,51	0,068
Ryboflawina	mg	1,0	0,13
Niacyna	mg / mg NE	7,0 / 12	0,93 / 1,6
B6	mg	0,40	0,053
Kwas foliowy	µg	75	10
Foliany	µg DFE	125	17
B12	µg	1,5	0,20
Biotyna	µg	12	1,6
Kwas pantotenowy	mg	3,3	0,44

Składnik odżywczy	Jednostka	100 g	100 ml
Inne składniki odżywcze			
Tauryna	mg	40	5,3
L-karnityna	mg	8,5	1,1
Cholina	mg	145	19
Inozytol	mg	35	4,7

Źródło: Etykieta produktu Alfamino HMO

Skróty: NE – ekwiwalent niacyny, DHA – kwas dokozaheksaenowy, ARA – kwas arachidonowy, DFE – równoważnik folianów, MCT – trójglicerydy średniołańcuchowe

Produkt Alfamino HMO zawiera oligosacharydy mleka kobiecego (2'-Fukozylolaktozę i Lakto-N-neotetraozę. Według profesora Janusza Książyka *dostępne są obecnie diety oparte o aminokwasy, które są stosowane w ciężkich postaciach alergii pokarmowej. To co wyróżnia opiniowaną dietę jest dodatek oligosacharydów mleka kobiecego (2'-fucosyllactose – 2"FL i Lacto-N-neotetraose - LNnT). Oligosacharyd lakto-n-neotetraozy (LNnT) wykazuje działanie przeciwzapalne i przeciwbakteryjne. 2'-fukozylolaktoza 2'FL charakteryzuje się selektywną promocją wzrostu bifidobakterii i hamowaniem wiązania patogennych drobnoustrojów ze śluzówką jelita.*

Dowody naukowe dotyczące wpływu wzbogacenia mleka modyfikowanego w HMO na parametry antropometryczne, stan układu pokarmowego i jakość życia zaprezentowano w komentarzu do Analizy klinicznej 4.3.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu*	24.09.2020 r. Główny Inspektorat Sanitarny
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Do postępowania dietetycznego w przypadku ciężkiej alergii na białka mleka krowiego i/lub złożonej alergii na białka pokarmowe
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

* na podstawie powiadomienia złożonego przez firmę Nestle Polska S.A. w dn. 16.09.2020 r. o zamiarze wprowadzenia po raz pierwszy do obrotu na terytorium RP

Źródło: Etykieta produktu Alfamino HMO

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Alfamino HMO nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	Ryczałt
Grupa limitowa	Wnioskodawca proponuje utworzenie nowej grupy limitowej
[redacted]	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Postępowanie dietetyczne u pacjentów w wieku rozwojowym 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
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie obejmujące postępowanie dietetyczne u pacjentów w wieku rozwojowym 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 jest szersze od wskazania zarejestrowanego, ze względu na fakt, iż wskazanie zgodne z etykietą produktu Alfamino HMO nie obejmuje innych stanów, wymagających zastosowania diety elementarnej. Co więcej wskazanie wnioskowane obejmuje alergię wielopokarmową, a wskazanie zarejestrowane obejmuje ciężką postać alergii wielopokarmowej.

Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na wymagania minimalne wskazał, iż *według ekspertów klinicznych stan wymagający zastosowania diety elementarnej to np. eozynofilowe zapalenie przełyku*. Jednocześnie w piśmie przedstawiono skrótowo dane epidemiologiczne dotyczące eozynofilowego zapalenia przełyku, zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy wywołanego przez pokarm i alergicznego zapalenia prostnicy i okrężnicy.

Według ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję "inne stany wymagające zastosowania diety elementarnej" to: zespół krótkiego jelita (u niektórych pacjentów), eozynofilowe zapalenie przewodu pokarmowego (w tym: przede wszystkim przełyku) oraz niektóre postaci ostrej fazy choroby Crohna u najmłodszych chorych dzieci, ciężkie niedożywienie, niekiedy w zapaleniu trzustki i popromiennym zapaleniu jelit (szczegółowo opinie ekspertów zaprezentowano w rozdziale 3.4.2).

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku objęcia refundacją produktu Alfamino HMO będzie on dostępny w aptece na receptę i wydawany świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 2 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności.

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje utworzenie nowej grupy limitowej dla Alfamino HMO. Jako uzasadnienie dla utworzenia odrębnej grupy limitowej wnioskodawca wskazał innowacyjny skład produktu. Powyższe, zdaniem analityków Agencji nie jest zgodne z art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy o refundacji, gdyż w analizie klinicznej nie przedstawiono porównania Alfamino HMO z refundowanymi komparatorami, na którego podstawie można byłoby ocenić, iż stosowanie Alfamino HMO wiąże się z istnieniem dodatkowego efektu zdrowotnego.

Wnioskodawca przytoczył jednocześnie opinię Rady Przejrzystości nr 34/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie zasadności utworzenia odrębnych grup limitowych dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego. W powyższej opinii Rada Przejrzystości wskazała, iż *uważa za zasadne utworzenie odrębnych grup limitowych dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (mieszanek elementarnych) objętych dotąd obecnie refundacją w ramach wspólnej grupy limitowej*". Rada Przejrzystości zaproponowała wówczas, by mlekozastępcze mieszanki elementarne były wydawane na receptę, z opłatą ryczałtową. Zgodnie z obecną praktyką Ministerstwa Zdrowia środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego kwalifikowane są do odrębnych grup limitowych. Niemniej do grupy limitowej 217.9 Dieta eliminacyjna mlekozastępcza - mieszanka elementarna dla dzieci > 1 r.ż. włączono 4 produkty w tym Nutramigen PURAMINO Junior i 3 produkty Neocate Junior o różnych smakach.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Nadwrażliwość pokarmowa definiowana jest przez Europejską Akademię Alergologii i Immunologii Klinicznej jako nieprawidłowa, opaczna, powtarzająca się reakcja na spożyty lub spożywany pokarm, który jest dobrze tolerowany przez osoby zdrowe.

Etiologia i patogeneza

Mechanizm nadwrażliwości pokarmowej może mieć charakter immunologiczny (alergia pokarmowa) lub nieimmunologiczny (nietolerancja pokarmowa).

Zaburzenia immunologiczne w przebiegu alergii pokarmowej mogą mieć charakter IgE-zależny, IgE-niezależny oraz mieszany; możliwe są również reakcje krzyżowe. Rozwój alergicznej nadwrażliwości pokarmowej (alergii pokarmowej), podobnie jak innych chorób alergicznych, jest uwarunkowany współdziałaniem czynników genetycznych, środowiskowej ekspozycji na alergeny oraz niespecyficznym czynników, jak na przykład narażenie na dym tytoniowy, zanieczyszczenie powietrza czy infekcje.

Reakcje nadwrażliwości bez związku z mechanizmami immunologicznymi określa się jako niealergiczną nadwrażliwość pokarmową. Objawy kliniczne powstają w organizmie człowieka na drodze następujących patomechanizmów nieimmunologicznych: defekty metaboliczne, reakcja pseudoalergiczna, farmakologiczna, toksyczna czy czynniki mikrobiologiczne.

Rozpoznanie choroby

Pierwszym etapem rozpoznania jest ocena charakteru objawów oraz identyfikacja pokarmu odpowiedzialnego za ich wystąpienie. Ważną rolę na tym etapie odgrywa wywiad oraz obserwacja kliniczna łącząca się z prowadzeniem dzienniczka dietetycznego. Uzupełnieniem wstępnej diagnostyki w kierunku nadwrażliwości alergicznej, zwłaszcza u dzieci starszych, jest też badanie przedmiotowe (np. ziemiste zabarwienie twarzy, podkrążone oczy, obrzęki okolicy oczodołów, salut alergiczny, długie rzęsy, język geograficzny, cechy nadpobudliwości, tiki, ruchy mimowolne). W kolejnym etapie należy rozpocząć krótkotrwałą eliminację z diety tego pokarmu, który jest podejrzany o wywoływanie objawów klinicznych. Czas eliminacji powinien wynosić 7-14 dni, maksymalnie 4 tygodnie, a po tym okresie należy powrócić do spożywania wykluczonego pokarmu. Ustąpienie objawów klinicznych lub ich złagodzenie w okresie eliminacji oraz nawrót identycznych lub podobnych dolegliwości stanowią podstawę rozpoznania wstępnego alergii pokarmowej i podjęcia dalszej diagnostyki. Inne metody diagnostyczne, to otwarta próba prowokacji, pojedynczo ślepa próba prowokacji oraz podwójnie ślepa próba kontrolowana placebo.

W celu ustalenia mechanizmu immunologicznego leżącego u podłoża obserwowanych objawów należy wykonać punktowe lub płatkowe testy skórne z alergenami pokarmowymi i oznaczyć w surowicy chorego całkowite stężenie przeciwciał klasy E i/lub wykazać obecność w surowicy antygenowo swoistych przeciwciał (sIgE).

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

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

Objawy z przewodu pokarmowego alergii pokarmowej poprzedzają często wystąpienie skórnych wyprysku atopowego, a następnie chorób alergicznych układu oddechowego (astma oskrzelowa, alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa). W większości przypadków objawy ustępują wraz z wiekiem, co wynika z rozwoju tolerancji immunologicznej. Ryzyko utrzymania alergii oraz ryzyko rozwoju uczulenia na kolejne alergeny jest wyższe w grupie dzieci, u których w okresie niemowlęcym rozpoznano IgE-zależną alergię na białka mleka krowiego.

Większość dzieci z nadwrażliwością pokarmową rozpoznaną i leczoną w okresie niemowlęcym i wczesnodziecięcym „wyrasta” z tej choroby (ok. 80% do 4.–5. roku życia). Nabywanie tolerancji pierwotnie szkodliwego pokarmu następuje szybciej i u większego odsetka chorych z nadwrażliwością pokarmową IgE-niezależną niż u chorych, u których objawy chorobowe są wyzwalane z udziałem mechanizmu patogenetycznego IgE-zależnego (atopowego).

Epidemiologia i obciążenie chorobą

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

Aktualne postępowanie medyczne

Podstawą leczenia alergii na białka pokarmowe, w tym białko mleka krowiego u niemowląt i dzieci jest zastosowanie diety eliminacyjnej. Polega ona na czasowym lub stałym usunięciu z żywienia chorego dziecka szkodliwego lub źle tolerowanego składnika pokarmowego z jednoczesnym wprowadzeniem w jego miejsce składników zastępczych, o równoważnych wartościach odżywczych. W diecie eliminacyjnej najczęściej stosuje się hydrolizaty białkowe – preparaty, w których białka zostały poddane hydrolizie w celu obniżenia ich właściwości antygenowych. Wyróżnia się 3 rodzaje preparatów, w zależności od stopnia hydrolizy białka oraz zawartości wolnych aminokwasów:

- hydrolizaty o nieznacznym stopniu hydrolizy białka (mieszanki hypoantygenu),
- hydrolizaty o znacznym stopniu hydrolizy białka (kazeinowe lub serwatkowe),
- mieszanki elementarne (frakcja białkowa zastąpiona przez izolowane aminokwasy).

Wyróżnia się trzy rodzaje diet eliminacyjnych. Pierwszy rodzaj eliminacji polega na usunięciu z diety jednego lub kilku szkodliwych pokarmów, które są odpowiedzialne za wystąpienie objawów klinicznych, a w surowicy chorego stwierdza się obecność antygenowo swoistych IgE. W praktyce ten typ eliminacji stosuje się najczęściej w przypadku alergii na białka mleka krowiego u niemowląt. Zaleca się zastosowanie wówczas hydrolizatów o znacznym stopniu hydrolizy białka (kazeiny lub białek serwatkowych). Wybór preparatu zależy od indywidualnej tolerancji chorego. W przypadku braku zadowalającego efektu klinicznego należy zastosować dietę elementarną. Jest to drugi typ diety eliminacyjnej, w której źródłem energii są pojedyncze aminokwasy. Trzeci rodzaj diety eliminacyjnej to dieta oligoantygenu zawierająca jagnięcinę, ryż, kukurydzę, gotowane jabłka, brokuły, szparagi, szpinak, sałatę, słodkie ziemniaki, sól, cukier, ocet winny oraz oliwę z oliwek. Dietę taką stosuje się we wstępnej diagnostyce nadwrażliwości alergicznej u chorych spożywających wiele pokarmów potencjalnie mogących prowokować wystąpienie objawów.

Źródło: AWA Nutramigen LGG Complete (OT.4330.4.2020, OT.4330.5.2020, OT.4330.6.2020)

Stany chorobowe wymagające zastosowania diety elementarnej – na podstawie opinii ekspertów Agencji

Poniżej zaprezentowano w skróty sposób schorzenia wymienione przez ekspertów klinicznych jako mogące wymagać zastosowania diety elementarnej.

Zespół krótkiego jelita

Zespół krótkiego jelita (ZKJ) to stan po wycięciu lub wyłączeniu z pasażu pokarmowego części lub całego jelita cienkiego, prowadzący do tak znacznego zmniejszenia wchłaniania, że odżywianie drogą przewodu pokarmowego nie pozwala na utrzymanie stanu zdrowia chorego. ZKJ jest jedną z postaci niewydolności jelit.

W Polsce około 25 osób/mln wymaga żywienia pozajelitowego z powodu ZKJ (w USA około 40/mln).

Źródło: AWA Revestive (OT.4351.35.2016)

Eozynofilowe zapalenie przewodu pokarmowego

Eozynofilowe zapalenie przewodu pokarmowego to choroby, w których występuje nacieki zapalny eozynofików w ścianie przewodu pokarmowego, przy braku innych przyczyn eozynofilii. Najczęściej występuje eozynofilowe zapalenie przełyku (ang. Eosinophilic esophagitis EoE), które jest schorzeniem zaliczanym do chorób rzadkich. Choroba może wystąpić w każdym wieku, ale ma wyraźny szczyt u dorosłych w wieku 30-40 lat. Obarczona jest znacznym wpływem na jakość życia i grozi odległymi powikłaniami. Nie zaobserwowano jednak wpływu na ogólną długość życia. Patogeneza nie jest do końca poznana, jednak ogólnie przyjmuje się, że choroba jest wynikiem złożonej zależności między czynnikami genetycznymi, środowiskowymi i układem odpornościowym.

Dane epidemiologiczne ze Szwajcarii oraz Stanów Zjednoczonych oceniają zapadalność na EoE na 7–9 /100 000 osób/rok, zaś chorobowość na 40–50/100 000 mieszkańców. U około 80% pacjentów z EoE występuje alergia, natomiast u 50% występuje alergia pokarmowa.

Źródło: Raport TLK Jorveza (Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 26.08.2021), Rogowska 2012

Chroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna to przewlekły, zwykle ziarniniakowy proces zapalny, w którym zmiany pierwotne mogą zajmować każdy odcinek przewodu pokarmowego (od jamy ustnej do odbytu). W przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna często występują charakterystyczne powikłania układowe i objawy pozajelitowe. Najczęściej zmiany zapalne są obecne w końcowym odcinku jelita krętego i w jelicie grubym. U dzieci, szczególnie młodszych (poniżej 10. roku życia) zmiany zapalne często ograniczają się do jelita grubego. Typowe dla tej choroby jest zajęcie procesem zapalnym całej grubości ściany jelita.

Choroba Leśniowskiego-Crohna może wystąpić w każdym wieku. Najczęściej jest rozpoznawana między 15. a 35. rokiem życia. U około 20% chorych objawy występują przed ukończeniem 18. roku życia. Co dziesiąte dziecko ma rozpoznanie ustalone w wieku poniżej 5 lat. W ostatnim czasie obserwuje się obniżanie wieku rozpoznania choroby Leśniowskiego-Crohna. Chorują zarówno mężczyźni, jak i kobiety, chłopcy i dziewczęta. Obecnie w Polsce żyje ok. 10-15 tys. chorych (u części z nich choroba może być niezdiagnozowana).

Źródło: OT.422.18.2019

Ciężkie niedożywienie

Niedożywienie to zespół objawów niedoboru podstawowych składników odżywczych (węglowodanów, tłuszczu, białek, witamin lub pierwiastków śladowych) spowodowany ich niedostateczną podażą (w sytuacji normalnego lub zwiększonego zapotrzebowania), zaburzeniem wchłaniania lub nadmierną utratą w chorobie lub po urazie nasilony przez reakcję zapalną (ostrą lub przewlekłą). Powoduje zmiany składu ciała oraz pogorszenie sprawności fizycznej oraz wydolności narządów lub układów, zwiększa ryzyko powikłań innych chorób, a także wydłuża czas pobytu w szpitalu oraz jego koszt.

Źródło: AWA Infatrini (OT.4350.13.2017)

Zapalenie trzustki

Przewlekłe zapalenie trzustki (PZT) jest przewlekłym procesem zapalnym powodującym postępujące nieodwracalne zmiany w mięszu (zanik, włóknienie) oraz stopniowy rozwój niewydolności zewnątrzwydzielniczej i wewnątrzwydzielniczej trzustki.

Częstotliwość PZT nie jest dokładnie znana – ocenia się, że występuje ono u 0,04-5% populacji. W Polsce zachorowalność roczną szacuje się na 5-10/100000, a chorobowość na 30-57/100000.

Źródło: AWA Lipancrea 16 000 (OT.4350.15.2017)

Popromienne zapalenie jelit

Zapalenie błony śluzowej jelit występuje u $\geq 50\%$ chorych po napromienianiu obszaru miednicy i jamy brzusznej. Nasilenie zmian zapalnych zależy przede wszystkim od dawki i obszaru objętego napromienianiem. Objawy popromiennego zapalenia błony śluzowej jelit obejmują: biegunkę, śluz w stolcu, nudności i wymioty, ból brzucha, naglące parcie na stolec, uporczywe wiatry i wzdęcia, krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego (zwykle niewielkie i samoistnie ustępujące).

Źródło: Szczeklik 2017

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ liczba pacjentów poniżej 18 r.ż. (unikalne numery PESEL), u których zrefundowano środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego z grup limitowych:

- 217.6 (Dieta eliminacyjna mlekozastępcza – mieszanka elementarna dla niemowląt i dzieci),
- 217.7 (Dieta eliminacyjna mlekozastępcza – mieszanka elementarna dla niemowląt),
- 217.9 (Dieta eliminacyjna mlekozastępcza – mieszanka elementarna dla dzieci > 1 r.ż.),

wynosiła: 11 120 osób w 2017 r., 13 815 osób w 2018 r., 15 126 osób w 2019 r. oraz 13 537 osób w 2020 r.

Największą grupą w populacji stosującej mlekozastępcze śsspz z grup 217.6, 217.7 i 217.9 są dzieci poniżej 1 r.ż. stanowiące powyżej 68% ogółu pacjentów. Dzieci do 5. roku życia stanowią powyżej 97,5% ogółu pacjentów.

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ

Pacjenci w grupie wiekowej	Liczba pacjentów			
	2017	2018	2019	2020
od 0 do 1 r.ż	8 320	9 956	10 363	9 247
od 1 do 2 r.ż	1 646	2 342	2 775	2 456
od 2 do 3 r.ż	633	775	1 064	997
od 3 do 4 r.ż	242	332	379	356
od 4 do 5 r.ż	115	154	183	162
od 5 do 6 r.ż	61	101	119	81
od 6 do 7 r.ż	23	58	88	66
od 7 do 8 r.ż	25	23	35	52
od 8 do 9 r.ż	12	22	24	32
od 9 do 10 r.ż	5	12	33	18
od 10 do 11 r.ż	9	4	17	21
od 11 do 12 r.ż	5	11	6	12
od 12 do 13 r.ż	9	9	13	5
od 13 do 14 r.ż	4	5	6	11
od 14 do 15 r.ż	5	5	9	6
od 15 do 16 r.ż	3	5	5	11
od 16 do 17 r.ż	3	1	7	4
Ogółem	11 120	13 815	15 126	13 537

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

Z opinii Konsultant Krajowej w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej – prof. dr hab. Mieczysławy Czerwionki-Szaflarskiej wynika, iż liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wynosi od ok. 4800 do ok. 5300 osób.

Prof. Janusz Książek – Kierownik Kliniki Pediatrii, Żywienia, Chorób Metabolicznych Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” wskazał, iż *pośrednio o liczbie chorych można wnioskować na podstawie sprzedaży preparatów aminokwasowych – środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego – stosowanych u dzieci. Częstość występowania obiektywnie zdiagnozowanych i weryfikowalnych alergii pokarmowych w pierwszym roku życia wynosi od 6% do 10% i zmniejsza się do 2% - 5% w wieku dorosłym. Alergia na białko mleka krowiego jest najczęstszą formą alergii pokarmowej we wczesnym okresie życia, z szacowaną częstością występowania w krajach rozwiniętych od 0,5% do 3% w wieku 1 roku (Lifschitz 2018)*

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej – Prof. Piotr Albrecht wskazał, iż liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją zawiera się w przedziale od 500 do 750 osób.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 18 sierpnia 2021 r. w celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania we wnioskowanych wskazaniach u dzieci przeszukano następujące strony internetowe:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);

- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.ahrq.gov);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie.

Dokonano również przeszukania zasobów internetowych z wykorzystaniem wyszukiwarki google.com. Opisano 13 dokumentów wytycznych organizacji zagranicznych i międzynarodowych.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
HCPMSEMOG 2021	<p><u>Rekomendacje dotyczące przepisywania formuł specjalistycznych dla niemowląt – alergia na białko mleka krowiego (BMK)</u></p> <p><u>Postępowanie – niemowlęta karmione piersią</u></p> <p>Zaleca się kontynuowanie karmienia piersią. Mleko matki pozostaje optymalnym wyborem dla większości niemowląt z alergią na BMK. W przypadku utrzymywania się objawów alergii zaleca się odstawienie mleka matki na okres 4 tyg. (minimum 2 tyg.) oraz wizytę u dietetyka w celu ustalenia diety eliminacyjnej u matki, aby całkowicie wykluczyć z diety wszystkie źródła białka mleka krowiego.</p> <p>Zaleca się, aby matki karmiące piersią, będące na diecie bezmlecznej stosowały suplementację wapniem w dawce 700-1000 mg dziennie zgodnie z zaleceniami dietetyka, a także witaminą D w dawce 10 mcg (400 jednostek).</p> <p>W przypadku gdy kobieta karmiąca piersią nie chce lub nie może stosować diety bezmlecznej zaleca się przepisanie niemowlętom mieszanki o znacznym stopniu hydrolizy EHF (ang. <i>extensively hydrolysed</i>). Jeżeli mieszanki EHF nie są tolerowane, lub nie nastąpi poprawa po okresie próbnym stosowania EHF trwającym 4 tygodnie, należy przepisać preparat aminokwasowy (AAF – ang. amino acid formula).</p> <p><u>Postępowanie – niemowlęta karmione mieszanką</u></p> <p>Pierwszym wyborem powinny być mieszanki o wysokim stopniu hydrolizy (EHF). Mieszanki elementarne (AAF) nie są zalecane jako mieszanki pierwszego wyboru. U pacjentów, u których w przeszłości występowała reakcja anafilaktyczna na mleko krowie, AAF należy rozpocząć w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, z natychmiastowym skierowaniem do opieki specjalistycznej. Tyko 10% niemowląt z alergią na BMK powinno wymagać leczenia z AAF.</p> <p>Jeśli objawy nie ustąpią w ciągu pierwszych 4 tygodni oraz jeśli podejrzewa się krzyżową alergię pokarmową lub jeśli występuje spowolnienie wzrostu, zaleca się skierowanie do specjalistycznej opieki medycznej celem konsultacji.</p> <p><u>Produkty wymieniane w rekomendacji:</u></p> <p>EHF – Alimentum, Aptamil Pepti 1, Aptamil Pepti 2, SMA Althera (zielony)</p> <p>EHF w opiece wtórnej (przy zaburzonej wchłanianiu i objawami żołądkowo-jelitowymi) – Aptamil Pepti Syneo, Nutramigen 1 with LGG, Nutramigen 2 with LGG, Pepti – Junior, Pregestimil Lipil (żółty)</p> <p>AAF – EleCare, Neocate LCP, Nutramigen Puramino, SMA Alfamino, Neocate Syneo (żółty)</p> <p>Preparatów sojowych (SMA Wysoy) nie należy stosować u dzieci poniżej 6. miesiąca życia ze względu na wysoką zawartość fitoestrogenów i ryzyko, że niemowlęta z alergią na BMK mogą rozwinąć krzyżową alergię na soję.</p> <p><u>Rodzaj zaleceń:</u> zielony – produkt odpowiedni do przepisania i stosowania w podstawowej lub specjalistycznej opiece zdrowotnej i kontynuacji w podstawowej opiece zdrowotnej; żółty – produkt odpowiedni do przepisania tylko przez specjalistów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>
GGC NHS 2020	<p><u>Preparaty hypoalergiczne do stosowania u dzieci z alergią na białko mleka krowiego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mieszanki o wysokim stopniu hydrolizy (EHF) są zalecanym wyborem terapeutycznym i są tolerowane przez większość niemowląt i dzieci (90%) z alergią na białka mleka krowiego (Aptamil Pepti1 (preferowana), Similac Powder dla niemowląt wymagających mieszanek bezlaktozowych). • EHF dla niemowląt w wieku > 6 miesięcy: Aptamil Pepti 2 • Mieszanki AAF zamiast EHF powinny być przepisywane wyłącznie biorąc pod uwagę historię choroby oraz rodzaj i kombinację objawów alergii w wywiadzie. AAF powinny być przepisywane w przypadkach niepowodzenia terapii mieszankami EHF, u dzieci z zaburzeniami wzrostu, w szczególności z objawami wielonarządowymi (ze strony przewodu pokarmowego i/lub skóry) i anafilaksją (Neocate LCP Powder (preferowana), SMA Alfamino, Nutramigen Puramino) • Mieszanki sojowe nie są rekomendowane u dzieci poniżej 6 miesiąca życia ze względu na wysoką

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>zawartość fitoestrogenów. Sojowe mleko modyfikowane można stosować w przypadku podejrzenia alergii na BMK u dzieci w wieku > 6 miesięcy, jeśli w wywiadzie nie stwierdzono reakcji na produkty sojowe.</p> <p><u>Rodzaj zaleceń:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>
<p>ASCIA 2020 (Australia i Nowa Zelandia)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące stosowania substytutów mleka w alergii na mleko krowie</u> Preparaty EHF wskazane jako preparaty pierwszego wyboru w postępowaniu dietetycznym u dzieci z alergią na białko mleka krowiego. Wymieniane preparaty dostępne w Australii i Nowej Zelandii: Aptamil Allerpro SYNEO 1, 2 i 3, Aptamil Gold+ Pepti-Junior, Alfare (< 6 mies. życia).</p> <p>Preparaty AAF zalecane są w przypadku wystąpienia anafilaksji w wywiadzie, eozynofilowego zapalenia przełyku oraz gdzie podczas stosowania preparatów EHF objawy alergii nie ustępują. Wymieniane preparaty dostępne w Australii i Nowej Zelandii: Neocate Gold, LCP i SYNEO, Elecare, Elecare LCP, Alfamino (dzieci poniżej 12 miesiąca życia); Neocate Junior, Neocate Junior Vanilla, Elecare Vanilla, Alfamino Junior (dzieci powyżej 12 miesiąca życia).</p> <p>Zalecenia w przypadku alergii IgE-niezależnej i IgE-zależnej Preparaty w pierwszej linii: preparaty EHF (u dzieci poniżej 6 miesiąca), preparaty sojowe (u dzieci powyżej 6 miesiąca, prawidłowo przybierających na masie i nieuczulonych na soję), preparaty na bazie ryżu (jeżeli dziecko nie jest uczulone na ryż); w drugiej linii: preparaty EHF lub AAF; w trzeciej linii: preparaty AAF;</p> <p>Zalecenia w przypadku alergii z epizodem anafilaksji w wywiadzie Preparaty AAF, preparaty sojowe (u dzieci powyżej 6 miesiąca) lub preparaty na bazie ryżu w przypadku braku alergii na soję lub ryż;</p> <p>Zalecenia w zespole zapalenia jelita wywołany białkami pokarmowymi W pierwszej linii: preparaty EHF (u dzieci poniżej 6 miesiąca), preparaty sojowe (u dzieci powyżej 6 miesiąca) lub preparaty na bazie ryżu w przypadku braku alergii na soję lub ryż; w drugiej linii: preparaty AAF lub EHF; w trzeciej linii: AAF;</p> <p>Zalecenia w eozynofilowym zapaleniu przełyku – preparaty AAF.</p> <p><u>Siła dowodów:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>
<p>Greater Manchester 2020 / Pan-Mersey NHS 2020</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczące przepisywania formuł specjalistycznych dla niemowląt – alergii na mleko krowie (CMA) w podstawowej opiece zdrowotnej</u> Mieszanki EHF są odpowiednie do stosowania u około 90% dzieci z alergią na białka mleka krowiego. Preparatów EHF nie należy stosować w przypadku epizodu anafilaksji w wywiadzie lub u chorych z ciężką postacią alergii. Wśród preparatów EHF wymieniono: Aptamil Pepti 1, Aptamil Pepti 2, Nutramigen LGG 1, Nutramigen LGG 2, Similac Alimentum, SMA Althera.</p> <p>Zastosowania produktów AAF może wymagać około 10% dzieci. Zalecane są one wyłącznie w przypadku wystąpienia epizodu anafilaksji w przeszłości i/lub objawów alergii o bardzo ciężkim nasileniu oraz przy braku ustąpienia objawów alergii po zastosowaniu EHF. Wymienione preparaty AAF: Neocate LCP, Nutramigen PURAMINO, SMA Alfamino.</p> <p>Nie zaleca się stosowania m.in. mleka koziego, owczego ze względu na ryzyko alergii krzyżowej z BMK. U dzieci z alergią na BMK nie należy stosować mieszanek mlekozastępczych o częściowym stopniu hydrolizy białek mleka krowiego.</p> <p><u>Siła dowodów:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>
<p>IAP 2020</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnozowania i leczenia alergii na białka mleka krowiego</u> Dzieci karmione piersią Alergia na białka mleka krowiego u niemowląt karmionych wyłącznie piersią zazwyczaj jest łagodna. U większości dzieci nie stwierdza się anemii i zaburzeń rozwoju. Zaleca się kontynuowanie karmienia piersią do co najmniej 6 miesiąca życia, a matce zaleca się unikanie w swojej diecie mleka krowiego i wszelkich produktów mlecznych (ser, jogurt, paneer, masło, ghee) oraz pokarmów zawierających mleko. Dieta eliminacyjna matki jest utrzymywana przez 3 do 6 dni u dzieci z alergią IgE-zależną. W przypadku mechanizmu niezależnego od IgE-dieta eliminacyjna powinna trwać 2 tygodnie u dzieci bez atopii i 4 tygodnie u dzieci z atopowym zapaleniem skóry lub alergicznym zapaleniem jelita grubego. W czasie stosowania diety eliminacyjnej niezbędna jest suplementacja wapniem (1000 mg dziennie w dawkach podzielonych).</p> <p>Dzieci karmione częściowo sztucznie</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>U dzieci <6 mies. życia z łagodnymi lub umiarkowanymi objawami zalecane jest stosowanie EHF. U dzieci > 6 mies. życia mogą być stosowane produkty sojowe.</p> <p>Postępowanie przy alergii IgE-zależnej</p> <ul style="list-style-type: none"> – w łagodnej lub umiarkowanej postaci alergii – preparaty EHF (pierwsza linia), preparaty AAF (druga linia – w przypadku braku odpowiedzi na EHF); – w ciężkiej postaci alergii – preparaty AAF. <p>Dietę eliminacyjną należy kontynuować przez co najmniej rok.</p> <p>Postępowanie przy alergii IgE-niezależnej</p> <ul style="list-style-type: none"> – w łagodnej lub umiarkowanej postaci alergii u dzieci < 6 miesięcy – preparaty EHF (pierwsza linia), preparaty AAF (druga linia); – w ciężkiej postaci alergii < 6 mies. życia – preparaty AAF; – w łagodnej lub umiarkowanej postaci alergii u dzieci > 6 miesięcy – preparaty sojowe (pierwsza linia), preparaty EHF (druga linia). <p><u>Siła dowodów:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>
South East London NHS 2019	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku alergii na białka mleka krowiego w podstawowej opiece zdrowotnej</u></p> <p>Preparaty EHF wskazane są jako preparaty pierwszego wyboru w postępowaniu dietetycznym u dzieci i niemowląt z alergią na BMK. W przypadku braku poprawy po zastosowaniu co najmniej dwóch mieszanek EHF zaleca się przejście na mieszanki AAF.</p> <p>AAF powinien być przepisywany tylko w przypadku ciężkiej alergii IgE-zależnej, zapalenia jelit, zaburzenia wzrostu, alergii wielopokarmowych, ciężkiego wyprysku alergicznego o wczesnym początku podczas okresu karmienia piersią, u niemowląt karmionych piersią z objawami alergii pomimo diety eliminacyjnej matki lub w przypadku braku poprawy po 4 tygodniach stosowania mieszanek EHF. Tyko 10% niemowląt z CMPA wymaga leczenia AAF.</p> <p>Mieszanki sojowe nie powinny być stosowane u dzieci poniżej 6 miesięcy życia ze względu na wysoką zawartość fitoestrogenów.</p> <p>Produkty wymieniane w rekomendacji: Mieszanki EHF: Similac Alimentum, Aptamil Pepti 1, Aptamil Pepti 2, Nutramigen 1 LGG, Nutramigen 2 LGG, Althera, Nutramigen 3 LGG (dzieci >1 r. ż.) Mieszanki AAF: SMA Alfamino, Neocate LCP, Nutramigen Puramino, Neocate Syneo, Neocate Junior (mieszanka AAF o wysokiej kaloryczności)</p> <p><u>Klasa rekomendacji:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>
Lancashire NHS 2017	<p><u>Zalecenia dotyczące przepisywania mieszanek specjalistycznych dla niemowląt – alergii na białko mleka krowiego</u></p> <p>Karmienie piersią stanowi najlepszą formę żywienia niemowląt.</p> <p>Preparaty EHF uznaje się jako właściwy wybór w przypadku większości niemowląt z alergią na BMK (90%). Wymieniane preparaty dostępne w Wielkiej Brytanii: Similac Alimentum, Aptamil Pepti 1, Aptamil Pepti 2, SMA Althera.</p> <p>Preparaty AAF zalecane są wyłącznie w przypadku wystąpienia epizodu anafilaksji w wywiadzie i/lub objawów alergii o bardzo ciężkim nasileniu oraz w przypadku braku poprawy po zastosowaniu preparatów EHF. Wymieniane preparaty dostępne w Wielkiej Brytanii: SMA Alfamino, Neocate LCP, Nutramigen PURAMINO.</p> <p>Preparaty rekomendowane w zależności od odpowiedzi organizmu:</p> <ul style="list-style-type: none"> – łagodne lub umiarkowane objawy IgE-niezależne – preparaty EHF; – ciężkie objawy IgE-niezależne – preparaty AAF; – łagodne lub umiarkowane objawy IgE-zależne – preparaty EHF (pierwszy wybór), ewentualnie preparaty AAF, jeśli preparat EHF nie jest akceptowany; – ciężkie objawy IgE-zależne – preparaty AAF. <p><u>Klasa rekomendacji:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
BHR NHS 2016	<p>Zalecenia przepisywania mieszanek specjalistycznych dla niemowląt z alergią na białko mleka krowiego</p> <p>Karmienie piersią stanowi najlepszą formę żywienia niemowląt i powinno być odpowiednio wspierane. Dieta eliminująca BMK u matek karmiących piersią powinna być kontynuowana przez min. 2 tygodnie. W okresie diety eliminacyjnej niezbędna jest suplementacja wapniem (1000 mg dziennie).</p> <p>Preparaty EHF rekomendowane jest jako postępowanie pierwszego wyboru u dzieci, które nie są karmione piersią. Preparaty EHF wymieniane w rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> – pierwsza linia (Similac Alimentum, Nutramigen 1, Nutramigen 2), preparaty zawierające laktozę (Aptamil Pepti 1, Aptamil Pepti 2, SMA Althera), preparaty zawierające trójglicerydy średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (Progestimi Lipil, Pepti Junior). <p>Preparaty AAF zalecane są wyłącznie w przypadku wystąpienia epizodu anafilaksji w wywiadzie, w przypadku braku ustąpienia objawów podczas stosowania przez 4 tygodnie preparatów EHF, zahamowaniu wzrostu z występowaniem objawów z przewodu pokarmowego o ciężkim nasileniu oraz w przypadku reakcji alergicznej na BMK z mleka matki i podjęcia decyzji matki o przerwaniu karmienia piersią. Preparaty wymieniane w rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> – pierwsza linia (SMA Alfamino, Neocate LCP, Nutramigen PURAMINO), preparaty wysokokaloryczne (Neocate Active, Neocate Advance). <p>Preparaty sojowe nie powinny być zalecane u dzieci poniżej 6 miesięcy, u dzieci z alergią na BMK lub na soję. Mogą być zalecane jedynie w przypadku braku tolerancji preparatów EHF i AAF u dzieci powyżej 6 miesięcy. Wymieniane preparaty: SMA Wysoy, Alpro Junior 1+ (dla dzieci powyżej 1. roku życia) i powyżej 2. roku życia (mleko sojowe wzbogacane wapniem / mleko owsiane).</p> <p><u>Klasa rekomendacji:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>
AAAAI 2014	<p>W przypadku niemowląt z rodzinną atopią w wywiadzie, u których wyłączone karmienie piersią nie jest możliwe, należy rozważyć zastosowanie częściowo lub wysoko zhydrolizowanej mieszanki w celu zapobiegania atopowemu zapaleniu skóry i alergii na mleko krowie. [Poziom rekomendacji: umiarkowana; siła dowodów: B]</p> <p>U dzieci z eozynofilowym zapaleniem przełyku zaleca się stosowanie preparatów AAF [Poziom rekomendacji: silna; siła dowodów: B]</p> <p><u>Poziom rekomendacji:</u></p> <p>Silna – korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko, dowody o najwyższej jakości; W niektórych okolicznościach silną rekomendację można oprzeć na dowodach o niższej jakości, w przypadku, gdy uzyskanie dowodów o najwyższej jakości nie jest możliwe;</p> <p>Umiarkowana – korzyści przewyższają ryzyko (lub ryzyko przewyższa korzyści w przypadku negatywnej rekomendacji), jakość dowodów nie jest silna (stopień B lub C). W niektórych okolicznościach zalecenia mogą być sformułowane na podstawie dowodów niższej jakości, gdy uzyskanie wysokiej jakości danych nie jest możliwe, a przewidywane korzyści przeważają nad ryzykiem.</p> <p><u>Siła dowodów:</u></p> <p>B – dowody bezpośrednie o sile II lub ekstrapolacja z badań o sile dowodów I</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania <u>Konflikt interesów:</u> niektórzy z autorów zadeklarowali konflikt interesów</p>
BSACI 2014	<p>Wytyczne dotyczące diagnozowania i postępowania w przypadku alergii na białka mleka krowiego</p> <p>Preparaty EHF wskazane są jako preparaty z wyboru w postępowaniu dietetycznym u dzieci z alergią na BMK. Preparaty EHF wymieniane w rekomendacji: Aptamil Pepti 1, Aptamil Pepti 2, Nutramigen 1, Nutramigen 2, MCT Peptide, Peptide, Pepti Junior, Progestimil, Similac Alimentum.</p> <p>Preparaty AAF uznaje się za odpowiednie w pierwszej linii leczenia u dzieci z alergią na BMK, jednakże z uwagi na wysoki koszt zalecane są głównie u niemowląt ze złożoną nietolerancją białek pokarmowych, alergią na BMK o ciężkim nasileniu, objawami alergii lub wyprysku atopowego o ciężkim nasileniu w przypadku wyłącznego karmienia piersią, z alergią IgE-niezależną na BMK o ciężkim nasileniu (eozynofilowe zapalenie przełyku, enteropatie, zapalenie jelit indukowane białkami pokarmowymi), z opóźnieniem wzrostu oraz u dzieci nietolerujących lub nieodpowiadających na preparaty o wysokim stopniu hydrolizy (poziom rekomendacji: D). Preparaty AAF wymieniane w rekomendacji: Neocate LCP, Neocate Active, Neocate Advance, Nutramigen AA.</p> <p>Preparaty sojowe nie powinny być zalecane u dzieci poniżej 6 miesięcy z alergią na BMK (poziom rekomendacji: E). Są one jednak tańszą opcją o większej akceptowalności smaku (poziom rekomendacji: E). Preparaty sojowe potencjalnie mogą zwiększać ryzyko wystąpienia alergii na orzeszki ziemne oraz ekspozycję na fitoestrogeny u niemowląt płci męskiej. Poniżej 1. roku życia należy stosować mieszanki sojowe, a nie mleko i produkty sojowe (poziom rekomendacji: E). Preparaty wymieniane w rekomendacji: Infasoy, Wysoy.</p> <p><u>Siła dowodów:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> niektórzy autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EAACI 2014	<p>Wytyczne dotyczące alergii pokarmowej i anafilaksji: diagnostyka i leczenie alergii pokarmowej</p> <p>Preparaty z wysoko zhydrolizowanego mleka krowiego o udokumentowanej hipoalergicznosci mogą być zalecane jako pierwszy wybór w leczeniu alergii na mleko krowie, szczególnie u niemowląt i małych dzieci. Preparaty aminokwasowe można polecić również w podgrupie pacjentów z cięższymi objawami alergii. (siła dowodów: I, poziom rekomendacji: A).</p> <p>Preparaty sojowe nie powinny być zalecane u dzieci poniżej 6 mies. życia oraz u dzieci z objawami ze strony przewodu pokarmowego, niezależnie od wieku. U dzieci w wieku 6-12 miesięcy stosowanie preparatów sojowych powinno zostać rozważone indywidualnie (siła dowodów: I, poziom rekomendacji: B).</p> <p><u>Siła dowodów:</u> I – przeglądy systematyczne, metaanalizy, randomizowane kontrolowane badania kliniczne II – badania z grupą kontrolną, badania nierandomizowane; III – jednoramienne, nierandomizowane</p> <p><u>Poziom rekomendacji:</u> A – rekomendacja oparta na dowodach o sile I; B – rekomendacja oparta na dowodach o sile II lub III lub ekstrapolacji z badań o sile dowodów I</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> niektórzy z autorów zadeklarowali konflikt interesów</p>
UMEMPS - UAPS - EPA 2014	<p>Zalecenia dotyczą zapobiegania, diagnostyki i leczenia alergii na białka mleka krowiego</p> <p>W przypadku podejrzenia alergii na białka mleka krowiego należy rozpocząć diagnostyczną dietę eliminacyjną. W przypadku niemowląt karmionych piersią oznacza to eliminację produktów zawierających mleko krowie z diety matki.</p> <p>Preparaty EHF wskazane są jako preparaty pierwszego wyboru w postępowaniu dietetycznym u dzieci i niemowląt z alergią na BMK, z wyjątkiem dzieci z objawami o ciężkim nasileniu, u których rekomenduje się preparaty AAF.</p> <p>Preparaty sojowe mogą być stosowane u dzieci powyżej 6. miesiąca życia, które nie tolerują preparatów o wysokim stopniu hydrolizy z uwagi na gorzej akceptowalny smak lub zbyt wysoki koszt. Należy pamiętać o ryzyku wystąpienia alergii krzyżowej na soję oraz potencjalnych zagrożeń, w szczególności u dzieci poniżej 6. miesiąca życia.</p> <p><u>Siła dowodów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano konflikt interesów</p>
ESPGHAN 2012*	<p>Alergia na białko mleka krowiego w praktyce – zalecenia Komitetu Żywienia ESPGHAN</p> <p><i>BMK powinno być całkowicie wykluczone z diety u pacjentów z ostrymi i obiektywnymi objawami skórnymi (ostra pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy), z układu oddechowego (stridor, świszczący oddech), z reakcjami układowymi (reakcja anafilaktyczna), które występują natychmiastowo lub w ciągu 2 godzin od podania produktów zawierających BMK.</i></p> <p><i>Całkowita eliminacja BMK z diety jest aktualnie najbezpieczniejszą strategią w postępowaniu w alergii na BMK. Zastosowanie preparatu mlekozastępczego o wysokim stopniu hydrolizy jest uzależnione głównie od wieku pacjenta, zapotrzebowania żywieniowego oraz od występowania alergii na inne pokarmy. W doniesieniach naukowych stosowane były u starszych dzieci różnorodne rodzaje immunoterapii (doustna, podjęzykowa), ale wyniki takiej terapii były sprzeczne.</i></p> <p>Preparat mlekozastępczy o wysokim stopniu hydrolizy oparty na BMK (EHF)</p> <p><i>Amerykańska Akademia Pediatrii (AAP) definiuje preparaty mlekozastępcze o wysokim stopniu hydrolizy jako mieszanki zawierające peptydy o masie cząsteczkowej mniejszej niż 3000 Da, jednakże nie ma danych naukowych, które wskazywałyby, że peptydy takiej wielkości zapobiegałyby reakcjom alergicznym u pacjentów z alergią na BMK.</i></p> <p>Preparaty oparte na mieszaninie aminokwasów (AAF)</p> <p><i>Mieszanki zawierające wolne aminokwasy jako jedyne źródło azotu, są najlepszym sposobem karmienia niemowląt reagujących alergicznie na preparaty mlekozastępcze o wysokim stopniu hydrolizy. Takie ryzyko dotyczy około 10% niemowląt, ale może być wyższe w przypadku wystąpienia alergii na wiele pokarmów lub nasilonej enteropatii. Z tego powodu AAF zalecane są jako leczenie pierwszego rzutu u niemowląt z ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi i niemowląt z nasiloną enteropatią skutkującą hipoproteinemią i spowolnieniem wzrastania.</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>

Skróty: AAF – preparat mlekozastępczy oparty na mieszaninie aminokwasów (ang. amino acid formula); BMK – białka mleka krowiego; EHF – preparat mlekozastępczy o wysokim stopniu hydrolizy (ang. extensively hydrolysed formula);

* Zalecenia wydane przez ESPGHAN w 2012 roku zostały przetłumaczone na język polski i opublikowane w 2013 roku.

Wszystkie wytyczne dotyczące stosowania mieszanek mlekozastępczych u dzieci z alergią na białko mleka krowiego potwierdzają zasadność stosowania preparatów mlekozastępczych opartych na mieszaninie aminokwasów (AAF).

W odnalezionych wytycznych zwraca się uwagę, iż karmienie piersią stanowi najlepszą formę żywienia niemowląt. Matce zaleca się unikanie w diecie mleka krowiego i wszelkich produktów mlecznych. W przypadku, gdy matka nie chce lub nie może przejść na dietę eliminacyjną, do diety dziecka należy wprowadzić specjalistyczne mleka zastępcze.

Zgodnie z informacjami zawartymi we wszystkich odnalezionych rekomendacjach, produkty mlekozastępcze o wysokim stopniu hydrolizy (EHF) są dobrze tolerowane przez większość niemowląt i dzieci (90%). Natomiast u dzieci z ciężkimi objawami alergii lub, u których stosowanie EHF jest nieskuteczne, zaleca się przejście na produkty mlekozastępcze oparte na mieszaninie aminokwasów (AAF).

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują, iż preparaty mlekozastępcze o wysokim stopniu hydrolizy (EHF) powinny być pierwszym wyborem terapeutycznym w alergii na białka mleka krowiego. Zalecane są w przypadkach alergii IgE-niezależnej i IgE-zależnej (ASCIA 2020, IAP 2020), ale również w eozynofilowym zapaleniu przetyku wywołany białkami pokarmowymi (ASCIA 2020). Produkty EHF wymieniane w rekomendacjach: Aptamil Pepti1, Similac Powder, Aptamil Allerpro SYNEO 1, 2 i 3, Aptamil Gold+ Pepti-Junior, Alfare, Nutramigen LGG 1, Nutramigen LGG 2, SMA Althera.

Preparaty oparte na mieszaninie aminokwasów (AAF) zalecane są wyłącznie w przypadku wystąpienia epizodu anafilaksji w wywiadzie i/lub objawów alergii o bardzo ciężkim nasileniu, jeśli w czasie stosowania preparatów EHF objawy alergii nie ustępują, u dzieci z alergią IgE-niezależną na BMK o ciężkim nasileniu (eozynofilowe gastroenteropatie, enteropatie, zapalenie jelit indukowane białkami pokarmowymi) (BSACI 2014) i u dzieci ze spowolnieniem wzrastania (ESPGHAN 2012). Do wymienianych w rekomendacjach produktów AAF należą: EleCare, EleCare LCP, Neocate LCP, Nutramigen Puramino, SMA Alfamino, Neocate Syneo, Neocate Junior, Neocate Junior Vanilla, Elecare Vanilla, Alfamino Junior, Neocate Active, Neocate Advance, Nutramigen AA.

W 8 z 14 dokumentów wytycznych zaznacza się, iż preparaty sojowe nie są zalecane u dzieci <6 mies. życia ze względu na wysoką zawartość fitoestrogenów w soi i ryzyko rozwinięcia alergii krzyżowej (HCPMSEMOC 2021, GGC NHS 2020, CMPA NHS 2019, BHR NHS 2016, BSACI 2014, EAACI 2014, UMEMPS - UAPS - EPA 2014). Wytyczne EAACI 2014 wskazują, iż u dzieci w wieku 6-12 miesięcy stosowanie produktów sojowych powinno zostać rozważone indywidualnie. Preparaty sojowe wymieniane w rekomendacjach to: SMA Wysoy, Alpro Junior 1+, Infasoy.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad raportem otrzymano 3 opinie eksperckie od prof. Janusza Książka – Kierownika Kliniki Pediatrii, Żywienia, Chorób Metabolicznych, prof. Piotra Albrechta – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej, prof. Mieczysławy Czerwionki-Szaflarskiej – Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej.

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Szczegółowe informacje zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 8. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. n. med. Janusz Książka Kierownik Kliniki Pediatrii, Żywienia, Chorób Metabolicznych	Prof. dr hab. Piotr Albrecht Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej	Prof. dr hab. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Ciężka postać alergii na białka pokarmowe <ul style="list-style-type: none"> • Preparaty aminokwasowe (technologia najskuteczniejsza) • Hydrolizaty o znacznym stopniu hydrolizy (technologia najtańsza) – skuteczniejsze w grupie chorych z umiarkowanym nasileniem objawów Alergia na białka pokarmowe – brak ustąpienia objawów po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego <ul style="list-style-type: none"> • Preparaty aminokwasowe (technologia najskuteczniejsza) Alergia wielopokarmowa <ul style="list-style-type: none"> • Hydrolizaty o znacznym stopniu hydrolizy (technologia najtańsza) • Preparaty aminokwasowe (technologia najskuteczniejsza) – po uprzednim zastosowaniu hydrolizatów o znacznym stopniu hydrolizy Inne stany wymagające zastosowania diety elementarnej <ul style="list-style-type: none"> • Eozynofilowe zapalenie przewodu pokarmowego (np. przełyku) (przyt. Analityka – nie wskazano produktu) 	<i>Ekspert jako technologie stosowane w analizowanych wskazaniach wymienił:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Neocate • Nutramigen puramino <i>(Technologie dostępne od lat, różnica w cenie niezbyt wielka (...))</i>	<i>Mamy obecnie na polskim rynku dwie różniące się dodatkowym składem mieszanki elementarne.</i>
Istotne kliniczne punkty końcowe	<i>Ustąpienie objawów alergii pokarmowej</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Unikanie reakcji anafilaktycznych • Prawidłowy rozwój fizyczny (ustąpienie niedożywienia lub nawet wyniszczenia) • Ustąpienie przewlekłej biegunki, krwawienia z przewodu pokarmowego, niedokrwistości, 	<i>Ciężka postać alergii na białka mleka krowiego, brak poprawy po zastosowaniu silnych hydrolizatów białek mleka krowiego kazeinowych lub serwatkowych, alergia wielopokarmowa, inne stany wymagające zastosowania diety elementarnej np. ciężkie eozynofilowe zapalenie przełyku.</i>

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. n. med. Janusz Książek Kierownik Kliniki Pediatrii, Żywienia, Chorób Metabolicznych	Prof. dr hab. Piotr Albrecht Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej	Prof. dr hab. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej
		<p><i>zaburzeń połykania w eozynofilowym zapaleniu przełyku</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Ustąpienie świądu w ciężkim atopowym zapaleniu skóry</i> • <i>Prawidłowy rozwój psychomotoryczny</i> 	
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	<i>Ustąpienie dolegliwości związanych z alergią</i>	<i>Przekazywanie odczuć przez dziecko do 2. roku życia jest dość ograniczone, a to jest główna grupa docelowa.</i>	<i>Ustąpienie objawów klinicznych.</i>
Inne stany chorobowe (poza alergią na białka) wymagające zastosowanie diety elementarnej	<i>Wybrani chorzy z zespołem krótkiego jelita. Eozynofilowe zapalenie przewodu pokarmowego (przełyku) (Visaggi 2021). Niektóre postaci ostrej fazy choroby Crohna u najmłodszych chorych dzieci.</i>	<i>Wyjątkowo eozynofilowe zapalenie przełyku lub pozostałych odcinków przewodu pokarmowego, a także niekiedy w zapaleniu trzustki, celiakii, promiennym zapaleniu jelit, w zespole krótkiego jelita. U dzieci starszych głównie przez zgłąbniak dożołądkowy lub dojelitowy.</i>	<i>Alergia wielopokarmowa lub inne stany chorobowe wymagające diety elementarnej, np. eozynofilowe ciężkie zapalenie przełyku, ciężkie niedożywienie.</i>
Wiek dzieci w jakim wnioskowana technologia może być stosowana	<i>Istnieją 2 postaci preparatu: 1. Alfamino HMO – dla niemowląt 2. Alfamino Junior HMO – dla dzieci od 2. roku życia</i>	<i>Najczęściej do końca 2. roku życia, choć sporadycznie i w wieku późniejszym</i>	<i>Objawy alergii na białka mleka krowiego zazwyczaj pojawiają się w 3-4 miesiącu życia i mogą wprawdzie nielicznie trwać cały wiek rozwojowy.</i>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<i>Dostępne są obecnie diety oparte o aminokwasy, które są stosowane w ciężkich postaciach alergii pokarmowej. To co wyróżnia opiniowaną dietę jest dodatek oligosacharydów mleka kobiecego (2'-fucosyllactose – 2'FL i Lacto-N-neotetraose - LNnT). Oligosacharyd lakto-n-neotetraozy (LNnT) wykazuje działanie przeciwwzapalne i przeciwbakteryjne. 2'-fukozylolaktaza 2'FL charakteryzuje się selektywną promocją wzrostu bifidobakterii i hamowaniem wiązania patogennych drobnoustrojów ze śluzówką jelita.</i>	<i>Ogólnie żadnych, jednak zdarzają się przypadki nietolerancji np. Neocate a tolerancji Nutramigenu puramino i odwrotnie (m.in. związane z różnymi źródłami tłuszczów). Z tego względu dostępność do jeszcze jednej mieszanki elementarnej wydaje się uzasadniona, zwłaszcza, że Alfamino HMO ma w swym składzie oryginalne prebiotyki pochodzące z pokarmu kobiecego o korzystnym wpływie m.in. na czynność układu odpornościowego, przepuszczalność błony śluzowej jelita co może owocować szybszym ustąpieniem alergii pokarmowej. (Bode 2012, Donovan 2016, Vandenplas 2019, Puccio 2017, Wicinski 2020).</i>	<i>Dieta elementarna dotychczas stosowana jest skuteczna w terapii w/w stanów chorobowych.</i>
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<i>Nie potrafię na nie odpowiedzieć.</i>	<i>Nie widzę potrzeby istotnych zmian.</i>	<i>Kolejny preparat aminokwasowy – z HMO – oligosacharydy mleka krowiego</i>

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. n. med. Janusz Książek Kierownik Kliniki Pediatrii, Żywienia, Chorób Metabolicznych	Prof. dr hab. Piotr Albrecht Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej	Prof. dr hab. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	<p><i>Jest możliwe zastosowanie preparatu aminokwasowego jako metody diagnostycznej. Ocena skuteczności podania preparatu aminokwasowego może stanowić podstawę do postawienia rozpoznania alergii pokarmowej. Wobec trudności w ustaleniu rozpoznania, taka metoda może być uzasadniona ekonomicznie. (Morais 2016).</i></p> <p><i>Z tego powodu można uznać, że okresowe zastosowanie preparatu diety aminokwasowej przez 6-8 tygodni, dla potwierdzenia rozpoznania alergii pokarmowej (poprzez ustąpienie objawów) można wpisać w zaleceniach do jego podania.</i></p>	<p><i>Żadnych, jeśli ta technologia jest dostępna w przystępnej cenie.</i></p>	<p><i>Preparat Alfamino HMO nie był dotychczas stosowany u chorych dzieci w Polsce. Dieta elementarna jest bezpieczna.</i></p>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<p><i>Jak zawsze w przypadku refundowanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego istnieje ryzyko nadużywania wskazań do jego stosowania.</i></p>	<p><i>„Nadużycia” są oczywiście możliwe z jednej strony z powodu nacisku rodziców (jest to żywienie bardzo tanie!) z drugiej strony z nadrozpoznawalności alergii pokarmowej oraz uznawania niekiedy łagodnych objawów za ciężkie, a kierować się niekiedy trzeba w rozpoznawaniu alergii pokarmowej, przynajmniej we wstępnym okresie, na wywiadzie.</i></p>	<p><i>Prawidłowa diagnoza nie będzie skutkowała nadużyciem/ niewłaściwym zastosowaniem/ są rekomendacje.</i></p>
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby <u>najbardziej</u> skorzystać na stosowaniu ocenianej technologii	<p><i>Można to określić jedynie na podstawie obserwacji przebiegu choroby w trakcie leczenia.</i></p>	<p><i>Nie</i></p>	<p><i>Skorzystają grupy pacjentów.</i></p>
Subpopulacja pacjentów, która <u>nie</u> skorzysta ze stosowania ocenianej technologii	<p><i>Można to określić jedynie na podstawie obserwacji przebiegu choroby w trakcie leczenia.</i></p>	<p><i>Nie</i></p>	<p><i>Jak powyżej</i></p>
Produkty dostępne obecnie na rynku polskim stosowane w postępowaniu dietetycznym u pacjentów w wieku rozwojowym w analizowanym wskazaniu	<p><i>Neocate (Nutricia)</i> <i>Nutramigen Pure Amino (Mead Johnson)</i> <i>Nie potrafię wykazać różnic w skuteczności. Na pewno, istnieją różnice w akceptacji smaku przez dzieci.</i></p>	<p><i>Neocate oraz Nutramigen puramino. Są one teoretycznie równoważne, ale jak zaznaczyłem wyżej zdarzają się przypadki nietolerancji np. Neocate a tolerancji Nutramigenu puramino i odwrotnie (m.in. związane z różnymi źródłami tłuszczów). (...)</i></p>	<p><i>Nutramigen Puramino i Junior</i> <i>Neocate LCP i Junior</i> <i>Opiniowałam Neocate Syneo (pro i prebiotyk tj. Bifidobacterium breve 16 MV = immunoflortis tj. oligosacharydy 9:1 (frukto/galaktooligosacharydy)</i></p>
Czy w przypadku ciężkich alergii, w pierwszej kolejności w analizowanej	<p><i>Nie ma jednolitego podejścia terapeutycznego do problemu alergii i jej zapobiegania.</i></p>	<p><i>W ciężkiej alergii pokarmowej pierwszorazową terapią są mieszanki elementarne.</i></p>	<p><i>W ciężkich przypadkach alergii na białka mleka krowiego „lekiem” pierwszego wyboru jest dieta elementarna.</i></p>

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. n. med. Janusz Książek Kierownik Kliniki Pediatrii, Żywienia, Chorób Metabolicznych	Prof. dr hab. Piotr Albrecht Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej	Prof. dr hab. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej
<p>populacji stosuje się leczenie preparatami mlekozastępczymi o wysokim stopniu hydrolizy (EHF) czy preparatami mlekozastępczymi opartymi na mieszaninie aminokwasów (AAF)?</p>			
<p>Inne uwagi</p>	<p><i>Brakuje jednoznacznych dowodów na poparcie krótkotrwałego lub przedłużonego karmienia mieszanką zhydrolizowaną w porównaniu z karmieniem wyłącznie piersią w celu zapobiegania chorobom alergicznym. Dane naukowe bardzo niskiej jakości wskazują, że krótkotrwałe stosowanie silnych hydrolizatów w porównaniu z mieszanką oparta o mleko krowie może zapobiegać alergii na białko mleka krowiego u niemowląt. Nie znaleziono dowodów na poparcie przedłużonego karmienia mieszanką zhydrolizowaną w porównaniu z mieszanką mleczną w zapobieganiu chorobom alergicznym u niemowląt, które nie mogą być karmione wyłącznie piersią (Osborn 2018).</i></p> <p><i>Częstość występowania alergii pokarmowych wzrosła w ciągu ostatnich 20-30 lat, w tym alergii na mleko krowie, która jest jedną z najczęstszych przyczyn alergii pokarmowej niemowląt.</i></p> <p><i>W przypadku większości niekarmionych piersią niemowląt z alergią na mleko krowie preferowanym sposobem odżywiania jest stosowanie silnych preparatów hydrolizatów (eHF). (Zepeda-Ortega 2021).</i></p> <p><i>ALERGIA NA BIAŁKO MLEKA KROWIEGO jest najczęstszą alergią pokarmową w dzieciństwie. U większości dzieci alergii na białko mleka krowiego występuje w wieku poniżej 1 roku i dlatego może wymagać hipoalergicznego mieszanki w przypadku braku mleka matki. Formuły hipoalergiczne obejmują zarówno formułę ekstensywnie zhydrolizowaną (MIESZANKA SILNIE ZHYDROLIZOWANA), jak i formułę aminokwasową (MIESZANKA AMINOKWASOWA). W przypadku większości dzieci z alergią na białko mleka krowiego, mieszanka silnie zhydrolizowana jest wystarczająca do ustąpienia objawów, ale istnieje podgrupa dzieci z alergią na białko mleka krowiego, w których mieszanka aminokwasowa jest konieczna. Stosowanie mieszanki aminokwasowej w przypadku zaburzeń wzrastania u dzieci z alergią pokarmową i ze złą tolerancją mieszanki silnie zhydrolizowanej jest wskazane. Alergia wieloukładowa, wymagająca eliminacji wielu pokarmów i ciężki obraz kliniczny</i></p>	<p><i>Jeśli chodzi o refundację to od lat uważam, choć nie jestem wysłuchiwany, że refundacja powinna prowadzić do tego, że rodzice płacą za mieszankę elementarna lub za hydrolizat tyle samo co za przeciętne mleko modyfikowane znajdujące się na rynku. Nie wiem dlaczego rodziny dzieci z alergią mają być inaczej traktowane niż wszystkie inne, które karmione są mieszankami mlecznymi. To dramatycznie zwiększa nacisk na lekarzy, aby rozpoznawali alergię, gdyż to zapewnia przynajmniej rok bardzo taniego żywienia (3,20 PLN na kilka dni to naprawdę jest bardzo tanio – myślę, że taniej niż zalecane i najlepsze karmienie piersią).</i></p>	<p><i>Nie mam uwag</i></p>

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. n. med. Janusz Książek Kierownik Kliniki Pediatrii, Żywienia, Chorób Metabolicznych	Prof. dr hab. Piotr Albrecht Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej	Prof. dr hab. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej
	<p><i>z objawami ze strony przewodu pokarmowego spełnia wskazania do zastosowania mieszanki aminokwasowej. W eozynofilowym zapaleniu przetyku aktualne zalecenia przemawiają za zastosowaniem mieszanki aminokwasowej jako leczenia pierwszego rzutu. Stosowanie mieszanki aminokwasowej u dzieci karmionych piersią pozostaje kontrowersyjnym tematem i zawsze należy wspierać karmienie piersią u dzieci z alergią na białko mleka krowiego (Meyer 2018).</i></p> <p>WNIOSEK: Wprowadzenie opiniowanego produktu jako środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego dostępnego w aptece na receptę (odpłatność: ryczałt) pozwoli na zwiększenie liczby dostępnych mieszanin aminokwasowych dla dzieci, lecz jego stosowanie (podobnie jak innych tego typu) powinno być uwarunkowane ciężkim przebiegiem choroby alergicznej i powinno być dopuszczone w innych sytuacjach klinicznych, takich jak: eozynofilowe zapalenie przetyku, zespół krótkiego jelita (wybrane przypadki), metoda diagnostyczna alergii (z ograniczeniem czasu ekspozycji w tym czasie do 6 - 8 tygodni).</p>		

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2021 r., w analizowanym wskazaniu finansowanych ze środków publicznych w Polsce jest 6 mieszanek elementarnych w ramach 3 grup limitowych.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
217.6, Dieta eliminacyjna mlekozastępcza - mieszanka elementarna dla niemowląt i dzieci								
Nutramigen PURAMINO, proszek do przygotowania roztworu doustnego	400 g	8712045027554	121,80	127,89	142,78	142,78	Ryczałt	3,20
217.7, Dieta eliminacyjna mlekozastępcza - mieszanka elementarna dla niemowląt								
Neocate LCP, proszek	400 g	5016533646740	131,78	138,37	153,79	153,79	Ryczałt	3,20
217.9, Dieta eliminacyjna mlekozastępcza - mieszanka elementarna dla dzieci > 1 r.ż.								
Nutramigen PURAMINO JUNIOR, proszek	400 g	8712045037201	105,97	111,27	125,33	125,33	Ryczałt	3,20
Neocate Junior (o smaku neutralnym), proszek	400 g	5016533616170	108,15	113,56	127,45	121,32	Ryczałt	9,33
Neocate Junior (o smaku truskawkowym), proszek	400 g	5016533649970	108,99	114,44	128,33	121,32	Ryczałt	10,21
Neocate Junior (o smaku waniliowym), proszek	400 g	5016533649956	108,99	114,44	128,33	121,32	Ryczałt	10,21

Wskazania poszczególnych produktów różnią się nieznacznie między sobą. Nutramigen Puramino przeznaczony jest do stosowania dietetycznego u niemowląt od urodzenia i dzieci z ciężką postacią alergii na białko mleka krowiego oraz nietolerancją różnego rodzaju żywności, u których zastosowanie w postępowaniu dietetycznym hydrolizatów o znacznym stopniu hydrolizy nie przyniosło efektu, a także w alergii na białko sojowe i w przypadkach, gdy wskazane jest zastosowanie mieszanki elementarnej zwyczajnej. Wskazanie refundacyjne produktu Neocate LCP obejmuje postępowanie dietetyczne u niemowląt w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych.

W przypadku produktów „junior”, włączonych do wspólnej grupy limitowej, produkt Nutramigen Puramino Junior refundowany jest u dzieci w wieku powyżej 1. roku życia w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego, w alergii wielopokarmowej i innych schorzeniach, w których wskazana jest dieta elementarna, a produkty Neocate Junior stosowane u dzieci w wieku powyżej 1. roku życia w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Neocate LCP proszek, smak naturalny	<i>Na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych oraz rekomendacji finansowych wywnioskowano, że obowiązującą praktyką kliniczną w leczeniu ciężkiej alergii na BMK lub złożonej nietolerancji na białka pokarmowe u niemowląt i dzieci jest podawanie diety eliminacyjnej w postaci</i>	W ocenie analityków Agencji wybór komparatorów dla Alfamino HMO należy uznać za prawidłowy, zgodny z wytycznymi AOTMiT.
Neocate Junior proszek, smak neutralny/truskawkowy/waniliowy		
Nutramigen PURAMINO proszek do przygotowania roztworu doustnego, smak naturalny		

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Nutramigen PURAMINO JUNIOR Proszek</p>	<p><i>preparatów mlekozastępczych, których źródłem białka są wolne aminokwasy.</i></p> <p><i>W Polsce u niemowląt i dzieci w populacji docelowej, (...), finansowane są obecnie wyłącznie diety eliminacyjne Neocate LCP®, Neocate Junior®, Nutramigen PURAMINO® oraz Nutramigen PURAMINO JUNIOR®. Refundowane są one w ramach listy A2 Obwieszczenia MZ, (...) i dostępne są z odpłatnością ryczałtową.</i></p>	

Należy wskazać, iż wnioskodawca na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych przyjął, iż skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów Neocate (Neocate LCP, Neocate Junior) oraz produktów Nutramigen PURAMINO i Nutramigen PURAMINO JUNIOR są porównywalne. Powyższe podejście nie jest uzasadnione bez przeprowadzenia przeglądu systematycznego, który dostarczałby dowodów potwierdzających ich równorzędność.

Jednocześnie należy mieć na uwadze, iż preparat Nutramigen PURAMINO finansowany jest w populacji niemowląt i dzieci bez ograniczenia wiekowego, natomiast preparat Neocate LCP finansowany jest w grupie niemowląt, a Neocate Junior i Nutramigen PURAMINO JUNIOR w grupie dzieci powyżej 1. roku życia. Wskazania poszczególnych produktów różnią się nieznacznie między sobą i jedynie produkty Nutramigen zawierają we wskazaniu inne wskazania do stosowania diety elementarnej.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Alfamino HMO 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.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych i wtórnych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Niemowlęta i dzieci 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 	<ul style="list-style-type: none"> Niezgodna z kryteriami włączenia np. choroby na mukowiscydozę 	Brak uwag
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Preparat Alfamino – dawkowanie zgodnie z etykietą preparatu oraz praktyką kliniczną, dostosowane indywidualnie do wieku dziecka (w przypadku nieodnalezienia badań dla Alfamino HMO uwzględniane będą również badania dla Alfamino) 	<ul style="list-style-type: none"> Inna niż wymieniona 	Wnioskodawca zdecydował o włączeniu do analizy badań, nie dotyczących wnioskowanej interwencji. Produkty Alfamino i Alfamino Infant, nie zawierają oligosacharydów mleka kobiecego (HMO), które wyróżniają wnioskowany preparat Alfamino HMO i zdaniem wnioskodawcy wpływają na skuteczność terapii.
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> Syntetyczna dieta eliminacyjna, mlekozastępcza oparta na aminokwasach (elementarna), w postaci następujących preparatów: <ul style="list-style-type: none"> Neocate Junior (NEO) Neocate LCP Nutramigen PURAMINO Nutramigen PURAMINO JUNIOR Brak w przypadku badań jednoramiennych 	<ul style="list-style-type: none"> Niezgodne z założonymi 	Brak uwag
Punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena jakości życia związana ze zdrowiem (jakość snu, nastrój) ocena tolerancji preparatu i reakcji alergicznych parametry antropometryczne spożycie preparatu ocena stolca ocena wzdęć, ulewania i wymiotów <p><u>Bezpieczeństwo</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> Niezgodne z założonymi 	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) Badanie jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) W przypadku braku publikacji pełnotekstowej włączano abstrakty konferencyjne 	<ul style="list-style-type: none"> Przeglądy niesystematyczne, opracowania pogładowe 	Brak uwag
Inne	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje w językach: angielskim i polskim Nie zastosowano ograniczeń czasowych 	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje w językach innych niż polski lub angielski 	Brak uwag

Skróty: EHF ang. *extensively hydrolysed formula* – preparat mlekozastępczy o wysokim stopniu hydrolizy, HMO ang. *human milk oligosaccharides* – oligosacharydy mleka kobiecego, NEO – Neocate

Dodatkowo w sposób niesystematyczny wyszukiwano publikacje dotyczące oligosacharydów mleka kobiecego (HMO, ang. *human milk oligosaccharides*).

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym przedstawionym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeprowadzono wyszukiwania badań w następujących medycznych bazach danych: Medline (via Ovid), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library.

W analizie wnioskodawcy przeszukano także dostępne doniesienia naukowe w rejestrach badań klinicznych (National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu) i publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, ADRReports, WHO UMC, FDA oraz URPLWMPB.

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i komparatora w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodyki wykonania (przeszukanie zostało wykonane niezależnie przez dwóch analityków, a w przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka).

Wyszukiwanie przeprowadzono 15 stycznia 2021 roku.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawca nie odnalazł przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy. Zdecydował jednak o uwzględnieniu 2 badań (Atwal 2019, Hill 2007), które nie spełniały kryterium włączenia do analizy w zakresie interwencji. Celem przeglądu Atwal 2019 była ocena skuteczności preparatów AAF (ang. amino acid-based formula – preparaty mlekozastępcze oparte na mieszaninie aminokwasów) u dzieci z eozynofilowym zapaleniem przełyku w porównaniu z zastosowaniem diety elementarnej lub celowanej diety eliminacyjnej. W przeglądzie Hill 2007 porównano stosowanie preparatów AAF z preparatami mlekozastępczymi o wysokim stopniu hydrolizy (EHF, ang. *extensively hydrolysed formula*), preparatami sojowymi oraz preparatami z mleka krowiego w leczeniu chorych z alergią na BMK (białko mleka krowiego).

Podczas wyszukiwania badań pierwotnych do analizy wnioskodawcy włączono randomizowane badania kliniczne:

- Nowak-Węgrzyn 2015, oceniające hipoalergiczną skuteczność preparatów AAF u niemowląt od 2. miesiąca życia i dzieci do 12. roku życia z potwierdzonym rozpoznaniem alergii na BMK. Autorzy publikacji wskazali jedynie,

iż producentem analizowanego produktu jest firma Nestle Nutrition – nie podano nazwy produktu. Natomiast w analizach wnioskodawcy wskazano, iż stosowanym preparatem był Alfamino.

- Corkins 2016, oceniające preparaty AAF (firmy Nestlé Health Science i Nutricia – nie podano nazw handlowych produktów) w populacji dzieci zdrowych. Badanie nie spełniało tym samym kryteriów włączenia w zakresie populacji i interwencji, niemniej wnioskodawca zdecydował o uwzględnieniu wyników powyższego badania w analizie z uwagi na fakt, że stanowiły one dodatkowe dowody (m.in. badanie przeprowadzono w dłuższym okresie obserwacji, oceniano więcej punktów końcowych, także porównania z komparatorem).

W ramach przeglądu wnioskodawca włączył również abstrakty konferencyjne Vandenplas 2019 oraz Cekola 2019 opisujące wyniki badań rzeczywistej praktyki klinicznej (RWP, ang. *real-world practice*). W abstrakcie konferencyjnym Vandenplas 2019 omówiono dane dotyczące wpływu Alfamino (ALF) na parametry antropometryczne u niemowląt z potwierdzoną alergią na BMK w okresie do 9 miesiąca życia. Nie wskazano, którego produktu Alfamino dotyczyło badanie. Wyniki z publikacji Cekola 2019 przedstawiają dane z prospektywnego programu nadzoru po wprowadzeniu produktu Alfamino Infant do obrotu. Dane z powyższego badania zostały wykorzystane w analizie bezpieczeństwa.

Do analizy wnioskodawcy w ramach analizy skuteczności praktycznej włączono również 1 serię przypadków Nestle Case Studies (opis 3 przypadków) i 3 opisy pojedynczych przypadków stosowania preparatu Alfamino u niemowląt z alergią na BMK: Moolenschot 2016, Patel 2015 oraz Stone 2015. Autorzy publikacji nie precyzują, który konkretnie produkt był podawany dzieciom (Alfamino Infant, Alfamino SMA czy Alfamino HMO).

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił dodatkowo informacje dotyczące składników lub właściwości preparatu Alfamino HMO, które odróżniają ten produkt od produktów obecnie refundowanych w Polsce na podstawie publikacji zidentyfikowanych w toku przeglądu niesystematycznego oraz dodatkowych materiałów dostarczonych przez wnioskodawcę, które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy głównej wnioskodawcy w zakresie populacji lub/i interwencji. Łącznie do analizy włączono 8 dokumentów (publikacje dotyczące oligosacharydów mleka kobiecego: Puccio 2017 oraz materiały konferencyjne Nestle 2017, Berger 2016, Steenhout 2016, publikacje dotyczące tłuszczów strukturalnych: Kennedy 1999 i Lucas 1997 oraz opracowania IPSOS 2017 i IPSOS 2012 dotyczące smaku, zapachu i konsystencji produktu Alfamino w porównaniu z innymi preparatami AAF), których skrótową charakterystykę wnioskodawca zamieścił w rozdziale 3.6.3 AKL na str. 36-40.

W ramach przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 3 badania, spośród których 2 jednoramienne badania, prospektywne, obserwacyjne (zakończone w 2020 r.) dotyczyły stosowania produktu AAF wzbogaconego o HMO. Wyniki powyższych badań nie zostały dotychczas opublikowane. Szczegółowe informacje na temat ww. badań wnioskodawca zawarł w AKL w rozdziale 7.1 (str. 98-99).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawca nie zidentyfikował badań, w których stosowano wnioskowaną technologię Alfamino HMO. Z uwagi na brak danych dotyczących wnioskowanej interwencji, analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu charakterystyki i wyników badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, które bezpośrednio nie dotyczą skuteczności i bezpieczeństwa Alfamino HMO, jednakże odnoszą się do produktu Alfamino, zbliżonego składem do produktu wnioskowanego oraz Alfamino Infant, stosowanych we wnioskowanej populacji: RCT – Nowak-Węgrzyn 2015 oraz badań obserwacyjnych – abstrakty konferencyjne: Vandenplas 2019 i Cekola 2019.

Włączone do analizy wnioskodawcy przeglądy systematyczne nie spełniały kryterium włączenia w zakresie interwencji i w związku z tym nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie. Badanie Corkins 2016, nie spełnia kryterium populacji (badanie dzieci zdrowych) i nie stanowi źródła dowodów na skuteczność preparatu Alfamino HMO, zatem decyzją analityków Agencji nie zostało omówione w analizie. Szczegółowa charakterystyka powyższych badań znajduje się na str. 102-103, 108-110 AKL wnioskodawcy.

Szczegółowe charakterystyki opisów przypadków włączonych do analizy wnioskodawcy w ramach oceny skuteczności praktycznej, które również nie odnoszą się do wnioskowanej interwencji zostały przedstawione na str. 64-67 AKL wnioskodawcy. Analitycy Agencji podjęli decyzję o nie uwzględnianiu przedstawionych w nich wyników ze względu na dostępność dowodów z wyższych poziomów dowodów klinicznych.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
RCT			
<p>Nowak-Węgrzyn 2015</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Nestlé Nutrition</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Laura A. Czerkies i José M. Saavedra są pracownikami Nestlé Nutrition, sponsora badania</p>	<p>Typ badania: randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną, typu cross-over, wielośrodawkowe (6 ośrodków)</p> <p>I etap (2-7dni) – podwójnie zaślepienie, kontrolowany typu cross-over, ocena tolerancji zwiększającej się dawki produktu</p> <p>2-krotnie przeprowadzony test DBPCFC (ang. double-blind, placebo-controlled food challenge) - podwójnie zaślepienie próba prowokacji</p> <ul style="list-style-type: none"> dzieci poniżej 1. roku życia: podanie na wargi, następnie 5, 10, 20, 30, 30, 35 oraz 50 ml co 10-15 minut (całkowita objętość przyjmowanego produktu 180 ml) dzieci powyżej 1. roku życia: podanie na wargi, następnie 5, 10, 25, 45, 45, 65 ml co 10-15 minut (całkowita objętość przyjmowanego produktu 240 ml). <p>Minimalny czas obserwacji wynosił godzinę. Żywnienie dzieci w okresie trwania badania obejmowało dietę bezmleczną.</p> <p>II etap (7-9dni) – otwarty etap badania (podawanie testowanego produktu w dawce co najmniej 8 uncji (ok.227ml/dobę) u chorych niewykazujących objawów alergii po I etapie, N=33)</p> <p>Hipoteza: n/d (badanie hipoalergicznosci preparatów)</p> <p>Interwencja: preparat AAF Alfamino**</p> <p>Komparator: preparat AAF Neocate</p> <p>Okres obserwacji: Chorych włączano do badania od sierpnia do września 2012 roku.</p> <p>I etap (pojedyncza dawka obu preparatów w odstępie 2-7 dni)</p> <p>II etap: 7-9 dni</p> <p>Analiza danych: Analiza ITT niezachowana, analiza populacji zgodnej</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> niemowlęta od 2. miesiąca życia i dzieci do 12. roku życia* potwierdzone rozpoznanie alergii na BMK w czasie 6 miesięcy przed włączeniem do badania (jako jedno z poniższych): <ul style="list-style-type: none"> występowanie przekonujących objawów alergii po ekspozycji na mleko lub produkty zawierające mleko oraz wykrycie miana specyficznych dla mleka IgE (>0,7 kIU/l) lub dodatni wynik testu skórniego (bąbel ≥5mm) doustny test prowokacyjny nadzorowany przez lekarza, wywołujący natychmiastowe objawy alergiczne miano specyficznych dla mleka IgE (≥15 kIU/l lub ≥5 kIU/l u dzieci poniżej 1. roku życia) dodatni wyn k testu skórniego (bąbel ≥10mm) dobry stan zdrowia (brak innych chorób) <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> podawanie mleka matki w momencie włączenia do badania obecność przewlekłych stanów chorobowych chromosomowe lub istotne wady wrodzone istotne choroby lub zaburzenia żołądkowo-jelitowe (inne niż alergia na BMK) niedobór odporności leki przeciwhistaminowe (z wyjątkiem kropli do oczu) podawane w czasie 7 dni przed doustnym testem prowokacyjnym lub doustne steroidy w czasie 14 dni przed włączeniem do badania niekontrolowana astma niekontrolowany wyprysk skórny o ciężkim nasileniu reakcja anafilaktyczna o ciężkim nasileniu (wymagająca podania co najmniej 2 dawek epinefryny) na mleko lub mleko kobyce w czasie ostatnich 2 lat uczestnictwo w innym badaniu klinicznym <p>Liczba pacjentów N=37 I etap ALF→NEO (n=18, następnie n=16); NEO→ALF (n=19, następnie n=17) II etap</p>	<p>Uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena skuteczności ALF vs NEO (I etap badania) <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania reakcji alergicznych Ocena skuteczności ALF (II etap badania) <ul style="list-style-type: none"> spożycie preparatu ocena stolca wzdęcia, ulewianie i wymioty Ocena profilu bezpieczeństwa ALF (II etap badania)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	z protokołem (PP ang. <i>per protocol</i>).	33 pacjentów, którzy ukończyli I etap badania <u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u> Z badania utracono 4 (10,8%) z 37 chorych: <ul style="list-style-type: none"> • 2 (5,4%) chorych w czasie testu DBPCFC preparatu Alfamino • 2 (5,4%) chorych w czasie testu DBPCFC preparatu Neocate Powodem utraty była nietolerancja smaku preparatów.	
Badania obserwacyjne			
Vandenplas 2019 (abstrakt konferencyjny) <u>Źródło finansowania:</u> Nestlé Health Science	<u>Typ badania:</u> prospektywne, obserwacyjne, jednoramienne, wielośrodkowe (10 ośrodków Chiny) I etap (14 dni) –Alfamino – następnie otwarta próba prowokacyjna (OCF, ang. <i>open food challenge</i>) po 2 tyg. – zastosowanie produktu NAN (Nestlé Nutrition) II etap (do 9 mies. życia) – podawanie preparatu Alfamino niemowlętom z potwierdzoną alergią na BMK <u>Hipoteza:</u> n/d <u>Interwencja:</u> preparat AAF Alfamino <u>Komparator:</u> brak <u>Okres obserwacji:</u> do 9 mies. życia <u>Analiza danych:</u> b/d	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Niemowlęta w wieku 0-6 miesięcy • Objawy wskazujące na alergię na BMK (egzema, płacizliwość, problemy z karmieniem, wymioty/ulewianie, utrzymująca się biegunka, krwawienie z odbytu) • Alergia na BMK potwierdzona podczas OFC (ang. <i>open food challenge</i> – otwarta próba prowokacyjna) lub próby prowokacyjnej w warunkach domowych <u>Kryteria wykluczenia:</u> b/d <u>Liczba pacjentów</u> 254 pacjentów poddano próbie OFC. Wśród 227 pacjentów zdiagnozowano alergię na BMK, osoby te pozostały na diecie AAF i diecie wolnej od mleka krowiego do 9 mies. życia Wyn ki z ostatniej wizyty (9 miesiąc) dostępne były dla 220 (96,9%) niemowląt. <u>Liczba pacjentów utraconych z obserwacji:</u> bd	<u>Uwzględnione w analizie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • parametry antropometryczne
Cekola 2019 (abstrakt konferencyjny) <u>Źródło finansowania:</u> b/d	<u>Typ badania:</u> prospektywne, obserwacyjne, jednoramienne z prospektywnego programu nadzoru po wprowadzeniu produktu Alfamino Infant do obrotu (30 miast w Stanach Zjednoczonych) <u>Hipoteza:</u> n/d <u>Interwencja:</u> preparat AAF Alfamino Infant (Nestlé Health Science) <u>Komparator:</u> n/d <u>Okres obserwacji:</u> luty 2017 – maj 2018; 4 miesiące lub do momentu zakończenia stosowania preparatu <u>Analiza danych:</u> b/d	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Niemowlęta w wieku ≤12 mies. • Niemowlęta urodzone w >37 tyg. skorygowanego wieku płodowego • Niemowlęta, u których stosuje się lub planuje się zastosowanie preparat Alfamino Infant • Objawy wskazujące na alergię na białko mleka krowiego, zespół złego wchłaniania lub alergię wielopokarmową <u>Kryteria wykluczenia :</u> b/d <u>Liczba pacjentów</u> N=144 100 (69%) - z alergią na BMK 5 (3%) - z zespołem złego wchłaniania 39 - (27%) inne <u>Liczba pacjentów utraconych z obserwacji:</u> Wyn ki po 4 miesiącach dostępne dla 88 (61,1%) niemowląt.	<u>Uwzględnione w analizie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • I rządowe: profil bezpieczeństwa (ocena częstości i charakteru zdarzeń niepożądanych) • II rządowe: opisanie cech demograficznych i klinicznych u badanych pacjentów

Skróty: AAF – (ang. *amino acid-based formula*) preparat mlekozastępczy oparty na mieszaninie aminokwasów, ALF – Alfamino, BMK – białko mleka krowiego, b/d – brak danych, CMF – (ang. *cow's milk-based infant formula*) preparat dla niemowląt na bazie mleka krowiego, DBPCFC – (ang. *double-blind, placebo-controlled food challenge*) podwójnie zaślepiena próba prowokacji, n/d – nie dotyczy, NEO – Neocate, OFC – (ang. *open food challenge*) otwarta próba prowokacyjna, PP – (ang. *per protocol*) analiza populacji zgodna z protokołem

*do badania włączono 1 pacjenta >12 r.ż. (13 lat)

** Autorzy badania nie precyzują, który preparat AAF firmy Nestle Nutrition był podawany pacjentom, jednak z uwagi na fakt, iż producent powołuje się na badanie Nowak-Węgrzyn 2015 odnośnie preparatu Alfamino, można przypuszczać, iż pacjenci podczas badania otrzymywali ten produkt.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanego badania klinicznego Nowak-Węgrzyn 2015 za pomocą skali Jadada (3/5 punktów, brak opisu metody randomizacji i metody zaślepienia) oraz za pomocą narzędzia Cochrane Handbook służącego do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego.

Ryzyko związane z opisem utraty chorych oraz wybiórczym raportowaniem oceniono w badaniu jako niskie. Ryzyko niemożliwe do określenia dotyczyło zaślepienia uczestników badania i badaczy, oceny wyników badania, losowego przydziału do grup i utajenia kodu randomizacji. Jako inne źródła ryzyka popełnienia błędu wskazano ryzyko wystąpienia efektu przeniesienia (ang. *carry-over*) związane z metodyką *cross-over* badania. Niemniej wg autorów analizy wnioskodawcy okres *wash-out* w badaniu był wystarczająco długi (2-7 dni), aby zniwelować powyższy efekt. Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy, aczkolwiek brak jest możliwości potwierdzenia, iż czas *wash-out* wynoszący 2-7 dni jest okresem wystarczającym dla zniesienia efektu przeniesienia.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badanie Nowak-Węgrzyn 2015

Ryzyko błędu w badaniu	Źródło błędu						
	Metoda randomizacji	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie uczestników oraz badaczy	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie	Inne źródła
Badanie Nowak-Węgrzyn 2015	niemożliwe do określenia	niemożliwe do określenia	niemożliwe do określenia	niemożliwe do określenia	niskie	niskie	niskie

Jednoramienne badania obserwacyjne z grupą kontrolną (Vandenplas 2019, Cekola 2019) oceniono w skali NICE na 6/8 punktów (oba badania). Chorzy w badaniach nie byli włączani kolejno oraz nie przedstawiono wyników w podziale na podgrupy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy, rozdział 4):

- *Badanie Nowak-Węgrzyn 2015 oceniane w ramach analizy dotyczyło węższej populacji, tj. niemowląt i dzieci z alergią na białka mleka krowiego. Co więcej, nie określono precyzyjnie w badaniu, że populacja obejmuje ciężką alergię. Warto dodać, że alergia na BMK jest najczęściej występującą alergią u niemowląt i małych dzieci poniżej 3. roku życia. Ponadto zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi, zarówno ciężka alergia na BMK, jak i złożona nietolerancja białek pokarmowych jest wskazaniem do zastosowania u dzieci diety elementarnej, jaką jest preparat Alfamino HMO – można zatem założyć, że badanie przeprowadzono w odpowiedniej populacji. Również preparaty AAF wybrane jako komparatory w ramach niniejszej analizy, są refundowane w obu powyższych wskazaniach.*
- *W badaniu Nowak-Węgrzyn 2015 głównym celem była ocena hipoalergicznego preparatu Alfamino w oparciu o precyzyjną metodę ustalania przedziałów ufności dla rozkładu dwumianowego. Zgodnie z założeniami badania dla 45 dzieci bez objawów alergii, wielkość próby wynosząca 46 chorych byłaby wystarczająca do osiągnięcia 95-procentowego przedziału ufności przy 90-procentowej tolerancji klinicznej. Na podstawie wyników etapu randomizowanego stwierdzono, że nie osiągnięto mocy statystycznej (wielkość próby badanej wynosiła 37 chorych). Ponadto w związku z metodyką badania, preparaty podawano wyłącznie w ramach testu DBPCFC, zatem w badaniu niemożliwa była ocena zmian parametrów antropometrycznych czy też efektów długoterminowych stosowania tych preparatów.*
- *Ocenę bezpieczeństwa preparatu Alfamino uzupełniono o wyniki przedstawione w abstrakcie konferencyjnym Cekola 2019. Populacja dzieci uczestniczących w badaniu nie w pełni pokrywa się z populacją docelową. Należy jednak zauważyć, że u około 70% dzieci biorących udział w badaniu zdiagnozowano alergię na BMK, z czego ciężka postać alergii występowała aż u 84% niemowląt.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu Nowak-Węgrzyn 2015 oceniany jest preparat AAF firmy Nestle Nutrition. Autorzy nie podali nazwy konkretnego produktu. Przymuszczalnie jest to preparat Alfamino, o składzie bardzo zbliżonym do wnioskowanego Alfamino HMO, niezawierający jednak – oligosacharydów mleka kobiecego HMO, które wg. wnioskodawcy mają istotny wpływ na skuteczność preparatu i odróżniają go od innych obecnie dostępnych na rynku.
- Badanie Nowak-Węgrzyn 2015 przeprowadzone zostało na małej grupie pacjentów liczącej 37 osób.
- W badaniu Nowak-Węgrzyn 2015 bezpieczeństwo produktu Alfamino zostało ocenione jedynie na podstawie otwartej próby prowokacyjnej bez porównania z komparatorem, co uniemożliwia ocenę bezpieczeństwa względem innych dostępnych mieszanek.
- Badania Vandenplas 2019 oraz Cekola 2019 były dostępne jedynie w formie abstraktów konferencyjnych. Ponadto były to badania obserwacyjne jednoramienne, nieuwzględniające komparatora, w związku z czym nie można na ich podstawie wnioskować o skuteczności Alfamino w porównaniu do dostępnych opcji leczenia.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 4 AKL wnioskodawcy):**

- *Nie odnaleziono badań porównujących preparat Alfamino z preparatami Nutramigen PURAMINO oraz Neocate Junior. Wśród odnalezionych publikacji dostępne było jedynie porównanie z preparatem Neocate, przy czym dotyczyło ono wyłącznie hipoaergicznego (kluczowy punkt końcowy w przypadku oceny preparatów stosowanych w ciężkiej alergii). Należy ponadto zaznaczyć, że w ramach analizy dodatkowej przedstawiono dane dotyczące smaku, zapachu i konsystencji dla porównania Alfamino vs Neocate.*

Komentarz analityków Agencji

Podkreślić należy, iż głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest brak odnalezienia badań dotyczących produktu Alfamino HMO. Wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa produktu Alfamino HMO na podstawie badań dotyczących produktu Alfamino (Nowak-Węgrzyn 2015, Vandenplas 2019) i Alfamino Infant (Cekola 2019) obarczone jest niepewnością.

- *Nie odnaleziono pełnotekstowej publikacji dotyczącej badań oceny długoterminowego stosowania preparatu Alfamino®, przy czym preparaty aminokwasowe w postępowaniu dietetycznym mają udowodnioną skuteczność i bezpieczeństwo oraz są ogólnie zalecane przez wytyczne międzynarodowe. Preparat Alfamino® HMO spośród innych preparatów wyróżnia zawartość oligosacharydów mleka kobiecego oraz tłuszczów strukturalnych, a te składniki funkcjonalne przyczyniają się do nadania temu produktowi cech bardziej zbliżonych do mleka kobiecego. W związku z tym preparat Alfamino® HMO może wyróżniać się spośród innych preparatów jedynie na korzyść. W celu uzupełnienia danych z badań RCT przedstawiono wyniki jednoramiennego badania rzeczywistej praktyki klinicznej zawarte w abstrakcie konferencyjnym Vandenplas 2019. Wyniki badania nie zostały opublikowane w pełnym tekście, w abstrakcie konferencyjnym przedstawiono jednak najistotniejsze dane dotyczące wpływu ALF na parametry antropometryczne u niemowląt z potwierdzoną alergią na BMK w okresie do 9 miesięcy życia. Ponadto populacja badania była zgodna z populacją docelową, a okres badania wystarczająco długi.*
- *Dodatkowe dane na temat właściwości innowacyjnych składników badanego preparatu zostały omówione w oparciu o badania kliniczne, w których uczestnicy nie spełniali kryterium populacji. W niektórych przypadkach włączano także abstrakty konferencyjne. Analiza tych publikacji opierała się na wskazaniu właściwości wyłącznie ww. składników pokarmowych jako wartości dodanej, niezależnie od rodzaju preparatu podstawowego. Jako że składniki funkcjonalne preparatów mlekozastępczych podlegają dynamicznemu rozwojowi, nie odnaleziono obecnie badań klinicznych zaprojektowanych z wykorzystaniem preparatu Alfamino® HMO zawierającego w swoim składzie oba te składniki (obecnie nieopublikowane jest jeszcze badanie NCT03661736, w którym preparat AAF (sponsorowane przez Wnioskodawcę) wzbogacono o 2 cząsteczki HMO). W związku z powyższym dla tych publikacji nie zostało spełnione także kryterium interwencji. Z kolei w przypadku badań oceniających smak, zapach oraz konsystencję produktu Alfamino®, spełnione zostało kryterium interwencji, jednak nie zostało spełnione kryterium populacji (zdrowi dorośli, w tym matki niemowląt, dietetycy, lekarze itp.). Należy jednak podkreślić, że w kontekście analizowanego problemu zdrowotnego tego typu sytuacja jest powszechna i uwzględnienie opisu dodatkowych danych dla*

innowacyjnych składników preparatów mlekozastępczych wydaje się być uzasadnionym klinicznie podejściem, pozwalającym określić wartość kliniczną produktu.

Komentarz analityków Agencji

Należy zaznaczyć, iż badania oceniające smak, zapach oraz konsystencję produktu Alfamino spełniały wprawdzie kryterium włączenia do analizy w zakresie interwencji, niemniej nie dotyczyły technologii wnioskowanej Alfamino HMO.

- *W Polsce refundowanych jest kilka preparatów Neocate®, w tym Neocate Junior® o różnych smakach oraz Neocate LCP® o smaku neutralnym. W badaniach rozpatrywanych w niniejszej analizie podano jedynie nazwę handlową – Neocate®. Nie wspomniano w żadnym z nich o smaku produktu, a zatem należy założyć, że oceniano preparat o smaku neutralnym. Nie ma jednak pewności, czy w badaniach oceniano preparat Neocate LCP®. Podobnie jak w przypadku preparatu Alfamino® HMO, nazwy handlowe mogą się nieznacznie różnić zależnie od kraju, w którym preparat jest stosowany. Należy jednak założyć, że preparaty te są zbliżone do preparatu Neocate LCP® refundowanego w Polsce. Ze względu na fakt, że są to preparaty AAF o neutralnym smaku, nie mogą znacznie różnić się w swoich właściwościach zależnie od kraju.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak danych na temat skuteczności wnioskowanego produktu, jak i produktu o zbliżonym składzie – Alfamino (bez HMO) w populacji pacjentów wymagających stosowania diety elementarnej lub osób z potwierdzoną alergią wielopokarmową.
- Wnioskodawca włączył do analizy w sposób niesystematyczny publikacje, niespełniające kryteriów włączenia, dotyczące oligosacharydów mleka kobiecego (HMO, ang. human milk oligosaccharides), tłuszczów strukturalnych (Puccio 2017, Nestle 2017, Berger 2016, Steenhout 2016, Kennedy 1999, Lucas 1997). Powyższe publikacje są jedynymi źródłami danych dotyczących składników Alfamino HMO.
- Wnioskodawca nie przeprowadził wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów, pozwalających chociażby na przedstawienie zestawienia wyników.
- Analiza kliniczna wnioskodawcy oparta jest w dużej mierze na wynikach badania Corkins 2016 (nie przedstawione w niniejszej analizie) dotyczącym populacji dzieci zdrowych.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W poniższych rozdziałach zaprezentowano wyniki badania Nowak-Węgrzyn 2015 oraz badania obserwacyjnego Vandeplass 2019 dotyczące skuteczności preparatu Alfamino u dzieci z alergią na BMK.

Autorzy badania Nowak-Węgrzyn 2015 nie wskazali, którego konkretnie preparatu firmy Nestle Nutrition dotyczy analiza. Wnioskodawca w swojej analizie zakłada, że w badaniu analizowanym produktem jest Alfamino, o bardzo zbliżonym składzie do wnioskowanego Alfamino HMO, różniący się brakiem komponenty HMO – oligosacharydów mleka kobiecego. Założenie to wynika z faktu, iż sponsorem badania jest firma Nestle, a produkt ten jest jedynym preparatem AAF tej firmy.

Analizę bezpieczeństwa oparto na wynikach badania Cekola 2019 dotyczących preparatu Alfamino Infant.

Wyniki, które osiągnęły istotność statystyczną oznaczono pogrubioną czcionką.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Ocena skuteczności preparatu Alfamino u dzieci z alergią na BMK na podstawie badania Nowak-Węgrzyn 2015

Skuteczność preparatu ALF oceniano podczas podwójnie zaślepionej próby prowokacyjnej (typu cross-over), (czas trwania 7 dni). Próba dotyczyła oceny hipoaergicznego preparatu. W badaniu nie stwierdzono wystąpienia reakcji alergicznych u żadnego chorego zarówno w grupie dzieci stosujących ALF, jak i w grupie dzieci otrzymujących komparator – preparat AAF firmy Nutricia - Neocate (NEO).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14 Skuteczność preparatu ALF u dzieci z alergią na BMK – Częstość występowania reakcji alergicznych w czasie podwójnie zaślepionej próby prowokacyjnej w badaniu Nowak-Węgrzyn 2015

OBS	ALF → NEO		NEO → ALF	
	n (%)	N	n (%)	N
7 dawek AAF co 10-15 min + min. 1h obserwacji	0 (0,0)	18	0 (0,0)	19
Przerwa 2-7 dni				
7 dawek AAF co 10-15 min + min. 1h obserwacji	0 (0,0)	16	0 (0,0)	17

Skróty: AAF – ang. amino acid-based formula – preparat mlekozastępczy oparty na mieszaninie aminokwasów, ALF- Alfamino, N – liczba chorych w grupie, n – liczba chorych w grupie, NEO – Neocate, OBS – okres obserwacji

W drugim etapie badania obejmującym otwartą próbę prowokacyjną, do której przystąpiło 33 pacjentów po ukończeniu pierwszego etapu badania pacjentom podawano jedynie ALF. Rejestrowano spożycie produktu, częstotliwość wypróżnień, kolor, konsystencję i zapach stolca oraz częstotliwość wzdęć, ulewania i wymiotów. W czasie trwania obserwacji nie zgłoszono częstości wypróżnień i wyglądy stolca odbiegających od normy. Nie zaobserwowano również przypadków ulewania i wzdęć. U 12% (4 z 33) badanych dzieci wystąpiły wymioty (co najmniej 1 zdarzenie związane było ze smakiem produktu). W badaniu nie przedstawiono szczegółowych danych odnośnie punktu końcowego dotyczącego spożycia pokarmu.

Szczegóły zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 15. Skuteczność preparatu ALF u dzieci z alergią na BMK – ocena objawów alergii – wyniki badania Nowak-Węgrzyn 2015

Punkt końcowy	OBS	ALF (N=33)
		n (%)
Spożycie pokarmu	5 dni	bd
Częstość wypróżnień/wygląd stolca odbiegające od normy	7 dni	0(0,0)
Wymioty*	7 dni	4 (12,1)
Ulewanie		0 (0,0)
Wzdęcia		0 (0,0)

Skróty: AAF – ang. amino acid-based formula – preparat mlekozastępczy oparty na mieszaninie aminokwasów, ALF- Alfamino, bd – brak danych, N – liczba chorych w grupie, n – liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie, OBS – okres obserwacji

*co najmniej 1 zdarzenie wymiotów związane ze smakiem produktu, 3 przypadki u niemowląt poniżej 1. r.ż., 1 przypadek u 3-latka (w 5. dniu w czasie otwartego etapu badania)

Ocena skuteczności preparatu Alfamino u dzieci z alergią na BMK na podstawie abstraktu Vandenplas 2019

Ocenę skuteczności preparatu Alfamino uzupełniono o wyniki pochodzące z abstraktu konferencyjnego Vandenplas 2019, przedstawiającego wpływ ALF na parametry antropometryczne u niemowląt z potwierdzoną alergią na BMK. U pacjentów przyjmujących ALF w czasie pierwszych 9 miesięcy życia odnotowano poprawę parametrów antropometrycznych względem wartości z chwili włączenia do badania. Stwierdzono zwiększenie średniej masy ciała, długości ciała, obwodu głowy zgodnie ze standardami wzrostu WHO. Wykazano także poprawę w odniesieniu do WAZ (ang. *weight-for-age z-score*) – wskaźnik z-score masy ciała do wieku (+0,23), LAZ ang. (*length-for-age z-score*) – wskaźnik z-score długości ciała do wieku (+0,16) i HCAZ (ang. *head circumference-for-age z-score*) – wskaźnik z-score obwodu głowy do wieku (+0,10), które były bliskie 0 (tj. 50-ty percentyl wg WHO), z maksymalnymi zmianami wskaźnika z-score mniejszymi niż 0,25 odchylenia standardowego od chwili włączenia do badania do ostatniej wizyty.

W tabeli poniżej znajdują się szczegółowe dane dotyczące zmian parametrów antropometrycznych w badaniu.

Tabela 16. Zmiany parametrów antropometrycznych w czasie pierwszych 9 miesięcy życia u niemowląt z potwierdzoną alergią na BMK przyjmujących preparat Alfamino – abstrakt Vandendriessche 2019

Parametry antropometryczne	Średnia (SD)		Różnica
	Wartości wyjściowe N=226	ALF N=220	
Masa ciała [kg]	6,40 (1,43)	8,92 (1,27)	+2,52
WAZ	-0,06 (1,35)	0,17 (1,26)	+0,23
Długość ciała [cm]	62,50 (4,63)	72,68 (3,02)	+10,18
LAZ	0,37 (1,48)	0,53 (1,37)	+0,16
Obwód głowy [cm]	40,05 (2,25)	44,21 (1,63)	+4,16
HCAZ	-0,39 (1,41)	-0,29 (1,26)	+0,10

Skróty: ALF – Alfamino, HCAZ – ang. head circumference-for-age z-score – wskaźnik z-score obwodu głowy do wieku, LAZ – ang. length-for-age z-score – wskaźnik z-score długości ciała do wieku, N – liczba chorych w grupie, WAZ – ang. weight-for-age z-score – wskaźnik z-score masy ciała do wieku

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa produktu Alfamino u dzieci z alergią na BMK

Bezpieczeństwo produktu Alfamino zostało ocenione na podstawie badania Nowak-Węgrzyn 2015 w ramach otwartej próby prowokacyjnej, przeprowadzonej w warunkach domowych (do 9 dni) na podstawie częstości występowania zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W badaniu nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych. Poszczególne zdarzenia niepożądane wystąpiły u pojedynczych pacjentów i dotyczyły zakażenia górnych dróg oddechowych, zaburzenia żołądka i jelit oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (rumień wokół ust, świąd skóry) (maks. 3% chorych). Wszystkie zdarzenia ustąpiły bez konieczności włączenia leczenia i nie doprowadziły do przerwania stosowania preparatu.

Tabela 17. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie otwartej próby prowokacyjnej w warunkach domowych w ciągu 7 dni obserwacji na podstawie badania Nowak-Węgrzyn 2015

Punkt końcowy	ALF n (%) (N=33)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	0 (0,0)
Zakażenie górnych dróg oddechowych*	1 (3,0)
Łagodny ból brzucha (trwający do 4 dni)	1 (3,0)
Rumień wokół ust	1 (3,0)
Świąd skóry (trwający do 5 dni, wystąpił na plecach)	1 (3,0)

*niezwiązane ze stosowanym preparatem

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono również wyniki jednoramiennego badania obserwacyjnego przedstawionego w abstrakcie konferencyjnym Cekola 2019, w którym 70% (100 z 144) chorych stanowiły niemowlęta ze zdiagnozowaną alergią na BMK (84% dzieci alergią o ciężkim przebiegu), natomiast u 3,5% (5/144) badanych zdiagnozowano zespół złego wchłaniania. W badaniu w 4 mies. okresie obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły ogółem u 6/144 (4,2%) chorych. Jednak w 83% nie były one związane ze stosowanym preparatem. W jednym przypadku wskazano, iż wystąpienie zdarzenia jest prawdopodobnie niezwiązane z zastosowaniem formuły. W żadnym przypadku zdarzenie nie zostało zgłoszone jako prawdopodobnie związane lub związane ze stosowaną formułą.

U 58 (40,3%) chorych (z których 98% stanowili pacjenci ze zdiagnozowaną ciężką postacią BMK) zareportowano łącznie 156 przypadków zdarzeń niepożądanych. Wśród zgłoszonych zdarzeń niepożądanych 78% raportowano jako nie związane ze stosowaniem ALF, 9% jako zdarzenia prawdopodobnie niezwiązane z zastosowaniem ALF, 11% prawdopodobnie związanych z podaniem ALF oraz <1% jako związane z zastosowaniem ALF. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożadanymi były wymioty i zaparcia. Nie odnotowano wystąpienia reakcji anafilaktycznej.

Tabela 18. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ciągu 4 miesięcznego okresu obserwacji na podstawie badania Cekola 2019

Punkt końcowy	ALF n(%) N=144
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	6 (4,2)*
Zdarzenia niepożądane ogółem	58 (40,3)
Reakcja anafilaktyczna	0 (0,0)

*5 z 6 przypadków (83%) zakwalifikowano jako niezwiązane ze stosowanym preparatem, u jednego pacjenta (1/6, 17%) określono, że wystąpienie zdarzenia jest prawdopodobnie niezwiązane z zastosowaniem ALF. Żadne ze zdarzeń nie zostało zgłoszone jako związane ze stosowaną formułą.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji nie odnaleźli innych badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

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

Informacje na podstawie ulotki informacyjnej dla preparatu Alfamino HMO

W ulotce informacyjnej dla preparatu Alfamino® HMO odnaleziono dodatkowe informacje związane z bezpieczeństwem, które dotyczą przeciwwskazań do stosowania preparatu, jakimi są: galaktozemia i zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Baza WHO

Na stronie WHO UMC (WHO Uppsala Monitoring Centre) nie odnaleziono danych dotyczących zgłoszeń działań niepożądanych, które wystąpiły po zastosowaniu środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Alfamino HMO.

EMA, FDA, ADRReports, URPL

Na stronie EMA, FDA, ADRReports, URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Alfamino HMO.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej preparatu mlekozastępczego opartego na mieszaninie aminokwasów Alfamino HMO 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. Jako komparatory dla ocenianej interwencji wskazano inne preparaty AAF stanowiące aktualną praktykę kliniczną (Neocate Junior, Neocate LCP, Nutramigen Puramino, Nutramigen Puramino Junior).

W ramach pracy nad analizą nie znaleziono badań klinicznych, w których stosowano produkt Alfamino HMO. Przedstawione w analizie wnioskodawcy badania dotyczą produktu Alfamino o bardzo zbliżonym składzie do wnioskowanej interwencji lub Alfamino Infant, które nie zawierają w swoim składzie komponenty HMO.

Analitycy Agencji w celach poglądowych zdecydowali o przedstawieniu wyników 3 badań, w których stosowano produkt Alfamino, spełniających kryteria włączenia w zakresie populacji (Nowak-Węgrzyn 2015, Vandenplas 2019, Cekola 2019).

W pierwszym etapie RCT Nowak-Węgrzyn 2015 oceniono hipoalergiczną produkty Alfamino względem produktu Neocate w populacji niemowląt od 2. mies. życia i dzieci do 12 r.ż. z alergią na białka mleka krowiego. W badaniu nie stwierdzono wystąpienia reakcji alergicznych u żadnego chorego zarówno w grupie osób stosujących ALF, jak i w grupie pacjentów otrzymujących komparator. W ramach drugiego etapu badania przeprowadzono otwartą próbę prowokacyjną, w której stosowano ALF. Częstość wypróżnień oraz wygląd stolca nie odbiegały od normy u żadnego z badanych dzieci otrzymujących preparat ALF. U 12% (4 z 33) badanych dzieci zaobserwowano wymioty (co najmniej 1 zdarzenie związane było ze smakiem produktu). Nie stwierdzono przypadków ulewania i wzdęć.

Wyniki badania Vandenplas 2019 (abstrakt konferencyjny), w którym oceniano parametry antropometryczne u dzieci stosujących preparat Alfamino do 9 miesiąca życia, wskazały na prawidłową szybkość wzrostu dzieci, zgodną ze standardami WHO.

W badaniu Nowak-Węgrzyn 2015 ocenie bezpieczeństwa poddano jedynie terapię ALF podczas otwartej próby prowokacyjnej. Podczas obserwacji (7-9 dni) nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych, natomiast zdarzenia niepożądane występowały u pojedynczych pacjentów i obejmowały: zakażenia górnych dróg oddechowych (3%), zaburzenia żołądka i jelit (3%) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (rumień wokół ust

(3%) oraz świąd skóry (3%). Wszystkie zdarzenia ustąpiły bez konieczności włączenia leczenia i przerwania stosowania preparatu. Ocenę bezpieczeństwa w analizie uzupełniono o wyniki przedstawione w abstrakcie konferencyjnym Cekola 2019 (dane z prospektywnego programu nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu), w którym w 4 mies. okresie obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły ogółem u 6 ze 144 (4,2%) chorych. W badaniu wykazano, że w 83,3% zdarzenia nie miały związku ze stosowanym preparatem. Pozostałe zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 58 osób (40,3%) i również uznano je za niezwiązane ze stosowaną interwencją.

Ze względu na brak badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu Alfamino HMO względem komparatorów, wnioskodawca dodatkowo przedstawił wyniki badań dotyczących właściwości oligosacharydów mleka kobiecego (Puccio 2017, Nestle 2017, Berger 2016, Steenhout 2016). Badanie Puccio 2017 (N=175) dotyczyło porównania zdrowych niemowląt karmionych mlekiem modyfikowanym i dzieci karmionych mlekiem modyfikowanym wzbogaconym w oligosacharydy mleka kobiecego (HMO). W badaniu stosowanie mieszanki HMO w porównaniu z mieszanką pozbawioną tego komponentu wiązało się z niższą zgłaszaną przez rodziców zachorowalnością na zapalenie oskrzeli (po 4 mies. – 2,3% vs 12,6%, po 6 mies. – 6,8% vs 21,8%, po 12 mies. – 10,2% vs 27,6%), rzadszym zgłaszaniem zdarzeń niepożądanych (19,3% vs 34,5% po 12 mies.) oraz rzadszym stosowaniem leków przeciwgorączkowych (15,9% vs 29,9% po 4 mies.) i antybiotyków (34,1% vs 49,4% po 6 mies. i 42,0% vs 60,9% po 12 mies. trwania badania). We wnioskach z badania autorzy stwierdzili, iż mieszanka z komponentą HMO jest bezpieczna, dobrze tolerowana i wspomaga prawidłowy wzrost.

Przedstawiono również badania ankietowe, wśród pracowników służby zdrowia i matek niemowląt, dotyczące akceptowalności smaku i konsystencji preparatu Alfamino w porównaniu z produktami Neocate, EleCare i Neocate Infant (badanie IPSOS 2017 (N=50) i IPSOS 2012 (N=76)). We wszystkich analizowanych parametrach preparat Alfamino okazał się być preferowanym produktem. Należy zaznaczyć, iż badania te wyszukiwano w sposób niesystematyczny i żadne z nich nie dotyczyło produktu Alfamino HMO.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza kliniczna charakteryzuje się wieloma ograniczeniami. Analiza została oparta o badania dotyczące produktu Alfamino i Alfamino Infant. Żadne z przedstawionych w analizie badań nie dotyczy wnioskowanej interwencji, co uniemożliwia ocenę skuteczności i bezpieczeństwa produktu Alfamino HMO względem wybranych komparatorów w analizowanej populacji. Nie znaleziono także badań, w których wnioskowana interwencja lub produkt Alfamino zostałyby porównane z pozostałymi uwzględnionymi w kryteriach włączenia komparatorami (Neocate LCP, Nutramigen PURAMINO, Nutramigen PURAMINO JUNIOR). Tylko główne badanie włączone do analizy (Nowak-Węgrzyn 2015) zawiera porównanie produktów Alfamino i Neocate. Próby Vandenplas 2019 oraz Cekola 2019 były dostępne jedynie w formie abstraktów konferencyjnych. Były to badania obserwacyjne jednoramienne, nieuwzględniające komparatora, w związku z czym nie można na ich podstawie wnioskować o skuteczności Alfamino w porównaniu do dostępnych opcji leczenia. Wnioskodawca w swojej analizie powołał się na badanie Corkins 2016 dotyczące zdrowych dzieci i w związku z tym nie zostało ono przedstawione w niniejszym opracowaniu. Ponadto nie odnaleziono danych na temat skuteczności wnioskowanego produktu, jak i produktu o zbliżonym składzie – Alfamino (bez HMO) w populacji pacjentów wymagających stosowania diety elementarnej lub osób z potwierdzoną alergią wielopokarmową.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności objęcia refundacją apteczną produktu leczniczego Alfamino HMO w postępowaniu dietetycznym u pacjentów w wieku rozwojowym 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.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) i analizę kosztów-konsekwencji.

Porównywane interwencje

Komparator zbiorczy AAF, w którego skład wchodzi mieszanki elementarne: Nutramigen PURAMINO, Nutramigen PURAMINO JUNIOR, Neocate LCP i Neocate Junior.

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

Wnioskodawca przyjął 5-letni horyzont czasowy.

Dyskontowanie

Wnioskodawca przeprowadził dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Model

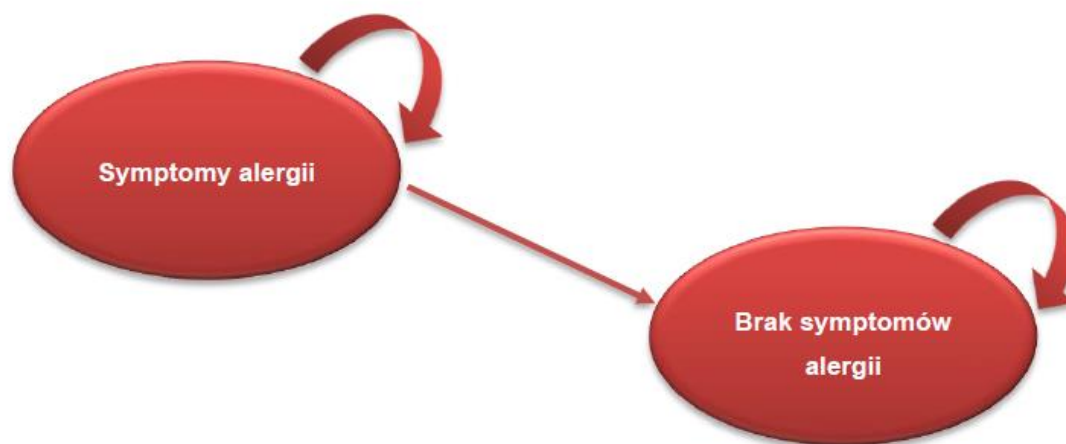
Model analizy użyteczności kosztów jest modelem Markowa i został dostarczony w postaci arkusza MS Excel. W modelu uwzględniono dwa stany:

- symptomy alergii,
- brak symptomów alergii.

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

Stanem początkowym modelu jest stan „symptomy alergii”. W stanie „symptomy alergii” chory może pozostać do momentu ustąpienia objawów alergii, przechodzi wtedy do stanu „brak symptomów alergii”. Stanem końcowym modelu jest stan „brak symptomów alergii”, który jest stanem pochłaniającym, co oznacza, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zostały określone przy pomocy dopasowania linii trendu do danych o odsetku dzieci i niemowląt nabywających tolerancji w poszczególnych okresach życia.

Schemat modelu przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 1 Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej (źródło: AE wnioskodawcy)

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji

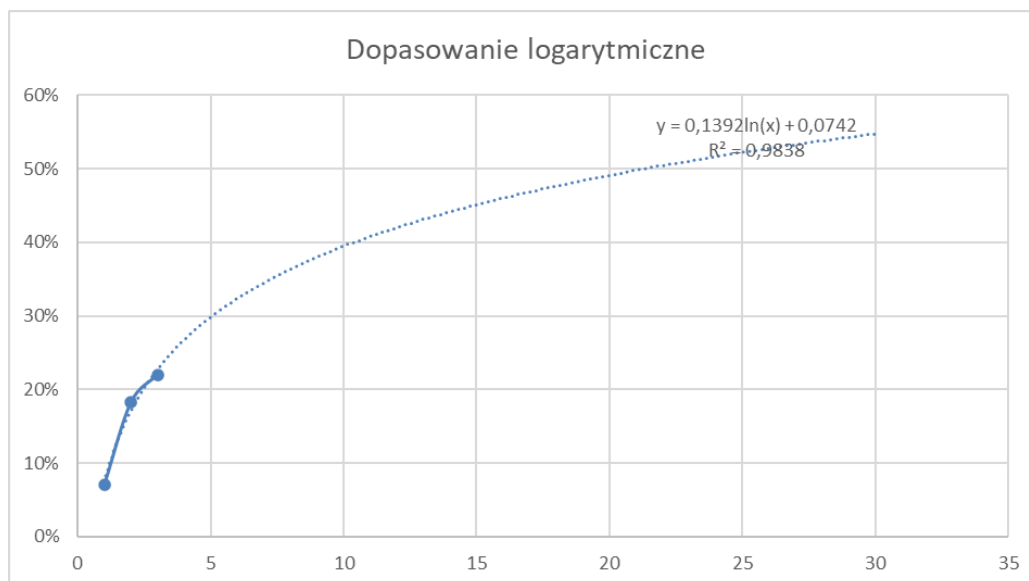
W modelu wyznaczono charakterystykę wyjściową pacjentów tj. wiek początkowy rozpoczęcia terapii.

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 analizie podstawowej wnioskodawca wykorzystał dane pozyskane z publikacji Canani 2013, Guest 2017 oraz Guest 2016.

Tabela 19 Odsetki dzieci i niemowląt nabywające tolerancję w poszczególnych okresach wykorzystane w analizie podstawowej AE wnioskodawcy

Okres	Wartość	Źródło
1-6 mies.	7%	Guest 2017
7-12 mies.	18%	Canani 2013
13-18 mies.	22%	Guest 2016

W celu opracowania różnych wariantów predykcji, wnioskodawca wyznaczył cztery funkcje trendu dla wskazanych powyżej odsetków w poszczególnych okresach: liniową, logarytmiczną, wykładniczą i potęgową. Następnie wyznaczono współczynniki determinacji R^2 dla analizowanych funkcji. Na podstawie wykresów dopasowania oraz wartości współczynników determinacji R^2 w analizie uwzględniono trend logarytmiczny przedstawiony na rysunku poniżej.



Rysunek 2 Dopasowanie logarytmiczne do danych dotyczących nabywania tolerancji pokarmowej uwzględnionych w analizie podstawowej (źródło: AE wnioskodawcy)

W analizie podstawowej przyjęto, iż prawdopodobieństwo pozostania w stanie symptomy alergii równe jest jedności pomniejszonej o prawdopodobieństwo przejścia chorego do stanu brak symptomów alergii.

Prawdopodobieństwo przejść między stanami w modelu jest identyczne dla Alfamino HMO i komparatora (AAF).

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przytoczył wyniki uzyskane dla produktu Alfamino przedstawione w ramach analizy klinicznej. Jednocześnie przedstawił wyszukane w sposób niesystematyczny dowody dotyczące dodatkowego efektu związanego z zastosowaniem HMO (oligosacharydów mleka kobycego i tłuszczów strukturalnych) polegającego na korzystnym wpływie HMO na funkcjonowanie układu pokarmowego przez modulowanie odpowiedniej flory bakteryjnej, zmniejszenie częstości zakażeń układu oddechowego, zmniejszenie konieczności stosowania antybiotyków i leków przeciwgorączkowych, zwiększenie wchłaniania wapnia w jelitach. Dodatkowo wnioskodawca analizę ekonomiczną oparł o [redacted]

[redacted] Szczegóły omówiono

poniżej.

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono i oceniano koszty środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (koszt interwencji i komparatora).

W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono kosztu przepisania i podania ŚSSPŻ, kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych, kosztu diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, ze względu na fakt, iż uznano je za koszty nieróżniące.

Koszt wnioskowanej technologii – Alfamino HMO

[redacted]

Szczegółowe zestawienie cen produktu Alfamino HMO prezentuje poniższa tabela.

Tabela 20 Koszty jednostkowe Alfamino HMO

Nazwa	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Koszt NFZ [PLN]	WDŚ [PLN]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

CHB – cena hurtowa brutto, CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Koszt komparatora (AAF)

Obecnie w Polsce refundowanych jest 6 mieszanek elementarnych w ramach poniższych grup limitowych:

- 217.6, Dieta eliminacyjna mlekozastępcza - mieszanka elementarna dla niemowląt i dzieci – Nutramigen Puramino
- 217.7, Dieta eliminacyjna mlekozastępcza - mieszanka elementarna dla niemowląt – Neocate LCP
- 217.9, Dieta eliminacyjna mlekozastępcza - mieszanka elementarna dla dzieci > 1. r.ż. – Neocate Junior (smak neutralny, truskawkowy i waniliowy) i Nutramigen Puramino Junior.

Ceny poszczególnych ŚSSPŻ zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 21 Koszty ŚSSPŻ uwzględnione w analizie

Nazwa	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Koszt NFZ [PLN]	WDŚ [PLN]
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

CHB – cena hurtowa brutto, CZN – cena zbytu netto, WLF – wysokość limitu finansowania, UCZ – urzędowa cena zbytu, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

W celu obliczenia kosztu stosowania ocenianych technologii wnioskodawca uwzględnił zużycie zasobów oraz ceny jednostkowe ŚSSPŻ. W wariantcie podstawowym analizy ekonomicznej, w ramieniu komparatora uwzględniono koszt ważony refundowanych ŚSSPŻ. W analizie wnioskodawcy przyjęto, iż diety eliminacyjne Nutramigen PURAMINO i Neocate LCP stosowane są u dzieci do 1. r.ż., natomiast diety eliminacyjne Neocate Junior i Nutramigen PURAMINO Junior powyżej 1. r.ż. Udziały diet stosowanych poniżej i powyżej 1. roku życia określono na podstawie zrefundowanych kcal produktów w 2020 roku i prezentuje je poniższa tabela.

Tabela 22 Udziały diet eliminacyjnych w ramieniu komparatora uwzględnione w analizie podstawowej (źródło: AE wnioskodawcy)

Nazwa ŚSSPŻ	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	Nd	nd	41,11%
Nutramigen PURAMINO JUNIOR	34 609,09	67 833 818,18	Nd	14,34%	nd
Neocate LCP	210 423,27	414 954 693,82	Nd	nd	58,89%
Neocate Junior smak neutralny	186 125,45	353 638 363,64	87,26%	74,75%	Nd
Neocate Junior smak truskawkowy	9 577,09	18 196 472,73	4,49%	3,85%	Nd
Neocate Junior smak waniliowy	17 602,91	33 445 527,27	8,25%	7,07%	Nd

nd – nie dotyczy; ŚSSPŻ – środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego

Zużycie zasobów

Dawkowanie – Alfamino HMO

Ilości preparatu Alfamino HMO zalecane do spożycia zależne są od wieku dziecka. Dawkowanie preparatu Alfamino HMO przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23 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

Źródło: etykieta Alfamino HMO

Dawkowanie komparatora (AAF) – Nutramigen PURAMINO i Neocate LCP

Dawkowanie Nutramigen PURAMINO i Neocate LCP określono na podstawie ich etykiet. Szczegóły prezentuje poniższa tabela.

Tabela 24 Dawkowanie preparatów Nutramigen PURAMINO i Neocate LCP (źródło: AE wnioskodawcy)

Wiek niemowlęcia	Przybliżona masa ciała (kg)	Ilość karmień	Woda (ml)	Ilość miarek	Ilość proszku (g) na posiłek	Ilość proszku (g) na dzień	Zawartość puszki (g)
Nutramigen PURAMINO*							
0-2 tyg.	< 3 - 3,5	6 – 7	90	3	13,2	85,8	400
2-4 tyg.	3,5 - 4	5 – 6	120	4	17,6	96,8	
1-2 mies.	4 - 5	5	150	5	22	110	
2-4 mies.	5 - 6,5	4 – 5	180	6	26,4	118,8	
4-6 mies.	6,5 - 7,5	4	210	7	30,8	123,2	
6-12 mies.	7,5 - 9,5	2 - 3 [#]	240	8	35,2	88	
>1 rok	> 9,5	2 - 3 [#]	240	8	35,2	88	
Neocate LCP[^]							
1-tyg.	3,5	6,50	90	3	13,50	87,75	400
2-4 tyg.	4	6	120	4	18,00	108,00	
2 mies.	5,5	5,50	150	5	22,50	123,75	
3-4 mies.	6	5	180	6	27,00	135,00	
5-6 mies.	7,5	4,50	210	7	31,50	141,75	
7-9 mies.	8,5	4	210	7	31,50	126,00	
10-12 mies.	9	4	240	8	36,00	144,00	

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

[^] ilość proszku obliczono mnożąc liczbę płaskich miarek produktu przez 4,5 g

[#] jeżeli dziecko nie może jeść posiłków uzupełniających, dawkowanie ustala lekarz

Dawkowanie komparatora (AAF) – Nutramigen PURAMINO JUNIOR i Neocate JUNIOR

Określenie średniej dawki produktów Nutramigen PURAMINO JUNIOR i Neocate JUNIOR dla dzieci powyżej 1. roku życia jest utrudnione. Rekomendowane dawkowanie i rozcieńczenia produktu Nutramigen PURAMINO JUNIOR oraz Neocate Junior zależą od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta, a także od udziału innych

produktów w diecie dziecka w przypadku preparatu Nutramigen PURAMINO JUNIOR. Dawkowanie i rozcieńczenia obu preparatów powinny być określone przez lekarza.

W związku z powyższym w analizie podstawowej wnioskodawcy 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.

W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie preparatów Nutramigen PURAMINO JUNIOR i Neocate JUNIOR.

Tabela 25 Dawkowanie preparatów Nutramigen PURAMINO JUNIOR i Neocate JUNIOR

Produkt	Analiza podstawowa
Nutramigen PURAMINO JUNIOR	88,40
Neocate JUNIOR	94,90

Użyteczności stanów zdrowia

[Redacted text]

W analizie uwzględniono następujące wartości dla użyteczności poszczególnych stanów zdrowia:

[Redacted text]

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale opisano wyniki analizy przedstawione przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy kosztów użyteczności dla porównania terapii Alfamino HMO z mieszankami AAF.

Tabela 26. Wyniki analizy kosztów użyteczności – Alfamino HMO vs AAF

[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]	

QALY – lata życia skorygowane o jakość

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Alfamino HMO w miejsce preparatów AAF [REDACTED]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Alfamino HMO, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy NFZ [REDACTED]

W związku, iż niniejsza ocena nie dotyczy technologii lekowych **okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie mają zastosowania.**

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które charakteryzują się największą niepewnością. Przetestowano łącznie 12 scenariuszy, w których przyjęto wartości minimalne i maksymalne kluczowych parametrów.

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

¹ 155 514 zł/QALY

[Redacted text block]

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości zmiana wartości ICUR wyniosła mniej niż 10%, z tego względu odstąpiono od przedstawienia ich w niniejszej analizie. Wyniki pozostałych wariantów testowanych w ramach analizy wrażliwości znajdują się w rozdziale 10. AE wnioskodawcy.

[Redacted text block]

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 27. Jednokierunkowa analiza wrażliwości AE, parametry o największym wpływie na wynik ICUR, [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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Skróty: ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)

min. – wartość minimalna; max – wartość maksymalna

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Jako technikę analityczną wybrano analizę użyteczności kosztów, pomimo iż w przeglądzie systematycznym przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań, w których porównywano wnioskowaną technologię z komparatorem. W związku z powyższym jako preferowaną metodę należy uznać przeprowadzoną w ramach analizy ekonomicznej analizę konsekwencji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	W ramach przeglądu systematycznego zaprezentowanego w analizie klinicznej nie zidentyfikowano badań, w których wnioskowaną technologię Alfamino HMO porównano z obranymi komparatorami. W ramach analizy klinicznej dokonano porównania produktu Alfamino (bez HMO) z jednym z wybranych komparatorów tj.: Neocate LCP. Dowody dotyczące dodatkowego efektu zdrowotnego związanego z dodatkiem oligosacharydów mleka kobiecego zaprezentowano na podstawie danych pozyskanych w sposób niesystematyczny.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wnioskodawca przyjął 5-letni horyzont czasowy. [REDACTED]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	NIE	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>Ponadto w ramach przeprowadzonych analiz nie uwzględniono innych niż alergii stanów zdrowia, które wymagają stosowania diety elementarnej. Szczegółowe wyjaśnienie powyższych uwag omówiono w rozdziale 5.3.1 niniejszej AWA.</p>
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości obejmującą 12 scenariuszy.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).


5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 68 analizy ekonomicznej):

- 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.


Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

[Redacted] Bardzo poważne ograniczenie struktury modelu, które wpływa na brak jego wiarygodności, stanowi założenie o różnicach w użytecznościach stanu zdrowia „symptomy [Redacted]

- 
- Brak jest danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu Alfamino HMO względem obranych komparatorów. Dostarczone dowody, które odnoszą się do względnej skuteczności i bezpieczeństwa produktu Alfamino (produkt bez HMO) względem produktu Neocate stosowanego we wnioskowanej populacji pochodzą z jednego badania klinicznego Nowak-Węgrzyn 2015, w którym wykazano brak występowania reakcji alergicznych podczas próby prowokacyjnej w obydwu badanych grupach. Biorąc pod uwagę fakt, iż w powyższym badaniu zastosowano produkt Alfamino bez komponenty HMO oraz w badaniu nie wskazano, jaki produkt Neocate był stosowany u pacjentów, możliwość ekstrapolacji wyników powyższego badania na wyniki uzyskiwane przez Alfamino HMO względem komparatorów, zdaniem analityków Agencji, są ograniczone. Stąd jako prawidłowe podejście analityczne w analizie ekonomicznej dla porównania produktu Alfamino HMO z poszczególnymi produktami Neocate, należy uznać analizę kosztów-konsekwencji. Jednocześnie ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania z produktami Nutramigen Puramino również zasadnym jest, zgodnie z zapisami Wytocznych AOTMiT z 2016 r., przedstawienie w ramach porównania Alfamino HMO z Nutramigen Puramino jedynie analizy konsekwencji kosztów.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 68 analizy ekonomicznej):

- *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.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W ramach przeprowadzonych analiz w zakresie użyteczności nie uwzględniono innych niż alergii stanów zdrowia, które wymagają stosowania diety elementarnej.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował, że modele zostały poddane walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

Walidacja wewnętrzna została przeprowadzona przez wprowadzenie do modelu wartości zerowych i skrajnych dla poszczególnych parametrów. Sprawdzono dodatkowo, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w analizowanych stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w użytych formułach.

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny innych badań farmakoekonomicznych dotyczących stosowania wnioskowanej interwencji w populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym. W ramach przeglądu odnaleziono publikacje: Ovcinnikova 2015 (USA) oraz Taylor 2012 (Wielka Brytania). Populację w powyższych badaniach stanowili chorzy ze wskazaniem szerszym niż wnioskowane tj.: alergią na białka mleka krowiego ogółem.

W publikacji Ovcinnikova 2015 oceniano efektywność kosztową stosowania preparatu Nutramigen LGG w porównaniu z preparatami Neocate oraz Nutramigen w pierwszej linii leczenia alergii na białka mleka krowiego niemowląt poniżej 6. miesiąca życia. Preparat Nutramigen LGG przyjmowało 59 niemowląt, Neocate 217 niemowląt oraz Nutramigen 136 niemowląt. Stosowanie preparatu Neocate wiązało się z większymi wydatkami ze strony płatnika niż w przypadku niemowląt leczonych pozostałymi preparatami.

Koszt pierwszych 12 miesięcy stosowania Nutramigen LGG wyniósł 3 576,95 USD² (13 736,20 PLN). W przypadku Neocate koszt stosowania wyniósł 6 255,62 USD (24 022,83 PLN), natomiast koszt stosowania produktu Nutramigen wyniósł 3 781,30 USD (14 520,94 PLN).

W publikacji Taylor 2012 oceniano efektywność kosztową stosowania produktu Nutramigen w porównaniu z preparatem Neocate w pierwszej linii leczenia niemowląt z alergią na białka mleka krowiego. Nutramigen przyjmowało 145 niemowląt, Neocate 150 niemowląt. Stosowanie Nutramigen przez pierwsze 12 miesięcy zostało uznane za efektywną kosztowo terapię w porównaniu z terapią Neocate. Koszt ponoszony przez płatnika publicznego wynikający ze stosowania u niemowląt przez pierwsze 12 miesięcy produktu Nutramigen wyniósł 1 853,34 GBP³ (9 877,56 PLN), a produktu Neocate 3 160,85 GBP (16 846,06 PLN).

W ramach oceny walidacji zewnętrznej wnioskodawca wskazał, iż w wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań długoterminowych

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej oraz danych wejściowych do modelu wnioskodawcy wykazała poważne ograniczenia, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Ze względu na fakt, iż wyniki analizy klinicznej dotyczą jedynie produktu Alfamino, a nie produktu Alfamino HMO brak jest danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa Alfamino HMO względem obranych komparatorów. Ponadto dostarczone dowody odnoszące się do względnej skuteczności i bezpieczeństwa produktu Alfamino stosowanego we wnioskowanej populacji pochodzą z jednego badania klinicznego Nowak-Węgrzyn 2015. W ramach powyższego badania przeprowadzono porównanie Alfamino z produktem Neocate. Nie ma jednak możliwości określenia, który produkt Neocate był stosowany w badaniu (Neocate LCP, Neocate Junior). W związku z powyższym w ramach obliczeń własnych przedstawiono analizę kosztów konsekwencji, w ramach której uwzględniono koszty za PDD analizowanych substancji oszacowane w modelu wnioskodawcy.

Jednocześnie ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania z produktem Nutramigen PURAMINO i Nutramigen PURAMINO JUNIOR również zdecydowano o przedstawieniu analizy kosztów konsekwencji dla tych komparatorów.

² Kurs dolara amerykańskiego określono na podstawie danych Narodowego Banku Polskiego na dzień 10.09.2021 r., 1 USD = 3,8402 PLN;

³ Kurs funta brytyjskiego określono na podstawie danych Narodowego Banku Polskiego na dzień 10.09.2021 r., 1 GBP = 5,3296 PLN.

Tabela 29 Wyniki analizy kosztów konsekwencji dla porównania ALF względem obranych komparatorów

[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]

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności objęcia refundacją apteczną produktu leczniczego Alfamino HMO w postępowaniu dietetycznym u pacjentów w wieku rozwojowym 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.

Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów i analizę kosztów-konsekwencji. Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (płatnika i pacjenta).

Zdaniem analityków Agencji zastosowanie jako techniki analitycznej analizy użyteczności kosztów nie jest uzasadnione. Przede wszystkim ze względu na fakt, iż brak jest danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu Alfamino HMO względem obranych komparatorów. Dostarczone dowody, które odnoszą się do względnej skuteczności i bezpieczeństwa produktu Alfamino (produkt bez HMO) względem produktu Neocate stosowanego we wnioskowanej populacji pochodzą z jednego badania klinicznego Nowak-Węgrzyn 2015, **w którym wykazano brak występowania reakcji alergicznych podczas próby prowokacyjnej w obydwu badanych grupach** (co wskazywałoby raczej na zasadność przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów). Tym niemniej, biorąc pod uwagę fakt, iż w powyższym badaniu zastosowano produkt Alfamino bez komponenty HMO oraz w badaniu nie wskazano jaki produkt Neocate był stosowany u pacjentów, możliwość ekstrapolacji wyników powyższego badania na wyniki uzyskiwane przez Alfamino HMO względem komparatorów, zdaniem analityków Agencji, są ograniczone. Stąd jako prawidłowe podejście analityczne w analizie ekonomicznej dla porównania produktu Alfamino HMO z poszczególnymi produktami Neocate, uznano analizę kosztów-konsekwencji. Jednocześnie ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania z produktami Nutramigen Puramino także zasadnym jest, zdaniem analityków Agencji, przeprowadzenie analizy konsekwencji kosztów. Powyższe wątpliwości zostały podniesione w ramach pisma w sprawie wymagań minimalnych, jednakże wnioskodawca podtrzymał stanowisko o zasadności przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności.

Analiza użyteczności kosztów przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała, iż stosowanie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Alfamino HMO w miejsce preparatów AAF [REDACTED] [REDACTED]. Wyniki tej analizy zostały uznane przez analityków Agencji za niewiarygodne. W analizie przyjęto bowiem założenie o różnicach w użytecznościach stanu zdrowia [REDACTED]

Przeprowadzona w ramach obliczeń własnych analiza kosztów-konsekwencji wykazała, [REDACTED]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych 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.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej (tj. perspektywa płatnika publicznego i perspektywa pacjenta).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (tj. od września 2021 do sierpnia 2023).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym przyjęto brak refundacji produktu Alfamino HMO w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego.

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono, że produkt Alfamino HMO jest refundowany w analizowanym wskazaniu i wydawany w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową.

Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet (AWB) składa się z wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego), wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) oraz z jednokierunkowej analizy wrażliwości. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy alternatywnych wartościach oraz założeniach dla parametrów modelu. Warianty skrajne skonstruowano przyjmując minimalną i maksymalną wielkość populacji docelowej.

Grupa limitowa

Wnioskodawca w analizie założył utworzenie nowej grupy limitowej dla śsspż Alfamino HMO w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji. Należy wskazać, że zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji produkt Alfamino HMO może zostać zakwalifikowany do istniejących grup limitowych 217.6, 217.7 oraz 217.9. Jednakże warto zaznaczyć, że zgodnie z praktyką MZ mlekozastępcze mieszanki elementarne obejmowane są refundacją i umieszczane w nowych, odrębnych grupach limitowych.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził oszacowania populacyjne w oparciu o dane epidemiologiczne, jednakże z uwagi na fakt, iż zdaniem wnioskodawcy oszacowania te charakteryzują się ograniczeniami nie uwzględniono ich w analizie. Szczegóły zawarto w AWB wnioskodawcy na str. 16-20.

Udziały w rynku

Udziały w rynku określono na podstawie danych dostarczonych przez wnioskodawcę oraz danych NFZ. Udziały w scenariuszu istniejącym przyjęto na podstawie danych NFZ obejmujących ilość zrefundowanych PDD produktów w 2020 roku. W scenariuszu nowym udział wnioskowanej technologii określono na podstawie

Udziały pozostałych śssp stosowanych w scenariuszu nowym zmniejszą się proporcjonalnie. Szczegółowe udziały w rynku uwzględnione w analizie podstawowej wnioskodawcy zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Udziały w rynku uwzględnione w analizie podstawowej

Koszty

W analizie uwzględniono jedynie koszty środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego jako bezpośrednie koszty medyczne. Wnioskodawca wskazuje, że pozostałe koszty m.in. takie jak koszt przepisania czy koszt podania śssp, są to koszty nieróżniące i nie mają wpływu na wyniki.

Szczegółowe dane dotyczące przyjętych w analizie kosztów dla wnioskowanej technologii oraz komparatorów w przeliczeniu na opakowanie, a także zużycie zasobów w tym dawkowanie Alfamino HMO opisano w niniejszym raporcie w ramach analizy ekonomicznej w rozdz. 5.1.2. W poniższej tabeli zaprezentowano przyjęte w analizie koszty środków spożywczych stosowanych w analizowanym wskazaniu w przeliczeniu na PDD.

Tabela 32. Koszty środków spożywczych stosowanych w analizowanym wskazaniu w przeliczeniu na PDD

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

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Według oszacowań wnioskodawcy liczebność populacji stosującej śsspż Alfamino HMO w wariantcie podstawowym scenariusza nowego analizy wyniesie [REDACTED] pacjentów w I roku oraz [REDACTED] w II roku analizy.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji wg oszacowań wnioskodawcy

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej [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]				

[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]		[REDAKOWANE]	
	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
[REDAKOWANE]				
[REDAKOWANE]				
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
[REDAKOWANE]				
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
[REDAKOWANE]				
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]

6.2.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca w analizie wpływu na budżet przeprowadził oszacowania populacyjne zarówno oparte o dane epidemiologiczne, jak i w oparciu o dane sprzedażowe. Ostatecznie wnioskodawca do oszacowania populacji docelowej posłużył się danymi sprzedażowymi, gdyż oszacowania na podstawie danych epidemiologicznych dotyczą jedynie chorych poniżej 5. roku życia z alergią pokarmową nieodpowiadających na hydrolizaty białek mleka krowiego.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Założenia dotyczące finansowania leków i ich poziomu odpłatności były zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Udziały poszczególnych mieszanek elementarnych przyjęto na podstawie danych dostarczonych przez wnioskodawcę. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym udziały w rynku poszczególnych produktów przyjęto [REDAKOWANE]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Wnioskodawca jako komparatory uznał obecnie refundowane mieszanki elementarne: Nutramigen PURAMINO; Neocate Junior; Neocate LCP; Nutramigen PURAMINO JUNIOR, co zdaniem analityków Agencji jest zasadne.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ/MZ?	Nd	Produkt nie podlegał dotychczas refundacji.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Deklaracja wielkości dostaw i przyszłej sprzedaży wnioskowanego produktu we wniosku pokrywa zapotrzebowanie, które oszacowano w ramach AWB.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności –ryczałt spełnia kryteria, o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Wnioskodawca w swojej analizie założył, że w przypadku pozytywnej decyzji o objęciu refundacją produktu Alfamino HMO, zostanie on zakwalifikowany do nowo utworzonej grupy limitowej. Powyższe założenie nie jest zgodne z zapisami ustawy o refundacji. Niemniej należy zaznaczyć, że zgodnie z praktyką Ministra Zdrowia środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego takie jak produkty mlekozastępcze kwalifikowane są do odrębnych grup limitowych. Powyższe ma również potwierdzenie w opinii RP nr 34/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie zasadności utworzenia odrębnych grup limitowych dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, w której wskazano, że zasadne jest utworzenie odrębnych grup limitowych dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (mieszanek elementarnych) objętych wcześniej refundacją w ramach wspólnej grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przedstawiono analizę scenariuszy skrajnych i przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu wpływają na wyn ki analizy oraz cechujących się największą niepewnością.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie, nd – nie dotyczy

* oszacowania własne w oparciu o dane w AWB wnioskodawcy str.17, rozdz. 3.3

6.2.2. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy:



- W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.2. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie produkt Alfamino® HMO w związku z tym, że to jedyna prezentacja wnioskowanej technologii medycznej. Podejście takie jest zgodne z zapisami Ustawy o refundacji.
- Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wnioskodawca w scenariuszu nowym założył częściowe przejęcie udziałów innych mieszanek elementarnych przez produkt Alfamino HMO na podstawie danych dostarczonych przez wnioskodawcę. Z uwagi na fakt, iż produkt Alfamino HMO nie był dotychczas refundowany w Polsce, przyjęto arbitralne odsetki przejęcia rynku przez wnioskowany produkt. Niemniej należy wskazać, że wnioskodawca przetestował ten parametr w ramach analizy wrażliwości.

6.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przeprowadził oszacowania w następujących wariantach:

[Redacted text block]

Tabela 36. Zestawienie zaimplementowanych w modelu parametrów analizy podstawowej i analizy wrażliwości

[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 text block]



Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej [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]	[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]

6.2.4. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na fakt, że w ramach analizy klinicznej nie wykazano istnienia dodatkowego efektu związanego z zastosowaniem produktu Alfamino HMO w porównaniu z innymi mieszankami elementarnymi analitycy Agencji zdecydowali o przeprowadzeniu obliczeń własnych, w zakresie objęcia refundacją produktu Alfamino HMO w ramach istniejących grup limitowych: 217.6, 217.7, 2017.9. Kwalifikacja produktu Alfamino HMO do jednej z istniejących grup limitowych [redacted]

Tabela 38. Koszty związane z refundacją Alfamino HMO w przypadku zakwalifikowania produktu do jednej z istniejących grup limitowych

Grupa limitowa	Produkt stanowiący podstawę limitu	Koszty związane z Alfamino HMO przy włączeniu do poszczególnych grup limitowych [PLN]						
		CZN	UCZ	CHB	CD	WLF	Koszt płatnika	Koszt pacjenta
217.9	Nutramigen PURAMINO Junior				■	■	■	■
217.6	Nutramigen PURAMINO	■	■	■	■	■	■	■
217.7	Neocate LCP				■	■	■	■

Skróty: CD – cena detaliczna, CHB – cena hurtowa brutto, CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu, WLF – wysokość limitu finansowania

Należy jednak zaznaczyć, że powyższe oszacowania mają charakter wyłącznie poglądowy, gdyż zgodnie z praktyką Ministra Zdrowia oraz Opinią RP nr 34/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie zasadności utworzenia odrębnych grup limitowych dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, kolejne środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego (mieszanki elementarne) objęte refundacją włączane są do odrębnych grup limitowych. Ponadto należy zauważyć, iż wskazania refundacyjne środków spożywczych obecnie objętych refundacją różnią się nieznacznie od wnioskowanego wskazania.

6.3. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śssp) 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.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted content]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Alfamino HMO przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <https://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.08.2021 r. W ramach wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe: *Alfamino*.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla produktu Alfamino HMO.

Odnaleziono natomiast 4 rekomendacje refundacyjne dla środka spożywczego Alfamino oraz Alfamino Junior. Wszystkie odnalezione rekomendacje pozytywnie odnoszą się do objęcia refundacją produktu Alfamino / Alfamino Junior. W nowozelandzkiej rekomendacji wskazano, że wydanie pozytywnej decyzji dla ww. produktu nie wiąże się ze wzrostem kosztów dla płatnika publicznego ani ze zwiększeniem liczby pacjentów. W australijskiej rekomendacji dla Alfamino Junior wskazano, że jego cena za gram białka powinna być równoważna z ceną Neocate Advance. W decyzji wskazano ponadto na brak dowodów klinicznych.

Warto zaznaczyć, że Alfamino i Alfamino Junior również wskazane są do stosowania w stanach wymagających stosowania diety elementarnej.

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 39 Rekomendacje refundacyjne dla produktu spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2017 (Francja)	Dzieci od urodzenia do 10. r.ż. z alergią na hydrolizaty białkowe lub z alergią wielopokarmową	Rekomendacja pozytywna dla Alfamino Krajowa Komisja Oceny Wyrobów Medycznych i Technologii Medycznych zdecydowała, że preparat Alfamino spełnia wymogi włączenia do listy refundacyjnej w analizowanym wskazaniu. <u>Uzasadnienie:</u> Formuły na bazie aminokwasów takie jak Alfamino mają właściwości prozdrowotne, szczególnie biorąc pod uwagę leczenie ciężkich postaci alergii na białka.
PHARMAC 2017 (Nowa Zelandia)	Dzieci od urodzenia do 1. r.ż. z alergią na preparaty zawierające BMK lub ich nietolerancją, a także z zaburzeniami w obrębie przewodu pokarmowego lub zaburzeniami wchłaniania spowodowanymi różnymi przyczynami	Rekomendacja pozytywna dla Alfamino Alfamino zostanie włączony na listę refundacyjną. Hipoalergicznosc (zgodnie z definicją Amerykańskiej Akademii Pediatrii) preparatu wykazano w badaniu RCT, a zawartość makroskładników jest zbliżona do innych obecnie dostępnych produktów aminokwasowych dla niemowląt. Ponadto wskazano, że chorzy mogą preferować smak produktu Alfamino względem innych preparatów AAF. Wydanie pozytywnej decyzji dla tego produktu nie wiąże się ze wzrostem kosztów dla płatnika publicznego, ani ze zwiększeniem liczby pacjentów.
PBAC 2015a (Australia)	Dzieci powyżej 1. r.ż. we wskazaniach, które obejmuje refundacja dla preparatu Alfamino (preparat wskazany dla niemowląt od urodzenia) oraz we wskazaniu nieprawidłowe wchłanianie jelitowe o ciężkim nasileniu,	Rekomendacja pozytywna dla Alfamino Junior PBAC wydała pozytywną decyzję dot. refundacji Alfamino Junior we wskazaniu, w którym refundowany jest Neocate Advance z wyjątkiem eozynofilowego zapalenia przełyku przy uwzględnieniu ceny równoważnej do ceny Neocate Advanced za gram białka (wynik analizy minimalizacji kosztów). W decyzji wskazano na brak dowodów klinicznych.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	w tym zespół krótkiego jelita	
PBAC 2015b (Australia)	<p>Alfamino: eozynofilowe zapalenie przełyku oraz nieprawidłowe wchłanianie jelitowe o ciężkim nasileniu, w tym zespół krótkiego jelita (preparat wskazany dla niemowląt od urodzenia)</p> <p>Alfamino Junior: eozynofilowe zapalenie przełyku (preparat wskazany dla dzieci powyżej 1. r.ż.)</p>	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>PBAC wydała pozytywną decyzję dot. refundacji Alfamino, jednak decyzja ta nie weszła w życie (do dnia 1 października 2015). PBAC uznała, że Alfamino: jest porównywalny z Neocate Gold, a Alfamino Junior z Neocate Advance. Wydanie pozytywnej decyzji dla tych produktów nie wiąże się ze wzrostem kosztów dla płatnika publicznego.</p>

Skróty: BMK – białka mleka krowiego, HAS – Haute Autorité de Santé, HMO – oligosacharydy mleka kobiecego (ang. human milk oligosaccharides), PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach dzielenia ryzyka przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Warunki finansowania wnioskowanej interwencji ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Poziom refundacji [^]	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[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]	[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]

*Pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita wg danych za 2020 rok; (<https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/tec00114/default/table?lang=en>, dostęp: 17.08.2021 r.).

[^] nie dotyczy odnosi się do braku dostępności w obrocie

Źródło: wniosek refundacyjny Alfamino HMO



11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 13 lipca 2021 r., znak PLR.4500.786.2021.4.JKR, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Alfamino HMO, proszek, puszka 400 g, kod GTIN: 7613287234636

we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u pacjentów w wieku rozwojowym 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.

Wnioskowane wskazanie jest szersze od wskazania zarejestrowanego, gdyż wskazanie zgodne z etykietą produktu Alfamino HMO obejmuje postępowanie dietetyczne w przypadku ciężkiej alergii na białka mleka krowiego i/lub złożoną alergię na białka pokarmowe.

Produkt Alfamino HMO nie podlegał dotychczas ocenie Agencji.

Problem zdrowotny

Nadwrażliwość pokarmowa definiowana jest przez Europejską Akademię Alergologii i Immunologii Klinicznej jako nieprawidłowa, opaczna, powtarzająca się reakcja na spożyty lub spożywany pokarm, który jest dobrze tolerowany przez osoby zdrowe. Mechanizm nadwrażliwości pokarmowej może mieć charakter immunologiczny (alergia pokarmowa, może mieć charakter IgE-zależny, IgE-niezależny oraz mieszany; możliwe są również reakcje krzyżowe) lub nieimmunologiczny (nietolerancja pokarmowa). Szacuje się, że odsetek niemowląt i dzieci z objawami alergii pokarmowej wynosi 6-8%, natomiast częstość alergii na białka mleka krowiego, potwierdzonych oceną immunologiczną i próbami eliminacyjnymi, wynosi 2-3%.

Według ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję "inne stany wymagające zastosowania diety elementarnej" to: zespół krótkiego jelita (u niektórych pacjentów), eozynofilowe zapalenie przewodu pokarmowego (w tym: przede wszystkim przełyku) oraz niektóre postaci ostrej fazy choroby Crohna u najmłodszych chorych dzieci, ciężkie niedożywienie, niekiedy w zapaleniu trzustki i popromiennym zapaleniu jelit. Dane epidemiologiczne ze Szwajcarii oraz Stanów Zjednoczonych oceniają zapadalność na eozynofilowe zapalenie przełyku na 7–9 /100 000 osób/rok, zaś chorobowość na 40–50/100 000 mieszkańców. U około 80% pacjentów występuje alergia, natomiast u 50% występuje alergia pokarmowa. W Polsce choroba Leśniowskiego-Crohna występuje u ok. 10-15 tys. osób. Brak jest danych pozwalających na oszacowanie populacji dzieci z ciężkim niedożywieniem wymagających stosowania mieszanek elementarnych, a także określenie liczby dzieci z przewlekłym zapaleniem trzustki i popromiennym zapaleniem jelit.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory dla produktu Alfamino HMO obrał inne mieszanki aminokwasowe: Neocate LCP, Neocate Junior, Nutramigen PURAMINO i Nutramigen PURAMINO JUNIOR. Analitycy Agencji zgadzają się z wyborem komparatorów przez wnioskodawcę.

Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej preparatu mlekozastępczego opartego na mieszaninie aminokwasów Alfamino HMO 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.

W ramach pracy nad analizą nie znaleziono badań klinicznych, w których stosowano produkt Alfamino HMO. Przedstawione w analizie wnioskodawcy badania dotyczą produktu Alfamino o bardzo zbliżonym składzie do wnioskowanej interwencji lub Alfamino Infant, które nie zawierają w swoim składzie komponenty HMO.

Analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu wyników 3 badań spełniających kryteria włączenia w zakresie populacji (Nowak-Węgrzyn 2015, Vandenplas 2019, Cekola 2019), pomimo iż nie dotyczą one Alfamino HMO.

W pierwszym etapie RCT Nowak-Węgrzyn 2015 oceniono hipoalergicznąność produktu Alfamino względem produktu Neocate w populacji niemowląt od 2. mies. życia i dzieci do 12 r.ż. z alergią na białka mleka krowiego.

W badaniu nie stwierdzono wystąpienia reakcji alergicznych. W ramach drugiego etapu badania przeprowadzono otwartą próbę prowokacyjną produktem ALF. Częstość wypróżnień oraz wygląd stolca nie odbiegały od normy u żadnego z badanych dzieci. U 12% badanych dzieci zaobserwowano wymioty. Nie stwierdzono przypadków ulewania i wzdęć.

W ramach analizy przedstawiono wyniki jednoramiennego badania Vandenplas 2019, w którym wykazano prawidłową szybkość wzrostu dzieci, zgodną ze standardami WHO i poprawę parametrów antropometrycznych względem wartości z momentu włączenia do badania (zwiększenie średniej masy ciała, zwiększenie długości ciała, zwiększenie obwodu głowy, poprawa wskaźników WAZ, LAZ i HCAZ).

W badaniu Nowak-Węgrzyn 2015 ocenie bezpieczeństwa poddano jedynie terapię ALF podczas otwartej próby prowokacyjnej. Podczas obserwacji nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych, natomiast zdarzenia niepożądane występowały u pojedynczych pacjentów (zakażenia górnych dróg oddechowych, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (rumień wokół ust oraz świąd skóry)), wszystkie ustąpiły bez konieczności włączenia leczenia i przerwania stosowania preparatu. Ocenę bezpieczeństwa uzupełniono o wyniki przedstawione w abstrakcie konferencyjnym Cekola 2019, w którym w 4 mies. okresie obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły ogółem u 6 (4,2%) chorych. W badaniu wykazano, że w 83,3% zdarzenia nie miały związku ze stosowanym preparatem. Pozostałe zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 58 osób (40,3%) i również uznano je za niezwiązane ze stosowaną interwencją.

Dodatkowe publikacje

Ze względu na brak badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu Alfamino HMO względem komparatorów, wnioskodawca dodatkowo przedstawił wyniki badań dotyczących właściwości oligosacharydów mleka kobyiego (Puccio 2017, Nestle 2017, Berger 2016, Steenhout 2016). Stosowanie mieszanki HMO w porównaniu z mieszanką pozbawioną tego komponentu wiązało się z niższą zgłaszaną przez rodziców zachorowalnością na zapalenie oskrzeli, rzadszym zgłaszaniem zdarzeń niepożądanych oraz rzadszym stosowaniem leków przeciwgorączkowych i antybiotyków. We wnioskach z badania autorzy stwierdzili, iż mieszanka z komponentą HMO jest bezpieczna, dobrze tolerowana i wspomaga prawidłowy wzrost.

Przedstawiono również badania ankietowe, wśród pracowników służby zdrowia i matek niemowląt, dotyczące akceptowalności smaku i konsystencji preparatu Alfamino (żadne z nich nie dotyczyło produktu Alfamino HMO) w porównaniu z produktami Neocate, EleCare i Neocate Infant (badanie IPSOS 2017 i IPSOS 2012). We wszystkich analizowanych parametrach preparat Alfamino okazał się być preferowanym produktem.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena pogowa

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przeprowadził analizę użyteczności kosztów i analizę kosztów-konsekwencji. Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (płatnika i pacjenta) w 5-letnim horyzoncie czasowym.

Analiza użyteczności kosztów wykazała, iż stosowanie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Alfamino HMO w miejsce preparatów AAF [REDACTED]

Zdanie analityków Agencji zastosowanie techniki analitycznej – analizy użyteczności kosztów nie jest uzasadnione. Przede wszystkim ze względu na fakt, iż brak jest danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu Alfamino HMO względem obranych komparatorów. Dostarczone dowody, które odnoszą się do względnej skuteczności i bezpieczeństwa produktu Alfamino (produkt bez HMO) względem produktu Neocate stosowanego we wnioskowanej populacji pochodzą z jednego badania klinicznego Nowak-Węgrzyn 2015, w którym wykazano brak występowania reakcji alergicznych podczas próby prowokacyjnej w obydwu badanych grupach. Biorąc pod uwagę fakt, iż w powyższym badaniu zastosowano produkt Alfamino bez komponenty HMO oraz w badaniu nie wskazano jaki produkt Neocate był stosowany u pacjentów, możliwość ekstrapolacji wyników powyższego badania na wyniki uzyskiwane przez Alfamino HMO względem komparatorów, zdaniem analityków Agencji, są ograniczone. Stąd jako prawidłowe podejście analityczne w analizie ekonomicznej dla porównania produktu Alfamino HMO z poszczególnymi produktami Neocate, uznano analizę kosztów-konsekwencji. Jednocześnie ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania z produktami Nutramigen Puramino także zasadnym jest, zdaniem analityków Agencji, przeprowadzenie analizy konsekwencji kosztów.

Jednocześnie wyniki analizy użyteczności-kosztów zostały uznane przez analityków Agencji za niewiarygodne. W analizie przyjęto bowiem założenie o różnicach w użytecznościach stanu zdrowia „ [REDACTED]

[Redacted]

Przeprowadzona w ramach obliczeń własnych analiza kosztów-konsekwencji wykazała [Redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywy wspólnej.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla produktu Alfamino HMO. Odnaleziono natomiast 4 rekomendacje refundacyjne dla środka spożywczego Alfamino oraz Alfamino Junior. Wszystkie odnalezione rekomendacje pozytywnie odnoszą się do objęcia refundacją produktów Alfamino i Alfamino Junior. W nowozelandzkiej rekomendacji wskazano, że wydanie pozytywnej decyzji dla ww. produktu nie wiąże się ze wzrostem kosztów dla płatnika publicznego ani ze zwiększeniem liczby pacjentów. W australijskiej rekomendacji dla Alfamino Junior wskazano, że jego cena za gram białka powinna być równoważna z ceną Neocate Advance. W decyzji wskazano ponadto na brak dowodów klinicznych.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>1. AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W rozdziale 3.5 analizy problemu decyzyjnego nie przedstawiono wskaźnika rozpowszechnienia (chorobowości) analizowanych wskazań, ani wyjaśnienia, że nie odnaleziono tego wskaźnika w istniejącym piśmiennictwie naukowym.</p>	TAK	<p>Wnioskodawca przedstawił wskaźnik chorobowości we wskazaniach: alergia na BMK oraz na białko jaja kurzego, eozynofilowe zapalenie przełyku, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, alergiczne zapalenia prostaty i okrężnicy.</p> <p>Uwzględnienie danych dla alergii wielopokarmowej i innych stanów wymagających zastosowania diety elementarnej według wnioskodawcy nie wpływa na oszacowanie wielkości populacji docelowej.</p>
<p>2. Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wyniki badania Nowak-Węgrzyn 2015, włączonego do analizy wnioskodawcy dla porównania Alfamino HMO względem produktu Neocate stosowanych w populacji dzieci z alergią na białka mleka krowiego wykazały brak występowania reakcji alergicznych podczas próby prowokacyjnej w obydwu grupach. Powyższe badanie nie umożliwiło przeprowadzenia analizy porównawczej w odniesieniu do innych punktów końcowych. Biorąc jednak pod uwagę, iż zarówno w grupie stosującej produkt Alfamino HMO i Neocate nie występowała reakcja alergiczna po stosowaniu ww. produktów, można przyjąć, iż produkty te są terapeutycznie równorzędne. Biorąc pod uwagę zapisy § 5 ust. 3 Rozporządzenia zasadnym w powyższej sytuacji jest przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej zamiast analizy kosztów-użyteczności. Jednocześnie ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania z produktem Nutramigen Puramino, a także w związku z brakiem wykazania zbliżonej skuteczności i bezpieczeństwa produktu Nutramigen Puramino i produktu Neocate, zasadnym jest, zgodnie z zapisami Wytocznych AOTMiT z 2016 r, przedstawienie w ramach porównania Alfamino HMO z Nutramigen Puramino jedynie analizy konsekwencji kosztów.</p>	NIE	<p>Wyjaśniono. Niemniej ze względu na brak dowodów klinicznych porównujących Alfamino HMO z komparatorami, analitycy Agencji pozostają na stanowisku, iż jako preferowaną metodę należy uznać przeprowadzoną w ramach analizy ekonomicznej analizę konsekwencji kosztów.</p>
<p>3. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca nie uzasadnił ekstrapolacji otrzymanych w AE wyników do populacji pacjentów z alergią wielopokarmową lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej – AKL nie zawiera dowodów naukowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Alfamino HMO w ww. populacjach.</p>	?	<p>Nie uzupełniono. Wyjaśniono jednak, iż szerszy zakres wskazania (szerszy niż wynikający z dostępnych dowodów naukowych) jest podyktowany potrzebą dostępu do terapii szczególnej populacji chorych charakteryzujących się ciężką alergią na BMK w przebiegu alergii wielopokarmowej lub w stanach wymagających zastosowania diety elementarnej.</p>
<p>4. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca nie przekazał arkusza kalkulacyjnego dla analizy ekonomicznej.</p>	TAK	Uzupełniono

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>5. Jeżeli wartości wejściowe do modelu obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5 ust. 8 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wartości użyteczności stanów w modelu nie zostały ustalone w oparciu o przegląd systematyczny pierwotnych i wtórnych badań użyteczności, a jedynie na podstawie założeń własnych i ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów. W przypadku pozostawienia analizy użyteczności-kosztów jako analizy dodatkowej w analizie ekonomicznej, niezbędne jest dokonanie korekty w tym zakresie.</p>	?	<p>Nie uzupełniono. Wyjaśniono, iż w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono publikacji odnoszących się do oceny jakości życia chorych. [redacted]</p>
<p>6. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia istotnych zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie kosztów-użyteczności pominięto ważny parametr odnoszący się do braku różnic w użytecznościach dla stanów alergii dla Alfamino HMO i komparatora, identycznych kosztów związanych ze stosowaniem terapii dodatkowych, a także późniejszego wieku dzieci, które mogą stosować analizowaną technologię.</p>	NIE	<p>Nie uzupełniono. Wnioskodawca wskazał ponownie, iż skład produktu Alfamino HMO (tj. zawartość oligosacharydów mleka kobiecego i tłuszczów strukturalnych) może wpływać na dodatkowy efekt zdrowotny.</p>
<p>7. Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie nie przedstawiono wyszczególnienia części założeń, a część została w niewystarczający sposób uzasadniona, w tym m.in. założenia o przejęciu rynku przez Alfamino HMO, założenia populacyjne, a także nie wyjaśniono dlaczego wiek dzieci z populacji docelowej, tj. „dzieci w wieku rozwojowym” ograniczono do 5 r.ż. (10% dzieci po 5 r.ż. nadal ma objawy alergii). Jednocześnie uzasadnione jest przedstawienie wyjaśnienia dla przyjętego w analizach PDD bez względu na grupę wiekową. Powyższe uwagi dotyczące PDD i ograniczenia wieku dzieci odnoszą się również do analizy ekonomicznej. Ponadto, zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji produkt Alfamino HMO może zostać zakwalifikowany do istniejących grup limitowych, w związku powyższym niezbędne jest przeprowadzenie dodatkowych obliczeń uwzględniających włączenie produktu do grup limitowych 217.6, 217.7 i 217.9.</p>	?	<p>Wnioskodawca przedstawił wyjaśnienie. W zakresie udziałów w rynku ponownie wskazano, iż są one oparte na danych wnioskodawcy. Nie przeprowadzono oszacowań w zakresie włączenia Alfamino HMO do istniejących grup limitowych.</p>
<p>8. Analiza wpływu na budżet nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt. 10 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca nie przekazał arkusza kalkulacyjnego dla AWB</p>	TAK	<p>Uzupełniono</p>
<p>9. Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie dokonano w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Oszacowania rocznej liczebności populacji w analizie zostały oparte na opiniach ekspertów i założeniach wnioskodawcy odnośnie udziału w rynku wnioskowanej technologii, podczas gdy oszacowania liczebności populacji w analizie podstawowej powinny opierać się na danych epidemiologicznych. Dodatkowo nie przedstawiono szczegółów oszacowań i prognoz prowadzących do uzyskania liczby 3,3 tys. dzieci z alergią na białka mleka krowiego.</p>	TAK	<p>Uzupełniono</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>10. W ramach uzasadnień do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, nie dołączono analizy racjonalizacyjnej (§ 1 ust. 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Z uwagi na fakt, iż oszacowania przeprowadzone w ramach analizy wpływu na budżet wykazały, iż objęcie refundacją wnioskowego produktu skutkować będzie wzrostem wydatków płatnika publicznego, w ramach uzasadnienia wniosku o refundację należy dołączyć analizę racjonalizacyjną. Biorąc pod uwagę powyższe niespełnione są również wymagania § 7 ust. 1 Rozporządzenia.</p>	TAK	Uzupełniono
<p>11. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 ust. 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Z uwagi na korzystanie w przedłożonych analizach z opinii ekspertów klinicznych należy przedstawić ich dane osobowe i treść przekazanych opinii.</p>	NIE	W związku z brakiem uzyskania zgody ekspertów klinicznych na udostępnienie danych osobowych nie zostały one udostępnione.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Analiza problemu decyzyjnego:

- Nie przedstawiono opisu rozpoznania, obrazu klinicznego, przebiegu naturalnego, powikłań i rokowania innych stanów wymagających stosowania diety elementarnej
- Nie opisano wystarczająco populacji docelowej – nie uzasadniono rozszerzenia wskazania do osób wymagających stosowania diety elementarnej z innych przyczyn niż alergia

Analiza kliniczna:

- populacja w badaniach klinicznych nie odpowiada populacji docelowej z wniosku

Analiza ekonomiczna:

- analiza ekonomiczna nie została oparta na wynikach analizy klinicznej

Analiza wpływu na budżet:

- brak

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Atwal 2019	Atwal K., Hubbard G.P., Venter C. i Stratton R. J., The use of amino acid-based nutritional feeds is effective in the dietary management of pediatric eosinophilic oesophagitis, <i>Immun Inflamm Dis</i> 2019, 7(4): 292-303
Berger 2016	Berger B., Grathwohl D., Alliet P. i in., Stool microbiota in term infants fed formula supplemented with human milk oligosaccharides (HMOs: 2'fucosyllactose and lacto-n-neotetraose) and reduced likelihood of antibiotic use, Abstract at Congress of European Academy of Paediatric Societies, Geneva - Switzerland, October 21th-25th, 2016
Cekola 2019	Cekola P., Henrikson A., Reichert H. i in., Clinical use and safety of an amino acid-based infant formula in a real world setting, North American Society for Pediatric gastroenterology, Hepatology and Nutrition Annual Meeting 2019, 68 (Suppl_2): 279-280
Corkins 2016	Corkins M., Czerkies L. A., Storm H., M. i in., Assessment of Growth of Infants Fed an Amino Acid-Based Formula, <i>Clinical Medicine Insight: Pediatrics</i> 2016, 10: 3-9
Hill 2007	Hill D. J., Murch S. H., Rafferty K. i in., The efficacy of amino acid-based formulas in relieving of cow's milk allergy: a systematic review, <i>Clinical and Experimental Allergy</i> 2007, 37: 808-822
IPSOS 2012	Ipsos Healthcare, Alfamino vs. Neocate Competitive Benchmarking Test – Germany, 2012, 1- 66
IPSOS 2017	Ipsos Marketing, Blind Taste Test – HCPs Research. Final results, 2017, 1-12
Kennedy 1999	Kennedy K., Fewtrell M., Morley R. i in., Double-blind, randomized trial of a synthetic tricylglycerol in formula-fed term infants: effects on stool biochemistry, stool characteristics, and bone mineralization, <i>Am. J. of Clinical Nutrition</i> , 1999, 70 (5), pp. 920-927
Lucas 1997	Lucas A., Quinlan P., Abrams S., Randomised controlled trial of a synthetic triglyceride milk formula for preterm infants, <i>Archives of Disease in Childhood</i> 1997; 77: F178–F184
Moolenschot 2016	Moolenschot K., Managing cows' milk protein allergy with Alfamino® – Case study, Nestle Health Science CPD Programme, 10.2016
Nestle 2017	Nestle, Clinical Research with Human Milk Oligosaccharides (HMOs) – Study Summaries, 2017, 1-20
Nestle Case Studies	Nestle Health Science, Case Studies: Singapore, United Kingdom, Germany
Nowak-Węgrzyn 2015	Nowak-Węgrzyn A., Czerkies L. A., Collins B., Saavedra J. M., Evaluation of Hypoallergenicity of a New, Amino Acid-Based Formula, <i>Clinical Pediatrics</i> 2015, 54(3): 264-72
Patel 2015	Patel M., The dietary management of a complex cows' milk allergy patient using Alfamino® – Case study 4, Nestle Health Science, 07.2015
Puccio 2017	Puccio G., Alliet P., Cajozzo C. i in., Effects of Infant Formula With Human Milk Oligosaccharides on Growth and Morbidity: A Randomized Multicenter Trial, <i>JPGN Volume</i> 64, Number 4, April 2017, 624-631
Steenhout 2016	Steenhout P., Sperisen P., Martin F. i in., Term Infant Formula Supplemented with Human Milk Oligosaccharides (2'Fucosyllactose and Lacto-N-neotetraose) Shifts Stool Microbiota and Metabolic Signatures Closer to that of Breastfed Infants, 2016, <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i> July 2016 63: S55
Stone 2015	Stone E., The importance of having a choice of EHF and amino acid formula milks in the treatment of cows' milk protein allergic children, – Case study 3, Nestle Health Science, 04.2015
Vandenplas 2019	Vandenplas Y., Dupont C., Eigenmann P. i in., Growth in infants with cow's milk protein allergy fed an amino acid-based formula, 52nd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2019, 68 (Suppl_1): 996-997
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AAAAI 2014	Sampson H. A., Aceves S., Allan Bock S. i in., Food allergy: A practice parameter update – 2014, <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2014, 134 (5): 1116-1125
ASCIA 2020	Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy, Guide for Milk Substitutes in Cow's Milk Allergy, https://www.allergy.org.au/images/stories/pospapers/ASCIA_HP_Guide_CMA_Mi k_Substitutes_2020.pdf (data dostępu: 18.08.2021)
BHR NHS 2016	Padfield J., Perry S., Krishan R., Guideline on prescribing infant formula for infants with Cows' Milk Protein Allergy (CMPA), BHR CCGs and NELFT, Review date: January 2019
BSACI 2014	Luyt D., Makwana N., Greem M. R. i in., BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy, <i>Clinical Et Experimental Allergy</i> 2014, 44: 642-672
Canani 2013	Canani R.B., Nocerino R., Terrin G. i in., Formula Selection for Management of Children with Cow's Milk Allergy Influences the Rate of Acquisition of Tolerance: A Prospective Multicenter Study, <i>J Pediatr</i> 2013, 163: 771-7

EAACI 2014	Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al, EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Diagnosis and management of food allergy. Allergy 2014; 69: 1008–1025. DOI:10.1111/all.12429
East and North Hertfordshire NHS 2020	East and North Hertfordshire National Health Service, Healthcare professional guidance: Cow's milk protein allergy in infants, 2020
ESPGHAN 2012	Rybak A., Alergia na białko mleka krowiego w praktyce – zalecenia Komitetu Żywności ESPGHAN, Standardy Medyczne/Pediatrics 2013, 10: 581-586 Na podstawie: Koletzko S., Niggemann B., Arato A. i in., Cow's milk allergy in practice – ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines, J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012, 55: 221-229
GGC NHS 2020	Formulary: Hypoallergenic formula for management of cow's milk allergy in children, https://ggcmedicines.org.uk/media/uploads/other_formularies/milk_free_formula_-_formulary_ratified_nov_18_amended_october_19.pdf (data dostępu 18.08.2021)
GM NHS 2020	Greater Manchester National Health Service, Prescribing infant formula for cow's milk protein allergy in primary care, 2020, http://gmmmg.nhs.uk/docs/guidance/GMMMG-CMPA-final-3-0.pdf (data dostępu: 18.08.2021)
Guest 2016	Guest J.F., Weidlich D., Kaczmarek M. i in., Relative cost-effectiveness of using an extensively hydrolyzed casein formula containing the probiotic Lactobacillus rhamnosus GG in managing infants with cow's milk allergy in Poland, ClinicoEconomics and Outcomes Research 2016, 8: 307-316
Guest 2017	Guest J.F., Kobayashi R.H., Mehta V. i Neidich G., Cost-effectiveness of using an extensively hydrolyzed casein formula containing Lactobacillus rhamnosus GG in managing infants with cow's milk allergy in the US, Current Medical Research and Opinion 2017, DOI: 10.1080/03007995.2017.1400962
HAS 2017	Haute Autorité de Santé, Commission Nationale d'Evaluation des Dospisitifs Medicaux et des Technologies de Sante, Avis de la CNEDiMTS, Alfamino, aliment dietetique destine a des fins medicales speciales pour nutrition orale, 21 November 2017
HCPMSEM OC 2021	Mid and South Essex Health and Care Partnership NHS Appropriate prescribing of specialist infant formulae https://thurrockccg.nhs.uk/about-us/document-library/medicines-management/formulary-and-prescribing-guidelines/chapter-09-nutrition-and-blood/2374-appropriate-prescribing-of-specialist-infant-formulae-2019/file (data dostępu 18.08.2021)
IAP 2020	Matthai J., Sathiashekar M., Poddar U. i in., Guidelines on Diagnosis and Management of Cow's Milk Protein Allergy, Indian Pediatrics 2020, 57: 723-729
Jarosz 2012	Jarosz M., Normy żywienia dla populacji polskiej – nowelizacja, Instytut Żywności i Żywności
Lancashire NHS 2017	Midlands and Lancashire Commissioning Support Unit, Prescribing Guidelines for Specialist Infant Formula Feeds, December 2017: 1-14
Ovcinnikova 2015	Ovcinnikova O., Panca M., Guest J.F., 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, ClinicoEconomics and Outcomes Research, 2015; 7:145-52
PBAC 2015a	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document, Amino Acid Synthetic Formula oral liquid: powder, 400 g Alfamino® Junior, Nestle Australia Ltd, March 2015 PBAC Meeting
PBAC 2015b	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document, Amino Acid Synthetic Formula supplemented with long chain polyunsaturated fatty acids and medium chain triglycerides oral liquid: powder, 400 g Alfamino® and Alfamino® Junior, Nestle Australia Ltd, November 2015 PBAC Meeting
PHARMAC 2017	Pharmaceutical Management Agency https://pharmac.govt.nz/assets/annual-report-2016-17.pdf (dostęp 18.08.2021)
Santos 2010	Santos A., Dias A., Pinheiro J.A., Predictive factors for the persistence of cow's milk allergy, Pediatr Allergy Immunol 2010; 21: 1127-1134
South East London NHS 2019	South East London Guideline for the Management of cows' milk protein allergy in Primary Care https://www.lambethccg.nhs.uk/news-and-publications/meeting-papers/south-east-london-area-prescribing-committee/Documents/Clinical%20guidelines%20and%20pathways/Management%20of%20cows%20milk%20protein%20allergy%20in%20Primary%20Care%20Apr%202019.pdf (data dostępu 18.08.2021)
Taylor 2012	Taylor R.R., Sladkevicius E., Panca M. i in., 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, Pediatric Allergy and Immunology, 2012; 23(3):240-9
UMEMPS - UAPS - EPA 2014	Yvan Vandenplas I in., Middle East Consensus Statement on the Prevention, Diagnosis, and Management of Cow's Milk Protein Allergy, Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2014 June 17(2):61-73, https://pghn.org/DOIx.php?id=10.5223/pghn.2014.17.2.61 (data dostępu 18.08.2021)
Pozostałe publikacje	
AWA Infatrini	Analiza weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Infatrini, dieta płyn, 24x125 ml (3000 ml) we wskazaniu: postępowanie dietetyczne w

(OT.4350.13.2017)	niedożywieniu związanym z chorobą u niemowląt i małych dzieci (nr w BIP 095/2017) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/095/AWA/095_AWA_OT.4350.13.2017_Infatrini_BIP.pdf
AWA Lipancrea (OT.4350.15.2017)	Analiza weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją leku Lipancrea 16 000 (pancreatinum) we wskazaniu: stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane: przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka, zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową. (nr w BIP 101/2017) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/101/AWA/OT.4350.15.2017_Lipancrea_AWA_26.10.2017.pdf
AWA Nutramigen LGG Complete (OT.4330.4.2020, OT.4330.5.2020, OT.4330.6.2020)	Analiza weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Nutramigen 1 LGG Complete, Nutramigen 2 LGG Complete, Nutramigen 3 LGG Complete, we wskazaniach: alergia na białka mleka krowiego (BMK), objawy alergii na BMK lub podejrzenie alergii na BMK ze względu na występujące objawy, nietolerancja laktozy, nietolerancja sacharozy, nadwrażliwość na inne białka (np. białka sojowe). (nr w BIP 54/2020) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6628-54-2020-zlc
AWA Revestive (OT.4351.35.2016)	Analiza weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją leku Revestive (teduglutyd) w ramach programu lekowego: "Leczenie chorych z zespołem krótkiego jelita (ICD-10: K91.2)" (nr w BIP 202/2016) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/202/AWA/202_AWA_OT_4351_35_Revestive.pdf
RDTL Stelara (OT.422.18.2019)	Stelara (ustekinumab) we wskazaniu: choroba Crohna (ICD-10: K 50.8) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/041/RPT/ot.422.18.2019_stelara_ustekinumab_k50_8.pdf
Etykieta produktu Alfamino	Etykieta produktu Alfamino, Nestle Nutrition
Etykieta produktu Alfamino HMO	Etykieta produktu Alfamino HMO

15. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE], 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, Wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 16.08.2021 r.
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE] 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, Wersja 1.0, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 31.03.2021 r.
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE], 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, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 31.03.2021 r.
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE] 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 wpływu na budżet, Wersja 1.0, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 31.03.2021 r.
- Załącznik 5. [REDAKTOWANE], 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 racjonalizacyjna, Wersja 1.0, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 31.03.2021 r.
- Załącznik 6. Odpowiedzi na minimalne wymagania Alfamino HMO, 18.08.2021 r.