



# Agencja Oceny Technologii Medycznych Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie  
urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego

**Hidrasec (racecadotrilum)**

**we wskazaniu:**

„Leczenie komplementarne ostrej biegunki u niemowląt  
i dzieci (powyżej 3 miesiąca życia do 5 lat)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-3/2014

Data ukończenia: 27.03.2014

**Wykaz skrótów**

**Agencja / AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**AE** – Analiza Ekonomiczna

**AK** – Analiza Kliniczna

**AWA** – Analiza Weryfikacyjna Agencji

**AWB** – Analiza Wpływu na Budżet

**AWMSG** - All Wales Medicines Strategy Group

**CD** – cena detaliczna

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**DDD** – (ang. Defined Daily Dose) – zdefiniowana dawka dzienna

**DPN** – doustne płyny nawadniające

**ESPD** - European Society for Paediatric Infectious Diseases

**ESPGHAN** – European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

**GMMMG** - Greater Manchester Medicines Management Group

**GUS** – Główny Urząd Statystyczny

**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

**NICE** - National Institute for Health

**PLC** – placebo

**PO** – poziom odpłatności

**R** – racekadotryl

**RK** – Rada Konsultacyjna

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – 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. Nr 0, poz. 388)

**RP** – Rada Przejrzystości

**SMC** – Scottish Medicines Consortium

**Technologia** – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**UCZ** – urzędowa cena zbytu

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**WDŚ** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

**WGO** – World Gastroenterology Organisation

**WLF** – wysokość limitu finansowania

**ZN** – zdarzenia niepożądane

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.) 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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.

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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

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

## Spis treści

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....  | <b>6</b>  |
| <b>2. Problem decyzyjny</b> .....  | <b>7</b>  |
| 2.1. Przedmiot i historia wniosku.....   | 7         |
| 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ..... | 7         |
| 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....            | 7         |
| 2.4. Problem zdrowotny.....  | 8         |
| 2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....  | 10        |
| 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....                                      | 10        |
| 2.5.2. Status rejestracyjny .....  | 10        |
| <b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....   | <b>11</b> |
| 3.1. Alternatywne technologie medyczne.....  | 11        |
| 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....                         | 11        |
| 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....                            | 13        |
| 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....  | 13        |
| 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....         | 15        |
| 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy .....  | 15        |
| 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....  | 15        |
| 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....  | 15        |
| 3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy .....              | 15        |
| 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy .....                        | 19        |
| 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy .....                             | 19        |
| 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....   | 20        |
| 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....   | 22        |
| <b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....   | <b>24</b> |
| 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....  | 24        |
| 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....   | 24        |
| 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....   | 26        |
| 4.4. Wyniki analizy ekonomicznej .....   | 27        |
| 4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....                         | 28        |
| 4.4.2. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....                         | 28        |
| <b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....   | <b>30</b> |
| 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....                             | 30        |
| 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....                                      | 31        |
| 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....  | 32        |

|   |           |
|---|-----------|
| 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....  | 32        |
| <b>6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b> | <b>33</b> |
| <b>7. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii .....</b>          | <b>34</b> |
| <b>8. Opinie ekspertów.....</b>   | <b>35</b> |
| <b>9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>                           | <b>36</b> |
| <b>10. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>  | <b>38</b> |
| <b>11. Źródła.....</b>  | <b>41</b> |
| <b>12. Załączniki .....</b>   | <b>43</b> |

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

---

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 20.01.2014 r.  
MZ-PLR-460-20198-3/MKR/14  
MZ-PLR-460-20198-4/MKR/14

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Hidrasec 10 mg, racecadotrilum, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg, 16 szt., kod EAN: 5909990923878;
    - Hidrasec 30 mg, racecadotrilum, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 30 mg, 16 szt., kod EAN: 5909990924035;
  - Wnioskowane wskazanie:  
Leczenie komplementarne ostrej biegunki u niemowląt i dzieci (powyżej 3 miesiąca życia do 5 lat)
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):  
Lek dostępny w aptece na receptę w wskazaniu: Leczenie komplementarne ostrej biegunki u niemowląt i dzieci (powyżej 3 miesiąca życia do 5 lat)

---

Deklarowany poziom odpłatności:

Lek dostępny za odpłatnością 50% limitu finansowania

---

Proponowana cena zbytu netto:

- Hidrasec 10 mg, racecadotrilum, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg, 16 szt., kod EAN: 5909990923878 [redacted]
  - Hidrasec 30 mg, racecadotrilum, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 30 mg, 16 szt., kod EAN: 5909990924035 [redacted]
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza efektywności klinicznej
  - analiza efektywności kosztów
  - analiza wpływu na budżet
  - analiza racjonalizacyjna
- 

Podmiot odpowiedzialny

Bioprojet Europe Ltd.  
29, Earlsfort Terrace  
Dublin 2, Irlandia

---

Wnioskodawca

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.  
ul. Postępu 21B  
02-676 Warszawa

---



## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja

Ostra biegunka jest chorobą wieku dziecięcego i częstą przyczyną hospitalizacji, zwłaszcza niemowląt i dzieci do 2. roku życia. Zgodnie z definicją World Health Organization (WHO), można ją rozpoznać wtedy, gdy dziecko oddało trzy płynne lub półpłynne stolce na dobę lub stwierdzono w stolcu obecność domieszek patologicznych, takich jak: śluz, ropa lub krew. Biegunką ostrą można również określić stan chorobowy, w którym zwiększa się objętość stolców, masa stolca u niemowląt przekracza 10 g/kg mc./dobę, a u starszych dzieci powyżej 200 g/dobę. Ostra biegunka jest najczęściej objawem zakażeń układu pokarmowego wywołanych przez szereg wirusów, bakterii i pasożytów. Za ostrą uważa się biegunkę trwającą nie dłużej niż 14 dni, choć w praktyce rzadko trwa ona dłużej niż 7 dni.

### Etiologia

Najczęstszym czynnikiem etiologicznym ostrej biegunki u dzieci jest zakażenie wirusowe, same tylko rotawirusy (HRV) odpowiedzialne są za 35–50% ostrych zakażeń przewodu pokarmowego. Do zakażenia dochodzi drogą kropelkową, poprzez bezpośredni kontakt lub spożycie zainfekowanej żywności. Objawy kliniczne zakażenia mogą być różnorodne — od bezobjawowego zakażenia do ciężko przebiegającej biegunki z gorączką czy wymiotami. Rzadziej przyczyną ostrej biegunki u dzieci są zakażenia bakteryjne (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* oraz enteropatogenne szczepy pałeczki okrężnicy). Według danych PZH z 2011 roku około 68% biegunek wirusowych w populacji ogólnej ma etiologię rotawirusową.

### Epidemiologia

Ocenia się, że rocznie na ostrą biegunkę rotawirusową zapada na świecie około 130 mln dzieci i jest ona przyczyną około 440 tys. zgonów dzieci w wieku poniżej 5 lat. Według danych epidemiologicznych Państwowego Zakładu Higieny, w Polsce w 2012 roku w populacji ogólnej dominowały zakażenia jelitowe o etiologii wirusowej (39462 przypadków). Wśród nich 23692 stanowiły zakażenia wywołane przez rotawirusy. Natomiast w populacji dzieci do lat 2, w 2012 roku odnotowano 14 201 przypadków zachorowań na biegunkę i zapalenie żołądkowo-jelitowe o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu, w tym 58,4% wymagało hospitalizacji.

### Diagnostyka

Zaleca się wykonanie badania mikrobiologicznego, gdy w stolcu jest krew lub śluz, bieguncie towarzyszy gorączka, występują objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Wskazaniem do tego badania jest też przedłużanie się objawów biegunki. Nie zaleca się też aktualnie wykonywania innych badań, które dotąd były uważane za przydatne w różnicowaniu etiologii biegunki, jak oznaczenia leukocytów czy laktoferyny w stolcu.

### Obraz kliniczny

Obraz kliniczny i przebieg ostrego zakażenia żołądkowo-jelitowego zależą od stanu immunologicznego organizmu człowieka. W większości przypadków choroba przebiega łagodnie. Choroba może przybrać ciężki przebieg, gdy szybko dochodzi do odwodnienia organizmu i zaburzeń wodno-elektrolitowych. Wystąpieniu biegunki może towarzyszyć kurczowy ból brzucha, nudności i wymioty, gorączka, objawy odwodnienia, zaburzenia świadomości (rzadko, jako wynik zakażenia lub odwodnienia).

### Leczenie

Objawy biegunki zwykle ustępują samoistnie w ciągu 5–7 dni, a leczenie polega głównie na podawaniu glukozy-elektrolitowego doustnego płynu nawadniającego (DPN) w celu zapobiegania odwodnieniu, kwasicy metabolicznej i zaburzeniom elektrolitowym. Nawadnianie doustne DPN należy prowadzić w dwóch etapach. W pierwszym etapie, zwanym fazą rehydratacji, należy zastosować DPN w ilości zależnej od stopnia odwodnienia, 50–100 ml/kg masy ciała dziecka przez 4 godziny oraz dodatkowo 5–10 ml/kg po każdym wymiotach lub oddanym stolcu. W drugim etapie, zwanym leczeniem podtrzymującym lub okresem realimentacji, prowadzi się dalej leczenie DPN w ilości równej zapotrzebowaniu płynowemu dziecka oraz dodatkowo 5–10 ml/kg po każdym wymiotach lub oddanym stolcu. Istotnym elementem leczenia jest szybki powrót do diety sprzed biegunki, już po około 4 godzinach od nawodnienia pacjenta. Szczególne znaczenie ma utrzymanie karmienia naturalnego przez cały okres trwania biegunki, takie postępowanie zmniejsza jej nasilenie, skraca czas trwania (zwłaszcza biegunki rotawirusowej) i ułatwia uzyskanie zadawalającego nawodnienia. Leczenie farmakologiczne ostrej biegunki u dzieci jest ograniczone. Wśród środków wspomagających leczenie są leki adsorbujące, na przykład smektyn dwuoktanościenny, które mają działanie



*Leczenie komplementarne ostrej biegunki u niemowląt i dzieci*

---

mukoprotekcyjne, łącząc się z glikoproteinami śluzu, zagęszczają go, chronią przed degradacją, dzięki czemu stabilizują barierę śluzówkową błony śluzowej przewodu pokarmowego. Korzystnym uzupełnieniem leczenia wodnistej biegunki o potwierdzonej lub prawdopodobnej etiologii wirusowej mogą być niektóre drobnoustroje probiotyczne, które przyjmowane w postaci doustnej skracają czas trwania choroby.

*(Czerwionka-Szaflarska 2009, Szczeklik 2011, Ołdak 2006, PZH 2012)*

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 1. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

|  |   |
|--|---|
| <b>Nazwa handlowa, opakowanie, kod EAN</b>   | Hidrased 10 mg, saszetki, 16 szt., kod EAN: 5909990923878<br>Hidrased 30 mg, saszetki, 16 szt., kod EAN: 5909990924035  |
| <b>Kod ATC</b>                               | A07XA04   |
| <b>Postać</b>                                | Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej   |
| <b>Substancja czynna</b>                     | Racekadotryl  |
| <b>Droga podania</b>                         | Podanie doustne   |
| <b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b> | Racekadotryl jest prolekiem, który musi ulec hydrolizie do aktywnego metabolitu tiorfanu. Tiorfan jest inhibitorem enkefalinazy jelitowej, enzymu białkowego błony komórkowej zlokalizowanego w różnych tkankach, a szczególnie w nabłonku jelita cienkiego. Enzym ten bierze udział zarówno w trawieniu białek egzogennych jak i rozkładzie białek endogennych takich jak enkefaliny. Racekadotryl zapobiega enzymatycznemu rozkładowi enkefalin i w ten sposób przedłuża ich działanie w synapsach enkefalinergicznym w jelicie cienkim i zmniejsza hipersekrecję. Racekadotryl jest substancją czynną o działaniu przeciwydzielniczym wyłącznie w obrębie jelit. Zmniejsza nadmierne wydzielanie przez jelita wody i elektrolitów wywołane toksynami cholery lub stanem zapalnym i nie wpływa na podstawową czynność wydzielniczą. Racekadotryl wywołuje szybkie działanie przeciwbiegunkowe bez zmiany ciągłości pasażu przez jelita. |

Źródło: ChPL Hidrased

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

|  |  |
|--|--|
| <b>Procedura rejestracyjna</b>                           | Narodowa   |
| <b>Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b> | 18.11.2011 r.  |
| <b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>            | Uzupełniające leczenie objawowe ostrej biegunki u niemowląt (powyżej 3. miesiąca życia) i u dzieci, z jednoczesnym stosowaniem nawodnienia doustnego i zwykłego postępowania podtrzymującego, jeśli samo takie leczenie nie pozwala na opanowanie objawów klinicznych, a leczenie przyczynowe nie jest możliwe. Jeśli można zastosować leczenie przyczynowe, racekadotryl można podać jako leczenie uzupełniające.   |
| <b>Przeciwwskazania</b>                                  | Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych. Produkt leczniczy zawiera sacharozę, dlatego pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni go przyjmować.   |
| <b>Dawkowanie</b>  | Hidrased 10 mg przyjmowany jest doustnie, z równoczesnym podawaniem doustnych płynów nawadniających. Hidrased 10 mg jest przeznaczony dla dzieci <13 kg. Dawka zalecana uzależniona jest od masy ciała: 1,5 mg/kg na każdą dawkę (odpowiednik 1-2 saszetek), 3 razy dziennie, w równych odstępach czasu.<br>Niemowlęta poniżej 9 kg: jedna saszetka zawierająca 10 mg 3 razy dziennie. Niemowlęta od 9 kg do 13 kg: dwie saszetki zawierające 10 mg 3 razy dziennie.<br>Dzieci o masie ciała od 13 kg do 27 kg: jedna saszetka zawierająca 30 mg 3 razy dziennie.<br>Dzieci o masie ciała powyżej 27 kg: dwie saszetki zawierające 30 mg 3 razy dziennie.<br>Długość czasu leczenia u dzieci w trakcie badań klinicznych wynosiła 5 dni. Leczenie należy kontynuować do czasu oddania dwóch normalnych stolców. Leczenie nie powinno trwać dłużej niż 7 dni. Nie zaleca się długotrwałego leczenia racekadotrylem.<br>Nie są dostępne badania kliniczne u dzieci poniżej 3 miesiąca życia. |
| <b>Status leku sierocego</b>                             | NIE  |

Źródło: ChPL Hidrased

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Interwencje rekomendowane do stosowania w rozważanych wskazaniach na podstawie wyszukanych wytycznych klinicznych, interwencje stosowane w Polsce na podstawie opinii ankietowanych ekspertów oraz wykaz interwencji refundowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu przedstawiono poniżej.

#### Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

W ramach wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono następujące zalecenia: NICE 2009, WGO 2012 oraz ESPGHAN/ESPID 2008.



Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Kraj / region   | Organizacja, rok   | Rekomendowane interwencje   |
|-----------------|--------------------|---|
| Świat           | WGO 2012           | Podstawą leczenia biegunki u dzieci i osób dorosłych jest doustna terapia nawadniająca, której celem jest uzupełnienie utraconej wody oraz elektrolitów. DPN nie powinny być stosowane na początkowym etapie leczenia ciężkiego odwodnienia, w przypadku niedrożności jelit, częstych wymiotów, pleśniawek w ustach. Rutynowe podawanie cynku do terapii DPN może wpłynąć na zmniejszenie występowania biegunki. Wszystkie dzieci z uporczywą biegunką powinny otrzymywać dodatkowo preparaty dostarczające szeroką gamę witamin i minerałów. Skuteczność w redukcji ciężkości i czasu trwania ostrej biegunki wykazują także probiotyki.<br><br>Preparaty zawierające loperamid nie są rekomendowane, w przypadku racekadotrylu stwierdzono jego użyteczność, mimo to leki przeciwbiegunkowe nie mają żadnych praktycznych korzyści w leczeniu ostrej i przewlekłej biegunki u dzieci.   |
| Europa          | ESPGHAN/ESPID 2008 | DPN stanowią podstawę leczenia chorych z biegunką o lekkim lub umiarkowanym przebiegu. Leczenie DPN może być nieskuteczne w ciężkim odwodnieniu i u dzieci z uporczywymi wymiotami. Przy niemożliwej podaży doustnej DPN zaleca się nawadnianie za pomocą zgłębnika nosowo-żołądkowego, które skutecznością dorównuje nawadnianiu dożylnemu. U dzieci z ostrą biegunką zaleca się stosowanie DPN o zmniejszonej osmolarności. Podawanie jakichkolwiek leków przeciwbiegunkowych nie jest konieczne. Można rozważyć stosowanie racekadotrylu, jednak powinny zostać przeprowadzone prospektywne badania dotyczące jego skuteczności i bezpieczeństwa w przypadku dzieci leczonych ambulatoryjnie.<br><br>Wiele dowodów naukowych wskazuje na korzyści wynikające z dodatkowego stosowania probiotyków, jednak zaleca się dalsze prowadzenie badań na temat ich skuteczności. Natomiast stosowanie antybiotyków jest uzasadnione tylko w przypadku zakażenia bakteriami z grupy <i>Shigella</i> oraz <i>Campylobacter</i> .<br><br>W celu skrócenia trwania biegunki można rozważyć także podanie preparatów adsorbujących toksyny – smektyn. |
| Wielka Brytania | NICE 2009          | U dzieci poniżej 5 roku życia leczenie biegunki opiera się na nawadnianiu. Podstawą terapii jest stosowanie doustnych płynów nawadniających. W przypadku znacznego odwodnienia i innych wskazań klinicznych zaleca się dożylnie nawodnienie. Nie zaleca się rutynowego stosowania antybiotyków u dzieci z zapaleniem żołądka i jelit. Nie są rekomendowane żadne leki przeciwbiegunkowe.<br><br>Badania dotyczące stosowania probiotyków wskazują na pozytywne efekty w leczeniu biegunki, zaleca się dalsze prowadzenie badań klinicznych wysokiej jakości na temat ich skuteczności.  |

Odnalezione rekomendacje kliniczne zgodnie stwierdzają, że w leczeniu biegunki u dzieci podstawą leczenia jest podawanie doustnych płynów nawadniających. W sytuacji ciężkiego odwodnienia można stosować nawadnianie dożylnie lub za pomocą zgłębnika nosowo-żołądkowego. Nie zaleca się stosowania leków przeciwbiegunkowych, natomiast antybiotyki tylko w uzasadnionych klinicznie przypadkach. Udowodnioną skuteczność w skracaniu czasu trwania biegunki ma smektyn oraz probiotyki, które są stosowane jako terapia uzupełniająca dla DPN.

#### Przegląd interwencji wg opinii ekspertów klinicznych

Tabela 4. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

| Ekspert   | Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu   | Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię   | Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu                           | Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu   | Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce  |
|---|--|---|---|---|---|
|    | <ul style="list-style-type: none"> <li>„Doustne płyny nawadniające (DPN). Interwencja do zastosowania u wszystkich dzieci chorych na ostrą biegunkę</li> <li>Dane z badań ankietowych (mała wiarygodność) wskazują, że u większości dzieci stosowane są: <ul style="list-style-type: none"> <li>- probiotyki (różne preparaty, często takie, które nie mają udokumentowanej skuteczności);</li> <li>- smektyn dwuoktanościenny (postępowanie zgodne z wytycznymi);</li> <li>- leki homeopatyczne lub ziołowe (niezgodne z wytycznymi);</li> <li>- nifuroksazyd (niezgodnie z wytycznymi);</li> <li>- antybiotyki (wskazane w ściśle określonych sytuacjach, np. zakażenie <i>Shigella</i>)”</li> </ul> </li> </ul> | „Wnioskowana interwencja (racekadotryl) może być stosowana ty ko jako uzupełnienie podstawowego leczenia, którym jest nawadnianie.”   | „Nawadnianie doustnym płynem nawadniającym.”  | „W zależności od stopnia odwodnienia jest to nawadnianie doustnym płynem nawadniającym lub nawadnianie dożylnie.”   | Podstawę leczenia ostrej biegunki stanowi nawadnianie oraz właściwe leczenie, które należy wznowić nie później niż 4-6 h po rozpoczęciu nawadniania.”<br>Zgodnie z w/w wytycznymi, w leczeniu ostrej biegunki u dzieci można rozważyć – zawsze ty ko jako leczenie wspomagające nawadnianie, nigdy zamiast – stosowanie probiotyków o udokumentowanym działaniu ( <i>Lactobacillus</i> GG i <i>Saccharomyces boulardii</i> ), racekadotrylu (leku o działaniu hamującym wydzielanie) lub smektynu dwuoktanościennego (leku o działaniu adsorpcyjnym). Zachorowanie na ostrą biegunkę rzadko wymaga zastosowania antybiotyków” |
|  | „Podstawowym leczeniem jest stosowanie doustnych płynów nawadniających (...). Inne leki potencjalnie skracające czas trwania ostrej biegunki to probiotyk LGG, <i>Sacharomyces boulardi</i> oraz Smecta.”  | „Lek nie zastąpi stosowanej technologii leczenia, będzie uzupełnieniem stosowania doustnych płynów nawadniających.<br>Potencjalnie może zastąpić stosowanie innych leków skracających czas trwania biegunki: probiotyku LGG, <i>Sacharomyces boulardi</i> oraz Smecty.” | „Nie można odnieść do najtańszej technologii, gdyż nie zastępuje bezpośrednio innego leku.” | „Racecadotril jest technologią uznawaną za najskuteczniejszą w skracaniu czasu trwania ostrej biegunki u dzieci, jednak brakuje badań porównujących działanie tego leku z innymi środkami skracającymi czas trwania ostrej biegunki.” | „Obecnie postępowanie w ostrej biegunce opiera się na wytycznych ESPGHAN: ESPGHAN, European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; ESPID, European Society of Paediatric Infectious Diseases. Guarino A, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008; 46 (Suppl 2): S81-S122”   |

### Przegląd interwencji refundowanych w Polsce

W ramach obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu dostępny jest lek Gastrolit, zawierający sole rehydratacyjne. Lek refundowany dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań za odpłatnością ryczałtową.

Tabela 5. Grupa limitowa: 9.0 Elektrolity do podawania doustnego

| Nazwa, postać i dawka leku                  | Opak.    | UCZ  | CD   | WLF  | PO      | WDŚ  |
|---|----------|------|------|------|---------|------|
| Gastrolit, proszek do sporządzania roztworu | 15 sasz. | 6,65 | 9,57 | 9,57 | ryczałt | 3,20 |

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 6. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

| Komparator                           | Uzasadnienie wnioskodawcy  | Ocena wyboru wg analityków Agencji |
|--------------------------------------|--|------------------------------------|
| DPN*<br>(doustne płyny nawadniające) | „W wytycznych klinicznych postępowania w przypadku wystąpienia ostrej biegunki u dzieci, jako główny element postępowania wskazuje się nawadnianie za pomocą doustnych płynów nawadniających. Spośród farmakoterapii będących wg wytycznych klinicznych opcją leczenia uzupełniającego dla doustnych płynów nawadniających, tj. terapii smektytem oraz probiotykami, żadna nie jest obecnie refundowana. W związku z powyższym jedynym uzasadnionym komparatorem dla rozważanej interwencji są doustne płyny nawadniające stosowane w monoterapii (bez wspomagającej farmakoterapii).” | wybór zasadny                      |

\* komparator dla terapii skojarzonej Hidrasec + DPN (Hidrasec nie jest stosowany samodzielnie)

Według wnioskodawcy w wytycznych postępowania w przypadku ostrej biegunki u dzieci zaleca się min. stosowanie doustnych płynów nawadniających. W Polsce obecnie refundacją objęty jest preparat Gastrolit (grupa limitowa 9.0 Elektrolity do podawania doustnego), dostępny za odpłatnością ryczałtową. Należy zauważyć, że wybrana przez wnioskodawcę monoterapia DPN nie jest faktycznym komparatorem dla leku Hidrasec, który jest terapią uzupełniającą dla leczenia DPN. Ze względu na brak zaleceń stosowania jakiegokolwiek refundowanej w Polsce farmakoterapii w leczeniu ostrej biegunki u dzieci, porównanie terapii skojarzonej Hidrasec + DPN z monoterapią DPN wydaje się być zasadnym wyborem.

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W AK wnioskodawca zidentyfikował następujące przeglądy systematyczne – Lehert 2011, Emperanza Knorr 2008 oraz Szajewska 2007. Ze względu na aktualność oraz zakres w AWA przedstawiono jedynie wyniki przeglądu Lehert 2011.

#### Lehert 2011

Publikacja Lehert 2011 to metaanaliza, której celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa racekadotrylu w terapii uzupełniającej u dzieci z ostrym zapaleniem żołądka leczonych doustnymi płynami nawadniającymi. Przegląd Lehert 2011 oparty został na indywidualnych danych pacjentów i uwzględnił 9 randomizowanych badań klinicznych. W sumie metaanaliza objęła 1 384 pacjentów w wieku od 1 do 71 miesięcy cierpiących na ostrą biegunkę. W badaniu oceniano czas trwania biegunki w całej populacji pacjentów (n=1 384), liczbę stolców biegunkowych w populacji pacjentów ambulatoryjnych (n=695) i masę stolców w populacji szpitalnej (n=637). Wyniki dla w/w punktów końcowych w zależności od stopnia odwodnienia i obecności rotawirusa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wyniki metaanalizy Lehert 2011

| Biegunka                            | Biegunka nierotawirusowa |             |           | Biegunka rotawirusowa |             |           |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------|-----------|-----------------------|-------------|-----------|
|                                     | Łagodne                  | Umiarkowane | Silne     | Łagodne               | Umiarkowane | Silne     |
| <b>Czas trwania biegunki (dni)*</b> |                          |             |           |                       |             |           |
| PLC                                 | 1,2 ± 0,7                | 2,1 ± 1,0   | 2,2 ± 0,7 | 2,1 ± 1,0             | 2,8 ± 1,3   | 3,7 ± 0,8 |
| R                                   | 0,9 ± 0,5                | 1,7 ± 1,3   | 1,4 ± 0,4 | 0,9 ± 0,9             | 1,9 ± 1,1   | 2,4 ± 0,8 |

| Liczba luźnych stolców* |             |             |             |             |             |             |
|-------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| PLC                     | 8,8 ± 4,4   | 9,2 ± 4,0   | 10,1 ± 3,0  | 10,7 ± 5,4  | 11,8 ± 5,3  | 11,0 ± 4,9  |
| R                       | 6,5 ± 4,0   | 5,5 ± 4,5   | 13,0 ± 6,1  | 8,9 ± 5,9   | 5,7 ± 4,3   | 8,4 ± 7,3   |
| Masa stolca (kg)*       |             |             |             |             |             |             |
| PLC                     | 0,35 ± 0,31 | 0,81 ± 0,63 | 1,02 ± 0,54 | 0,95 ± 0,59 | 1,34 ± 0,88 | 1,64 ± 1,36 |
| R                       | 0,35 ± 0,21 | 0,48 ± 0,44 | 0,62 ± 0,45 | 0,48 ± 0,49 | 0,81 ± 0,61 | 0,75 ± 0,53 |

\* mediana (± rozstęp międzykwartyłowy), od początku terapii

Przedstawiono także predykcyjny model wyzdrowień oparty na indywidualnych danych pacjentów. W wynikach uwzględniono obecność rotawirusa, stopień odwodnienia, leczenie ambulatoryjne/szpitalne, region badania, wiek badanej populacji (niemowlęta <1 r.ż., dzieci >1 r.ż.). Wyzdrowienie zdefiniowano jako brak stolców w ciągu 12 godzin lub wystąpienie kolejno 2. stolców o normalnej konsystencji.

Tabela 8. Wyniki oparte na indywidualnych danych pacjentów – model predykcyjny

| Predyktor                                       | Czas trwania biegunki, HR (95%CI) | Masa stolców, GMR* (95%CI) | Liczba stolców biegunkowych, RR (95%CI) |
|---|-----------------------------------|----------------------------|---|
| Liczba stolców biegunkowych na początku badania | -                                 | -                          | 1,04 (1,01; 1,09)                       |
| Obecność rotawirusa                             | 0,73 (0,64; 0,83)                 | 1,42 (1,23; 1,65)          | 1,22 (1,15; 1,30)                       |
| Stopień odwodnienia                             | 0,87 (0,78; 0,97)                 | 1,57 (1,36; 1,80)          | -                                       |
| Leczenie  | 2,04 (1,85; 2,32)                 | 0,59 (0,51; 0,74)          | 0,63 (0,47; 0,85)                       |

\*GMR – iloraz średnich geometrycznych

#### Czas trwania biegunki

Istotnymi statystycznie predyktorami były stopień odwodnienia (HR=0,87/każdy stopień odwodnienia lub 13% mniej wyleczonych pacjentów na każdy stopień) i obecność rotawirusa (HR=0,73 [95%CI 0,64; 0,83]). Ponad dwa razy więcej pacjentów zostało wyleczonych w dowolnym czasie w grupie racekadotrylu w porównaniu z placebo (HR = 2,04 [95%CI: 1,85; 2,32]). Nie odnotowano istotnego statystycznie wpływu na skuteczność leczenia racekadotrylem min. stopienia odwodnienia, obecności rotawirusa, typu badania lub miejscem jego przeprowadzenia. Wyniki były podobne dla niemowląt (<1 r.ż.) – HR=2,01 (95%CI: 1,71; 2,36), n=714 i małych dzieci (> 1 r.ż.) – HR=2,16 (95%CI: 1,83; 2,57), n=670. Heterogeniczność pomiędzy badaniami była niewielka ( $I^2=0,28$ ).

#### Masa stolca

Ocena masy stolca była dostępna jedynie dla pacjentów hospitalizowanych (n=637). Istotnymi predyktorami były, podobnie do czasu trwania biegunki, stopień odwodnienia, obecność rotawirusa i rodzaj zastosowanego leczenia. Iloraz średnich geometrycznych masy stolca w grupach racekadotrylu/placebo wynosił 0,59 (95%CI: 0,51; 0,74). Heterogeniczność wyniosła  $I^2 = 31\%$ .

#### Liczba stolców biegunkowych

Liczba stolców biegunkowych została udokumentowana dla wszystkich pacjentów ambulatoryjnych (n=695). Istotnymi predyktorami była liczba luźnych stolców podczas dnia przed rozpoczęciem leczenia i infekcja rotawirusowa. Średni współczynnik liczby stolców w grupach racekadotrylu/placebo wynosił 0,63 (95%CI: 0,47; 0,85),  $p<0,001$ , nie odnotowano istotnej heterogeniczności pomiędzy badaniami ( $I^2=0,26$ ).

#### Bezpieczeństwo

Liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane była porównywalna między grupami: 11,6% (81/698) w grupie racekadotrylu i 10,1% (70/695) w grupie kontrolnej.

Podsumowując u pacjentów stosujących racekadotryl odnotowano istotny klinicznie efekt pod względem redukcji biegunki (czasu trwania, liczby i masy stolców), bez względu na stan początkowy (stopień odwodnienia, etiologia rotawirusowa lub inna).



### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę dokonano przeszukania m.in. w trzech głównych bazach informacji medycznych: Medline, Embase i Cochrane Library. Przeszukane zostały także abstrakty z konferencji European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Annual Meeting, bazy danych HTACenter for Reviews and Dissemination oraz strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA. Wyszukiwanie publikacji przeprowadzono 9 września 2013 r. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie Medline, Embase i Cochrane Library zgodnie z wyszukiwaniem wnioskodawcy. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 31.01.2014 r. W ich wyniku nie zostały zidentyfikowane dodatkowe badania, które mogłyby być włączone przez wnioskodawcę.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr       | Kryteria włączenia   | Kryteria wykluczenia  | Uwagi oceniającego        |
|----------------|--|---|---------------------------|
| Populacja      | Niemowlęta powyżej 3 miesięcy i dzieci do 5 lat z rozpoznaną ostrą biegunką.   | Dorośli chorzy lub dzieci w wieku powyżej 6 lat;<br>Zdrowi ochotnicy. | Brak (zgodne z wnioskiem) |
| Interwencja    | Hidrasec w skojarzeniu z doustnymi płynami nawadniającymi – dawkowanie zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego   | Hidrasec w dawce niezgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego.   | Brak                      |
| Komparatory    | Placebo + doustne płyny nawadniające,<br>Doustne płyny nawadniające.   | Niezgodne z kryteriami włączenia                                      | Brak                      |
| Punkty końcowe | Skuteczność leczenia oceniana jako wpływ na: <ul style="list-style-type: none"><li>• liczbę i masę stolców;</li><li>• czas trwania biegunki;</li><li>• odsetek wyleczeń,</li><li>• częstość hospitalizacji,</li><li>• bezpieczeństwo leczenia.</li></ul> | Niezgodne z kryteriami włączenia                                      | Brak                      |
| Typ badań      | Prospektywne, z grupą kontrolną (otwarte lub z pojedynczą bądź podwójnie ślełą próbą) badania kliniczne z randomizacją lub bez.  | Badania retrospektywne, bez grupy kontrolnej.                         | Brak                      |
| Inne kryteria  | -  | -   | -                         |

##### 3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył 6 badań klinicznych: Cezard 2001, Santos 2009, Salazar-Lindo 2000, Cojocar 2002, Calatayud 2009, Gutierrez 2010 dotyczących leczenia kombinacją R+DPN w porównaniu z monoterapią DPN.

Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| ID badania  | Metodyka / interwencje:   | Populacja   | Punkty końcowe   |                   |    |           |    |  |   |
|---|---|-------------|------------------|-------------------|----|-----------|----|--|---|
| <b>Cezard 2001</b><br><br><b>Sponsor:</b><br>bd     | <p><u>Metodyka:</u><br/>Wieloośrodkowe, międzynarodowe RCT, podwójnie zaślepienie</p> <p><u>Okres obserwacji:</u><br/>6 dni</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Liczba pacjentów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>R 1,5 mg/kg + DPN</td> <td>86</td> </tr> <tr> <td>PLC + DPN</td> <td>82</td> </tr> </tbody> </table> <p>Leczenie stosowano 3 razy dziennie przez 5 dni, do momentu uzyskania 2 normalnych stolców lub w sytuacji braku wypróżnień w ciągu 12 godzin.</p> <p>Stosowano nawodnienie (Adiaril; Gallia Villefranche/Saone, Francja) o stężeniu: 49 mmol/L Na<sup>+</sup>, 25 mmol/L K<sup>+</sup>, 25 mmol/L Cl<sup>-</sup>, 24 mmol/L CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, 24 mmol/L H<sup>+</sup>, 111 mmol/L glukozy oraz 58 mmol/L sacharozę, które podawano według zapotrzebowania (ad libitum) przez pierwsze 24 godziny badania doustnie lub przez zgłębnik żołądkowy. 50% całkowitej ilości podano podczas pierwszych 6 godzin.</p> <p>Ilość DPN szacowano poprzez pomnożenie wagi dziecka w kg przez 100ml, uwzględniając utratę wagi (100 mL/kg + utrata wagi). Pacjenci z dużym odwodnieniem (więcej niż 10% wagi ciała) otrzymywali DPN po wcześniejszym dożylnym nawodnieniu.</p> | Interwencja | Liczba pacjentów | R 1,5 mg/kg + DPN | 86 | PLC + DPN | 82 | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wodnista biegunka (co najmniej 3 wodniste stolce na dobę);</li> <li>czas trwania biegunki krótszy niż 72 godziny;</li> <li>co najmniej 1 wodnisty stolec w szpitalu;</li> <li>wiek od 3 miesięcy do 4 lat</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przewlekła biegunka;</li> <li>deficyt wagi do wieku –20% lub więcej wg standardów Narodowego Centrum Statystyk Zdrowotnych;</li> <li>choroba ustrojowa;</li> <li>stosowanie antybiotyku, leku przeciwbiegunkowego lub kwasu acetylosalicylowego w poprzedzających 48 godzinach.</li> </ul> | <p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>masa stolca w ciągu pierwszych 48 godzin;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>masa stolca w ciągu pierwszych 24 godzin;</li> <li>poziom Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> w moczu;</li> <li>przyjmowanie pokarmu;</li> <li>przyjmowanie DPN;</li> <li>czas trwania biegunki;</li> <li>liczba i rodzaj stolca</li> <li>tolerancja i bezpieczeństwo</li> </ul> |
| Interwencja   | Liczba pacjentów  |             |                  |                   |    |           |    |  |   |
| R 1,5 mg/kg + DPN                                   | 86  |             |                  |                   |    |           |    |  |   |
| PLC + DPN   | 82  |             |                  |                   |    |           |    |  |   |
| <b>Santos 2009</b><br><br><b>Sponsor:</b><br>Ferrer | <p><u>Metodyka:</u><br/>Badanie RCT, bez zaślepienia</p> <p><u>Okres obserwacji:</u><br/>7 dni</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Liczba pacjentów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>R + DPN</td> <td>94</td> </tr> <tr> <td>DPN</td> <td>94</td> </tr> </tbody> </table> <p>U dzieci z masą ciała poniżej 9 kg stosowano 10 mg racekadotrylu co 8 godzin, u dzieci z masą ciała od 9 kg do 13 kg 20 mg racekadotrylu co 8 godzin, a u dzieci o masie ciała powyżej 13 kg – 30 mg racekadotrylu co 8 godzin. Jednocześnie obie grupy otrzymywały DPN zgodnie z zaleceniami Amerykańskiej Akademii Pediatrycznej.</p> <p>Terapię racekadotrylem przerywano, gdy pacjent miał 2 stolce o normalnej konsystencji, w sytuacji braku wypróżnień przez 12 godzin lub po 7 dniach terapii.</p>  | Interwencja | Liczba pacjentów | R + DPN           | 94 | DPN       | 94 | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci w wieku 3 – 36 miesięcy</li> <li>ostre zapalenie żołądka i jelit, zdefiniowane jako 3 luźne stolce w ciągu ostatnich 24 godzin</li> <li>leczenie ambulatoryjne</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci wymagające hospitalizacji;</li> <li>objawy trwające dłużej niż 7 dni;</li> <li>alergia na jakikolwiek składnik leku;</li> <li>wcześniejsza terapia antybiotykami, salicylanami lub innymi lekami przeciwbiegunkowymi.</li> </ul>  | <p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>liczba stolców w ciągu pierwszych 48 godzin;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>konieczność dodatkowej wizyty lekarskiej;</li> <li>czas trwania biegunki;</li> <li>liczba stolców w ciągu pierwszych 24 godzin;</li> <li>bezpieczeństwo leczenia.</li> </ul>   |
| Interwencja   | Liczba pacjentów  |             |                  |                   |    |           |    |  |   |
| R + DPN   | 94  |             |                  |                   |    |           |    |  |   |
| DPN   | 94  |             |                  |                   |    |           |    |  |   |



## Komplementarne leczenie objawowe ostrej biegunki u dzieci

| <p><b>Salazar-Lindo 2000</b></p> <p><b>Sponsor:</b><br/>Bioprojekt<br/>Pharma</p> | <p><u>Metodyka:</u><br/>Badanie RCT, podwójnie zaślepienie</p> <p><u>Okres obserwacji:</u><br/>5 dni</p> <table border="1" data-bbox="338 363 898 440"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Liczba pacjentów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>R 1,5 mg/kg + DPN</td> <td>68</td> </tr> <tr> <td>PLC + DPN</td> <td>67</td> </tr> </tbody> </table> <p>Terapię kończono w sytuacji wystąpienia 2 stolców o normalnej konsystencji lub braku wypróżnień przez 12 godzin. Oprócz DPN pacjenci otrzymywali mleko lub lekkie jedzenie, stosownie do wieku, w celu dostarczenia dziennej dawki 100 – 120 kcal/kg (oprócz kalorii pochodzącej z glukozy DPN).</p>  | Interwencja | Liczba pacjentów | R 1,5 mg/kg + DPN | 68 | PLC + DPN | 67 | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ chłopcy w wieku od 3 do 35 miesięcy</li> <li>▪ wodnista biegunka trwająca 5 dni lub krócej, zdefiniowana jako 3 lub więcej luźnych stolców w ciągu 24 godzin przed przyjęciem do szpitala;</li> <li>▪ co najmniej 1 luźny stolec 4-6 godzin po przyjęciu do szpitala.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ krew w stolcu;</li> <li>▪ ciężkie odwodnienie;</li> <li>▪ jakakolwiek ciężka współwystępująca choroba.</li> </ul>  | <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ masa stolca w ciągu pierwszych 48 godzin;</li> <li>▪ sumaryczna masa stolca;</li> <li>▪ czas trwania biegunki;</li> <li>▪ suma przyjętego DPN ;</li> <li>▪ tolerancja leczenia</li> </ul>                                      |
|---|---|-------------|------------------|-------------------|----|-----------|----|---|---|
| Interwencja   | Liczba pacjentów  |             |                  |                   |    |           |    |   |   |
| R 1,5 mg/kg + DPN   | 68  |             |                  |                   |    |           |    |   |   |
| PLC + DPN   | 67  |             |                  |                   |    |           |    |   |   |
| <p><b>Cojocar 2002</b></p> <p><b>Sponsor:</b><br/>bd</p>                          | <p><u>Metodyka:</u><br/>RCT, bez zaślepienia</p> <p><u>Okres obserwacji:</u><br/>7 dni</p> <table border="1" data-bbox="338 730 898 807"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Liczba pacjentów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>R + DPN</td> <td>81</td> </tr> <tr> <td>PLC + DPN</td> <td>83</td> </tr> </tbody> </table> <p>U dzieci poniżej 9 kg stosowano 10 mg racekadotrylu 3 razy dziennie, a u dzieci od 9 kg do 13 kg 20 mg racekadotrylu 3 razy dziennie.</p> <p>Nawodnienie doustne podawane w domu stosowano u dzieci, u których utrata wagi była nie większa niż 5% masy ciała, natomiast u dzieci z utratą wagi 5-10% masy ciała nawodnienie doustne podawano ambulatoryjnie.</p> <p>Pacjenci byli nawadniani dożylnie w przypadku niepowodzenia terapią doustną (utrata wagi, wymioty, wzdęcia, odmowa przyjmowania pokarmu, więcej niż 1 stolec na 2 godziny). Jeśli utrata wagi była większa niż 10% masy ciała stosowano nawadnianie dożylnie od początku podając przez 30 minut 10-15 mL/kg roztworu wielocząsteczkowego, następnie nawadnianie dożylnie. Skład i szybkość przepływu zależała od wieku, spadku wagi, jonogramu krwi.</p> <p>Podawanie pokarmu wznowiono po 6 godzinach, zgodnie z rekomendacją ESPGAN.</p> | Interwencja | Liczba pacjentów | R + DPN           | 81 | PLC + DPN | 83 | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ostra biegunka (co najmniej 3 wodniste stolce w ciągu 12 godzin)</li> <li>▪ wiek od 3 miesięcy do 3 lat</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ostre biegunki pochodzenia szpitalnego (początek w ciągu 5 dni od hospitalizacji);</li> <li>▪ stosowanie antybiotyków w ciągu 8 poprzedzających dni;</li> <li>▪ chroniczna biegunka (trwająca powyżej 7 dni);</li> <li>▪ wcześniejsze podanie racekadotrylu lub innego leku przeciwbiegunkowego;</li> <li>▪ współwystępowanie zapalenia oskrzelików;</li> <li>▪ rodziny, w przypadku których dalsza obserwacja pacjentów była niemożliwa (brak telefonu).</li> </ul> | <p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ liczba koniecznych wizyt lekarskich</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ czas trwania biegunki;</li> <li>▪ waga w 7. dniu;</li> <li>▪ liczba stolców w ciągu 48 godzin.</li> </ul> |
| Interwencja   | Liczba pacjentów  |             |                  |                   |    |           |    |   |   |
| R + DPN   | 81  |             |                  |                   |    |           |    |   |   |
| PLC + DPN   | 83  |             |                  |                   |    |           |    |   |   |

## Komplementarne leczenie objawowe ostrej biegunki u dzieci

| <p><b>Calatayud 2009</b></p> <p><b>Sponsor:</b><br/>Ferrer</p> | <p><u>Metodyka:</u><br/>Badanie otwarte z grupą kontrolną</p> <p><u>Okres obserwacji:</u><br/>10 dni</p> <table border="1" data-bbox="349 363 898 440"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Liczba pacjentów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>R 1,5 mg/kg + DPN</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>DPN</td> <td>78</td> </tr> </tbody> </table> <p>U dzieci poniżej 9 kg stosowano 10 mg racekadotrylu 3 razy dziennie, a u dzieci powyżej 9 kg 30 mg racekadotrylu 3 razy dziennie (średnia dawka wyniosła 1,5 mg/kg). Wszyscy pacjenci otrzymali DPN zgodnie z kryteriami ESPGHAN. Leczenie prowadzono do momentu niewystąpienia biegunki w ciągu 12 godzin.</p>   | Interwencja | Liczba pacjentów | R 1,5 mg/kg + DPN            | 70 | DPN               | 78  | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek od 3 do 36 miesięcy</li> <li>▪ biegunka (3 lub więcej wodnistych stolców w ciągu poprzedzających 12 godzin);</li> <li>▪ czas trwania biegunki krótszy niż 7 dni.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wcześniejsza terapia antybiotykami lub lekami przeciwbiegunkowymi.</li> </ul> | <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ liczba stolców w ciągu pierwszych 24 godzin;</li> <li>▪ liczba stolców w ciągu pierwszych 48 godzin;</li> <li>▪ konsystencja stolców;</li> <li>▪ przyjęcia do szpitala;</li> <li>▪ dodatkowa wizyta lekarska;</li> <li>▪ czas trwania biegunki;</li> <li>▪ czas trwania leczenia;</li> <li>▪ waga pacjentów</li> <li>▪ tolerancja</li> </ul> |                                  |  |                   |    |           |    |   |  |
|--|---|-------------|------------------|------------------------------|----|-------------------|-----|---|---|----------------------------------|--|-------------------|----|-----------|----|---|--|
| Interwencja  | Liczba pacjentów  |             |                  |                              |    |                   |     |   |   |                                  |  |                   |    |           |    |   |  |
| R 1,5 mg/kg + DPN  | 70  |             |                  |                              |    |                   |     |   |   |                                  |  |                   |    |           |    |   |  |
| DPN  | 78  |             |                  |                              |    |                   |     |   |   |                                  |  |                   |    |           |    |   |  |
| <p><b>Gutierrez 2010</b></p> <p><b>Sponsor:</b><br/>bd</p>     | <p><u>Metodyka:</u><br/>Badanie RCT, podwójnie zaślepienie</p> <p><u>Okres obserwacji:</u><br/>5 dni</p> <table border="1" data-bbox="349 730 898 919"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Liczba pacjentów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Pacjenci leczeni w szpitalu:</td> </tr> <tr> <td>R 1,5 mg/kg + DPN</td> <td>135</td> </tr> <tr> <td>PLC + DPN</td> <td>135</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Pacjenci leczeni ambulatoryjnie:</td> </tr> <tr> <td>R 1,5 mg/kg + DPN</td> <td>92</td> </tr> <tr> <td>PLC + DPN</td> <td>92</td> </tr> </tbody> </table> <p>Interwencje stosowano co 8 godzin, maksymalnie przez 5 dni. Pacjenci bez objawów odwodnienia byli leczeni ambulatoryjnie. Rodzice pacjentów byli zobowiązani do prowadzenia dzienników, odnotowując wszystkie objawy i spostrzeżenia. Co 48 godzin przeprowadzano rozmowę telefoniczną. Pacjenci z objawami odwodnienia byli hospitalizowani. Leczenie uważano za zakończone w momencie oddania 2 stolców o normalnej konsystencji.</p> | Interwencja | Liczba pacjentów | Pacjenci leczeni w szpitalu: |    | R 1,5 mg/kg + DPN | 135 | PLC + DPN   | 135   | Pacjenci leczeni ambulatoryjnie: |  | R 1,5 mg/kg + DPN | 92 | PLC + DPN | 92 | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek od 1 do 24 miesięcy</li> <li>▪ biegunka (3 lub więcej wodnistych stolców w ciągu poprzedzającego dnia);</li> <li>▪ czas trwania biegunki krótszy niż 5 dni;</li> <li>▪ odwodnienie łagodne do umiarkowanego lub brak odwodnienia;</li> <li>▪ płeć męska w przypadku pacjentów leczonych szpitalnie</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsza terapia antybiotykami (48 godzin w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem badania) lub lekami przeciwbiegunkowymi.</li> <li>• jakiegokolwiek choroby przewlekłej</li> </ul> | <p><u>Populacja pacjentów hospitalizowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ masa stolca w ciągu pierwszych 48 godzin i w czasie trwania badania;</li> <li>▪ czas trwania biegunki;</li> <li>▪ liczba pacjentów, którzy wymagają terapii dożylną lub 2. schematu nawadniania;</li> <li>▪ odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.</li> </ul> <p><u>Populacja pacjentów leczonych ambulatoryjnie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ liczba stolców w ciągu pierwszych 48 godzin, 72 godzin i w czasie trwania badania;</li> <li>▪ czas trwania biegunki;</li> <li>▪ odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.</li> </ul> |
| Interwencja  | Liczba pacjentów  |             |                  |                              |    |                   |     |   |   |                                  |  |                   |    |           |    |   |  |
| Pacjenci leczeni w szpitalu:                                   |   |             |                  |                              |    |                   |     |   |   |                                  |  |                   |    |           |    |   |  |
| R 1,5 mg/kg + DPN  | 135   |             |                  |                              |    |                   |     |   |   |                                  |  |                   |    |           |    |   |  |
| PLC + DPN  | 135   |             |                  |                              |    |                   |     |   |   |                                  |  |                   |    |           |    |   |  |
| Pacjenci leczeni ambulatoryjnie:                               |   |             |                  |                              |    |                   |     |   |   |                                  |  |                   |    |           |    |   |  |
| R 1,5 mg/kg + DPN  | 92  |             |                  |                              |    |                   |     |   |   |                                  |  |                   |    |           |    |   |  |
| PLC + DPN  | 92  |             |                  |                              |    |                   |     |   |   |                                  |  |                   |    |           |    |   |  |

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Badania Cezard 2001, Santos 2009, Salazar-Lindo 2000, Cojocar 2002, Gutierrez 2010 były próbami klinicznymi z randomizacją. Wśród nich wszystkie, oprócz Santos 2009 oraz Cojocar 2002 zostały opisane jako próby podwójnie zaślepienie. Badanie Calatayud 2009 opisane zostało jako obserwacyjne, jednak z treści publikacji można wnioskować, że jest to badanie eksperymentalne z grupą kontrolną. Przy podziale pacjentów do poszczególnych grup nie stosowano randomizacji. Zaślepienie polegało na podaniu placebo, zgodnym z wyglądem i smakiem z stosowanym racekadotrylem. W publikacjach Cezard 2001, Santos 2009, Salazar-Lindo 2000 przedstawiono liczbę osób, którzy przerwali badanie, z jednoczesnym podaniem przyczyn. Tylko badania Gutierrez 2010 i Salazar-Lindo 2000 zawierają opis metody randomizacji. W żadnym badaniu nie określono hipotezy badawczej.

Jako ograniczenia przy ocenie skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie włączonych badań wnioskodawca zwraca uwagę na następujące:

- „włączenie do analizy badań nierandomizowanych (Alvarez Calatayud 2009 i Cojocar 2002)”;
- „brak zaślepienia w trzech włączonych do analizy badaniach”;
- „niekompletne opisy procesu randomizacji w trzech badaniach, a także osób, które nie ukończyły badania w dwóch publikacjach”;
- „brak formalnej hipotezy w badaniach”;
- „zróżnicowane warunki leczenia biegunki – analizowano pacjentów leczonych ambulatoryjnie oraz w warunkach szpitalnych”;
- „nieprecyzyjny opis stosowanej dawki racekadotrylu w części badań (1,5 mg/kg masy ciała lub liczba saszetek w zależności od przedziałów wagowych)”;
- „różne punkty końcowe analizowane w poszczególnych badaniach, co uniemożliwiało przeprowadzenie metaanalizy – konieczność wnioskowania na podstawie danych z pojedynczych badań”;
- „niejednoznaczne definiowanie punktów końcowych w badaniach Cojocar 2002 i Gutierrez-Castrellon 2010”;
- „ograniczoną jakość danych, która w niektórych przypadkach uniemożliwiła przeprowadzenie wiarygodnej analizy statystycznej wyników (podejrzanie, że autorzy publikacji Gutierrez-Castrellon 2010 raportowali SEM, zamiast SD dla wybranych punktów końcowych)”;
- „brak dostępu do opublikowanych wyników badania (Gutierrez- Castellon 2010)”
- „heterogeniczną etiologię biegunki”

W opinii analityków Agencji wymienione ograniczenia są słuszne. Dodatkowo wiek włączonej do poszczególnych badań populacji nie pokrywa się z wiekiem zdefiniowanym we wskazaniu (3 miesiące do 5 lat). Większość badań włączała pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 3 lat, badanie Cezard 2001 pacjentów wieku od 3 miesięcy do 4 lat, natomiast badanie Gutierrez 2010 w wieku od 1 miesiąca do 2 lat. Dodatkowo w badaniu Cezard 2001 część wyników była dostępna jedynie w formie wykresów słupkowych.

Oprócz tego publikacja Cojocar 2002 opisuje przeprowadzone badanie jako randomizowane, jednak na podstawie analizy jego treści, można stwierdzić, że badanie to nie spełnia warunków randomizacji. Zgodnie ze skalą Jadad, oceniającą jakość badań klinicznych, randomizacja naprzemienna, zgodna z datą urodzenia lub z kolejnością przyjęcia do szpitala jest nieprawidłowa. W publikacji Cojocar 2002 określono, że pacjenci byli randomizowani naprzemiennie („randomized alternatively”), co jest niepoprawną metodą losowego przydziału pacjentów do poszczególnych grup.

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W części dotyczącej skuteczności klinicznej wnioskodawca przeprowadzał metaanalizy wyników dla poszczególnych punktów końcowych. Podejście to wynikało ze zbliżonej charakterystyki populacji wszystkich badań oraz częściowo wspólnych punktów końcowych. W większości metaanaliz, z powodu dużej heterogeniczności badań używano modelu z efektem zmiennym (random effect).

Ograniczeniem w syntezie wyników jest przedstawienie w badaniu Cezard 2001 części rezultatów na wykresach słupkowych, w związku z czym ich odczytanie i analiza wiążą się z niepewnością. Dodatkowo w publikacji Santos 2009 czas trwania biegunki został podany jako liczba dni, natomiast w AK wnioskodawcy wynik został przeliczony na liczbę godzin, co także wiąże się z niepewnością przedstawionych rezultatów.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

#### Masa stolca

We włączonych do przeglądu badaniach Cezard 2001, Salazar-Lindo 2000 oraz Gutierrez 2010 oceniona została masa stolca po zastosowanej terapii R + DPN oraz DPN. Średnia masa stolców po 24 godzinach badania Cezard 2001 była niższa w grupie pacjentów stosujących R+DPN, niż w grupie DPN i wyniosła odpowiednio 10,64 g/h oraz 16,03 g/h. Średnia masa stolców oceniana po 48 godzinach także była niższa w grupie R + DPN (9,09 g/h vs 14,81 g/h).

W badaniu Salazar-Lindo 2000 masę stolców oceniano drugiego dnia terapii. Niższy wynik odnotowano w grupie R+DPN, niż w grupie DPN (92 g/kg vs 170 g/kg). Dla całkowitej masy stolców uzyskano wynik 157 g/kg w grupie R+ DPN oraz 331 g/kg w grupie stosującej DPN.

W badaniu Gutierrez 2010 masę stolca oceniono w populacji leczonej szpitalnie. Drugiego dnia wyniosła ona średnio 102 g/kg w grupie R + DPN oraz 189 g/kg w grupie DPN, natomiast całkowita masa stolców wyniosła odpowiednio 176 g/kg vs 398 g/kg.

**Tabela 11. Masa stolców – badania Cezard 2001, Salazar-Lindo 2000 oraz Gutierrez 2010**

| Badanie                               | R + DPN      |     | DPN          |     | MD (95% CI)                | IS  |
|---------------------------------------|--------------|-----|--------------|-----|----------------------------|-----|
|                                       | średnia (SD) | N   | średnia (SD) | N   |                            |     |
| <b>Masa stolców po 24 godz. (g/h)</b> |              |     |              |     |                            |     |
| Cezard 2001                           | 10,64 (bd)*  | 85  | 16,03 (bd)*  | 82  | -5,39 (-10,06; -0,72)      | TAK |
| <b>Masa stolców po 48 godz. (g/h)</b> |              |     |              |     |                            |     |
| Cezard 2001                           | 9,09 (bd)    | 85  | 14,81 (bd)   | 82  | -5,72 (-9,96; -1,48)       | TAK |
| <b>Masa stolców 2. dnia (g/kg)</b>    |              |     |              |     |                            |     |
| Salazar-Lindo 2000                    | 92 (12)**    | 68  | 170 (15)**   | 67  | -78,00 (-115,70; -40,30)   | TAK |
| Gutierrez 2010 (hos)                  | 102 (18)     | 135 | 189 (34)     | 135 | -87,00 (-93,49; -80,51)    | TAK |
| Metaanaliza (fixed effect)            |              |     |              |     | -86,74 (-93,14; -80,35)    | TAK |
| <b>Całkowita masa stolców (g/kg)</b>  |              |     |              |     |                            |     |
| Salazar-Lindo 2000                    | 157 (27)**   | 68  | 331 (39)**   | 67  | -174,00 (-266,97; -81,03)  | TAK |
| Gutierrez 2010 (hos)                  | 176 (24)     | 135 | 398 (27)     | 135 | -222,00 (-228,10; -215,91) | TAK |
| Metaanaliza (fixed effect)            |              |     |              |     | -221,79 (-227,88; -215,71) | TAK |

\* Wyniki na podstawie AK

\*\* SD obliczone na podstawie SEM, zgodnie z informacjami z AK

#### Liczba stolców

Jednym z ocenianych punktów końcowych w badaniach Cojocar 2002, Santos 2009, Calatayud 2009 oraz Gutierrez 2010 była uzyskana liczba stolców. Po 24 godzinach od rozpoczęcia badania Santos 2009 średnia liczba stolców była taka sama w grupie R+DPN jak w grupie DPN i wyniosła 4,6. Natomiast w badaniu Calatayud 2009 była niższa w grupie stosującej terapię R + DPN, niż w DPN (4,5 vs 6,4). Po 48 godzinach w obu badaniach odnotowano niższą liczbę stolców w populacji przyjmującej R + DPN, w badaniu Santos 2009 wyniosła 3,8 vs 4,1, natomiast w badaniu Calatayud 2009 3,3 vs 5,0.

W badaniu Cojocar 2002 liczba stolców oceniana drugiego dnia także była niższa w grupie R + DPN, niż DPN i wyniosła kolejno 6,8 i 9,5. W badaniu Gutierrez 2010 (populacja ambulatoryjna) oceniana liczba stolców wyniosła 9,8 w grupie R + DPN oraz 14,6 w grupie DPN.

**Tabela 12. Liczba stolców – badania Santos 2009, Calatayud 2009, Cojocar 2002 oraz Gutierrez 2010**

| Badanie                               | R + DPN      |    | DPN          |    | MD (95% CI)        | IS  |
|---------------------------------------|--------------|----|--------------|----|--------------------|-----|
|                                       | średnia (SD) | N  | średnia (SD) | N  |                    |     |
| <b>Liczba stolców po 24 godzinach</b> |              |    |              |    |                    |     |
| Santos 2009                           | 4,6 (2,7)    | 88 | 4,6 (2,5)    | 91 | 0,00 (-0,76; 0,76) | NIE |
| Calatayud 2009                        | 4,5 (bd)     | 70 | 6,4 (bd)     | 78 | -1,9               | -   |

| Liczba stolców po 48 godzinach |           |    |            |    |                      |     |
|--------------------------------|-----------|----|------------|----|----------------------|-----|
| Santos 2009                    | 3,8 (2,4) | 88 | 4,1 (2,7)  | 91 | -0,30 (-1,05; 0,45)  | NIE |
| Calatayud 2009                 | 3,3 (bd)  | 70 | 5,0 (bd)   | 78 | - 1,7                | -   |
| Liczba stolców 2. dnia         |           |    |            |    |                      |     |
| Cojocarú 2002                  | 6,8 (3,8) | 75 | 9,5 (4,5)  | 73 | -2,70 (-4,04; -1,36) | TAK |
| Gutierrez 2010 (amb)           | 9,8 (2,8) | 92 | 14,6 (3,1) | 92 | -4,80 (-5,65; -3,95) | TAK |
| Metaanaliza (random effect)    |           |    |            |    | -3,82 (-5,87; -1,76) | TAK |

### Czas trwania biegunki

Czas trwania biegunki odnotowano w badaniach Calatayud 2009, Cojocarú 2002, Santos 2009 oraz Gutierrez 2010. W badaniu Calatayud 2009 wyniósł średnio 141,6 godz. w grupie R + DPN oraz 182,4 godz. w grupie DPN. Natomiast w Cojocarú 2002 wyniósł kolejno 97,2 godz. vs 137,7 godz.. W obu badaniach różnice były istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej terapii.

W badaniu Santos 2009 czas trwania biegunki w grupie R + DPN wyniósł 4 dni, natomiast w grupie monoterapii DPN 4,7 dnia. Różnica między wynikami nie osiągnęła istotności statystycznej.

W badaniu Gutierrez 2010 czas trwania biegunki w grupie przyjmującej R + DPN był niższy, niż w grupie DPN i wyniósł dla populacji ambulatoryjnej odpowiednio 75,5 vs 142,4 dnia, natomiast w populacji hospitalizowanej 33 vs 97 dni. Różnice w wynikach były istotne statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 13. Czas trwania biegunki – badania Calatayud 2009, Cojocarú 2002, Santos 2009 oraz Gutierrez 2010**

| Badanie                     | R + DPN      |     | DPN           |     | MD (95% CI)             | IS  |
|-----------------------------|--------------|-----|---------------|-----|-------------------------|-----|
|                             | średnia (SD) | N   | średnia (SD)  | N   |                         |     |
| Czas trwania biegunki (h)   |              |     |               |     |                         |     |
| Calatayud 2009              | 141,6 (62,4) | 70  | 182,4 (74,4)  | 78  | -40,80 (-62,85; -18,75) | TAK |
| Cojocarú 2002               | 97,2 (35,6)  | 75  | 137,7 (42,4)  | 73  | -40,50 (-53,13; -27,87) | TAK |
| Gutierrez 2010 (amb)        | 75,5 (11,6)  | 92  | 142,4 (15,45) | 92  | -67,00 (-70,95; -63,05) | TAK |
| Gutierrez 2010 (hos)        | 33 (8)       | 135 | 97 (11)       | 135 | -64,00 (-66,29; -61,71) | TAK |
| Santos 2009                 | 96,0 (50,4)* | 88  | 112,8 (52,8)* | 91  | -16,80 (-31,92; -1,68)  | TAK |
| Metaanaliza (random effect) |              |     |               |     | -49,15 (-60,01; -38,28) | TAK |

\*Wyniki w publikacji podano jako liczba dni, w tabeli przedstawiono obliczenia wnioskodawcy

### Odsetek wyleczeń

Odsetek wyleczeń w ciągu 5 dni odnotowany w badaniu Salzar 2000 i wyniósł on 83,8% w grupie R + DPN oraz 61,1% w grupie DPN. Różnice osiągnęły istotność statystyczną. W badaniu Santos 2009 odsetek wyleczeń w ciągu 7 dni odnotowano u 70% z grupy R + DPN oraz u 56,6% z grupy DPN, różnice te nie były istotne statystycznie. Natomiast w badaniu Calatayud 2009 oszacowany odsetek pacjentów z biegunką po 48 godzinach od rozpoczęcia badania był istotnie statystycznie niższy w grupie R + DPN, niż w DPN i wyniósł kolejno 40% vs 78,2%. Szczegółowe wyniki podano w poniższej tabeli.

**Tabela 14. Odsetek wyleczeń pacjentów – badania Salzar-Lindo 2000, Santos 2009 oraz Catayud 2009**

| Badanie                             | R + DPN<br>n/N (%) | DPN<br>n/N (%) | RR (95% CI)       | IS  |
|-------------------------------------|--------------------|----------------|-------------------|-----|
| Odsetek wyleczeń w ciągu 5 dni      |                    |                |                   |     |
| Salzar-Lindo 2000                   | 57/68 (83,8)       | 44/72 (61,1)   | 1,37 (1,11; 1,70) | TAK |
| Odsetek wyleczeń w ciągu 7 dni      |                    |                |                   |     |
| Santos 2009                         | 35/ 50 (70,0)      | 30/53 (56,6)   | 1,24 (0,92; 1,67) | NIE |
| Odsetek pacjentów z biegunką po 48h |                    |                |                   |     |

|                |              |              |                   |     |
|----------------|--------------|--------------|-------------------|-----|
| Calatayud 2009 | 28/70 (40,0) | 61/78 (78,2) | 0,51 (0,38; 0,70) | TAK |
|----------------|--------------|--------------|-------------------|-----|

**Częstość hospitalizacji**

W badaniu Calatayud 2009 oszacowano odsetek pacjentów, u których wystąpiła konieczność hospitalizacji. Odsetek pacjentów, u których konieczna była hospitalizacja był niższy w grupie R +DPN, niż w grupie DPN i wyniósł kolejno 8,6% vs 26,9% dla pierwszych 24h oraz 6,1% vs 35,9% w drugiej dobie. Różnica w częstości hospitalizacji po 7-10 dni od rozpoczęcia badania nie była istotna statystycznie. Wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 15. Odsetek pacjentów objętych hospitalizacją – badanie Calatayud 2009**

| Badanie  | R + DPN<br>n/N (%) | DPN<br>n/N (%) | RR (95% CI)       | IS  |
|--|--------------------|----------------|-------------------|-----|
| <b>Częstość hospitalizacji w pierwszej dobie</b>               |                    |                |                   |     |
| Calatayud 2009   | 6/70 (8,6)         | 21/78 (26,9)   | 0,32 (0,14; 0,74) | TAK |
| <b>Częstość hospitalizacji w drugiej dobie</b>                 |                    |                |                   |     |
| Calatayud 2009   | 4/70 (6,1)         | 28/78 (35,9)   | 0,16 (0,06; 0,43) | TAK |
| <b>Częstość hospitalizacji 7-10 dni po rozpoczęciu badania</b> |                    |                |                   |     |
| Calatayud 2009   | 3/70 (4,5)         | 2/78 (2,6)     | 1,67 (0,29; 9,71) | NIE |
| <b>Częstość hospitalizacji łącznie</b>                         |                    |                |                   |     |
| Calatayud 2009   | 13/70 (18,6)       | 51/78 (65,4)   | 0,28 (0,17; 0,48) | TAK |

**Konieczność nawadniania dożylnego**

Odsetek pacjentów wymagających podania nawadniania dożylnego odnotowano w badaniu Cojocar 2002 oraz Gutierrez 2010. W obu badaniach odsetek pacjentów, u których konieczne było nawadnianie dożylne był niższy w grupie R + DPN, niż w grupie DPN i wyniósł kolejno 11,4% vs 32,4% dla badania Cojocar 2002 oraz 6% vs 17% dla badania Gutierrez 2010. W obu przypadkach różnice między grupami były istotne statystycznie.

**Tabela 16. Konieczność nawadniania dożylnego**

| Badanie               | R + DPN<br>n/N (%) | DPN<br>n/N (%) | RR (95% CI)       | IS  |
|-----------------------|--------------------|----------------|-------------------|-----|
| Cojocar 2002          | 4/35 (11,4)        | 12/37 (32,4)   | 0,35 (0,13; 0,99) | TAK |
| Gutierrez 2010 (hos)* | bd (6)             | bd (17)        | 0,44 (0,20; 0,99) | TAK |

\* w tabeli przedstawiono dane z publikacji, dane według AK wnioskodawcy to odpowiednio: 8/135 (5,9) i 18/135 (13,3)

**3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa****Zdarzenia niepożądane ogółem**

We włączonych do przeglądu badaniach Santos 2009, Cezard 2001 oraz Salazar-Lindo 2000 liczba zdarzeń niepożądanych była podobna w grupie R + DPN oraz w grupie DPN. Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych wystąpiła w stopniu łagodnym do umiarkowanego. Wśród nich najczęściej występowały dolegliwości żołądkowo – jelitowe (wymioty, krwimocz, krew w stolcu, ból brzucha), dolegliwości ze strony układu oddechowego (zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie oskrzeli, kaszel, zapalenie płuc), a także wysypka.

W badaniu Santos 2009 odnotowano 3 poważne zdarzenia niepożądane. 1 pacjent z grupy R + DPN miał wzrost aktywności aminotransferazy ALT i AST, które wymagało jednotygodniowej hospitalizacji. Natomiast w grupie DPN hospitalizacji wymagało 2 pacjentów (z powodu wymiotów oraz łagodnego odwodnienia).

**Tabela 17. Bezpieczeństwo leczenia – zdarzenia niepożądane ogółem**

| Badanie        | R + DPN<br>n/N (%) | DPN<br>n/N (%) |
|----------------|--------------------|----------------|
| Calatayud 2009 | 5 /70 (7,1)        | 0 /78 (0,0)    |



|                    |               |               |
|--------------------|---------------|---------------|
| Santos 2009        | 18 /94 (19,1) | 19/94 (20,2)  |
| Cezard 2001        | 10 /86 (11,6) | 11 /82 (13,4) |
| Salazar-Lindo 2000 | 7 /68 (10,3)  | 5 /67 (7,5)   |

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 4 pacjentów przyjmujących R + DPN w badaniu Salazar-Lindo 2000. Dwoje badanych miało łagodną hipokaliemię (jeden z nich miał także skurcz oskrzeli), jeden miał niedrożność jelit, natomiast kolejny łagodną gorączkę.

W badaniu Cezard 2001 w grupie R + DPN wystąpił jeden przypadek wymiotów o umiarkowanym natężeniu oraz jeden przypadek w grupie PLC + DPN wysypki o umiarkowanym natężeniu.

**Tabela 18. Bezpieczeństwo leczenia – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem**

| Badanie            | R + DPN<br>n/N (%) | DPN<br>n/N (%) |
|--------------------|--------------------|----------------|
| Cezard 2001        | 1/86 (1,2)         | 1/82 (1,2)     |
| Salazar-Lindo 2000 | 4/68 (5,9)         | 0/67 (0,0)     |

Wymioty ogółem

Częstość występowania wymiotów ogółem była zbliżona w grupie R + DPN oraz w grupie DPN. W badaniu Cezard 2001 wystąpiła kolejno u 8,1% oraz 3,7% pacjentów. Natomiast w badaniu Salazar-Lindo 2000 kolejno u 51,5% oraz 52,2%. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 19. Bezpieczeństwo leczenia - wymioty**

| Badanie            | R + DPN<br>n/N (%) | DPN<br>n/N (%) |
|--------------------|--------------------|----------------|
| Cezard 2001        | 7/86 (8,1)         | 3/82 (3,7)     |
| Salazar-Lindo 2000 | 35/68 (51,5)       | 35/67 (52,2)   |

Ból brzucha

W badaniu Calatayud 2009 ból brzucha wystąpił u 1 pacjenta z grupy R +DPN. Natomiast w badaniu Gutierrez 2010 ból brzucha odnotowano u 2 osób z grupy R + DPN oraz 2 z grupy DPN. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 20. Bezpieczeństwo leczenia – ból brzucha**

| Badanie              | R + DPN<br>n/N (%) | DPN<br>n/N (%) |
|----------------------|--------------------|----------------|
| Calatayud 2009       | 1/70 (1,4)         | 0/78 (0,0)     |
| Gutierrez 2010 (amb) | 2/92 (2,2)         | 2/92 (2,2)     |

Inne zdarzenia niepożądane

W badaniu Calatayud 2009, w grupie przyjmującej R + DPN odnotowano także wystąpienie zdarzeń niepożądanych takich jak senność, nerwowość, pokrzywka i krwimocz.

**Tabela 21. Bezpieczeństwo leczenia - inne zdarzenia niepożądane**

| Badanie        | ZN        | R + DPN<br>n/N (%) | DPN<br>n/N (%) |
|----------------|-----------|--------------------|----------------|
| Calatayud 2009 | senność   | 1/70 (1,4)         | 0/78 (0,0)     |
|                | nerwowość | 1/70 (1,4)         | 0/78 (0,0)     |
|                | pokrzywka | 1/70 (1,4)         | 0/78 (0,0)     |
|                | krwimocz  | 1/70 (1,4)         | 0/78 (0,0)     |

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawca odnalazł jedną analizę ekonomiczną (Rautenberg 2012) opisującą koszty i korzyści zdrowotne w 6-dniowym horyzoncie czasowym (5 dniowy czas stosowania terapii preparatem Hidrasec).

Tabela 22. Opublikowane analizy ekonomiczne

| Publikacja   | Kraj/metodyka  | Populacja  | Porównania     | Wyniki/Wnioski  |
|--|--|--|----------------|---|
| <b>Rautenberg 2012</b><br><u>Finansowanie:</u><br>Abbott | Wielka Brytania<br>Perspektywa NHS<br>Horyzont 6-dniowy<br>Analiza efektywności kosztów.<br>Drzewo decyzyjne | Dzieci w wieku <5 lat, u których rozpoznano ostrą biegunkę | R + DPN vs DPN | <u>Wyniki (ICER/QALY):</u><br>- 473 750 GBP<br><u>Wnioski:</u><br>R + DPN jest terapią dominującą |

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### Cel analizy

Celem pracy jest oszacowanie efektywności kosztów zastosowania preparatu Hidrasec w komplementarnym leczeniu objawowym ostrej biegunki u niemowląt w wieku powyżej 3 miesięcy i dzieci do 5 lat.

#### Technika analityczna

Analiza kosztów – użyteczności

#### Porównywane interwencje

R + DPN vs DPN

#### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

#### Horyzont czasowy

6 dni

#### Dyskontowanie

Nie dotyczy

#### Koszty

W analizie uwzględniono koszty leków (DPN i Hidrasec) oraz koszty hospitalizacji.

#### Efekty zdrowotne

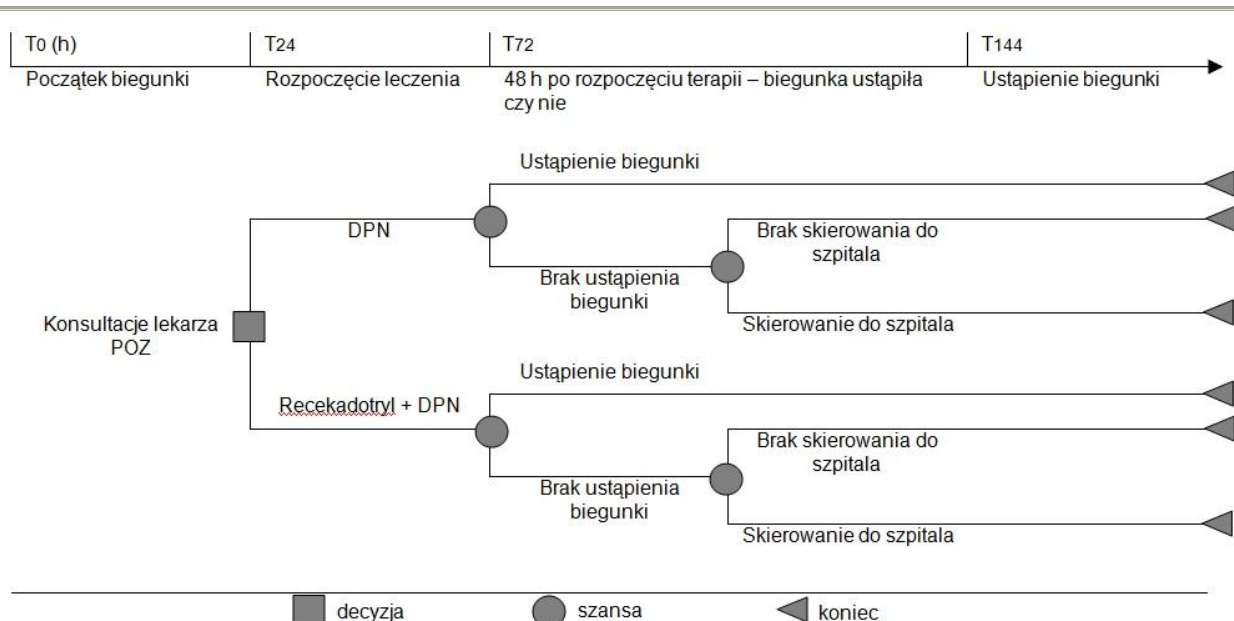
W modelu uwzględniono dwa efekty zdrowotne: ustąpienie biegunki oraz brak skierowania do szpitala. Dla wymienionych efektów zdrowotnych występują trzy możliwe stany zdrowia: ustąpienie biegunki, brak skierowania do szpitala i skierowanie do szpitala. Następnie wymienionym stanom zdrowotnym przypisano wartości użyteczności.

#### Model

Model decyzyjny oparty na modelu ekonomicznym opublikowanym w piśmiennictwie – Rautenberg 2012. Schemat modelu został przedstawiony na rysunku poniżej.



## Komplementarne leczenie objawowe ostrej biegunki u dzieci



Zgodnie z drzewem decyzyjnym, niemowlęta i dzieci po 24 godzinach od wystąpienia ostrej biegunki są badane przez lekarza POZ i przepisuje się im Hidrasec podawany łącznie z DPN lub same DPN. 48 godzin po rozpoczęciu terapii dzieci, u których biegunka nie ustąpiła, są ponownie konsultowane u lekarza POZ, po czym mogą kontynuować uprzednio rozpoczętą terapię lub – jeśli objawy uległy pogorszeniu – mogą zostać skierowane do szpitala.

## Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Tabela 23. Prawdopodobieństwo wyleczenia oraz hospitalizacji w trakcie 48 godzin

| DPN  | R + DPN         |                   |                    |
|--|-----------------|-------------------|--------------------|
|  | Wartość średnia | Wartość minimalna | Wartość maksymalna |
| <b>Prawdopodobieństwo wyleczenia w trakcie 48 godzin</b>     |                 |                   |                    |
| 24,3%  | 50,9%           | 47,0%             | 59,0%              |
| <b>Prawdopodobieństwo hospitalizacji w trakcie 48 godzin</b> |                 |                   |                    |
| 35,9%  | 5,7%            | 2,2%              | 15,6%              |

Tabela 24. Zestawienie wartości użyteczności zastosowanych w analizie.

| Wartość użyteczności – dzieci < 18 miesięcy           | Wartość użyteczności – dzieci od 18 miesięcy do 5 lat | Średnia wartość użyteczności | Dolna wartość użyteczności | Górna wartość użyteczności |
|---|---|------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <b>Leczeni w ramach podstawowej opieki zdrowotnej</b> |   |                              |                            |                            |
| 0,781   | 0,688   | <b>0,7345</b>                | 0,56390                    | 0,90510                    |
| <b>Hospitalizowani</b>                                |   |                              |                            |                            |
| 0,595   | 0,634   | <b>0,6145</b>                | 0,50705                    | 0,72195                    |

Wnioskodawca w modelu użył wartości użyteczności zaczerpniętych z badania Martin 2008. Na podstawie wartości użyteczności dla dzieci poniżej 18 miesięcy oraz dzieci od 18 miesięcy do 5 lat leczonych ambulatoryjnie obliczono średnią wartość użyteczności, która została użyta w modelu.

Tabela 25. Koszt hospitalizacji [zł]

|   |          |
|---|----------|
| [ ]   | [ ]      |
| JGP P22 – infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit u dzieci | 2 103,38 |

Tabela 26. Koszty leków [zł]

|           |        |      |      |      |
|-----------|--------|------|------|------|
|           |        |      |      |      |
|           |        |      |      |      |
|           |        |      |      |      |
| Gastrolit | 200 ml | 6,16 | 6,65 | 9,59 |

### Kluczowe założenia modelu

Poniżej przedstawiono założenia na których opierał się przedłożony przez wnioskodawcę model:

- „Adaptowano model ekonomiczny opublikowany w piśmiennictwie - Rautenberg 2012”.
- „Model zakłada 6-dniowy horyzont analizy. Zgodnie z drzewem decyzyjnym, niemowlęta i dzieci po 24 godzinach od wystąpienia ostrej biegunki są badane przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej i przepisuje się im preparat Hidrasec podawany łącznie z doustnym nawadnianiem lub same doustne płyny nawadniające”.
- „Czterdzieści osiem godzin po rozpoczęciu terapii dzieci, u których biegunka nie ustąpiła, są ponownie konsultowane u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, po czym mogą kontynuować uprzednio rozpoczętą terapię lub – jeśli objawy uległy pogorszeniu – mogą zostać skierowane do szpitala”.
- „Model zakłada, że dzieci z klinicznymi objawami odwodnienia konsultowane u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej są niezwłocznie kierowane do szpitala i w związku z tym nie są uwzględnione w modelowanej populacji”.
- „Zakładany efekt terapeutyczny w modelu jest niezależny od czasu trwania biegunki przed pierwszą konsultacją u lekarza, a także od etiologii biegunki”.
- „Badanie próbek kału nie jest rutynową praktyką, w związku z czym nie zostało uwzględnione w modelu”.
- „Założono, że w momencie, gdy objawy ostrej biegunki ustępują, leczenie jest przerywane i nie generuje dalej dziennych kosztów. Jeśli biegunka nie ustąpiła do momentu pierwszej ani drugiej wizyty u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej oraz jeśli dziecko nie jest kierowane do szpitala, biegunka będzie ulegać samoograniczeniu i ustąpi samoistnie po sześciu dniach. W związku z tym maksymalny czas terapii może wynosić 5 dni. Dla każdego ze schematów leczenia model uwzględnia koszt pełnej saszetki leku tj. nie obejmuje kosztów niewykorzystanego leku. Model nie uwzględnia również braku zastosowania się do zaleceń lekarza (ang. compliance)”.

### Ograniczenia według wnioskodawcy

Nie wskazano.

## 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej.

| Parametr  | Wynik oceny (TAK/NIE/nd) | Komentarz oceniającego  |
|---|--------------------------|---|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?                              | TAK                      | Brak  |
| Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?     | TAK                      | Brak  |
| Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów? | NIE                      | Analiza wnioskodawcy nie zawiera szczegółowej charakterystyki modelowanej populacji pacjentów, w szczególności nie podano informacji na temat rozkładu masy ciała we wnioskowanej populacji. Mając na uwadze fakt, że dawka leku uzależniona jest od masy ciała pacjenta, jest to istotna informacja. |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?  | TAK                      | Brak  |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?  | TAK                      | Brak  |

|  |     |   |
|--|-----|---|
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?  | TAK | Brak  |
| Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?  | TAK | Brak  |
| Czy określono perspektywę analizy?   | TAK | Brak  |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?  | TAK | Brak  |
| Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej? | TAK | Należy zauważyć, iż końcowym efektem w modelach (CUA) są lata życia skorygowane o jakość. Ten efekt zdrowotny nie był oceniany w badaniach, jednakże efekty prowadzące do wyliczenia QALY są zgodne z wynkami przedstawionymi w analizie klinicznej.                                      |
| Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?   | TAK | Wnioskodawca przyjął 6 dniowy horyzont czasowy uzasadniając to, że ostra biegunka samoczynnie ustępuje po tym okresie.<br>Publikacja Czerwionka-Szaflarska 2009 potwierdza zasadność takiego wyboru, ponieważ wskazuje, że objawy biegunki zwykle ustępują samoistnie w ciągu 5 do 7 dni. |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?  | TAK | Brak  |
| Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?  | TAK | Brak  |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?   | TAK | Brak  |
| Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?  | TAK | Brak  |

#### Ocena modelu wnioskodawcy wg analityków Agencji

1. Analiza wnioskodawcy nie zawiera szczegółowej charakterystyki dotyczącej rozkładu masy ciała w populacji. Mając na uwadze fakt, że dawka leku uzależniona jest od masy ciała pacjenta, brakująca informacja jest istotna. Wnioskodawca założył trzy warianty dawkowania:

- 30 mg (3 x 10 mg na dobę) dla populacji niemowląt ważących < 9 kg,
- 60 mg (6 x 10 mg na dobę) dla populacji niemowląt ważących 9-13 kg,
- 90 mg (3 x 30 mg na dobę) dla populacji dzieci ważących 13-27 kg.

Jednocześnie zgodnie z ChPL dla produktu Hidrasec 30 mg, dzieci ważące powyżej 27 kg powinny zastosować się do następującego schematu dawkowania: 180 (6 x 30 mg). Wnioskodawca nie uwzględnił tego schematu dawkowania w analizie.

2. Wartość użyteczności zostały zaczerpnięte z publikacji Martin 2008. Użyteczność została określona osobno dla dzieci w wieku do 18 miesięcy i w wieku od 18 miesięcy do 5 lat. Wartości te są wyznaczone dla szerszej populacji niż wnioskowana, ponieważ dotyczą również dzieci w wieku od 0 do 2 miesięcy. Jednocześnie należy podkreślić, że ze względu na brak dostępności odpowiedniejszych danych, podejście wnioskodawcy wydaje się być uzasadnione.

#### 4.4. Wyniki analizy ekonomicznej

Wyniki analiz przedstawiono tylko z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) w celu ich łatwiejszej interpretacji. Wyniki z perspektywy NFZ znajdują się w analizach wnioskodawcy.

4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

Komentarz analityków Agencji:

[Redacted]

4.4.2. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

[Redacted]

Wielokierunkowa analiza 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] |

Komentarz analityków Agencji:

[Redacted]

[REDACTED]. Ze względu na brak możliwości ustalenia kryteriów doboru parametrów wejściowych do modelu wnioskodawcy dla analizy probabilistycznej, analitycy Agencji podjęli decyzję o nieprzedstawianiu jej wyników.

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na system ochrony zdrowia (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz wpływu na budżet płatnika – pacjenta, związanego z refundacją preparatu racekadotryl (Hidrasec) w leczeniu komplementarnym ostrej biegunki u niemowląt w wieku powyżej 3 miesięcy i dzieci do 5 lat, z równoczesnym przyjmowaniem doustnych płynów nawadniających.

#### Populacja

Niemowlęta w wieku powyżej 3 miesięcy i dzieci do 5 lat z rozpoznaną ostrą biegunką.

Liczebność populacji, w której dana technologia może być zastosowana szacowano na podstawie danych z Państwowego Zakładu Higieny, danych dotyczących liczby hospitalizacji w grupach JGP P22 (infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit) oraz F47 (choroby infekcyjne jelit) oraz publikacji Huilan 1991.

#### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Pacjenta

#### Horyzont czasowy

2-letni (od stycznia 2014 do grudnia 2015 r.)

#### Koszty

W analizie uwzględniono jedynie koszty leków.

#### Kluczowe założenia

W analizie rozważono scenariusze:

- scenariusz prawdopodobny
- scenariusz maksymalny
- scenariusz minimalny

W AWB przedstawiono 3 scenariusze zależne od wielkości szacowanej populacji. W scenariuszu minimalnym populację szacowano na podstawie danych PZH dotyczących liczby biegunek wirusowych oraz biegunek i zapaleń żołądkowo-jelitowych o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu. W scenariuszu maksymalnym założono wielkość populacji na podstawie zużycia refundowanego preparatu nawadniającego Gastrolit w oparciu o dane NFZ z 2011 roku. W scenariuszu prawdopodobnym przyjęto, że docelowa wielkość populacji będzie średnią z populacji oszacowanych w scenariuszu maksymalnym i minimalnym.

W AWB nie szacowano kosztów doustnej terapii nawadniającej, ponieważ wg wnioskodawcy „podanie preparatu Hidrasec nie zmienia dawkowania, a co za tym idzie kosztów terapii nawadniającej. Ponieważ preparat Hidrasec aktualnie nie jest refundowany z budżetu państwa i jego koszty są zerowe, nie szacowano scenariusza obecnego.”

Zużycie leków szacowano w oparciu o dwa różne schematy dawkowania leku


- schemat dawkowania oparty na zindywidualizowanej dawce dostosowanej do masy ciała - 1,5 mg/kg masy ciała na każdą dawkę, 3 razy dziennie;
- schemat dawkowania oparty na podawaniu pełnych saszetek w poszczególnych przedziałach wagowych:
  - u dzieci < 13 kg – Hidrasec 10 mg (niemowlęta poniżej 9 kg: jedna saszетка zawierająca 10 mg 3 razy dziennie; niemowlęta 9-13 kg: dwie saszетки zawierające 10 mg 3 razy dziennie);
  - u dzieci ≥ 13 kg – Hidrasec 30 mg (dzieci o masie od 13 do 27 kg: jedna saszетка zawierająca 30 mg 3 razy dziennie).

#### Ograniczenia według wnioskodawcy

Nie wskazano.

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. 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                      | brak   |
| Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?   | TAK                      | Horyzont 2-letni.  |
| Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym? | nd                       | Założenia przedstawione przez wnioskodawcę są zgodne ze stanem faktycznym. Należy jednak podkreślić, że wnioskodawca przedstawił jedynie roczne wydatki na hospitalizację pacjentów oraz kosztów refundacji doustnych płynów nawadniających, nie uwzględniając ich jako dane wejściowe do modelu analizy wpływu na budżet. |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?  | TAK                      | brak   |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?   | nd                       | Produkt leczniczy we wnioskowanym wskazaniu nie był refundowany.   |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?  | TAK                      | brak   |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?  | TAK                      | brak   |
| Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?   | TAK / NIE                | Analiza wnioskodawcy nie zawiera rocznych wydatków na hospitalizację pacjentów oraz kosztów refundacji doustnych płynów nawadniających.<br>  |
| Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?  | TAK                      | Brak   |
| Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?  | TAK                      | brak   |

**Uwagi analityków Agencji**

Wnioskodawca oszacował liczebność populacji bazując między innymi na wynikach badania Huilan 1991. Zaczerpnięte dane dotyczą odsetka dzieci z biegunką w poszczególnych latach życia.

Ograniczeniem tego podejścia jest fakt, że badanie to zostało przeprowadzone w krajach rozwijających się, gdzie struktura zachorowań może znacznie różnić się od tej istniejącej w Polsce. Ponadto badanie to zostało przeprowadzone 23 lata temu, co oznacza że nie ma pewności czy wyniki w znacznym stopniu nie różnią się od sytuacji obecnej.

Kolejnym ograniczeniem badania jest fakt, że zaczerpnięte wyniki dotyczą także populacji niemowląt 0-2 miesięcy, czyli populacji szerszej niż wnioskowana.

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 31. Oszacowania populacji

| Populacja   | Liczba osób                               |
|---|---|
| Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek   | 201 022                                   |
| <b>Populacja docelowa</b> wskazana we wniosku   | 156 223                                   |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana   | 37 227 <sup>1</sup> / 26 818 <sup>2</sup> |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku            | bd  |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (min; max) | 105 781 (55 339; 156 223)                 |

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz najbardziej prawdopodobny [mln zł]



#### Komentarz analityków Agencji:

<sup>1</sup> Przy założeniu, że 1 opakowanie odpowiada 1 osobie leczonej.

<sup>2</sup> Przy założeniu, że zużycie leku odpowiada schematowi dawkowania przedstawionemu w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy.



## 6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text]

### Kluczowe założenia analizy:

[Redacted text]

Tabela 33. Kluczowe założenia

| Parametr                      | Wartość                   |
|-------------------------------|---------------------------|
| [Redacted]                    | [Redacted]                |
| Wielkość populacji (min; max) | 105 781 (55 339; 156 223) |

### Wyniki analizy racjonalizacyjnej:

[Redacted text]

Tabela 34. [Redacted]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

## 7. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii

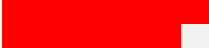

Odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące refundacji racekadotrylu, jednak wszystkie obejmowały inną niż wnioskowana populację.

**Tabela 35. Rekomendacje refundacyjne dla leku HIDRASEC (racecadotrilum)**

| Organizacja, rok  | Populacja  | Rekomendacja | Treść i uzasadnienie  |
|-------------------|--|--------------|---|
| <b>SMC 2012</b>   | Pacjenci z biegunką w wieku od 3 miesięcy do 11 lat. | Negatywna    | SMC nie rekomenduje refundowania racekadotrylu u niemowląt i dzieci w leczeniu biegunki. Uzasadniono to brakiem wystarczających dowodów na skuteczność leczenia w populacji dzieci od 3 miesięcy do 11 lat (podkreślono, że dostępne badania kliniczne wskazują na skuteczność w populacji dzieci do 3-4 lat, a nie do 11 lat). |
| <b>AWMSG 2013</b> | Pacjenci z biegunką w wieku od 3 miesięcy do 11 lat. | Negatywna    | AWMSG nie rekomenduje refundowania racekadotrylu w leczeniu biegunki z powodu braku przekonania czy dane dotyczące efektywności klinicznej i kosztowej uzasadniają zastosowanie leku w walijskim NHS (rekomendacja odnosiła się do populacji w wieku od 3 miesięcy do 11 lat).  |
| <b>GMMMG 2012</b> | Niemowlęta, dzieci i dorośli z ostrą biegunką        | Negatywna    | GMMMG nie rekomenduje refundowania racekadotrylu z powodu braku danych dotyczących przewagi nad innymi terapiami. Dla racekadotrylu przyjęto niski priorytet wśród leków ubiegających się o refundację.   |

## 8. Opinie ekspertów

Tabela 36. Opinie polskich ekspertów

| Ekspert   | Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych   | Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych  | Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu  |
|---|---|--|---|
|    | <p>„(...) Zgodnie z aktualnymi (2008) wytycznymi europejskimi opracowanymi przez ESPGHAN oraz ESPID można rozważyć stosowanie racekadotrylu jako <b>uzupełnienie nawadniania</b> doustnego. Zalecenie ESPGHAN/ ESPID zostało sformułowane na podstawie wyników trzech badań z randomizacją, którymi objęto łącznie 473 dzieci w wieku 3 do 48 miesięcy (...). Wyniki badań podsumowane w metaanalizie wykazały, że racekadotryl skutecznie zmniejszał objętość stolca i częstość wypróżnień oraz skracał czas trwania biegunki (szczególnie u dzieci z biegunką rotawirusową).</p> <p>W 2011 roku nowych dowodów naukowych dostarczyła metaanaliza danych poszczególnych pacjentów (...) opracowana przez Leherta i wsp.(...) Metaanalizą objęto 9 badań z randomizacją, opublikowanych w latach 2002-2009, w których udział wzięło 1348 dzieci w wieku od 1. do 71 mż. W grupie otrzymującej racekadotryl, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo stwierdzono 2 razy prawdopodobieństwo powodzenia leczenia w każdym przedziale czasowym. (...) Podsumowując, nowe dane potwierdzają skuteczność racekadotrylu i zasadność wcześniejszego stanowiska ESPGHAN/ ESPID, że w leczeniu ostrej biegunki u dzieci można rozważyć stosowanie racekadotrylu jako <b>terapii wspomagającej nawadnianie</b>.</p> | <p>Podstawę leczenia ostrej biegunki stanowi nawadnianie. Zaleca się stosowanie, jak najwcześniej i bez ograniczeń doustnych płynów nawadniających (DPN) o zmniejszonej osmolalności. W przypadku ciężkiego odwodnienia zalecane jest nawadnianie dożylnie.</p> <p>Drugim podstawowym elementem postępowania jest właściwe żywienie, które należy wznowić nie później niż w 4-6 h po rozpoczęciu nawadniania.</p> <p>Leki przeciwbiegunkowe, do których należy racekadotryl mogą stanowić jedynie uzupełnienie terapii nawadniającej.”</p> | <p>W leczeniu ostrej biegunki w zasadzie wystarczające jest nawadnianie, które należy rozpocząć jak najwcześniej. Niestety mimo udowodnionej skuteczności, nawadnianie DPN nadal pozostaje niedocenione i nie jest stosowane rutynowo. Wynika to min. z nieakceptowanego przez dzieci smaku DPN, jak też faktu, że DPN nie wpływa na krócenie czasu trwania czy ciężkość przebiegu choroby. Stąd olbrzymie zainteresowanie zarówno opiekunów dzieci, jak i lekarzami interwencjami, które poprawiają możliwość nawadniania doustnego, skrócą czas trwania biegunki oraz zmniejszają objętość stolca. Do interwencji o udokumentowanym działaniu, które korzystnie wpływają na czas trwania biegunki oraz objętość stolca należy racekadotryl. Popieram stanowisko ESPGHAN/ ESPID, że można rozważyć zastosowanie racekadotrylu, jako uzupełnienie nawadniania, w leczeniu ostrej biegunki u dzieci.</p> <p><b>Uważam, że uzasadnione byłoby częściowe finansowanie ze środków publicznych racekadotrylu w wymienionym wskazaniu.</b></p> <p>Jednocześnie uważam, że częściowe finansowanie powinno dotyczyć wszystkich interwencji wymienionych w wytycznych ESPGHAN/ ESPID jako ewentualne uzupełnienie nawadniania. Poza racekadotrylem należą do nich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- probiotyki o udokumentowanym działaniu (...),</li> <li>- smektyn dwuoktanościenny – lek o działaniu adsorpcyjnym.</li> </ul> <p>W odniesieniu do wszystkich w/w interwencji leczniczych (racekadotrylu, probiotyki, smektyn) skuteczność jest podobna: skrócenie czasu trwania ostrej biegunki średnio o 1 dzień. Nie ma badań porównujących w/w interwencje, stąd nie ma podstaw do stwierdzenia, która z nich jest najbardziej skuteczna.”</p> |
|  | <p>„Racecadotrilum nie jest lekiem niezbędnym w terapii ostrej biegunki u dzieci, jednak należy brać pod uwagę zarówno kliniczny jak i ekonomiczny aspekt działania leku w postaci skrócenia czasu trwania biegunki i zmniejszenia objętości stolca.</p> <p>Lek jest bezpieczny w odróżnieniu od loperamidu, który ma ograniczone zastosowanie u dzieci.</p> <p>Lek jest wymieniany w obowiązujących zaleceniach europejskich jako terapia do uwzględnienia w ostrej biegunce u dzieci.</p> <p>Kalkulacja farmakoekonomiczna przemawia na korzyść stosowania tego leku. Ewidentny efekt w postaci skrócenia biegunki ma znaczenie ekonomiczne - może skrócić hospitalizację lub czas opieki nad dzieckiem w domu.”</p>  | -  | <p>„Z pewnością należy podkreślić, że lek może być wyłącznie uzupełnieniem podstawowej terapii, jaką jest stosowanie nawadniających płynów doustnych. Obecny koszt tego leku stanowi wyraźne ograniczenie jego stosowania w codziennej praktyce. Koszt opłacanej terapii przez pacjenta należy obniżyć do wartości, które pozwolą na jego stosowanie a jednocześnie nie będzie zachęcają do nadmiernej i niepotrzebnej terapii.”</p>  |





## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 20.01.2014r., znak MZ-PLR-460-20198-4/MKR/14 oraz MZ-PLR-460-20198-4/MKR/14, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM 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. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- **Hidrasec 10 mg, racecadotrilum, granuląt do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg, 16 szt., kod EAN: 5909990923878;**
- **Hidrasec 30 mg, racecadotrilum, granuląt do sporządzania zawiesiny doustnej, 30 mg, 16 szt., kod EAN: 5909990924035;**

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, leki mają być finansowane we wskazaniu: Leczenie komplementarne ostrej biegunki u niemowląt i dzieci (powyżej 3 miesiąca życia do 5 lat).

### Problem zdrowotny

Ostra biegunka jest chorobą wieku dziecięcego i częstą przyczyną hospitalizacji. Zgodnie z definicją WHO, można ją rozpoznać, gdy dziecko oddało trzy płynne lub półpłynne stolce na dobę. Ostra biegunka jest najczęściej objawem zakażeń układu pokarmowego wywołanych przez szereg wirusów, bakterii i pasożytów. Za ostrą uważa się biegunkę trwającą nie dłużej niż 14 dni, choć w praktyce rzadko trwa ona dłużej niż 7 dni. Najczęstszym czynnikiem etiologicznym jest zakażenie wirusowe, rzadziej przyczyną są zakażenia bakteryjne.

Rocznie na ostrą biegunkę rotawirusową zapada na świecie około 130 mln dzieci i jest ona przyczyną około 440 tys. zgonów dzieci w wieku poniżej 5 lat. Według danych epidemiologicznych PZH, w Polsce w 2012 roku w populacji ogólnej dominowały zakażenia jelitowe o etiologii wirusowej (39462 przypadków). Natomiast w populacji dzieci do lat 2, w 2012 roku odnotowano 14 201 przypadków zachorowań na biegunkę i zapalenie żołądkowo-jelitowe o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu, w tym 58,4% wymagało hospitalizacji. Leczenie polega głównie na podawaniu glukozy-elektrolitowego doustnego płynu nawadniającego w celu zapobiegania odwodnieniu, kwasicy metabolicznej i zaburzeniom elektrolitowym.

### Wnioskowana technologia

Racekadotryl jest substancją czynną o działaniu przeciwwydzielniczym wyłącznie w obrębie jelit. Zmniejsza nadmierne wydzielanie przez jelita wody i elektrolitów wywołane toksynami cholery lub stanem zapalnym i nie wpływa na podstawową czynność wydzielniczą. Racekadotryl wywołuje szybkie działanie przeciwbiegunkowe bez zmiany ciągłości pasażu przez jelita.

### Alternatywne technologie medyczne

W leczeniu biegunki u dzieci podstawą leczenia jest podawanie doustnych płynów nawadniających. W sytuacji ciężkiego odwodnienia można stosować nawadnianie dożylnie. Nie zaleca się stosowania leków przeciwbiegunkowych, natomiast antybiotyki tylko w uzasadnionych klinicznie przypadkach. Udowodnioną skuteczność w skracaniu czasu trwania biegunki ma smektyl oraz probiotyki, które są stosowane jako terapia uzupełniająca dla DPN.

### Skuteczność kliniczna

#### Masa stolca

Masa stolca we włączonych do przeglądu badaniach Cezard 2001, Salazar-Lindo 2000 oraz Gutierrez 2010 po 24 godzinach była niższa w grupie R+DPN, niż w grupie DPN i wyniosła odpowiednio 10,64 g/h oraz 16,03 g/h w badaniu Cezard 2001, średnia masa stolców oceniana po 48 godzinach także była niższa w grupie R + DPN (9,09 g/h vs 14,81 g/h). W badaniu Salzar 2000 masę stolców oceniano drugiego dnia terapii. Niższy wynik odnotowano w grupie R+DPN, niż w grupie DPN (92 g/kg vs 170 g/kg). Dla całkowitej masy stolców uzyskano wynik 157 g/kg w grupie R+ DPN oraz 331 g/kg w grupie stosującej DPN. W badaniu Gutierrez 2010 masę stolca oceniono w populacji leczonej szpitalnie. Drugiego dnia wyniosła ona średnio 102 g/kg w grupie R + DPN oraz 189 g/kg w grupie DPN, natomiast całkowita masa stolców wyniosła odpowiednio 176 g/kg vs 398 g/kg. Różnice między wszystkimi uzyskanymi wynikami były istotne statystycznie na korzyść kombinacji R + DPN.

### Liczba stolców

Po 24 godzinach od rozpoczęcia badania Santos 2009 średnia liczba stolców była taka sama w grupie R+DPN jak w grupie DPN i wyniosła 4,6. Natomiast w badaniu Calatayud 2009 była niższa w grupie stosującej terapię R + DPN, niż w DPN (4,5 vs 6,4). Po 48 godzinach w obu badaniach odnotowano niższą liczbę stolców w populacji przyjmującej R + DPN, w badaniu Santos 2009 wyniosła 3,8 vs 4,1, natomiast w badaniu Calatayud 2009 3,3 vs 5,0. W badaniu Cojocar 2002 liczba stolców oceniana drugiego dnia także była niższa w grupie R + DPN, niż DPN i wyniosła kolejno 6,8 i 9,5. W badaniu Gutierrez 2010 w populacji ambulatoryjnej oceniana liczba stolców wyniosła 9,8 w grupie R + DPN oraz 14,6 w grupie DPN.

### Czas trwania biegunki

Czas trwania biegunki w badaniu Calatayud 2009 wyniósł średnio 141,6 godz. w grupie R + DPN oraz 182,4 godz. w grupie DPN. Natomiast w Cojocar 2002 wyniósł kolejno 97,2 godz. vs 137,7 godz. W badaniu Santos 2009 czas trwania biegunki w grupie R + DPN wyniósł 4 dni, natomiast w grupie DPN 4,7 dnia. Różnica między wynikami nie osiągnęła istotności statystycznej. W badaniu Gutierrez 2010 czas trwania biegunki w grupie R + DPN był niższy, niż w grupie DPN i wyniósł dla populacji ambulatoryjnej odpowiednio 75,5 vs 142,4 dnia, natomiast w populacji hospitalizowanej 33 vs 97 dni.

### Odsetek wyleczeń

Odsetek wyleczeń po 5 dniach w badaniu Salzar 2000 i wyniósł 83,8% w grupie R + DPN oraz 61,1% w grupie DPN. W badaniu Santos 2009 odsetek wyleczeń w ciągu 7 dni odnotowano u 70% z grupy R + DPN oraz u 56,6% z grupy DPN, różnice te nie były istotne statystycznie. Natomiast w badaniu Calatayud 2009 oszacowany odsetek pacjentów z biegunką po 48 godzinach od rozpoczęcia badania był istotnie statystycznie niższy w grupie R + DPN, niż w DPN i wyniósł kolejno 40% vs 78,2%.

### **Analiza bezpieczeństwa**

We włączonych do przeglądu badaniach liczba zdarzeń niepożądanych była podobna w grupie R + DPN oraz w grupie DPN. Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych wystąpiła w stopniu łagodnym do umiarkowanego. Wśród nich najczęściej występowały dolegliwości żołądkowo – jelitowe (wymioty, krwimocz, krew w stolcu, ból brzucha), dolegliwości ze strony układu oddechowego (zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie oskrzeli, kaszel, zapalenie płuc), a także wysypka. Odnotowano 3 poważne zdarzenia niepożądane. 1 pacjent z grupy R + DPN miał wzrost aktywności aminotransferazy ALT i AST. Natomiast w grupie DPN hospitalizacji wymagało 2 pacjentów (z powodu wymiotów oraz łagodnego odwodnienia).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 4 pacjentów przyjmujących R + DPN w badaniu Salazar-Lindo 2000. Dwoje badanych miało łagodną hipokalemię (jeden z nich miał także skurcz oskrzeli), jeden miał niedrożność jelit, natomiast kolejny łagodną gorączkę. W badaniu Cezard 2001 w grupie R + DPN wystąpił jeden przypadek wymiotów o umiarkowanym natężeniu oraz jeden przypadek w grupie PLC + DPN wysypki o umiarkowanym natężeniu.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem pracy było oszacowanie efektywności kosztów zastosowania preparatu Hidrasec w komplementarnym leczeniu objawowym ostrej biegunki u niemowląt w wieku powyżej 3 miesięcy i dzieci do 5 lat. Zastosowaną techniką analityczną była analiza kosztów-użyteczności, a porównywanymi interwencjami były R + DPN oraz same DPN.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

---

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet NFZ związanego z zastosowaniem racekadotrylu (Hidrased) w leczeniu komplementarnym objawowej ostrej biegunki u niemowląt w wieku powyżej 3 miesięcy i dzieci do 5 lat, z równoczesnym przyjmowaniem doustnych płynów nawadniających..

W analizie wnioskodawcy ze względu na brak technologii obecnie refundowanych w danym wskazaniu nie szacowano scenariusza obecnego z perspektywy płatnika publicznego, a koszty terapii preparatem Hidrased w zdefiniowanych nowych scenariuszach są również kosztami inkrementalnymi w stosunku do obecnego scenariusza. W analizie uwzględniono wyłącznie koszty produktu leczniczego Hidrased, bez rozważenia rocznych wydatków na hospitalizację pacjentów oraz kosztów refundacji doustnych płynów nawadniających.

Wnioskodawca oszacował populację docelową wskazaną we wniosku na 156 223 pacjentów. Wnioskodawca założył, że populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku w wariantcie najbardziej prawdopodobnym będzie wynosić 105 781 pacjentów, w wariantcie minimalnym 55 339 osób, a w wariantcie maksymalnym 156 223 osób.

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnalezione rekomendacje refundacyjne (SMC 2012, AWMSG 2013, GMMMG 2012) wydały negatywne opinie dotyczące finansowania leku Hidrased, jednak dotyczyły one innej populacji (pacjenci z biegunką w wieku od 3 miesięcy do 11 lat oraz niemowlęta, dzieci i dorośli z ostrą biegunką).



## 11. Źródła

### Piśmiennictwo

#### Problem decyzyjny

- Szczeklik 2011      Szczeklik A. Choroby wewnętrzne stan wiedzy na rok 2013, Medycyna Praktyczna, Kraków 2011
- Czerwionka-Szaflarska 2009      Czerwionka-Szaflarska M., Adamska I., Ostro biegunka u dzieci - najnowsze wytyczne, Forum Medycyny Rodzinnej 2009, tom 3, nr 6, 431–438
- Oldak 2006      Oldak E. et.al., Ostre biegunki wirusowe u dzieci, Wiad Lek 2006; 59(7–8): 534–537
- PZH 2012      Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny – Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi, CHOROBY ZAKAŻNE I ZATRUCIA W POLSCE W 2012 ROKU [http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2012/Ch\\_2012.pdf](http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2012/Ch_2012.pdf)

#### Rekomendacje kliniczne

- NICE 2009      National Institute for Health and Care Excellence, clinical guideline 84, Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis: diagnosis, assessment and management in children younger than 5 years, kwiecień 2009, [guidance.nice.org.uk/cg84](http://guidance.nice.org.uk/cg84)
- WGO 2012      World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, Acute diarrhea in adults and children: a global perspective, luty 2012, [http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/Acute%20Diarrhea\\_long\\_FINAL\\_120604.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/Acute%20Diarrhea_long_FINAL_120604.pdf)
- ESPGHAN/ESPID 2008      European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 46:S81–s.184, 2008, [http://espghan.med.up.pt/pdf\\_files/ESPGHAN\\_ESPID\\_Guidelines%20for%20the%20Management%20of%20Acute%20diarrhea\\_JPGN2008.pdf](http://espghan.med.up.pt/pdf_files/ESPGHAN_ESPID_Guidelines%20for%20the%20Management%20of%20Acute%20diarrhea_JPGN2008.pdf)

#### Badania pierwotne

- Calatayud 2009      Calatayud G.A. Simon G.P. Castro L.T. Sebastian M.S. Castillo A.R. Abunaji Y. Fernandez M.L. Effectiveness of racecadotril in the treatment of acute gastroenteritis. Acta Paediatrica Espanola (2009) 67:3 (117-122).
- Cezard 2001      Cézard JP, Duhamel JF, Meyer M, Pharaon I, Bellaiche M, Maurage C, Ginies JL, Vaillant JM, Girardet JP, Lamireau T, Poujol A, Morali A, Sarles J, Olives JP, Whately-Smith C, Audrain S, Lecomte JM. Efficacy and tolerability of racecadotril in acute diarrhea in children. Gastroenterology. 2001 Mar;120(4):799-805.
- Cojocar 2002      Cojocar B, Bocquet N, Timsit S, Wille C, Boursiquot C, Marcombes F, Garel D, Sannier N, Chéron G. [Effect of racecadotril in the management of acute diarrhea in infants and children]. Arch Pediatr. 2002 Aug;9(8):774-9.
- Gutierrez 2010      Gutierrez-Castrellon P, Acosta-Bastidas M, Llamosas Gallardo B et al. Ensayo clinic aleatorizado y analisis farmacoeconomico del impacto de racecadotril (Hidrasec) como coadyuvante en el tratamiento de la gastroenteritis aguda sobre la reduccion de los gastos hospitalarios relacionados en lactantes menores de 24 meses en Mexico. Rev Invest Clin (in press)
- Salzar-Lindo 2000      Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Woo E, Gutierrez M. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. N Engl J Med. 2000 Aug 17;343(7):463-7.
- Santos 2009      Santos M, Marañón R, Miguez C, Vázquez P, Sánchez C. Use of racecadotril as outpatient treatment for acute gastroenteritis: a prospective, randomized, parallel study. J Pediatr. 2009 Jul;155(1):62-7.

#### Przeglądy systematyczne

- Lehert 2011      Lehert P, Chéron G, Calatayud GA, Cézard JP, Castrellón PG, Garcia JM, Santos M, Savitha MR. Racecadotril for childhood gastroenteritis: an individual patient data meta-analysis. Dig Liver Dis. 2011 Sep;43(9):707-13.

#### Analizy ekonomiczne

- Rautenberg 2012      Rautenberg TA, Zerwes U, Foerster D, Aultman R. Evaluating the cost utility of racecadotril for the treatment of acute watery diarrhea in children: the RAWD model. Clinicoecon Outcomes Res. 2012;4:109-16.

#### Rekomendacje refundacyjne

- SMC 2012      Scottish Medicines Consortium. Racecadotril 10mg, 30mg granules for oral suspension (Hidrasec Infants, Hidrasec Children) SMC No. (818/12), [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/racecadotril\\_Hidrasec\\_FINAL\\_November\\_2012\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/racecadotril_Hidrasec_FINAL_November_2012_for_website.pdf)
- AWMSG 2013      All Wales Medicines Strategy Group. Racecadotril (Hidrasec) 10 mg and 30 mg granules for oral suspension. Final Appraisal Recommendation Advice No: 0113, luty 2013 <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1546>
- GMMMG 2012      Greater Manchester Medicines Management Group. Racecadotril (Hidrasec) for symptomatic treatment of acute diarrhoea in infants, children and adults. Grudzień 2012 [http://www.nyrdtc.nhs.uk/GMMMG/Groups/Publications/IPNTS\\_docs/IPNTS\\_recom\\_2/IPNTS%20recommendation%20Racecadotril.pdf](http://www.nyrdtc.nhs.uk/GMMMG/Groups/Publications/IPNTS_docs/IPNTS_recom_2/IPNTS%20recommendation%20Racecadotril.pdf)

**Inne**

|               |  |
|---------------|--|
| ChPL Hidrasec | Charakterystyka Produktu Leczniczego Hidrasec 10 mg (data zatwierdzenia: 11.09.2012 r.)<br>Charakterystyka Produktu Leczniczego Hidrasec 30 mg (data zatwierdzenia: 11.09.2012 r.) |
| Huilan 1991   | Huilan S. et al. Etiology of acute diarrhoea among children in developing countries: a multicentre study in five countries. Bull World Health Organ. 1991;69(5):549-55.            |
| Martin 2008   | Martin A, Cottrell S, Standaert B. Estimating utility scores in young children with acute rotavirus gastroenteritis in the UK. Journal of Medical Economics 2008;11: 471-84.       |

## 12. Załączniki

- Hidrasec (racecadotrilum) w komplementarnym leczeniu objawowym ostrej biegunki u dzieci. Analiza efektywności klinicznej. [REDACTED]. Warszawa, wrzesień 2013 r.
- Hidrasec (racecadotrilum) w komplementarnym leczeniu objawowym ostrej biegunki u dzieci. Analiza efektywności kosztów. [REDACTED]. Warszawa, listopad 2013 r.
- Hidrasec (racecadotrilum) w komplementarnym leczeniu objawowym ostrej biegunki u dzieci. Analiza wpływu na budżet. [REDACTED]. Warszawa, listopad 2013 r.
- Hidrasec (racecadotrilum) w komplementarnym leczeniu objawowym ostrej biegunki u dzieci. Analiza racjonalizacyjna. [REDACTED]. Warszawa, kwiecień 2013 r.