



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
środka spożywczego specjalnego przeznaczenia
żywnościowego Modulen IBD

we wskazaniu:

dieta kompletna zawierająca TGF-beta 2 (transformujący czynnik wzrostu beta-2) w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4350.4.2016

Data ukończenia: 30 czerwca 2016

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Nestle Polska S.A. 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. z 2014, poz. 782 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 i Taryfikacji.

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

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. z 2014, poz. 782 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 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADR Reports	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (European database of suspected adverse drug reaction reports)
AE	analiza ekonomiczna
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd	brak danych
BIA	<i>patrz:</i> AWB
BMI	wskaźnik masy ciała (body mass index)
BSPGHAN	<i>British Society Of Paediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition</i>
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	choroba Leśniowskiego-Crohna
CDEIS	endoskopowa skala oceny nasilenia aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (Crohn's disease endoscopic index of severity)
CHB	cena hurtowa brutto
ChLC	<i>patrz:</i> CD
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CRP	białko C-reaktywne (C-reactive protein)
CZN	cena zbytu netto
EAR	średnie zapotrzebowanie grupy (estimated average requirement)
ECCO	<i>European Crohn's and Colitis Organisation</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESPGHAN	<i>European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GKS	glikokortykosteroidy
HAS	Haute Autorité de Santé
HB	wskaźnik aktywności Harvey'a Bradshaw'a (Harvey Bradshaw index)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IQR	rozstęp ćwiartkowy (interquartile range)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IS	istotny statystycznie
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (intention-to-treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)

M	mediana
m.c.	masa ciała
MD	różnica średnich (mean difference)
MET	metyloprednizolon
MOD	Modulen IBD
MRI	rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NEO	Neocate
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGT	sonda żołądkowo-jelitowa (nasogastric tube)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OBS	okres obserwacji
OSM	Osmolite
p.o.	doustnie (per os)
PCDAI	pediatryczna skala oceny aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (Pediatric Crohn's Disease Activity Index)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PEG	przezskórna endoskopowa gastrostomia (percutaneous endoscopic gastrostomy)
PEP	Peptisorb
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
PP	populacja zgodna z protokołem badania (per protocol)
QD	jeden raz dziennie (quaque die)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
t.d.s.	trzy razy dziennie (ter die sumendum)
TGF-β1	transformujący czynnik wzrostu beta 1 (transforming growth factor-beta 1)

TNF-α	czynnik martwicy nowotworów-alfa (tumor necrosis factor)
UC	wrzodziejące zapalenie okrężnicy (ulcerative colitis)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (vascular endothelial growth factor)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
WŹD	wyłączne żywienie dojelitowe
ZGPTG	Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	18
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	36
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	36
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	36
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	36
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	40
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	41
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	41

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	42
4.3.	Komentarz Agencji	42
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	45
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	45
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	45
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	46
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	48
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	48
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	48
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	49
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	49
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	50
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	50
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	51
5.4.	Komentarz Agencji	51
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	52
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	52
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	52
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	55
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	57
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	60
6.4.	Komentarz Agencji	61
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	62
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	63
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	64
10.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	66
10.1.	Opinie ekspertów klinicznych	66
10.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	69
11.	Kluczowe informacje i wnioski	70
12.	Źródła.....	73
13.	Załączniki.....	75

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 16.03.2016 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.145.3.2016.DD

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

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

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Modulen IBD, proszek, 400 mg, puszka, kod EAN 7613035091399
 - Wnioskowane wskazanie:
dieta kompletna zawierająca TGF-beta 2 (transformujący czynnik wzrostu beta-2) w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5.roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
-

Podmiot odpowiedzialny:

Nestle Polska S.A.
ul. Szturmowa 2
02-678 Warszawa

Wnioskodawca:

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 16.03.2016 r., znak PLR.4600.145.3.2016.DD (data wpływu do AOTMiT 16.03.2016 r. Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Modulen IBD, proszek, 400 mg, puszka, kod EAN 7613035091399.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 07.04.2016 r., znak: OT.4350.4.2016.KP.12. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 6.05.2016 r. pismem Ministerstwa Zdrowia, znak: PLR.4600.145.5.2016.DD z dnia 6.05.2016 r. Przesłane przez wnioskodawcę analizy w dalszym ciągu nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, co zostało zgłoszone przez Agencję w piśmie do Ministra Zdrowia z dnia 12.05.2016 r., znak: OT.4350.4.2016.KP.23. Minister Zdrowia ponownie wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Dnia 30.05.2016 r., pismem znak: PLR.460.145.7.2016.DD (otrzymanym DW dnia 03.06.2016 r.), Minister Zdrowia wydał decyzję o zawieszeniu na wniosek strony postępowania w sprawie objęcia refundacją produktu Modulen IBD. Dnia 28.06.2016 r., pismem znak: PLR.4600.145.8.2016.DD (otrzymanym DW dnia 29.06.2016 r.), Minister Zdrowia wydał decyzję o podjęciu zawieszono postępowania. Ostateczne uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 29.06.2016 r. pismem Ministerstwa Zdrowia, znak: PLR.4600.145.9.2016.DD z dnia 29.06.2016 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna dla dietetycznego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Modulen IBD w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, Wersja 1.0, ██████████, Warszawa, 2015 r.
- Analiza ekonomiczna dla dietetycznego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Modulen IBD w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, Wersja 1.0, ██████████, Warszawa 2015 r.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla dietetycznego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Modulen IBD w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, Wersja 1.0, ██████████, Warszawa 2015 r.

Uzupełnienia do raportu HTA dla preparatu Modulen IBD zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.145.4.2016.DD:

- Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna dla dietetycznego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Modulen IBD w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, Wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 2016 r.
- Analiza ekonomiczna dla dietetycznego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Modulen IBD w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, Wersja 1.1, ██████████, Warszawa 2016 r.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla dietetycznego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Modulen IBD w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, Wersja 1.1, ██████████, Warszawa 2016 r.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego środka spożywczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Modulen IBD, proszek, 400 mg, puszka, kod EAN 7613035091399			
Kod ATC	V06DB			
Skład jakościowy	witamina A; witamina D; witamina E; witamina K; witamina C; witamina B1; witamina B2; niacyna; witamina B6; kwas foliowy; witamina B12; kwas pantotenowy; biotyna; wapń; fosfor; potas; chlorki; żelazo; cynk; jod; selen; miedź; magnez; mangan; chrom; molibden; fluor; cholina			
Wnioskowane wskazanie	dieta kompletna zawierająca TGF-beta 2* (transformujący czynnik wzrostu beta-2) w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5.roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna			
Dawkowanie	Gotowa porcja	Woda	Modulen IBD	Wartość energetyczna przygotowanej diety
	250 ml	210 ml	50 g (6 miarek)	250 kcal
	1000 ml	850 ml	200 g (24 miarki)	1 000 kcal
Droga podania	Doustnie lub przez zglębn k			

*TGF-beta 2 występuje również w mleku ludzkim i krowim; czynnik ten reguluje procesy zapalne, gojenie ran, a także bierze udział w zapobieganiu rozwoju chorób o podłożu alergicznym [Lis-Kuberka 2013].

Źródło: Ulotka informacyjna Modulen IBD

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Dietetyczny środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego Modulen IBD został wprowadzony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej w 2013 roku, na zasadach wprowadzania do obrotu środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego zgodnych z obowiązującą *Ustawą z dnia 25 sierpnia 2006 roku o bezpieczeństwie żywności i żywienia* (numer pozwolenia GIS-ŻP-SP-4230-00776/BR/13). Podmiotem prowadzącym obrót jest firma Nestle Polska.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Preparat Modulen IBD nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 2. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	A 2. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	ryczałt

Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 3. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Dieta kompletna zawierająca TGF-beta 2 (transformujący czynnik wzrostu beta-2) w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna
--	---

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wskazania do stosowania, określone we wniosku refundacyjnym dla preparatu Modulen IBD, zostały określone jako dieta kompletna zawierająca TGF-beta 2 w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna. Populacja ta jest zgodna z treścią analiz wnioskodawcy.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją tj. nowa grupa limitowa oraz finansowanie ryczałtowe w ramach kategorii dostępności: A 2. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym są zasadne. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego wymagające, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz których miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę kwalifikują się do kategorii refundacyjnej jako leki wydawane świadczeniobiorcom za odpłatnością ryczałtową (zgodnie z art. 14 ust. o ref.). Wnioskowana technologia medyczna spełnia ten warunek ustawy. Ponadto obecnie w Polsce żadna dieta stosowana doustnie nie jest finansowana w analizowanym wskazaniu ze środków publicznych, co uzasadnia utworzenie nowej grupy limitowej dla środka spożywczego Modulen IBD.

Zgodnie z informacjami z Załącznika 1 do zarządzenia Nr 81/2014 Prezesa NFZ i Załącznika nr 1 do zarządzenia Nr 88/2013/DSOZ Prezesa NFZ, preparat Modulen IBD może być aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu świadczeń szpitalnych oraz w warunkach domowych (jako świadczenie zdrowotne kontraktowane odrębnie). Należy jednak zwrócić uwagę, iż w ramach wyżej wymienionych świadczeń finansowane jest żywienie drogą inną niż doustna (przez sondę nosowo-żołądkową lub przez przeszskórną gastrostomię). Świadczeniodawcy (szpitale i przychodnie) nabywają preparaty żywieniowe na drodze przetargów otwartych, w których mogą być oferowane produkty znajdujące się w rejestrze produktów objętych powiadamianiem o pierwszym wprowadzeniu do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, prowadzonym przez Departament Żywności Prozdrowotnej Głównego Inspektoratu Sanitarnego. Zgodnie z informacją przekazaną przez wnioskodawcę, preparat Modulen IBD zwykle nie jest finansowany w ramach aktualnie realizowanych świadczeń, ze względu na brak konkurencyjności cenowej względem innych diet.

Warto zwrócić uwagę, że po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla niniejszego wniosku, możliwe będzie podwójne finansowanie wnioskowanego preparatu, tj. w lecznictwie otwartym (preparat wydawany na receptę) oraz w lecznictwie szpitalnym (zgodnie z zasadami opisanymi powyżej). Będzie to pierwsza i w danym momencie jedyna dieta finansowana w ramach refundacji aptecznej przy podaniu doustnym we wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym pacjent kwalifikujący się do leczenia w ramach dotychczas realizowanych świadczeń (drogą inną niż doustna) w dalszym ciągu z dużym prawdopodobieństwem otrzyma inny (tańszy) preparat zakupiony przez świadczeniodawcę w ramach przetargu otwartego, natomiast Modulen IBD będzie stosowany głównie w populacji chorych kwalifikujących się do leczenia dietą podawaną doustnie poza szpitalem.

W Polsce we wnioskowanym wskazaniu są również finansowane inne technologie lekowe (kortykosteroidy, antybiotyki). Jednak zgodnie z wszelkimi odnalezionymi rekomendacjami i wytycznymi klinicznymi oraz na podstawie otrzymanych opinii od ekspertów klinicznych, w ramach I linii leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci, w celu indukcji remisji zalecane jest zastosowanie wyłącznego żywienia dojelitowego (WŹD). Kortykosteroidy wykazują porównywalną skuteczność kliniczną jak WŹD, nie są one jednak zalecane jako leczenie z wyboru w populacji pediatrycznej, ponieważ ich zastosowanie wiąże się z większym ryzykiem

wystąpienia działań niepożądanych oraz mogą one wpływać hamująco na proces wzrostu chorych, co jest szczególnie istotne w przypadku dzieci i młodzieży.

Analitycy Agencji nie mają zastrzeżeń do zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka (), jest on możliwy do wprowadzenia.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) należy do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit o nieznannej etiologii.

Definiuje się ją jako przewlekły, zazwyczaj ziarniniakowy proces zapalny, który może dotyczyć każdego z odcinków przewodu pokarmowego – od jamy ustnej do odbytu. Występujące zmiany mają charakter odcinkowy (tj. między fragmentami układu pokarmowego zmienionymi chorobowo występują odcinki zdrowe), niesymetryczny i pełnościenny (*Szczeklik 2014, Witanowska 2011*).

W obrazie klinicznym ChLC dominujące są objawy dysfunkcji przewodu pokarmowego, a charakterystyczne objawy pozajelitowe i powikłania metaboliczne wskazują na zakłócenie ogólnoustrojowej homeostazy. Do objawów nieswoistych, ogólnych zaliczamy: osłabienie, gorączkę i zmniejszenie masy ciała. Objawy miejscowe zależą od lokalizacji, rozległości i stopnia zaawansowania zmian w przewodzie pokarmowym. Najczęściej zajęty jest końcowy odcinek jelita krętego (ok. 40-50% chorych) lub zarówno jelito cienkie, jak i grube (ok. 30-40%). Zajęcie wyłącznie jelita grubego dotyczy ok. 20% chorych. Do znacznie rzadszych zalicza się zajęcie: bliższego odcinka jelita cienkiego, górnego odcinka przewodu pokarmowego lub wyrostka robaczkowego.

W celu oceny aktywności oraz monitorowania choroby stosuje się wskaźnik CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*). W skali CDAI ocena aktywności choroby została oparta na następujących parametrach: liczba płynnych stolców, bóle brzucha, ogólne samopoczucie, występowanie objawów i powikłań pozajelitowych, potrzeba zażywania środków przeciwbólowych, obecność wyczuwalnego guza w jamie brzusznej, wartość hematokrytu oraz masa ciała. Obliczanie liczby punktów w skali stopniowanej opiera się na 7-dniowej obserwacji chorego. Łączna liczba punktów może wynieść od 0 do 600. Skala aktywności choroby jest następująca:

- poniżej 150 pkt – remisja;
- 150-220 pkt – mała aktywność choroby;
- 220-450 pkt – umiarkowany przebieg choroby;
- powyżej 450 pkt – ciężki przebieg choroby Leśniowskiego- Crohna.

Pediatryczna modyfikacja powyższej skali została opracowana przez Hyamsa i wsp., uwzględniono w niej dodatkowo zaburzenia wzrastania, odczyn opadania krwinek czerwonych, stężenie albumin oraz zmiany okołoodbytnicze. Poszczególne objawy w tej skali są stopniowane, a maksymalna liczba punktów wynosi 100. Liczba punktów:

- od 0 do 10 świadczy o braku aktywności choroby;
- 11-30 pkt – mała aktywność;
- 31-50 pkt – średnia aktywność;
- powyżej 50 pkt – ciężka postać choroby.

Ryżko i Woynarowski zmodyfikowali skalę aktywności opracowaną przez Hyamsa i wsp., wprowadzając w miejsce masy ciała i wzrostu – wskaźnik odżywienia Cole'a oraz zamieniając hematokryt na stężenie hemoglobiny (tabela poniżej).

Tabela 4. Obliczanie wskaźnika aktywności ChLC (PCDAI) według Hyamsa w modyfikacji Ryżki i Woynarowskiego

Objawy	Nasilenie objawu	Punkty
Bóle brzucha	brak	0
	słabe	5
	silne	10
Stolce (dziennie)	<2, bez krwi	0
	2-5 luźnych i ślad krwi	5
	>5 lub znaczne krwawienia	10

Objawy	Nasilenie objawu	Punkty
Samopoczucie	dobrze	0
	gorsze	5
	złe	10
Stężenie hemoglobiny (g/dl)	>12	0
	10-12	2,5
	<10	5
OB (mm/h) / ESR (mm/h)	>20	0
	20-50	2,5
	>50	5
Stężenia albumin (g/dl)	>35	0
	31-35	5
	<35	10
Wskaźnik Cole'a (%)	>85	0
	80-85	10
	<80	20
Badanie palpacyjne brzucha	brak tkliwości i oporu	0
	nieznaczna tkliwość lub wyczuwalny guz	5
	wyraźna tkliwość i guz	10
Zmiany okołodbytnicze	brak	0
	niewiele	5
	przetoki	10
Objawy pozajelitowe (gorączka >38°C, zapalenie jamy ustnej, stawów itp.)	brak	0
	1	5
	2 lub więcej	10
Ocena aktywności choroby (suma punktów)	0-10 – brak aktywności 11-25 – łagodna postać choroby 26-50 – umiarkowana postać choroby >51 – ciężka postać choroby	

Ocena aktywności choroby w praktyce klinicznej jest trudna, ze względu na zróżnicowanie objawów, które nie zawsze są skorelowane ze stanem ogólnym pacjenta, wynikami badań laboratoryjnych i obrazem endoskopowym (*Iwańczuk 2011, Szczeklik 2014, Witanowska 2011*).

Klasyfikacja

ICD-10: K50 Choroba Crohna (odcinkowe zapalenie jelita).

Epidemiologia

Zapadalność na Chorobę Leśniowskiego-Crohna w krajach Unii Europejskiej wynosi 5/100 000 osób rocznie. Głównie chorują osoby w wieku 15-25 lat, z niewielką przewagą płci żeńskiej. U około 15% chorych choroba rozpoczyna się w wieku dziecięcym. (*Szczeklik 2014*).

Leczenie

Ze względu na nieznaną etiologię choroby Leśniowskiego-Crohna, nie ma leczenia przyczynowego. U większości chorych postępowaniem z wyboru jest leczenie zachowawcze obejmujące farmakoterapię (podstawowe grupy leków stosowane w ChLC to pochodne kwasu 5-aminosalicylowego, glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne, leki biologiczne), uzupełnianie niedoborów pokarmowych oraz wsparcie psychologiczne. W przypadku nieskuteczności farmakoterapii wskazane jest leczenie chirurgiczne. Wybór sposobu leczenia musi być zindywidualizowany i zależny przede wszystkim od lokalizacji zmian, aktywności choroby oraz występowania powikłań i reakcji na wcześniej stosowane leczenie (*Witanowska 2011*).

Rokowanie

W przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna rokowanie co do wyleczenia jest niepomyślne. U wielu chorych udaje się uzyskać zaledwie czasową remisję, a co najmniej połowa pacjentów z ChLC w ciągu życia musi być operowana. Zwykle wyniki operacji nie są zadowalające, co powoduje konieczność jej powtórzenia (co drugi chory wymaga ponownego zabiegu). W chorobie jelita cienkiego częstość nawrotów jest wysoka i dotyka nawet 70% chorych. W przypadku ChLC jelita grubego rokowania pooperacyjne oceniane są jako lepsze, pomimo występowania nawet po zabiegu proktokolektomii wznowy w jelicie krętym u ok. 7-10% chorych (*Szczeklik 2014*).

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z danymi NFZ z każdym rokiem wzrasta całkowita liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD 10 K50 (*K50.0 - Choroba Crohna jelita cienkiego; K50.1 - Choroba Crohna jelita grubego; K50.8 - Inne postacie*

choroby Crohna; K50.9 - Choroba Crohna, nieokreślona). W roku 2015 całkowita liczba pacjentów z tym rozpoznaniem wynosiła 2 177 chorych. Spośród nich zaledwie 117 było leczonych za pomocą żywienia dojelitowego w ramach leczenia szpitalnego i domowego.

Tabela 5. Liczba pacjentów w wieku 5-18 lat z rozpoznaniem ICD 10 K50 (z rozszerzeniami)

Rok realizacji	Całkowita liczba pacjentów	Liczba pacjentów otrzymujących żywienie dojelitowe w rodzaju SZP	Liczba pacjentów otrzymujących żywienie dojelitowe domowe w rodzaju SOK
2009	1865	29	18
2010	1883	18	7
2011	1901	24	9
2012	1982	33	5
2013	1985	51	14
2014	2146	50	32
2015	2177	69	48

SZP - leczenie szpitalne

SOK - świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie

Wnioskodawca w trakcie prac nad przedmiotowymi analizami farmakoekonomicznymi przeprowadził ankietę wśród 4 ekspertów klinicznych. Oszacowana przez nich liczebność populacji docelowej wahała się od odpowiednio: [redacted]. Do obliczeń BIA w wariancie podstawowym przyjęto liczebność populacji docelowej na poziomie 320 osób i coroczny wzrost o 35 pacjentów. Poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji docelowej otrzymane przez AOTMiT od ekspertów klinicznych w trakcie prac nad niniejszą AWA .

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej - oszacowania ekspertów klinicznych AOTMiT

Ekspert	Oszacowania populacji wnioskowanej
Prof. dr hab. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej	około 200 osób
Dr hab. n med. Piotr Albrecht Konsultant wojewódzki w dziedzinie Gastroenterologii Dziecięcej Samodzielny Publiczny Dziecięcy Szpital Kliniczny Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci WUM	około 200 osób
[redacted]	około 100 osób
[redacted]	około 300 osób

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- www.g-i-n.net
- www.guidance.nice.org.uk
- www.nhmrc.gov.au
- www.prescrire.org
- www.english.prescrire.org

- www.kce.fgov.be
- www.guideline.gov
- www.nzgg.org.nz
- www.sign.ac.uk
- www.tripdatabase.com
- www.sciencedirect.com
- www.termedia.pl

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.04.2016 r, w wyniku którego odnaleziono pięć rekomendacji klinicznych. Opcjami terapeutycznymi zalecanymi w celu indukcji remisji u dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna są przede wszystkim: wyłączone żywienie dojelitowe w ramach I linii leczenia oraz kortykosteroidy stosowane doustnie. Ze względu na skuteczność wyłączonego żywienia dojelitowego w procesach gojenia śluzówki jelita, zaleca się, zwłaszcza w populacji pediatrycznej, rozpoczęcie leczenia od WŻD. Ponadto w wytycznych zwraca się uwagę na korzystniejszy profil bezpieczeństwa WŻD w porównaniu do kortykosteroidów. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej (przedstawiono tylko najnowsze wytyczne zagraniczne tj. od 2010 roku).

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ECCO/ESPGHAN 2014</p>	<p>W celu indukcji remisji choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji pediatrycznej wymienia się stosowanie: terapii żywieniowej, kortykosteroidów i antybiotyków.</p> <p>Wyłączone żywienie dojelitowe (WŻD) jest zalecane jako I linia leczenia stosowana w celu indukcji remisji u dzieci u których występuje aktywna, luminalna postać ChLC (siła dowodu: 1) Jednocześnie częściowe żywienie dojelitowe w tym celu nie jest zalecane. W celu wspomaganie gojenia śluzówki, przywrócenia gęstości mineralnej kości i poprawy wzrostu, WŻD powinno być leczeniem z wyboru, stosowanym przed podaniem kortykosteroidów. <u>Zaleca się by terapia obejmowała zastosowanie diet polimerycznych, podawana była doustnie oraz trwała od 6 do 8 tygodni.</u> (Diety elementarne powinny być stosowane jedynie w przypadku specjalnych wskazań).</p> <p>W przypadku nieuzyskania odpowiedniego odżywienia za pomocą doustnej drogi podania, można zastosować podanie diety za pomocą sondy nosowo-żołądkowej, jednak przed jej zastosowaniem należy indywidualnie dla każdego pacjenta rozważyć również inne metody leczenia. Jeżeli po 2 tygodniach od rozpoczęcia wyłączonego żywienia dojelitowego nie zostanie wykazana indukcja odpowiedzi klinicznej, należy rozważyć zastosowanie alternatywnej metody leczenia.</p> <p>Po zakończeniu terapii WŻD należy stopniowo wprowadzać u chorych zwykłą dietę przy jednoczesnym obniżaniu (co 2-3 dni przez 2-3 tygodnie) objętości podawanej diety w postaci preparatu.</p> <p>Stosowanie doustnych kortykosteroidów jest zalecane u dzieci z aktywną luminalną postacią ChLC o ciężkim lub umiarkowanym nasileniu, u których wyłączone żywienie dojelitowe nie stanowi opcji terapeutycznej (siła dowodu: 2). Zalecane dawkowanie prednizonu/prednizolonu (lub ich ekwiwalentu) u dzieci chorych na aktywną postać ChLC wynosi 1 mg/kg masy ciała. Lek powinien być podawany raz dziennie, a dobową dawkę maksymalną wynosi 40 mg. Jeżeli odpowiedź na leczenie nie jest zadowalająca dawka leku może być zwiększona do 1,5 mg/kg (maksymalnie 60 mg/dobę).</p> <p>U dzieci, u których ChLC o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu występuje w okolicy krętniczko-kątniczej, w celu indukcji remisji alternatywą dla kortykosteroidów o działaniu układowym może być budezonid (siła dowodu: 1). Początkowa dawka budezonidu powinna wynosić 9 mg. Dawki do 12 mg mogą być podane przez pierwsze 4 tygodnie leczenia w celu indukcji remisji u dzieci. Dawka budezonidu może być zmniejszona w ciągu 10-12 tygodni.</p> <p>http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1873994614001482</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NICE 2012	<p>W celu indukcji remisji choroby Leśniowskiego-Crohna wskazana jest monoterapia z wykorzystaniem gl kokortykosteroidów (prednizolon, metyloprednizolonu, hydrokortyzon dożylnie, budezonid).</p> <p>W przypadku chorych (nowozdiagnozowanych lub chorych, u których w czasie 12 miesięcy wystąpiło nie więcej niż jedno zaostrzenie), u których stosowanie glikokortykosteroidów jest przeciwwskazane lub leczenie to nie jest tolerowane, można rozważyć terapię 5-aminosalicylanami. Leki z tej grupy wykazują mniejszą skuteczność niż budezonid lub konwencjonalne glikokortykosteroidy, ale mogą powodować mniej działań niepożądanych. Leczenie to nie powinno być jednak stosowane u chorych z ciężkim nasileniem objawów choroby. W przypadku chorych, u których nie jest możliwe zmniejszanie dawki gl kokortykosteroidów, lub u których występują więcej niż dwa zaostrzenia stanu zapalnego w ciągu 12 miesięcy, w ramach terapii dodatkowej można rozważyć stosowanie azatiopryny, merkaptopuryny, metotreksatu.</p> <p>W populacji pediatrycznej można rozważyć podanie żywienia dojelitowego jako alternatywę dla kortykosteroidów, jeżeli istnieją obawy odnośnie możliwości wystąpienia u pacjentów zaburzeń wzrostu i rozwoju lub działań niepożądanych. Wyniki badań w tej populacji sugerują polepszenie w zakresie wzrostu oraz gojenia śluzówki jelita po zastosowaniu żywienia enteralnego.</p> <p>https://www.nice.org.uk/guidance/cg152</p>
NASPGHAN 2012	<p>W dokumencie wskazano, że wyłączne żywienie dojelitowe jest skuteczne w indukcji remisji u nowozdiagnozowanych (siła dowodu 1A, poziom rekomendacji A) pacjentów pediatrycznych oraz u chorych z aktywną postacią choroby Crohna (siła dowodu 2B, poziom rekomendacji C). Ponadto WŹD korzystnie wpływa na proces gojenia śluzówki (siła dowodu 1B, poziom rekomendacji A) i wzrostu pacjentów. (siła dowodu 2B, poziom rekomendacji 1A) a także wykazuje lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do kortykosteroidów (siła dowodu 1A, poziom rekomendacji A).</p> <p>W celu indukcji remisji choroby zalecane jest stosowanie leczenia przez co najmniej 8 tygodni, przy czym dłuższy czas leczenia (do 12 tygodni) u niektórych chorych może wiązać się z wyższą skutecznością.</p> <p>Diety elementarne, półelementarne i polimeryczne wykazują podobną skuteczność w indukcji remisji choroby u dzieci (siła dowodu 1B, poziom rekomendacji A).</p> <p>http://www.naspgghan.org/files/documents/pdfs/position-papers/Use_of_Enteral_Nutrition_for_the_Control_of.29%5B1%5D.pdf</p>
BSPGHAN 2010	<p>W celu indukcji remisji choroby Crohna główne metody leczenia u większości przypadków to stosowanie gl kokortykosteroidów lub wyłączonego żywienia dojelitowego.</p> <p>WŹD</p> <p>Wyłączne żywienie dojelitowe jest skuteczne w indukcji remisji w ramach I linii leczenia u chorych ze schorzeniami w obrębie jelita cienkiego i grubego.</p> <p>W ramach WŹD dostępne są diety polimeryczne (np. Modulen IBD, Alicalm) i elementarne (np. EO28), przy czym zakłada się, że diety polimeryczne są bardziej akceptowalne pod względem smakowym. Możliwe jest podanie diety przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub przez gastrostomię.</p> <p>Czas trwania wyłączonego żywienia dojelitowego wynosi zwykle 6 tygodni. Powrót do zwykłej diety, w zależności od stanu pacjenta może nastąpić w ciągu od 1 do 3 tygodni (siła dowodu -1, -2, 1+,3, 4).</p> <p>Kortykosteroidy</p> <p>Prednizolon w dawce od 1 do 2 mg/kg/dobę (maksymalnie 40 mg/dobę) jest skuteczny w ramach I linii leczenia chorych ze schorzeniami w obrębie jelita cienkiego lub grubego.</p> <p>Leczenie przy zastosowaniu pełnej dawki zaleca się stosować przez 2 do 4 tygodni, do czasu osiągnięcia remisji choroby. Stopniowe zmniejszenie dawki zależy od odpowiedzi na leczenie i wynosi od 4 do 8 tygodni (siła dowodu -1, -2,3 i 4). W czasie leczenia należy zapewnić odpowiednią podaż wapnia i witaminy D w diecie (do rozważenia suplementacja).</p> <p>W przypadku choroby o ciężkim nasileniu można zastosować steroidy podawane dożylnie (np. hydrokortyzon w dawce 2 mg/kg mc maksymalnie 100 mg/dobę lub metyloprednizolon w dawce 2 mg/kg mc maksymalnie 60 mg/dobę) - (siła dowodu 3).</p> <p>W przypadku choroby zlokalizowanej w okolicy krętniczko-kątniczej w ramach I linii leczenia można zastosować budezonid w dawce 9 mg/dobę (siła dowodu -1 i 3).</p> <p>Pozostałe możliwości terapeutyczne uzależnione od stanu chorego, mające na celu indukcję remisji obejmują: stosowanie antybiotyków, aminosalicylanów lub azatiopryny, zabieg chirurgiczny albo żywienie pozajelitowe.</p> <p>http://gastroped.com.br/tx/wp-content/uploads/2014/02/Guidelines-for-the-Management-of-Inflammatory.pdf</p>
ZGPTG 2007	<p>Wytyczne Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii wskazują na brak w pełni skutecznego sposobu leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna. Obecnie dostępne możliwości terapeutyczne to leczenie zachowawcze oraz leczenie chirurgiczne. Na kompleksowe postępowanie zachowawcze w tej chorobie składają się właściwe odżywianie, uzupełnianie niedoborów oraz leczenie przeciwzapalne, immunosupresyjne, biologiczne i objawowe. <u>Leczenie pacjentów pediatrycznych odbywa się wg zasad obowiązujących dorosłych, z tym że u dzieci należy zwracać szczególną uwagę na odżywianie.</u></p> <p>http://www.termedia.pl/Wytyczne-postepowania-w-nieswoistych-chorobach-zapalnych-jelit.41.9231.1.0.html</p>

Wytyczne ECCO/ESPGHAN 2014

siła dowodu: 1 – dowody oparte na przeglądach systematycznych lub randomizowanych badania klinicznych; 2 – dowody oparte na badaniach randomizowanych lub badaniach obserwacyjnych o wysokiej wiarygodności; 3 – dowody oparte na nierandomizowanych badaniach kohortowych lub badaniach długoterminowych.

Wytyczne NASPGHAN 2012

siła dowodu: 1a – dowody oparte na przeglądach systematycznych randomizowanych badań klinicznych (homogenicznych); 1b – dowody oparte na randomizowanych badaniach klinicznych z wąskimi przedziałami ufności; 2b – dowody oparte na badaniach kohortowych (np. randomizowanych badaniach klinicznych o niskiej jakości); 5 – dowody oparte na opinii ekspertów bez jednoznacznej oceny krytycznej, fizjologii, badaniach laboratoryjnych prowadzonych na populacji innej niż ludzka

poziom rekomendacji: A – rekomendacja oparta na badaniach, dla których siła dowodu wynosi 1; C – rekomendacja oparta na badaniach, dla których siła dowodu wynosi 4 lub na ekstrapolacjach badań o sile dowodu 2 lub 3; D – rekomendacja oparta na badaniach, dla których siła dowodu wynosi 5 lub na badaniach o dowolnej sile dowodu, w przypadku których wyniki są sprzeczne lub niejednoznaczne.

Wytyczne BSPGHAN 2010

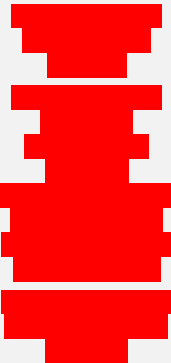

siła dowodu: 1+ – dowody oparte na poprawnie zaprojektowanych metaanalizach, przeglądach systematycznych lub randomizowanych badaniach klinicznych z małym ryzykiem błędu systematycznego; -1 – dowody oparte na metaanalizach, przeglądach systematycznych lub randomizowanych badaniach klinicznych z wysokim ryzykiem błędu systematycznego; -2 – dowody oparte na badaniach przypadków lub badaniach kohortowych z wysokim ryzykiem występowania nieścisłości lub błędu systematycznego oraz istotnym prawdopodobieństwem że związek nie jest przypadkowy; 3 – dowody oparte na badaniach nieanalitycznych tj. opisy przypadków; 4 – dowody oparte na opinii eksperta.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Niżej przedstawione 4 opinie ekspertów klinicznych zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna rekomendowana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. dr hab. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska* Konsultant krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej	<i>Modulen IBD</i>	-	-	-	<i>Modulen IBD</i>
Dr hab. n med. Piotr Albrecht Konsultant wojewódzki w dziedzinie Gastroenterologii Dziecięcej Samodzielny Publiczny Dziecięcy Szpital Kliniczny Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci WUM	<i>Z diet polimerycznych, czyli zbliżonych do wnioskowanej technologii, można wymienić Nutrison standard, Nutrison Energy Plus, Nutridrink firmy Nutricia; Ensure plus HN firmy Abbott; Frebini, Fresubin firmy Fresenius Kabi original, choć nie zawierają one istotnego i wyróżniającego Modulen składnika, jakim jest transformujący czynnik wzrostu beta 2 (cytokina przeciwzapalna). To oczywiście tylko niewielka część produktów dostępnych na rynku (...).</i>	<i>(...) technologia ta pozwoli ograniczyć, ale na pewno nie wyeliminować sterydoterapii.</i>	<i>(...) sterydoterapia, ze wszystkimi ograniczeniami i powikłaniami z nią związanymi-m.in. sterydozależność, sterydooporność, szeroki zakres poważnych działań niepożądanych.</i>	<i>Za najskuteczniejsze terapie uważa się żywienie enteralne, azatioprynę, leczenie biologiczne (infliksimab, adalimumab). Skuteczne w niektórych okolicznościach jest także leczenie operacyjne."</i>	<i>Technologię w postaci żywienia enteralnego jako równoważną, ale zalecaną jako pierwszą w stosunku do sterydoterapii w indukcji remisji choroby zalecają: 1. ECCO/ESPGHAN 2. NASPGHAN 3. ESPEN 4. JSPGHAN</i>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna rekomendowana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	Diety polimeryczne: Nutrini, Nutrini Max, Nutrison (NUTRICIA), Frebini (Fresenius-Kabi), Isosource (Nestle), Nutricomp (BBraun), Osmolite, Pediasure (Abbott).	Można zastąpić inną dietę polimeryczną stosowaną w leczeniu żywieniowym w chorobie Crohn'a	Wybór najtańszej polimerycznej diety przemysłowej zależy od ośrodka prowadzącego leczenie żywieniowe, wyniku postępowania przetargowego opartego o kryteria zawarte w SIWZ.	Wyłączne leczenie żywieniowe jest uznaną metodą indukcji remisji w chorobie Crohn'a.	Odpowiedź zawarta została w kolumnie „Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych” w Tabeli 23 w rozdziale 11 AWA
	Każda dieta przemysłowa kompletna może być stosowana. Nie są one dedykowane pacjentom z NZJ i nie zawierają TGF-β. Lista tych preparatów zarówno polimerycznych, półpolimerycznych jak i elementarnych jest długa.	Inne stosowane diety przemysłowe. Zmniejszeniu ulegnie sterydoterapia ogólna i miejscowa (budezonid dojelitowy).	Pozornie jest to sterydoterapia ogólna, gdyż nie liczy się kosztów powikłań, szczególnie tych odległych.	Ekspert wskazuje na wytyczne: ECCO/ESPGHAN.	Ekspert wskazuje na wytyczne: ECCO/ESPGHAN oraz publikacje: 1. The role of Enteral Nutrition in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Current Aspects – BioMed Research International 2. Nutritional Management of Crohn's Disease – Therap. Adv. Gastroenterol.

* opinia eksperta niepełna - brak odpowiedzi na wszystkie pytania zawarte w formularzu.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz..27) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu choroba Leśniowskiego-Crohna jest preparat Entocort, zawierający substancję czynną:

- budesonidum

a we wskazaniu choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego finansowane są preparaty zawierające substancje czynne:

- mercaptopurinum
- mesalazinum
- sulfasalazinum

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym							
Entocort (budesonidum), kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg	100 szt.	5909990430314	246,24	277,51	277,51	ryczałt	3,56

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Mercaptopurinum VIS (mercaptopurinum), tabl., 50 mg	30 szt.	5909990186112	21,06	27,93	27,93	ryczałt	3,20
Asamax 250 (mesalazinum), tabl. dojel., 250 mg	100 szt.	5909991084011	39,96	49,53	40,18	ryczałt	12,55
Asamax 500 (mesalazinum), tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	5909991084110	64,80	79,30	79,30	ryczałt	3,56
Pentasa (mesalazinum), tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	100 szt. (10 blist. po 10 szt.)	5909990662111	124,28	141,75	80,36	ryczałt	64,95
Pentasa (mesalazinum), granulata o przedłużonym uwalnianiu, 1 g	50 sasz.	5909990855315	133,98	151,94	80,36	ryczałt	75,14
Pentasa (mesalazinum), tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1 g	60 tabl.	5909990974375	159,18	179,70	96,43	ryczałt	87,54
Salofa k 500 (mesalazinum), tabl. dojel., 500 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	5909990400119	42,12	51,80	40,18	ryczałt	14,82
Salazopyrin EN (sulfasalazinum), tabl. dojel., 500 mg	50 szt. (1 poj. po 10 szt.)	5909990864416	24,41	31,93	30,14	ryczałt	4,99
Salazopyrin EN (sulfasalazinum), tabl. dojel., 500 mg	100 szt. (1 poj. po 100 szt.)	5909990864423	45,36	57,20	57,20	ryczałt	3,20
Salazopyrin EN (sulfasalazinum), tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	5909997012759	38,83	50,34	50,34	ryczałt	3,20
Sulfasalazin EN Krka (sulfasalazinum), tabl. dojel., 500 mg	50 szt.	5909990283316	24,25	31,76	30,14	ryczałt	4,82
Sulfasalazin EN Krka (sulfasalazinum), tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	5909990283323	48,28	60,27	60,27	ryczałt	3,20
Sulfasalazin Krka (sulfasalazinum), tabl. powl., 500 mg	50 szt.	5909990283217	22,68	30,11	30,11	ryczałt	3,20

UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

W leczeniu ChLC w populacji pediatrycznej zaleca się stosowanie żywienia dojelitowego, które w Polsce jest finansowane w ramach katalogu świadczeń szpitalnych lub katalogu świadczeń kontraktowanych odrębnie. W pierwszym przypadku żywienie dojelitowe (kod: 5.53.01.0000006) rozliczane jest w ramach leczenia szpitalnego, gdzie wartość świadczenia wynosi 2 punkty za jeden dzień leczenia (zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia nr 81/2014). W przypadku katalogu świadczeń kontraktowanych oddzielnie, żywienie dojelitowe odbywa się w warunkach domowych (kod: 11.0000.048.02), a wartość świadczenia wynosi 8 punktów za jeden dzień leczenia (zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia nr 88/2013/DSOZ). Cena jednostki rozliczeniowej danego świadczenia ustalana jest na podstawie konkursów ofert dotyczących oczekiwanych cen jednostek rozliczeniowych. Tabela poniżej przedstawia wyceny powyższych świadczeń.

Tabela 10. Wycena WŹD w ramach aktualnie refundowanych świadczeń (wg AE wnioskodawcy)

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt [zł]	Wycena [zł]
5.53.01.0000006	żywienie dojelitowe	2	52,00	104,00
11.0000.048.02	żywienie dojelitowe w warunkach domowych	8	10,81 (średnia)	86,48

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Preparaty podawane drogą inną niż doustna, stosowane w ramach wyłączonego żywienia dojelitowego dopuszczone do obrotu w Polsce</p>	<p>„(...) w ramach I linii leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci, w celu indukcji remisji zalecane jest zastosowanie wyłączonego żywienia dojelitowego (WŻD). Leczenie to jest zalecane zwłaszcza u chorych nowozdiagnozowanych, z aktywną postacią choroby (...).</p> <p>(...) Zgodnie z wytycznymi ECCO/ESPGHAN z 2014 roku nie są one [kortykosteroidy: prednizon, prednizolon, metyloprednizolon] jednak zalecane jako leczenie z wyboru w populacji pediatrycznej, ponieważ ich zastosowanie wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych niż w przypadku WŻD oraz mogą one wpływać hamująco na proces wzrostu chorych, co jest szczególnie istotne w przypadku dzieci i młodzieży.</p> <p>(...) finansowane świadczenia obejmują podanie preparatów w ramach żywienia dojelitowego drogą inną niż doustna.</p> <p>(...) Refundacją w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna objęte są w Polsce następujące substancje czynne: azatiopryna, merkaptopuryna, mesalazyna, metotreksat, sulfasalazyna, jak również glikokortykosteroidy takie jak budezonid, prednizon, prednizolon czy metyloprednizolon (...) leki steroidowe nie są zalecane jako standardowa opcja terapeutyczna stosowana w I linii leczenia w celu indukcji remisji u dzieci chorych na ChLC (...)”</p>	<p>W opinii analityków Agencji wnioskodawca dokonał prawidłowego wyboru komparatorów (szczegółowy komentarz pod tabelą).</p>

Komentarz Agencji:

Wnioskowana technologia medyczna jest obecnie finansowana na równi z innymi produktami wyłączonego żywienia dojelitowego (WŻD) w ramach katalogu świadczeń szpitalnych oraz w warunkach domowych (jako świadczenie zdrowotne kontraktowane odrębnie). Należy jednak zwrócić uwagę, iż w ramach wyżej wymienionych świadczeń finansowane jest żywienie drogą inną niż doustna (przez sondę nosowo-żołądkową lub przez przezskórną gastrostomię). Aktualnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu nie jest możliwe finansowanie żadnego preparatu podawanego drogą doustną. Wniosek refundacyjny dotyczy *de facto* rozszerzenia refundacji w lecznictwie otwartym i umożliwienie finansowania ze środków publicznych leczenia żywieniowego podawanego doustnie.

W opinii ekspertów wnioskodawcy chociaż około 95% pacjentów kwalifikowałoby się do leczenia drogą doustną, aktualnie w praktyce klinicznej refundowane jest jedynie leczenie za pomocą sondy (w ramach wcześniej wspomnianych świadczeń szpitalnych i ambulatoryjnych). U części chorych z wnioskowanym wskazaniem mogą być stosowane glikokortykosteroidy, jednak zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej oraz na podstawie otrzymanych opinii ekspertów klinicznych można stwierdzić, iż leczenie tą grupą związków nie jest zalecane jako terapia I linii i powinno być stosowane w przypadku niemożności zastosowania WŻD lub w ciężkich postaciach choroby niereagujących na inne sposoby leczenia. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego GKS jest stosowany u około 5% pacjentów z populacji docelowej. Dodatkowo można przypuszczać, iż część pacjentów otrzymuje diety doustne finansowane ze środków własnych i w przypadku rozpoczęcia refundacji preparatu Modulen IBD zgodnie z przedmiotowym wnioskiem, rozpoczną oni terapię dietą finansowaną ze środków publicznych.

W związku z powyżej opisanymi ograniczeniami nie jest możliwe jednoznacznie wskazanie w jaki sposób są aktualnie leczeni pacjenci, u których nie jest stosowane refundowane WŻD. Nie ma precyzyjnych danych dotyczących liczby chorych stosujących diety podawane doustnie (finansowane z środków własnych) oraz liczby chorych leczonych GKS. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że GKS w ramach aktualnie funkcjonującego systemu mogą być stosowane zarówno wśród pacjentów bezpośrednio kwalifikujących się do ich przyjmowania (zgodnie z aktualną wiedzą medyczną), jak i wśród pacjentów, u których nie jest to terapia z wyboru (których nie stać na samodzielny zakup preparatów podawanych doustnie, a nie mogących przyjmować pokarmu przez sondę).

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem przeglądu wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu *Modulen IBD* względem innych preparatów stosowanych jako wyłączone żywienie dojelitowe, podawanych drogą inną niż doustna (dostępnych w Polsce) w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia, chorych na czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna.

W ramach przedłożonej AKL wnioskodawca wykonał przegląd systematyczny w 3 etapach:

- I – wyszukiwanie opracowań wtórnych (przeglądy systematyczne i metaanalizy);
- II – wyszukiwanie badań pierwotnych dotyczących wnioskowanej technologii;
- III – wyszukiwanie badań pierwotnych umożliwiających wykonanie porównania pośredniego.

W pierwszym etapie przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, które spełniałyby kryteria włączenia dotyczące populacji i interwencji, dlatego też nie uwzględniono powyższych publikacji w AKL wnioskodawcy.

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych, dotyczące bezpośrednio wyszukiwania wykonanego dla preparatu *Modulen IBD* (określone w poniższej tabeli jako etap II) oraz badań wyszukanych w celu przeprowadzenia porównania pośredniego (określone w tabeli jako etap III).

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	Etap II	Etap III		
Populacja	Dzieci i młodzież powyżej 5. roku życia, z aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna. Komentarz: Do analizy nie włączano badań, dla których nie podano informacji dotyczących występowania u chorych choroby aktywnej przed rozpoczęciem leczenia żywieniowego.		Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. dorośli chorzy, chorzy w fazie remisji.	-
Interwencja	Preparat <i>Modulen IBD</i> podawany przez 8±2 tygodnie doustnie lub przez zgłębnik, w żywieniu wyłącznym stosowanym w indukcji remisji. Komentarz: Do analizy nie włączano badań, w których >10% chorym w grupie badanej podawano inny preparat niż preparat <i>Modulen IBD</i> .	Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowane w Polsce, podawane drogą inną niż doustna. Komentarz: Do analizy włączano wyłącznie preparaty znajdujące się obecnie na liście zarejestrowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego(...). Do analizy nie włączano badań, w których >10% chorym w grupie podawano inny preparat niż ocenianą dietę.	Inna niż wyżej wymieniona.	-

Parametr	Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	Etap II	Etap III		
Komparatory	Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowane w Polsce, podawane drogą inną niż doustna. Komentarz: Do analizy włączano wyłącznie preparaty znajdujące się obecnie na liście zarejestrowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego(...).	Interwencja stanowiąca wspólną referencję z badaniem odnalezionym w II etapie przeglądu systematycznego (...), na podstawie którego będzie można wykonać porównanie pośrednie, tj.: metyloprednizolon w dawce 1,6 mg/kg/dobę (maksymalna dawka 60mg/dobę) lub inne leki steroidowe w dawce równoważnej.	Niezgodne z założonymi.	Wnioskodawca przy wyborze komparatora uwzględnił jedynie środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego podawane drogą inną niż doustna. Według analityków Agencji zasadnym byłoby uwzględnienie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego podawanych również doustnie, ze względu na sposób podania wnioskowanej technologii medycznej – doustnie lub przez zgłęb. k.
	W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatory włączano badania z dowolnym komparatorem.	Dowolny, w przypadku badań z grupą kontrolną, z których możliwe będzie przedstawienie pojedynczych ramion dla interwencji badanej.	nd	-
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.		nd	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: <ul style="list-style-type: none"> ocena aktywności choroby (uzyskanie remisji lub odpowiedzi na leczenie); ocena wskaźników antropometrycznych świadczących o stanie odżywienia chorego; ocena głównych wskaźników biochemicznych świadczących o utrzymywaniu się stanu zapalnego oraz stanie odżywienia chorego – stężenie CRP, poziom OB., stężenie fibryny, albumin, poziom parametrów związanych z erytrocytami, liczba płytek krwi; profil bezpieczeństwa. 		Niezgodne z założonymi.	-
Typ badań		Badania randomizowane, w przypadku badań służących do wykonania porównania pośredniego.	Badanie nierandomizowane.	W II etapie przeglądu nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora. W III etapie przeglądu, badania jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo oraz pojedyncze ramiona z badań z grupą kontrolną włączano do analizy dla tych komparatorów, dla których nie odnaleziono badań randomizowanych umożliwiających wykonanie porównania pośredniego.
	Badania eksperymentalne oraz obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej oraz praktycznej i bezpieczeństwa). Do analizy włączano pojedyncze ramiona z badań z grupą kontrolną (zarówno eksperymentalnych, jak i obserwacyjnych), w których brało udział więcej niż 15 chorych w grupie. Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji), w których brało udział więcej niż 15 chorych.		Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.	
Inne kryteria	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.		Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.	W II etapie przeglądu wnioskodawca włączył do analizy jedynie publikacje wydane po 1990 r.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w trzech głównych bazach informacji medycznej: MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library. Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz opracowań wtórnych przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*. Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health*. Jako datę wyszukiwania podano 31.08.2015 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł (uwzględniono słowa kluczowe dot. technologii wnioskowanej – Modulen oraz problemu zdrowotnego – Crohn's disease), a także sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii ich wykonania (zostało wykonane przez dwóch niezależnych analityków). Nie pominięto żadnej istotnej bazy danych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji (m.in. Modulen, enteral nutrition) oraz przedmiotowej jednostki chorobowej (Crohn's disease). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 05.04.2016 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 13 pierwotnych badań, w tym:

- 1 badanie retrospektywne (*Berni Canani 2006*) bezpośrednio porównujące skuteczność preparatu Modulen IBD (MOD) z dietą elementarną Neocate (NEO), dietą półelementarną Pregomin oraz kortykosteroidami.
- 9 badań, w których analizowano interwencję badaną stosowaną jako wyłączone żywienie dojelitowe (WŻD) w indukcji remisji u dzieci z ChLC:
 - Badanie RCT (*Borelli 2006*) porównujące stosowanie preparatu Modulen IBD z glikokortykosteroidami (metyloprednizolon);
 - 4 badania obserwacyjne, jednoramienne (*Navas-Lopez 2015, Cameron 2013, Buchanan 2009, Gavin 2005*);
 - 2 badania eksperymentalne, jednoramienne (*Gerasimidis 2012, Fell 2000*);
 - Badanie kohortowe (*Gerasimidis 2013*);
 - Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną (*Rubio 2011*) analizujące Modulen IBD podawany doustnie (MOD p.o.) względem tego preparatu podawanego przez zgłąbnik nosowo-żołądkowy (MOD NGT).
- 3 badania dla komparatorów:
 - Badanie eksperymentalne porównujące grupę pacjentów stosujących preparat Osmolite (OSM) z grupą kontrolną (populacja zdrowych) (*Whitten 2010*),
 - Badanie kohortowe porównujące grupę pacjentów stosujących preparat Osmolite z grupą kontrolną (grupa pacjentów leczonych kortykosteroidami) (*Lambert 2012*)
 - Badanie eksperymentalne porównujące grupę pacjentów stosujących preparat Peptisorb (PEP) z grupą kontrolną (populacja zdrowych) (*Wędrychowicz 2011*).

W publikacji Gerasimidis 2013 nie podano nazwy stosowanego przez chorych preparatu, w związku z czym w ramach niniejszej AWA nie uwzględniono tejże publikacji.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W charakterystyce badań włączonych do analizy wnioskodawcy opisano jedynie wybrane parametry, natomiast nie odniesiono się do badania jako całości. W poniższej tabeli przedstawiona została skrótowa charakterystyka pełnych badań.

Tabela 13. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
MOD vs. NEO			
<p>Berni Canani 2006</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków : 1 (Neapol, Włochy); - liczba ramion: 4; - typ badania: retrospektywne, kohortowe, z grupą kontrolną - typ hipotezy: nd; - okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> • 8 tyg. (okres leczenia); • <i>follow-up</i>: 12 m-cy; - utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o utracie pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyny; - interwencja <ul style="list-style-type: none"> • MOD p.o. 50-70 kcal/kg QD • NEO NGT z pompą perystaltyczną 50-70 kcal/kg QD • PREGOMIN 50-70 kcal/kg QD • MET (metyloprednizolon)1-2mg/kg (max. 40mg/kg) QD przez 4 tyg. <p>W czasie leczenia chorzy mogli pić jedynie niesłodzoną herbatę lub wodę i nie mogli spożywać innego pokarmu niż dieta, którą podawano w ramach badania. Po 8 tygodniach leczenia, u chorych ponownie powoli wprowadzano dietę naturalną (nowy rodzaj pokarmu co 2 dni).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek <18 r.ż.; - nowozdiagnozowani chorzy na aktywną postać ChLC. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zabieg chirurgiczny w obrębie jelit w wywiadzie; - stosowanie kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych w czasie 3 m-cy przed rozpoznaniem ChLC; - niekompletne dane kliniczne, dane dotyczące oceny endoskopowej lub histologicznej i/lub dane laboratoryjne; - niewielkie stosowanie się do zaleceń (definiowane jako przyjmowanie poniżej 80% zalecanej dziennej objętości diety podawanej w ramach żywienia dojelitowego przez co najmniej 3 kolejne dni lub całkowity czas trwania leczenia wynoszący poniżej 8 tygodni). <p><u>Liczba pacjentów:</u> 37 MOD: 12 NEO: 12 PREGOMIN: 13 MET: 10</p>	<p><u>Punkty końcowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - remisja kliniczna; - ocena stanu zapalnego błony śluzowej (wynik w skali endoskopowej i histologicznej); - zmiana wzrostu względem wartości początkowych.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Pozostałe badania dla MOD			
<p>Navas-Lopez 2015</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: 1 (Malaga, Hiszpania); - liczba ramion: 1; - typ badania: retrospektywne; - typ hipotezy: nd - okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> • 6-8 tyg. (czas leczenia), mediana (M): 6,4 tyg. • <i>follow-up</i>: M = 2,9 lat. - utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o utracie pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyny; - interwencja: <ul style="list-style-type: none"> • MOD p.o. lub MOD NGT (1 chory) (dawkowanie dostosowane indywidualnie do chorego). <p>Kaloryczność diety ustalana na podstawie spoczynkowej przemiany materii chorego. Dietę przygotowywano przez wymieszanie 1700 ml wody z 400 g preparatu w proszku w celu otrzymania 2000 ml gotowej formuły (1 kcal/ml).</p> <p>Dietę wprowadzano stopniowo przez 3-5 dni. Po zakończeniu terapii żywieniowej ponownie, stopniowo wprowadzano dietę naturalną.</p> <p>W czasie trwania leczenia chorzy nie mogli przyjmować innych płynów lub pokarmów z wyjątkiem wody.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie wspomagające: <p>Chorzy w momencie rozpoczęcia leczenia żywieniowego otrzymywali:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mesalazynę (32,5%) - metronidazol (17,5%) - mesalazynę+metronidazol (45%) - metronidazol+azytromycynę (2,5%) <p>W czasie trwania WŹD chorzy otrzymywali azatioprynę (67,5%) w dawce 2,5-3 mg/kg m.c./dobę.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek <14 r.ż.; - chorzy na ChLC (nowozdiagnozowani) – rozpoznanie na podstawie kryteriów klinicznych, endoskopowych, radiologicznych oraz histologicznych. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, nieokreślone zapalenie jelit, eozynofilowe zapalenie jelit, zakaźne stany zapalne jelit. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 40</p>	<p><u>Punkty końcowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - remisja kliniczna; - poprawa stanu zapalnego błony śluzowej jelit mierzona poprzez stężenie kalprotektyny w stolcu.
<p>Cameron 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Catherine McEwan Foundation, Yorkhill IBD found, NHS research Scotland fellowship</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: 1 (Glasgow, Szkocja); - liczba ramion: 1; - typ badania: retrospektywne; - typ hipotezy: nd; - okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> • 8 tyg. (czas leczenia); • <i>follow-up</i>: do 24 m-cy. - utrata pacjentów z badania: nie utracono żadnego chorego (badanie retrospektywne); - interwencja: <ul style="list-style-type: none"> • MOD p.o. lub MOD NGT; • preparat E028 (SHS Nutricia) – stosowany u 2 (1,8%) chorych z potwierdzoną alergią na białka mleka krowiego; <p>Kaloryczność diety dostosowano indywidualnie do chorego na podstawie średniego zapotrzebowania grupy (EAR).</p> <p>Po 8 tyg. WŹD przez okres 5-7 dni, stopniowo wprowadzano dietę naturalną rozpoczynając od podawania diety płynnej.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek <16 r.ż.; - nowozdiagnozowani chorzy na aktywną postać ChLC (rozpoznanie w oparciu o kryteria endoskopowe, histologiczne i radiologiczne). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - występowanie chorób towarzyszących istotnie wpływających na wzrost; - brak pomiarów początkowych (przed rozpoczęciem leczenia żywieniowego); - stosowanie innego leczenia niż WŹD jako pierwszej terapii po ustaleniu rozpoznania; - przerwanie leczenia żywieniowego w czasie pierwszych 15 dni. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 109</p>	<p><u>Punkty końcowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - remisja kliniczna; - parametry biochemiczne (stężenie CRP, poziom OB, stężenie albumin, liczba płytek krwi); - parametry antropometryczne (masa ciała, wzrost, BMI) – zmiana wyniku i wskaźnik Z-score.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Gerasimidis 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: bd; - liczba ramion: 1; - typ badania: prospektywne, eksperymentalne; - typ hipotezy: nd; - okres obserwacji: 6-8 tyg. (uzależniony od badanych parametrów): <ul style="list-style-type: none"> • dane dot. parametrów biochemicznych – 7 tyg.; • dane dot. zmiany parametrów antropometrycznych – 7,6 tyg.; • <i>follow-up</i> – do 4 m-cy; - utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o utracie pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyny; - interwencja: <ul style="list-style-type: none"> • MOD p.o./MOD NGT/MOD PEG (przezskórna endoskopowa gastrostomia) <p>WZD podawane było w objętości 2000 ml dziennie. Chorzy otrzymywali składniki mineralne oraz witaminy w ilości przewyższającej ok. 1,8-6 razy wartości referencyjne. Pacjenci, u których stwierdzono niedożywienie otrzymywali dietę w objętości warunkującej pokrycie 110-120% EAR.</p> <p>W czasie leczenia chorzy nie mogli przyjmować innych pokarmów i płynów niż woda, herbata, kawa, lemoniada i miętówki.</p> <p>Pod koniec leczenia stopniowo wprowadzano dietę naturalną. Po zakończeniu WZD zalecano chorym kontynuację stosowania diety polimerycznej w formie suplementacji do zwykłej diety, w objętości około 500 kcal/dobę przez okres 2 tyg.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie wspomagające: <p>U 11 chorych (64,7%) nie podawano innego rodzaju leczenia.</p> <p>U 6 chorych (35,3%) rozpoczęto lub kontynuowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie z zastosowaniem ustabilizowanych dawek leków immunosupresyjnych (n=5); - podawanie produktów leczniczych zawierających kwas 5-aminosalicylowy (n=4); - podawanie leków steroidowych (n=1); - podawanie antybiotyków (n=2). 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek <16 r.ż.; - chorzy na aktywną postać ChLC (nowozdiagnozowani i uprzednio nieleczeni oraz z długo utrzymującą się chorobą w fazie nawrotu klinicznego, u których WZD stanowiło część standardowego postępowania klinicznego). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bd <p><u>Liczba pacjentów:</u> 17</p>	<p><u>Punkty końcowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - parametry biochemiczne (stężenie CRP, poziom OB., stężenie albumin i hemoglobiny, suboptymalne wartości wskaźn ków laboratoryjnych); - wyniki dot. komórkowego stężenia witamin, składników mineralnych i cholesterolu; - parametry antropometryczne (masa ciała – zmiana parametru i wskaźn k Z-score oraz wzrost, BMI, wskaźniki zawartości tkanki tłuszczowej i tkanki mięśniowej – wskaźn k Z-score). - remisja kliniczna;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Rubio 2011</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: 1 (Francja); - liczba ramion: 2; - typ badania: retrospektywne, kohortowe, z grupą kontrolną; - typ hipotezy: <i>superiority</i> MOD p.o. vs. MOD NGT - okres obserwacji: 8 tyg. (okres leczenia); - utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o utracie pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyny; - interwencja: <ul style="list-style-type: none"> • WŻD – MOD p.o. (4 posiłki na dobę, średnia objętość preparatu wynosiła 2,3 l); • WŻD – MOD NGT (podawane w ramach ciągłego przepływu przez całą dobę – dopuszczalna przerwa: 30 min; średnia objętość preparatu wynosiła 2,2l) <p>W celu wskazania optymalnej objętości WŻD, obliczano ilość zapotrzebowania kalorycznego indywidualnie. Ilość podawanej formuły zwiększano stopniowo w czasie pierwszych 2-4 dni. WŻD podawano początkowo w ramach hospitalizacji.</p> <p>Leczenie przerywano jeśli chory nie wykazywał tolerancji lub nie osiągnął remisji w czasie pierwszych 4 tyg.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie skojarzone: <p>W czasie trwania badania chorzy mogli otrzymywać azatioprynę lub produkty lecznicze zawierające kwas 5-aminosalicylowy.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - chorzy na aktywną postać ChLC (nowozdiagnozowani lub w pierwszym nawrocie ustabilizowanej choroby) – rozpoznanie na podstawie kryteriów klinicznych, endoskopowych, radiologicznych oraz histologicznych. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie steroidów lub modyfikację leczenia w czasie trwania badania. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MOD p.o. – 45 • MOD NGT - 61 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - remisja kliniczna. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - parametry antropometryczne (masa ciała, wzrost); - wynik w skali PCDAI; - parametry biochemiczne (stężenie CRP, albumin, hemoglobiny, hematokrytu i fibryny, poziom OB, liczba płytek krwi);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Buchanan 2009</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: 1 (Glasgow, Szkocja); - liczba ramion: 1; - typ badania: retrospektywne; - typ hipotezy: nd; - okres obserwacji: ok. 8 tyg. (uzależnione od sposobu podawania preparatu): <ul style="list-style-type: none"> • p.o. –M=56 dni; • NGT lub PEG – M=55 dni; • U 83 (75,5%) chorych okres obserwacji wynosił min. 7 tyg.; • <i>follow-up</i> – do 6 m-cy; - utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o utracie pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyny; - interwencja: <ul style="list-style-type: none"> • WŻD MOD p.o.; • WŻD MOD NGT; • WŻD MOD PEG; • Produkt Elemental 028 extra SHS (chorzy z potwierdzoną nietolerancją białka mleka krowiego). <p>Kaloryczność diety dostosowywano indywidualnie na podstawie EAR.</p> <p>W czasie trwania badania względem EAR, podaż wynosiła:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana energii 107% (95% CI: 105;108); • mediana białka 212% (95% CI: 204; 220). <p>Podczas stosowania WŻD część chorych stosowała leki zawierające mesalazynę. U 3 (2,7%) chorych podawano leki steroidowe dożylnie (przed rozpoczęciem terapii żywieniowej).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - chorzy na aktywną postać ChLC (rozpoznanie w oparciu o kryteria kliniczne, endoskopowe, radiologiczne oraz histologiczne); - chorzy nieleczeni uprzednio za pomocą WŻD. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bd <p><u>Liczba pacjentów:</u> 114</p> <ul style="list-style-type: none"> • MOD p.o. – 57 (51,8%); • MOD NGT – 50 (45,5%); • MOD PEG – 3 (2,7%); • Elemental 028 extra SHS – 5 (4,5%); • 4 pacjentów wykluczono z analizy. 	<p><u>Punkty końcowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - remisja kliniczna; - parametry antropometryczne (masa ciała, wzrost, BMI – wskaźn k Z-score); - parametry biochemiczne (stężenie CRP, poziom OB).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Borelli 2006</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p>- liczba ośrodków: 1 (Włochy); - liczba ramion: 2; - typ badania: RCT; - randomizacja: tak, przy użyciu bloków permutowanych o wielkości 4 lub 6, ze stratyfikacją ze względu na lokalizację choroby; - zaślepienie: brak; - typ hipotezy: brak; - okres obserwacji: 10 tyg. (okres leczenia); - utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o utracie pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyny; - interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> WŻD MOD p.o lub MOD NGT (U 23,5% chorych wystąpiła konieczność zastosowania MOD NGT w postaci nocnego, ciągłego wlewu); <p>Kaloryczność diety dostosowywano indywidualnie w celu zapewnienia 120 – 130% EAR Objętość podawanej diety wynosiła od 1500 do 3000 ml/dobę. W czasie leczenia chorzy mogli pić jedynie klarowne płyny.</p> <ul style="list-style-type: none"> glikokortykosteroidy (GKS) (metylprednizolon) <p>Schemat dawkowania wynosił 1,6 mg/kg/dzień (max 60 mg/dzień) podawane przez 4 tyg., a następnie przez 6 tyg. zmniejszono dawkę aż do osiągnięcia 5-10 mg/dzień</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie wspomagające: <p>Dozwolone było stosowanie leków obniżających pH środowiska jelit (w tym: antagonistów receptora H₂ oraz inh bitorów pompy protonowej).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek <18 r.ż.; rozpoznanie ChLC w czasie 12 tyg. przed włączeniem do badania (rozpoznanie potwierdzone klinicznie, radiologicznie, endoskopowo i histologicznie); choroba o umiarkowanej lub ciężkiej aktywności (na podstawie wskaźnika aktywności choroby); zdolność do doustnego przyjmowania żywienia oraz leków. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przetokowa postać ChLC i/lub postać odbytnicza; zwężająca postać ChLC; występowanie chorób układowych w przeszłości; nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby lub nerek, choroby płuc lub zakażenia układowe; podejrzanie ciąży; przeciwwskazania do stosowania kortykosteroidów; stosowanie kortykosteroidów w czasie 4 tyg. przed randomizacją; uprzednie stosowanie azatiopryny, 6-merkaptopuryny, cyklofosforyny lub innych leków immunosupresyjnych; stosowanie sulfasalazyny lub mesalazyny w czasie poniżej 5 dni przed randomizacją (dozwolone było stosowanie tych leków, w przypadku przyjmowania stabilnych dawek przez dłuższy okres czasu niż 4 tyg. przed rozpoczęciem badania, pod warunkiem przerwania ich stosowania co najmniej 5 dni przed randomizacją); obecność ropni, przetok, perforacji lub zwężeń w jamie brzusznej (potwierdzona za pomocą rentgenografii kontrastowej lub MRI przewodu pokarmowego). <p><u>Liczba pacjentów:</u> 37</p> <ul style="list-style-type: none"> MOD - 19 GKS - 18 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> remisja kliniczna; ocena endoskopowa (gojenie błony śluzowej jelit); <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wyniku w skali PCDAI; zmiana parametrów biochemicznych: stężenie CRP, poziom OB, stężenie albumin; zmiana wyników endoskopowych i histologicznych; liczba zdarzeń niepożądanych.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Gavin 2005</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: bd; - liczba ramion: 1; - typ badania: retrospektywne, kohortowe; - typ hipotezy: nd; - okres obserwacji: 8 tyg. (okres leczenia); - utrata pacjentów z badania: nie utracono żadnego chorego (badanie retrospektywne); - interwencja: <ul style="list-style-type: none"> • WŹD MOD p.o. (dozwolone dodawanie syropu Crusha w celu poprawy smaku). <p>Kaloryczność diety dostosowywano indywidualnie do chorego na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wieku (7,2 do 11,5 MJ/dobę). • przyrostu m.c.; • odczuwania głodu; • tolerancji na dietę; <p>Dozwolone było podawanie bardziej skoncentrowanej diety – wysycenie do 30% (standardowo – 20%).</p> <p>Podaż energii z diety względem EAR w trakcie okresu leczenia wynosiła:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u 7 (17,5%) chorych spożycie na poziomie równym EAR; • u 33 (82,5%) chorych spożycie wyższe niż średnie – na poziomie 149% EAR. <p>Po 8 tyg. WŹD, przez okres 3 tyg., stopniowo wprowadzano dietę naturalną.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie wspomagające: <p>U 2 (5%) chorych stwierdzono stosowanie leków steroidowych – u jednego z nich były stopniowo odstawiane.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nowozdiagnozowani, uprzednio nieleczeni chorzy na aktywną postać ChLC (rozpoznanie w oparciu o kryteria kliniczno-patologiczne). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bd <p><u>Liczba pacjentów:</u> 40</p>	<p><u>Punkty końcowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - parametry antropometryczne (masa ciała, BMI); - średnia szacunkowa podaż energii z diety; - parametry biochemiczne (stężenie CRP).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Fell 2000</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p>- liczba ośrodków: 2 (Wielka Brytania); - liczba ramion: 1; - typ badania: prospektywne, kohortowe, eksperymentalne; - typ hipotezy: nd; - okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8 tyg. (czas trwania leczenia); • <i>follow-up</i>: 10 m-cy. <p>- utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o utracie pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyny; - interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • WŹD CT2311 p.o. lub CT2311* NGT (1 pacjent przez okres 2 tyg.) <p>Objętość stosowanego żywienia dojelitowego była ustalana przez dietetyka i wynosiła 1950-3000 ml dziennie (M=2500 ml).</p> <p>Po okresie leczenia u chorych stopniowo wprowadzano dietę naturalną (nowy rodzaj pokarmu co 2 dni), odstawiając jednocześnie żywienie dojelitowe.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie wspomagające (stosowane przed i w trakcie trwania badania): <p>- prednizon (od 20 mg/dzień do 15 mg co drugi dzień): 3 pacjentów (z czego 2 pacjentów nie ukończyło badania); - mesalazyna (400 mg t.d.s.): 4 pacjentów.</p> <p>* od 2001 r. CT2311 to Modulen iBD</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- chorzy na aktywną postać ChLC (nowozdiagnozowani i wcześniej nieleczeni lub chorzy, u których wystąpił nawrót choroby).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- stosowanie uprzednio prednizonu w dawce >0,5 mg/kg m.c. lub innych leków immunosupresyjnych (azatiopryny, cyklosporyny); - obecność zwężeń w jelitach potwierdzonych w badaniu radiologicznym; - modyfikacja leczenia w czasie trwania ostatniego m-ca przed rozpoczęciem badania.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 29</p>	<p><u>Punkty końcowe (wybrane):</u></p> <p>- remisja kliniczna; - ocena stanu zapalnego błony śluzowej (wynik w skali endoskopowej i histologicznej); - wynik w skali PCDAI; - wyniki dot. zawartości cytokin mRNA w błonie śluzowej.</p>
OSM			
<p>Lambert 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p>- liczba ośrodków: 1 (Sydney, Australia); - liczba ramion: 2; - typ badania: retrospektywne, kohortowe z grupą kontrolną; - typ hipotezy: nd; - okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 24 m-ce; <p>- utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o utracie pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyny; - interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • WŹD OSM; • GKS – prednizon lub odpowiedniki, w dawce dostosowywanej indywidualnie do każdego pacjenta <p>Po okresie leczenia u chorych ponownie, stopniowo wprowadzano dietę naturalną.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- chorzy na ChLC (rozpoznanie w oparciu o kryteria endoskopowe, histologiczne oraz radiologiczne); - chorzy z dostępnością danych z co najmniej 12 miesięcznego okresu obserwacji.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- równoczesne stosowanie leków steroidowych i WŹD lub stosowanie leków indukujących remisję, tj. antybiotyki lub 5-aminosalicylany.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OSM – 31 • GKS – 26 	<p><u>Punkty końcowe (wybrane):</u></p> <p>- remisja kliniczna; - aktywność choroby mierzona za pomocą skali PCDAI; - parametry antropometryczne (wzrost, BMI – <i>Z-score</i>).</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Whitten 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Fundacja Szpitala Dziecięcego, Abbott Australasia (Australia)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: 1 (Australia); - liczba ramion: 2; - typ badania: prospektywne, eksperymentalne z grupą kontrolną; - typ hipotezy: superiority; - okres obserwacji: 8 tyg. (okres leczenia); - utrata pacjentów z badania: w badaniu nie przedstawiono danych dot. utraty chorych; - interwencja: <ul style="list-style-type: none"> • WŻD OSM; <p>Kaloryczność diety wynosiła 1 kcal/ml. Objętość stosowanej przez chorego diety była obliczana na podstawie oszacowanego zapotrzebowania energetycznego i należnego wskaźnika m.c. dla danego wzrostu. Objętość WŻD była modyfikowana w czasie trwania leczenia zależnie od przyrostu m.c. chorego.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 1-18 r.ż.; - pierwsze rozpoznanie ChLC w oparciu o kryteria oceny radiologicznej, histologicznej i endoskopowej; - pacjenci z dolegliwościami ze strony układu pokarmowego (potwierdzone na podstawie kryteriów oceny radiologicznej, histologicznej i endoskopowej). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie ChLC lub wrzodziejącego zapalenia jelit w wywiadzie; - zapalenie okrężnicy o ciężkim nasileniu, wymagające zastosowania intensywnego leczenia lub wykonania zabiegu chirurgicznego w wywiadzie; - stosowanie antybiotyków lub leków przeciwzapalnych w czasie 4 tyg. przed kwalifikacją do badania; - pacjenci z organiczną chorobą jelita. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - OSM: 23 - Grupa kontrolna: 20 (grupa zdrowych) 	<p><u>Punkty końcowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - remisja kliniczna; - parametry biochemiczne (stężenie CRP oraz albumin, poziom OB, liczba płytek krwi); - markery kostne (C-telopeptyd kolagenu typu I CTX, kostna fosfataza alkaliczna BAP); - parametry antropometryczne (m.c., wzrost, wskaźnik BMI – Z-score); - wynik w skali PCDAI.
PEP			
<p>Wędrychowicz 2011</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Uniwersytet Jagielloński (Kraków, Polska)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: bd; - liczba ramion: 2; - typ badania: prospektywne, eksperymentalne, z grupą kontrolną; - okres obserwacji: 6 tyg. (okres leczenia); - utrata pacjentów z badania: w badaniu nie przedstawiono danych dot. utraty chorych; - interwencja: <ul style="list-style-type: none"> • WŻD PEP NGT podawane przez całą dobę. <p>Dieta pokrywała 120-150% dziennego zapotrzebowania na białko i energię.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie wspomagające: <ul style="list-style-type: none"> - kwas 5-aminosalicylowy (50 mg/kg m.c.); - metronidazol (15 mg/kg m.c.). 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dzieci młodzież do 18 r.ż. uprzednio nieleczeni chorzy na aktywną postać ChLC (rozpoznanie na podstawie kryteriów Porto). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bd <p><u>Liczba pacjentów:</u> 39</p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa z ChLC: 24 - grupa z wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy (UC): 15 - Grupa kontrolna: 25 (grupa zdrowych) 	<p><u>Punkty końcowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - poziom VEGF i TGF-β1; - wynik w skali PCDAI; - parametry biochemiczne (stężenie CRP, albumin oraz hemoglobiny, poziom OB.); - parametry antropometryczne (wskaźnik m.c. i wskaźnik BMI – Z-score);

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 10.6 AKL wnioskodawcy, należy jednak zaznaczyć, iż odniesiono się jedynie do wybranych przez wnioskodawcę treści, nie zaś do całości publikacji.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ze względu na różnorodność typów badań, wnioskodawca oceniał ich jakość w różnych skalach. Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS, natomiast badania jednoramienne w skalach NOS oraz NICE, jednakże w AKL wnioskodawcy nie przedstawiono uzasadnienia przyjętych ocen tychże badań. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Ocena jakości badań

Badanie	Skala	Ocena badania wg wnioskodawcy	Komentarz Agencji
Berni Canani 2006	NOS	Dobór próby: ** Porównywalność: * Punkt końcowy: ***	Wg analityka Agencji za dobór próby należy przyznać trzy gwiazdki, ze względu na reprezentatywność kohorty narażonej, pewność danych medycznych oraz wykazanie, iż badany punkt końcowy nie występował na początku badania.
Navas-Lopez 2015	NICE	6/8	-
Cameron 2013	NICE	6/8	-
Gerasimidis 2012	NICE	5/8	-
Rubio 2011	NOS	Dobór próby: *** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ***	Wg analityka Agencji za porównywalność badania należy przyznać jedną gwiazdkę z uwagi na fakt, iż w analizie porównywano podanie preparatu drogą doustną bądź przez zgłęb k. W badaniu nie uwzględniono dodatkowych czynników.
Buchanan 2009	NICE	5/8	-
Borelli 2006	JADAD	3/5	-
Gavin 2005	NICE	6/8	-
Fell 2000	NICE	8/8	Wg analityka Agencji ocena badania powinna być obniżona do 7 punktów, ze względu na brak przedstawienia wyników w podgrupach pacjentów.
Lambert 2012	NOS	Dobór próby: *** Porównywalność: * Punkt końcowy: ***	Wg analityka Agencji badanie Lambert 2012 powinno uzyskać maksymalną liczbę gwiazdek w skali NOS, ze względu na spełnienie wszystkich wytycznych tejże skali.
Whitten 2010	JADAD	1/5	Wg analityka Agencji ocena badania powinna być obniżona do 0 punktów, ze względu na niespełnienie żadnych kryteriów skali Jadad.
Wędrychowicz 2011	JADAD	1/5	Wg analityka Agencji ocena badania powinna być obniżona do 0 punktów, ze względu na niespełnienie żadnych kryteriów skali Jadad.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- W przedstawionych badaniach, odpowiedź na leczenie analizowano w odniesieniu do uzyskania m.in. remisji (w tym remisji klinicznej oraz biochemicznej), odpowiedzi na leczenie (poprawy klinicznej bez uzyskania remisji) oraz gojenia błony śluzowej. Najczęściej używanym narzędziem diagnostycznym do oceny aktywności choroby była zwalidowana skala PCDAI. Wynik w skali PCDAI < 10 punktów, wskazuje na uzyskanie remisji klinicznej u chorego. Należy jednak zwrócić uwagę, iż w badaniach Lambert 2012 oraz Whitten 2010 remisję u chorego określano, gdy wynik w skali PCDAI wynosił < 15 punktów. Oznacza to iż w badaniach oceniających komparator, punkt końcowy uzyskanie remisji odnotowywano u większej grupy chorych niż w przypadku badań oceniających preparat Modulen IBD;
- Na podstawie badania Berni Canani 2006, nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między grupą chorych przyjmujących preparat Modulen IBD, a grupą chorych przyjmujących preparat Neocate w odniesieniu do średnich wyników w skali PCDAI.(...) Należy jednak zwrócić uwagę, iż wyniki w skali PCDAI zostały przedstawione wyłącznie na wykresie. W związku z niską jakością wykresu, nie było możliwe precyzyjne odczytanie średniej i SD dla analizowanych wyników, przez co przedstawione w raporcie wyniki są obarczone dużym ryzykiem ich niedoszacowania lub przeszacowania;
- (...) W badaniu Gerasimidis 2012 nie wykazano istotnych statystycznie zmian stężenia CRP, poziomu OB oraz stężenia hemoglobiny, niemniej jednak (...) w badaniu tym dane dotyczące stężenia wskaźników laboratoryjnych względem wartości początkowych przedstawiono dla niewielkiej liczby chorych;
- Na podstawie wyników większości włączonych badań (...), istotnych statystycznie zmian nie odnotowano (...) w ocenie zmiany wskaźnika Z-score wzrostu, co mogło być związane z krótkim okresem obserwacji w badaniach, przy wolnym tempie zmian tego parametru w czasie;
- W badaniach Cameron 2013 oraz Buchanan 2009 u chorych z potwierdzoną alergią na białka mleka krowiego zamiast preparatu Modulen IBD podawany był preparat E028 [u 2 (1,8%) chorych w badaniu Cameron 2013] oraz preparat Elemental 028 extra SHS [u 5 (4,5%) chorych w badaniu Buchanan 2009];

- W większości analizowanych badań czas trwania leczenia żywieniowego wynosił 8 tygodni, niemniej jednak w badaniu Gerasimidis 2012 podano informację, iż chorzy stosowali dietę przez 6 do 8 tygodni – wyniki parametrów biochemicznych podane były dla okresu leczenia trwającego 49 dni (ok. 7 tygodni), zaś wyniki parametrów antropometrycznych dla okresu wynoszącego 53 dni (ok. 8 tygodni). Czas trwania leczenia różnił się również w badaniach Navas-Lopez 2015 (6-8 tyg. – mediana wynosiła 6,4 tyg.), Lambert 2012 (6-8 tyg.) oraz Wędrychowicz 2011 (6 tyg.). Natomiast w badaniu Borelli 2006 okres leczenia był najdłuższy i wynosił 10 tygodni;
- W przypadku niektórych badań, w czasie leczenia żywieniowego, dopuszczone było stosowanie leczenia wspomagającego. W badaniu Gerasimidis 2012 u 6 (35,3%) chorych rozpoczęto lub kontynuowano leczenie z zastosowaniem ustabilizowanych dawek leków immunosupresyjnych, produktów leczniczych zawierających kwas 5-aminosalicylowy, leków steroidowych lub antybiotyków. W badaniu Rubio 2011, chorzy mogli otrzymywać w czasie trwania leczenia azatioprynę lub produkty lecznicze zawierające kwas 5-aminosalicylowy, natomiast w badaniu Buchanan 2009 podczas stosowania WŻD, wielu chorych stosowało leki zawierające mesalazynę (...). W badaniu Borelli 2006 dozwolone było stosowanie leków obniżających pH środowiska jelit (w tym: antagonistów receptora H₂ oraz inhibitorów pompy protonowej). Natomiast w badaniu Navas-Lopez 2015 prawie wszyscy chorzy (97,5%) stosowali leczenie wspomagające w momencie rozpoczęcia WŻD, natomiast w trakcie trwania terapii 67,5% chorych rozpoczęło dodatkowe leczenie azatiopryną. W badaniu Wędrychowicz 2011 wszyscy chorzy otrzymywali leczenie wspomagające (kwas 5-aminosalicylowy, metronidazol);
- W badaniu Gerasimidis 2012 dodatkowo chorzy mogli spożywać napoje takie jak herbata, kawa oraz lemoniada (...), zaś w badaniu Gavin 2005 chorzy mogli dodatkowo dodawać do formuły syrop (...), które mogły w pewien nieznaczny sposób wpływać na funkcjonowanie przewodu pokarmowego (kawa) oraz stanowić dodatkowe źródło energii (lemoniada);
- W badaniu Rubio 2011 stwierdzono niezgodność wyników podanych w publikacji w odniesieniu do niektórych wyników (MD) obliczonych samodzielnie (niemożliwe było zidentyfikowanie powodu niezgodności).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W ocenie jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego AKL wnioskodawcy zastosowane zostały różne skale oceny jakości badań, ze względu na ich różnorodność. Oceniano badania w skali Jadad, NOS oraz NICE, jednakże nie zostało przedstawione uzasadnienie przyznanej przez wnioskodawcę punktacji. W związku z powyższym nie było możliwe porównanie przyczyn rozbieżności przyznanych ocen.
- Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania preparatu Modulen IBD względem ocenianych komparatorów oceniono według zaleceń GRADE. Zgodnie z powyższym, jakość danych w większości badań oceniono jako bardzo niską oraz niską (publikacje Rubio 2011 oraz Berni Canani 2006), co wynika z zastosowanej metodyki powyższych badań.
- Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez wnioskodawcę wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona została na podstawie jakości badań. Wyniki oparte zostały na badaniach obserwacyjnych i eksperymentalnych ze zróżnicowaną grupą chorych. Ze względu na fakt, iż w ramach analizy wyników dla komparatora nie zostały odnalezione dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, a także w związku z występowaniem rozbieżności w odniesieniu do definicji punktów końcowych w poszczególnych badaniach, wnioskodawca uznał za możliwe przeprowadzenie wyłącznie ograniczonego wnioskowania dotyczącego porównania na podstawie przedstawionych punktów końcowych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest średnia.
- Wnioskodawca ocenił wiarygodność zewnętrzną analizy jako wysoką, gdyż w raporcie uwzględniono randomizowane badanie kliniczne oraz badania obserwacyjne i eksperymentalne na zróżnicowanej pod względem liczebności populacji chorych. Populacja włączona do badań była tożsama z populacją docelową dla wnioskowanej technologii medycznej. Jednakże ograniczeniem analizy może być fakt, iż w przypadku części badań, w czasie leczenia żywieniowego dopuszczone było stosowanie leczenia wspomagającego (m.in. mesalazyna, azatiopryna). Aczkolwiek postępowanie diagnostyczno-lecznicze w badaniach nie odbiegało w istotny sposób od obecnej praktyki klinicznej w Polsce.
- Nie we wszystkich badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy przedstawiono przedział wiekowy pacjentów pediatrycznych kwalifikujących się do leczenia, w związku z powyższym nie ma pewności, iż wyniki przedmiotowych badań dotyczą populacji zgodnej z populacją wnioskowaną.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- W ramach niniejszego raportu odnaleziono tylko jedno badanie retrospektywne bezpośrednio porównujące preparat Modulen IBD i wybrany komparator (inne diety dostępne w Polsce i stosowane w ramach żywienia wyłącznego). Ponadto, nie odnaleziono badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego dla wymienionych opcji terapeutycznych. Odnaleziono jedynie badania jednoramienne dla interwencji badanej i komparatorów, częściowo retrospektywne, o zróżnicowanych liczebnościach populacji, co obniża ich wiarygodność (...);
- Z uwagi na ograniczoną ilość dowodów naukowych wyniki dla ocenianej interwencji analizowano niezależnie od drogi podania (doustnie, przez zgłąbnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomię).
- Badania włączone w ramach analizy skuteczności zestawiono bez względu na metodykę, ponieważ w niektórych przypadkach precyzyjne jej określenie było utrudnione;
- W ramach wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań oceniających profil bezpieczeństwa komparatora. W związku z czym niemożliwe było wykonanie porównania profilu bezpieczeństwa badanej interwencji z wybranym komparatorem.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W publikacji *Berni Canani 2006* badano łącznie trzy preparaty: Neocate (dieta elementarna), Pregomin (dieta półelementarna) oraz Modulen IBD (dieta polimeryczna) w porównaniu z glikokortykosteroidem – metyloprednizolonem. Wnioskodawca nie uwzględnił wyników badań dla preparatu Pregomin ze względu na fakt, iż nie został odnaleziony na liście zarejestrowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Jednakże brak rejestracji w Polsce produktu leczniczego nie powinien wpływać na przedstawione wyniki, co zostało zgłoszone pismem nr OT.4350.4.2016.KP.12 z dn 08.04.2016 r. w sprawie wymagań minimalnych jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 poz. 388).
- W przypadku badań, w których komparatorem dla WŹD były glikokortykosteroidy (*Borelli 2006* oraz *Lambert 2012*) lub grupa osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną (*Whitten 2010* oraz *Wędrychowicz 2011*) wnioskodawca nie przedstawił wyników dla powyższych komparatorów. Przedstawiono jedynie wyniki dla pojedynczych ramion z badań, co należy uznać za niewłaściwe, ponieważ niektóre wytyczne kliniczne wskazują na możliwość stosowania GKS w leczeniu dzieci z ChLC, jednak z zastrzeżeniem niepowodzenia terapii WŹD. W przedłożonej przez wnioskodawcę AKL nie przedstawiono pełnej charakterystyki badań, a jedynie informacje bezpośrednio dotyczące stosowania WŹD.
- Podczas selekcji badań przy kryteriach włączenia w II etapie jako interwencję wybrano preparat Modulen IBD, natomiast w III etapie, oraz II etapie dla wyboru komparatora, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowane w Polsce, podawane drogą inną niż doustna. Wg analityków Agencji, w powyższych etapach selekcji badań, należało także uwzględnić preparaty stosowane doustnie.

W związku z niską jakością badań oraz heterogenicznością punktów końcowych nie było możliwe przeprowadzenie syntezy ilościowej wyników.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono wyniki analizy skuteczności preparatu Modulen IBD względem innych preparatów stosowanych jako wyłączne żywienie dojelitowe, podawanych drogą inną niż doustna (dostępnych w Polsce) w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia, chorych na czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna.

Wnioskodawca przeprowadził ocenę skuteczności wnioskowanej interwencji medycznej na podstawie porównania bezpośredniego Modulenu IBD z preparatem Neocate w badaniu *Berni Canani 2006* oraz zestawienia wyników badań jednoramiennych (lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną). W AKL wnioskodawcy wyniki dla porównania bezpośredniego oraz wyniki z badań jednoramiennych zostały przedstawione oddzielnie, z uwagi na rozbieżny sposób interpretacji wyników.

W związku z wnioskowanym wskazaniem dla preparatu Modulen IBD, tj. indukcja remisji u chorych z czynną postacią choroby, w ramach analizy skuteczności zostały przedstawione wyniki dla następujących punktów końcowych: aktywność choroby mierzona za pomocą skali PCDAI, stan zapalny błony śluzowej jelit oraz remisja kliniczna. Wyniki dla pozostałych punktów końcowych, tj. parametry biochemiczne, parametry antropometryczne, odpowiedź na leczenie oraz zgodność postępowania z zaleceniami lekarskimi znajdują się w *rozdz. 6.10* oraz *6.11* AKL wnioskodawcy.

W poniższej tabeli przedstawiono definicje oraz określenie istotności klinicznej wybranych punktów końcowych.

Tabela 15. Interpretacja oraz określenie istotności klinicznej wybranych punktów końcowych (na podstawie AKL wnioskodawcy, *rozdz. 6.9.2.*)

Punkt końcowy	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Aktywność choroby (PCDAI)	Obniżenie wyniku w skali PCDAI jest zdarzeniem korzystnym (zmniejszenie wyniku jest proporcjonalne do skuteczności leczenia).	Minimalna zmiana wyniku w skali PCDAI związana ze zmianą istotną klinicznie wynosi 12,5 pkt.
Stan zapalny błony śluzowej jelit	Niższy wynik w skali endoskopowej lub skali histologicznej świadczy o gojeniu się błony śluzowej i jest zdarzeniem korzystnym (wzrost jej częstości jest proporcjonalny do skuteczności leczenia).	Gojenie błony śluzowej wiąże się z wyższym odsetkiem remisji klinicznej, mniejszym ryzykiem hospitalizacji oraz konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego.
Remisja kliniczna	Uzyskanie remisji klinicznej lub remisji biochemicznej jest zdarzeniem korzystnym (wzrost ich częstości jest proporcjonalny do skuteczności leczenia).	Można przypuszczać iż remisja kliniczna oraz biochemiczna może stanowić istotny czynnik predykcyjny uzyskania kontroli aktywności choroby i zapobiegania nawrotom choroby. Minimalna zmiana wyniku w skali PCDAI związana ze zmianą istotną klinicznie wynosi 12,5 pkt.

• **Aktywność choroby w skali PCDAI**

Na podstawie badania *Berni Canani 2006*, nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między grupą chorych przyjmujących preparat Modulen IBD, a grupą chorych przyjmujących preparat Neocate w odniesieniu do średnich wyników w skali aktywności choroby PCDAI. Należy jednak zwrócić uwagę, iż w obu przedstawionych grupach średni wynik w skali PCDAI na koniec leczenia wynosił <4 pkt., co świadczy o uzyskaniu remisji w populacji badanej.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności MOD vs. NEO dot. średnich wyników w skali PCDAI

Punkt końcowy	Badanie	Średni wynik (SD)		MD (95% CI)	IS
		MOD N=12	NEO N=12		
Wynik w skali PCDAI	<i>Berni Canani 2006</i>	3,7 (3,43)	3,9 (5,05)	-0,20 (-3,65; 3,25)	NIE

We wszystkich ocenianych badaniach wykazano istotne statystycznie obniżenie wartości wyników w skali PCDAI względem wartości początkowych. W grupie MOD średni wynik po zakończeniu leczenia był niższy od wartości początkowych od 25 pkt. (*Fell 2000*, N=29) do 44,5 pkt. (*Rubio 2011*, N=61), w grupie NEO o 28,1 pkt. (*Berni Canani 2006*, N=12), w grupie PEP o 19 pkt. (*Wędrychowicz 2011*, N=24) oraz w grupie OSM o 18,1 pkt. (*Whitten 2010*, N=23). Zgodnie z klasyfikacją PCDAI, obniżenie wyniku o 12,5 pkt. w skali PCDAI oznacza uzyskanie odpowiedzi klinicznej na leczenie, a wartość <10 pkt. oznacza chorobę będącą w remisji. Średnie wyniki końcowe dla preparatu Modulen IBD wynosiły <10 pkt. (od 3,7 do 9,6 pkt.), co oznacza, iż w badanej populacji chorych osiągnięto remisję kliniczną, a wynik był istotny klinicznie.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dot. zmiany wyników w skali PCDAI względem wartości początkowych dla preparatów MOD, NEO, PEP oraz OSM

Punkt końcowy	Badanie	N	Średnia zmiana wyniku względem wartości początkowych (SD)		Zmiana wyniku MD (SD)	IS
			Wynik początkowy	Wynik końcowy		
Wynik w skali PCDAI	MOD					
	<i>Berni Canani 2006</i>	12	30,4 (7,8)	3,7 (3,43)	-26,7 (bd)	TAK p<0,001
	<i>Navas-Lopez 2015</i>	40	40 (28; 47,5)*	5 (0; 5)*	-35 (bd)**	TAK p<0,0001
	<i>Rubio 2011</i>	45 – p.o. 61 – NGT	51,6 (16,3) – p.o. 49,6 (15,4) – NGT	9,6 (11,6) – p.o. 5,0 (6,5) – NGT	-41,6 (20)*** – p.o. -44,5 (16)*** – NGT	TAK p<0,0001
	<i>Borelli 2006</i>	17	38,1 (9,90)	6,53 (5,77)	-31,57 (bd)	TAK p<0,001
	<i>Fell 2000</i>	29	30 (12,5; 72,5)*	5 (bd)	-25 (bd)**	TAK p<0,00001
	NEO					
	<i>Berni Canani 2006</i>	12	32,0 (10,7)	3,9 (5,05)	-28,1 (bd)	TAK p<0,001
	PEP					
	<i>Wędrychowicz 2011</i>	24	32 (15)	13 (10)	-19 (bd)	TAK p<0,05
	OSM					
<i>Whitten 2010</i>	23	28,1 (13,2)	10,0 (6,1)	-18,1 (bd)	TAK p<0,0001	

* mediana

** różnica median

*** dane odczytane z badania, nie można ustalić przyczyny rozbieżności względem wartości wynikającej z obliczeń

- **Stan zapalny błony śluzowej jelit**

Na podstawie badania Berni Canani 2006, nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między grupą chorych przyjmujących preparat Modulen IBD, a grupą chorych przyjmujących preparat Neocate w odniesieniu do średnich wyników oceny stanu zapalnego błony śluzowej w skalach endoskopowej i histologicznej.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności MOD vs. NEO dot. średnich wyników w skalach endoskopowej i histologicznej

Punkt końcowy	Badanie	Średni wynik (SD)		MD (95% CI)	IS
		MOD N=12	NEO N=12		
Wynik w skali endoskopowej	Berni Canani 2006	0,83 (0,72)	0,75 (0,62)	0,08 (-0,46; 0,62)	NIE
Wynik w skali histologicznej		1,42 (1,16)	1,08 (0,67)	0,34 (-0,42; 1,10)	NIE

We wszystkich ocenianych badaniach wykazano istotne statystycznie obniżenie wartości wyników dotyczących stanu zapalnego błony śluzowej jelit względem wartości początkowych. W badaniu *Berni Canani 2006* w grupie MOD wyniki w skali endoskopowej oraz histologicznej były niższe odpowiednio o 1,75 oraz 1,91 ($p < 0,001$), natomiast w grupie NEO, adekwatnie do powyższych, o 1,92 oraz 2,17 ($p < 0,001$). W publikacjach *Borelli 2006* oraz *Fell 2000* oceniano gojenie się błony śluzowej jelit również w skalach endoskopowej i histologicznej, aczkolwiek w badaniu *Borelli 2006* ocena endoskopowa została przedstawiona w skali CDEIS (zmiana wyniku o 7; $p < 0,001$), natomiast w badaniu *Fell 2000* powyższa ocena opierała się na wynikach kolonoskopii (zmiana wyniku o 1; $p < 0,001$). W ostatnich dwóch publikacjach oceniane wartości zostały przedstawione osobno dla wyników dotyczących jelita krętego i okrężnicy. Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności dot. oceny stanu zapalnego błony śluzowej względem wartości początkowych

Badanie	N	Punkt końcowy	Średnia zmiana wyniku względem wartości początkowych (SD)		Zmiana wyniku MD (SD)	IS	
			Wynik początkowy	Wynik końcowy			
Berni Canani 2006	MOD						
	12	Wynik w skali endoskopowej	2,58 (0,51)		0,83 (0,72)	-1,75 (bd)	TAK $p < 0,001$
		Wynik w skali histologicznej	3,33 (0,78)		1,42 (1,16)	-1,91 (bd)	TAK $p < 0,001$
	NEO						
	12	Wynik w skali endoskopowej	2,67 (0,49)		0,75 (0,62)	-1,92	TAK $p < 0,001$
		Wynik w skali histologicznej	3,25 (0,75)		1,08 (0,67)	-2,17	TAK $p < 0,001$
Borelli 2006	MOD						
	17	Wynik w skali endoskopowej CDEIS	12,9 (3,30)		5,9 (2,06)	-7 (bd)	TAK $p < 0,001$
		Wynik w skali histologicznej	Jelito kręte	10,4 (1,65)	3,8 (2,06)	-6,6 (bd)	TAK $p < 0,001$
			Okrężnica	10,7 (2,06)	4,6 (1,65)	-6,1 (bd)	TAK $p < 0,001$
26	Ocena endoskopowa (kolonoskopia)	Jelito kręte	bd	bd	-1 (bd)*	TAK $p < 0,0001$	
22		Okrężnica	bd	bd	-1 (bd)*	TAK $p < 0,001$	
<i>Fell 2000</i>	20	Wynik w skali histologicznej	Jelito kręte	bd	bd	-1 (bd)*	TAK $p < 0,05$

Badanie	N	Punkt końcowy	Średnia zmiana wyniku względem wartości początkowych (SD)		Zmiana wyniku MD (SD)	IS	
			Wynik początkowy	Wynik końcowy			
	25		Okreźnica	bd	bd	-1 (bd)*	TAK p<0,001

* różnica median IQR

- **Remisja kliniczna**

Zgodnie z wynikami analizowanych badań jednoramiennych (lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną) odsetek remisji klinicznej u chorych w grupie MOD wynosił od 47% (*Gerasimidis 2012*) do 94% (*Navas-Lopez 2015*) populacji badanej, natomiast w grupie OSM od 70% (*Whitten 2010*) do 84% (*Lambert 2012*). Należy przy tym zwrócić uwagę na fakt, iż w badaniach dot. preparatu OSM remisję kliniczną definiowano jako wynik <15 pkt. w skali PCDAI, podczas gdy dla wnioskowanej interwencji medycznej remisję kliniczną oznaczało uzyskanie <10 pkt., dlatego też odsetek remisji w grupie MOD może być zaniżony. W tabeli poniżej zostały przedstawione dane dot. częstości uzyskania remisji.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności dot. uzyskania remisji (na podst. AKL wnioskodawcy)

Badanie	Czas obserwacji (tyg.)	N	n (%)
MOD			
<i>Navas-Lopez 2015</i>	6-8	40	32 (80,0)% - ITT
		34	32 (94,1%) - PP
<i>Cameron 2013</i>	8	109*	65 (59,6)
<i>Gerasimidis 2012</i>	6-8	17**	8 (47,1)
<i>Rubio 2011</i>	8	45	34 (75,6) ^ – p.o
		61	52 (85,2) ^^ – NGT
<i>Buchanan 2009</i>	8	110	88 (80,0)
<i>Borelli 2006</i>	10	19	15 (78,9) – ITT
		17	15 (88,2) – PP
<i>Fell 2000</i>	8	29	23 (79,3)
OSM			
<i>Lambert 2012</i>	6-8	31	26 (83,9)
<i>Whitten 2010</i>	8	23	16 (69,6)#

PP – populacja zgodna z protokołem badania (per protocol)

ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (intention-to-treat)

* utracono dane jednego chorego

** u jednego chorego przerwano stosowanie leczenia

^ wskaźnik remisji u 4 chorych niestosujących się do zaleceń w czasie leczenia (dodatkowe spożywanie pokarmu) wynosił 50%, natomiast u pozostałych chorych 75%

^^ wskaźnik remisji u 6 chorych niestosujących się do zaleceń w czasie leczenia (dodatkowe spożywanie pokarmu) wynosił 66%, natomiast u pozostałych chorych 93%

u pozostałych 7 chorych wynik w skali PCDAI mieścił się w zakresie od 15 do 20 punktów

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących profil bezpieczeństwa preparatu Modulen IBD względem wybranych komparatorów. Wnioskodawca nie odnalazł także badań dla komparatorów, które mogłyby posłużyć do wykonania zestawienia wyników dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa z wynikami badań dla badanej

interwencji. W związku z powyższym przedstawiono jedynie wyniki dla preparatu Modulen IBD dla punktów końcowych:

- Działania niepożądane (*Fell 2000*)
- Zdarzenia niepożądane (*Navas-Lopez 2015, Borelli 2006*)

Wnioskodawca uwzględnił także wyniki z badania *Gerasimidis 2013*, aczkolwiek w ramach niniejszej AKL nie analizowano powyższej publikacji (patrz rozdz. 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych (*Fell 2000*) oraz zdarzeń niepożądanych (*Navas-Lopez 2015, Borelli 2006*).

Tabela 21. Ocena bezpieczeństwa preparatu Modulen IBD

Badanie	Czas obserwacji (tyg.)	Punkt końcowy	MOD	
			n (%)	N
<i>Fell 2000</i>	8	Działania niepożądane ogółem	5 (17,2)	29
		Zaparcia	3 (10,3)	
		Nudności	2 (6,9)	
<i>Navas-Lopez 2015</i>	6-8	Zdarzenia niepożądane ogółem	0 (0,0)	34
<i>Borelli 2006</i>	10	Zdarzenia niepożądane ogółem	4 (23,5)	17
		Wzdęcia	4 (23,5)	
		Nudności i/lub wymioty	3 (17,6)	
		Biegunka	2 (11,8)	
		Ból brzucha	1 (5,9)	
		Bezsenna	1 (5,9)	

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeglądu systematycznego, wnioskodawca odnalazł opracowania wtórne, które nie zostały uwzględnione w AKL ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia. Analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe wyszukiwanie oraz przegląd badań wtórnych odnoszących się do populacji docelowej oraz interwencji badanej, tj. żywienia enteralnego ogółem. Odnaleziono 2 publikacje: metaanalizę *Dziechciarz 2007* oraz przegląd systematyczny *Day 2008*. Powyższe opracowania nie odnoszą się bezpośrednio do wnioskowanej technologii medycznej – Modulu IBD, jednak przedstawiają dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania żywienia enteralnego u dzieci z ChLC, dlatego też uwzględniono je w niniejszej AWA.

Zgodnie z danymi z opracowania *Dziechciarz 2007*, żywienie dojelitowe (ŻD) u dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) jest mniej skuteczne niż kortykosteroidy (GKS). W przypadku populacji dzieci i młodzieży z aktywną postacią ChLC, pierwszą linią leczenia w indukcji remisji choroby jest żywienie enteralne. Zalecenie to znajduje potwierdzenie w rekomendacjach klinicznych. W badaniach *Borelli 2006, Terrin 2002, Seidman 1993, Seidman 1991*, porównujących stosowanie GKS z WŻD u dzieci, odsetek remisji w obu grupach był podobny (RR 0,96; 95% CI [0,6; 1,14]). Przy zastosowaniu diety pół-elementarnej odsetek remisji osiągał 85% w grupie nowozdiagnozowanych chorych, natomiast u pacjentów ze wznową wynosił 50% (*Seidman*

1996). Badanie *Terrin 2002* wykazało krótszy czas do uzyskania remisji u pacjentów leczonych ŻD w porównaniu do GKS (2,5 vs. 3,7 tyg.; $p < 0,05$), aczkolwiek w publikacji *Seidman 1993* wykazano, iż porównywany parametr nie różni się znacząco w powyższych grupach. Kolejną z oznak remisji ChLC jest gojenie się błony śluzowej jelita (*Hanauer 2006, D'Haens 2004*). W populacji pacjentów pediatrycznych stosujących WŻD zaobserwowano gojenie błony śluzowej u 74% chorych, natomiast w grupie stosujących GKS u 33% ($p < 0,05$) (*Borelli 2006*).

Celem przeglądu systematycznego *Day 2008* była aktualizacja danych dotyczących leczenia żywieniowego stosowanego w terapii CD. Jedną z publikacji zawartych w przeglądzie przedstawia metaanalizę danych z pięciu badań, w których uczestniczyło łącznie 147 pacjentów pediatrycznych. Stwierdzono u nich porównywalną skuteczność WŻD i GKS (*Heuschkel 2000*). Stosując WŻD u pacjentów nowozdiagnozowanych remisję uzyskano u 80% z nich, natomiast wśród pacjentów ze wznową remisję uzyskano u 58% z nich (*Hyams 1991*). W publikacji *Johnson 2006* porównano stosowanie WŻD z ŻD u dzieci, pokrywającym 50% dziennego zapotrzebowania jako dodatek do normalnej diety. Wykazano, iż odsetek remisji w grupie WŻD stanowił 42%, natomiast u pacjentów z ŻD 15% ($p < 0,035$). U dzieci z nowozdiagnozowanym CD, w 50% stwierdza się zaburzony rozwój (*Kirschner 1978, Hildebrand 1994, Saha 1998*), natomiast w 85% przypadków stwierdza się spadek wagi (*Griffiths 2004*). Trzy badania RCT oceniające rozwój pacjentów (*Johnson 2006, Ludvigsson 2004, Akobeng 2000*) wykazały, iż stosowanie diety polimerycznej powoduje znaczny przyrost wagi w porównaniu do stosowania diety elementarnej (MD=2,5kg; 95% CI; [0,9-4,1]; $p = 0,004$). Porównywalne wyniki uzyskano w badaniu *Berni Canani 2006*, gdzie odsetek ten wynosił 64,8% i 40% odpowiednio dla diety polimerycznej i elementarnej.

Publikowane wyniki badań wykazują występowanie działań niepożądanych takich jak: nudności, ból brzucha, wzdęcia, biegunka w niewielkiej populacji chorych (23,5%; *Borelli 2006*). Najczęściej raportowane są wzdęcia, rzadziej nudności i zaparcia (*Day 2006*).

Wyniki powyższych opracowań wskazują, iż terapia z wyłącznym żywieniem dojelitowym u dzieci z aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna jest skuteczna w indukcji remisji, gojeniu błony śluzowej jelit oraz poprawie stanu odżywienia i rozwoju fizycznego.

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

W celu odnalezienia dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa ocenianej interwencji pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, wnioskodawca przeszukał strony internetowe urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: EMA, FDA, ADR Reports oraz URPL. Nie odnaleziono żadnych doniesień na temat działań lub zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych po zastosowaniu preparatu Modulen IBD. Dodatkowe dane odnaleziono natomiast w ulotce informacyjnej wnioskowanego preparatu, w której wymieniono przeciwwskazania do stosowania Modulenu IBD, takie jak: objawy niedrożności układu pokarmowego, postać penetrująca choroby, galaktozemia, niechęć do mlecznych składników diety oraz alergia na białka mleka krowiego.

4.3. Komentarz Agencji

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych opracowań wtórnych bezpośrednio dotyczących wnioskowanej technologii medycznej. Wśród publikacji oceniających preparat Modulen IBD, wnioskodawca przedstawił badanie retrospektywne *Berni Canani 2006* bezpośrednio porównujące preparat Modulen IBD z innymi dietami przemysłowymi oraz z kortykosteroidami. Do przeglądu włączono także badanie RCT *Borelli 2006* porównujące stosowanie preparatu Modulen IBD z GKS oraz badanie *Rubio 2011* porównujące leczenie ChLC u dzieci przy użyciu wnioskowanej technologii podawanej doustnie lub podawanej przez zgłąbnik. Pozostałe publikacje były badaniami jednoramiennymi, tj. analizujące tylko jedną grupę chorych – populację pediatryczną stosującą WŻD. W przedstawionej analizie zestawiono wyniki dla zbieżnych punktów końcowych z badań jednoramiennych (lub pojedynczych ramion z badań) dla wnioskowanej interwencji medycznej z wynikami dla komparatora. Należy podkreślić, iż brak jest badań wysokiej jakości, które oceniałyby skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii we wnioskowanej populacji chorych.

Większość odnalezionych wytycznych klinicznych wskazuje na stosowanie WŻD jako I linii leczenia w indukcji remisji aktywnej postaci ChLC w populacji pediatrycznej. Wytyczne, które zalecają stosowanie GKS uwzględniają różnorodne czynniki. Zgodnie z zaleceniami NICE 2010 leczenie powinno odbywać się za pomocą GKS, aczkolwiek w populacji pediatrycznej, a więc wnioskowanej, należy rozważyć żywienie dojelitowe ze

względu na duże ryzyko działań niepożądanych kortykosteroidów. Wytyczne BSPGHAN 2010 zalecają terapię GKS przy ciężkim nasileniu choroby (podawane dożylnie) oraz w przypadku lokalizacji choroby w okolicy krętniczko-kątniczej, jednak w przypadku gdy ChLC zlokalizowana jest w jelicie cienkim i jelicie grubym wskazuje się na WŻD jako I linię leczenia. Zalecenia ECCO/ESPGHAN 2014 rekomendują podawanie doustnych GKS jedynie w grupie dzieci, u których występuje aktywna postać ChLC o ciężkim nasileniu, oraz u których WŻD nie stanowi opcji terapeutycznej. Jednak w związku z odnalezieniem powyższych wytycznych wskazujących na zastosowanie GKS, analitycy Agencji uznali za zasadne przedstawienie najważniejszych wyników badań z publikacji uwzględnionych w AKL wnioskodawcy, dotyczących zastosowania kortykosteroidów w porównaniu z wyłącznym żywieniowym dojelitowym. Poniżej zostały przedstawione wnioski z badań.

Publikacja *Berni Canani 2006* porównuje stosowanie preparatów przeznaczonych do leczenia żywieniowego ze stosowaniem kortykosteroidów. Zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniu, wskaźnik uzyskania remisji klinicznej po 8. tygodniach terapii był podobny w obu grupach: wśród dzieci stosujących terapię żywieniową remisję uzyskano u 86,5%, natomiast w grupie stosujących GKS – u 90%. Gojenie błony śluzowej zaobserwowano odpowiednio u 64,8% oraz u 40% pacjentów ($p < 0,05$), co wskazuje na przewagę terapeutyczną WŻD nad GKS pod tym względem. Na koniec leczenia całkowite wygojenie wystąpiło u 18,9% pacjentów leczonych żywieniowo, natomiast w grupie chorych stosujących GKS u żadnego pacjenta nie doszło do całkowitego wyleczenia błony śluzowej jelita ($p < 0,005$). W badaniu wykazano wyższą skuteczność terapii żywieniowej w porównaniu z GKS w poprawie wzrostu oraz stanu odżywienia. W okresie rocznej obserwacji, czas trwania remisji był dłuższy u pacjentów leczonych dietą przemysłową w porównaniu z grupą pacjentów leczonych GKS.

Badanie *Borelli 2006* to badanie randomizowane przeprowadzone w populacji dzieci z ChLC, w którym 19 pacjentów otrzymywało dietę polimeryczną w postaci preparatu Modulen IBD (MOD) oraz 18 pacjentów otrzymywało GKS. Po 10. tygodniach terapii odsetek uzyskanych remisji klinicznych był porównywalny w obu grupach i wynosił odpowiednio 79% (95% CI, 56-92%, $p = 0,4$) oraz 67% (95% CI, 44-84%, $p = 0,4$). Jednak odsetek pacjentów, u których zaobserwowano gojenie się błony śluzowej był znacznie wyższy w grupie leczonej preparatem MOD niż w grupie leczonej GKS: 74% (95% CI, 51-89%, $p < 0,05$) vs 33% (95% CI, 16-57%, $p < 0,05$). Średnie wyniki w skali endoskopowej i histologicznej, świadczące o gojeniu się błony śluzowej, uległy znacznej poprawie jedynie w grupie pacjentów otrzymujących leczenie żywieniowe ($p < 0,001$).

Publikacja *Lambert 2012* przedstawia wyniki badania dla 31 dzieci leczonych WŻD za pomocą preparatu Osmolite (OSM) oraz 26 leczonych GKS. Odsetek remisji w grupie OSM wynosił $> 80\%$, jednak nie podano wyniku dla grupy GKS. Po 24 miesiącach obserwacji, wskaźniki wzrostu były wyższe w grupie WŻD niż w grupie OSM ($p = 0,01$). Mediana czasu do nawrotu choroby była podobna w obu grupach, jednak w grupie WŻD częstość występowania nawrotów była niższa w tym samym przedziale czasowym ($p = 0,008$).

Stosowanie GKS lub wyłącznego żywienia dojelitowego w leczeniu dzieci z aktywną postacią ChLC wykazuje porównywalną skuteczność w indukcji remisji. Należy jednak zwrócić uwagę, iż wśród pacjentów stosujących leczenie żywieniowe obserwowano znacznie lepsze gojenie się błony śluzowej jelit (włącznie z całkowitym wygojeniem, którego nie odnotowywano w grupie pacjentów leczonych GKS). Również w przypadku poprawy stanu odżywienia oraz parametrów antropometrycznych (wzrost, waga) stosowanie preparatów specjalnego przeznaczenia żywieniowego ma zdecydowaną przewagę nad terapią GKS. W związku z powyższym, wyłączne żywienie dojelitowe jest zalecane w populacji pediatrycznej jako I linia terapii w indukcji remisji aktywnej postaci ChLC, natomiast GKS, ze względu na ich działania niepożądane, powinny być rozważane jedynie w przypadku niepowodzenia lub niemożliwości zastosowania terapii z zastosowaniem WŻD.

Wyniki porównań przeprowadzonych przez wnioskodawcę wskazują na podobną skuteczność preparatu Modulen IBD i pozostałych diet przemysłowych stosowanych w Polsce (Neocate, Peptisorb, Osmolite). We wszystkich analizowanych badaniach, na podstawie których wnioskowano o skuteczności ocenianej technologii, istotnym klinicznie punktem końcowym było uzyskanie remisji klinicznej. Analizie poddano także wyniki w skali PCDAI oraz parametry dotyczące stanu zapalnego błony śluzowej jelit, gdyż na podstawie powyższych wskaźników można wnioskować o remisji choroby.

W ramach oceny skuteczności klinicznej w analizie wnioskodawcy wykonano porównanie bezpośrednie oraz zestawiono wyniki badań jednoramiennych (lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną), natomiast w ramach oceny bezpieczeństwa przedstawiono jedynie wyniki badań jednoramiennych. Zgodnie z powyższym, wnioskodawca przedstawił następujące wnioski (*AKL wnioskodawcy s. 149*):

- *Biorąc pod uwagę wyniki z odnalezionych badań, zastosowanie preparatu Modulen IBD pozwala na istotne statystycznie i klinicznie obniżenie wyniku w skali PCDAI (nawet do poniżej 4 punktów). Jest to tożsame z osiągnięciem u znacznego odsetka chorych remisji klinicznej (nawet do 94% chorych) lub odpowiedzi klinicznej (tj. poprawy klinicznej bez remisji).*

- *W ramach niniejszej analizy stwierdzono, że na uzyskanie remisji u chorych nie wpływa płeć chorych ani sposób podawania preparatu – doustnie vs. zgłębnik nosowo-żołądkowy (badania Buchanan 2009 i Rubio 2011).*
- *Zastosowanie MOD wiąże się ponadto z istotną zmianą wyniku w skali endoskopowej i wyniku w skali histologicznej oraz redukcją stanu zapalnego błony śluzowej u znacznego odsetka chorych (do ponad 80%). Świadczy to o procesie gojenia się błony śluzowej. Należy podkreślić, że gojenie śluzówki jelit jest ważnym czynnikiem predykcyjnym utrzymania długotrwałej remisji, a odpowiednie wsparcie żywieniowe może istotnie wpływać na kontrolę stanu zapalnego błony śluzowej.*
- *Profil bezpieczeństwa preparatu Modulen IBD można uznać za korzystny.(...) Działania/zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie trwania analizowanych badań, w dużej mierze były łagodne i ustąpiły w czasie pierwszych 3 tygodni leczenia. Nie zidentyfikowano żadnych ostrzeżeń urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, z którymi wiąże się konieczność monitorowania stanu zdrowia przed oraz podczas trwania leczenia z zastosowaniem preparatu Modulen IBD.*
- *Odnalezione w ramach przeglądu wytyczne kliniczne jednoznacznie zalecają zastosowanie u chorych w pierwszej kolejności WŻD podawanego drogą doustną. Taki sposób podania jest często łatwiejszy do zaakceptowania przez chorych, w szczególności w populacji pediatrycznej (wytyczne ECCO/ESPGHAN 2014, NASPGHAN 2012).Podawanie diety przemysłowej drogą doustną jest tańsze, bowiem nie wiąże się z dodatkowymi kosztami hospitalizacji, jak w przypadku zastosowania sondy nosowo-żołądkowej i często warunkuje u chorych większy przyrost masy ciała (wytyczne ECCO/ESPGHAN 2014).*

W opinii analityków Agencji powyższe wnioskowanie nie budzi zastrzeżeń. Niemniej ze względu na brak badań o wysokiej jakości, możliwość wnioskowania o skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie powyższej interwencji medycznej jest ograniczona.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej (AE) załączonej do ocenianego wniosku refundacyjnego jest określenie opłacalności ponoszenia wydatków związanych z finansowaniem ze środków publicznych w ramach *Wykazu leków refundowanych* (lista A2 - środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę), dietetycznego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Modulen IBD w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna.

Technika analityczna

W ocenie ekonomicznej zastosowano analizę minimalizacji kosztów (ang. *Cost Minimization Analysis, CMA*). Wnioskodawca uzasadnił przyjęcie powyższej techniki analitycznej wynikami analizy klinicznej, w której nie wykazano istotnej statystycznie przewagi żadnego z porównywanych sposobów leczenia.

Porównywane interwencje

Koszty stosowania preparatu Modulen IBD stosowanego w indukcji remisji choroby Leśniowskiego-Crohna porównano z następującymi świadczeniami:

- koszty wyłącznego żywienia dojelitowego w ramach świadczeń szpitalnych;
- koszty wyłącznego żywienia dojelitowego w leczeniu domowym.

Perspektywa

W AE wnioskodawcy przyjęto 2 perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ);
- wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 8-tygodniowego horyzontu czasowego. Jest to horyzont czasowy analogiczny do czasu leczenia z badania *Berni Canani 2006*, będącego głównym badaniem włączonym do analizy efektywności klinicznej. Długość leczenia chorych równa 8 tygodni została wskazana również przez ekspertów klinicznych. W analizie wrażliwości przetestowano alternatywną długość horyzontu czasowego wynoszącą 6 tygodni.

Model

Załączony dokument elektroniczny wykonano *de novo* w programie Microsoft Office Excel 2013.

Model wnioskodawcy został zbudowany w oparciu o następujące założenia:

- uwzględniono 2 subpopulacje: pacjenci leczeni po raz pierwszy (68%) i chorzy z nawrotem choroby (32%);
- 100% pacjentów z nowym rozpoznaniem choroby podlega wstępnej 1-tygodniowej hospitalizacji,
- 30% pacjentów z ramienia MOD, u których wystąpił nawrót choroby jest wstępnie hospitalizowanych;

- 70% pacjentów z ramienia MOD, u których wystąpił nawrót choroby nie wymaga hospitalizacji a do ich kosztów leczenia zostają dodane wydatki związane z wizytą specjalistyczną, w trakcie której zostaje przepisany preparat;
- 13% pacjentów z ramienia WŹD, zarówno nowozdiagnozowanych jak i z nawrotem choroby, jest hospitalizowana przez cały okres trwania leczenia;
- 87% pacjentów z ramienia WŹD, zarówno nowozdiagnozowanych jak i z nawrotem choroby, po wstępnej 1-tygodniowej hospitalizacji kontynuuje terapię w domu;

Powyższe założenia dotyczące zachowania pacjentów modelu przyjęto na podstawie ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W analizie uwzględniono populację dzieci i młodzieży powyżej 5 roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego Crohna.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczna preparatu Modulen IBD oraz porównywanej z nią diety WŹD realizowanej za pomocą preparatu Neocate, została określona na podstawie wyników AKL wnioskodawcy. W ramach AKL nie wykazano IS różnic w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie porównywanych interwencji. W obydwu przypadkach osiągnęto remisję choroby. W związku z powyższym w AE wnioskodawcy przyjęto, iż porównywane interwencje mają taką samą skuteczność kliniczną. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 4 niniejszego opracowania.

Uwzględnione koszty

W związku z brakiem dowodów pozwalających na wnioskowanie o różnicach w skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i komparatora oraz brakiem istotnych statystycznie różnic w ocenie bezpieczeństwa, w ramach AE wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty preparatu Modulen IBD;
- koszty hospitalizacji chorych;
- koszty WŹD w ramach hospitalizacji i w warunkach domowych;
- koszt wizyty w ramach której następuje przepisanie preparatu MOD;
- koszt monitorowania;
- koszt diagnostyki.

Przyjęto również założenie, iż prawie wszystkie wyżej wymienione kategorie kosztów stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne, charakterystyczne tylko dla jednej z porównywanych technologii medycznych. Jediną nieróżniącą kategorią są koszty diagnostyki, identyczne dla obu porównywanych interwencji.

Modulen IBD

Produkt Modulen IBD we wnioskowanym wskazaniu jest stosowany jako wyłączone żywienie dojelitowe w związku z czym konieczne było określenie dziennego zapotrzebowania energetycznego pacjentów. W AE wnioskodawcy uwzględniono dawkowanie dla chorych w wieku 12 lat, co odpowiada średniemu wiekowi pacjentów z badania *Berni Canani 2006*. Na podstawie publikacji *Jarosz 2012* ustalono, iż zapotrzebowanie dzienne dla chłopców i dziewcząt w tym wieku wynosi odpowiednio 2 050 kcal i 1 800 kcal, wartość średnia 1 925 kcal. Jedno opakowanie Modulen IBD zawiera 400g preparatu który jest w stanie zaspokoić zapotrzebowanie energetyczne chorego do poziomu 2 000 kcal. W związku z powyższym a AE wnioskodawcy przyjęto, iż pacjent zużywa 1 opakowanie (400g) preparatu Modulen IBD w ciągu doby.

Uwzględnione w AE wnioskodawcy ceny preparatu Modulen IBD przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Ceny Modulu IBD uwzględnione w AE wnioskodawcy (PLN)

	CZN	UCZ	CHB	Cena detaliczna	Koszt w p. wspólnej	Koszt w p. NFZ	Dopłata pacjenta
Bez RSS							3,20
Z RSS							3,20

Na podstawie powyższych danych wyznaczono koszt terapii preparatem Modulen IBD. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli

Tabela 23. Ceny terapii Modulenem IBD uwzględnione w AW wnioskodawcy (PLN)

Okres	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Koszt bez RSS	Koszt z RSS	Koszt bez RSS	Koszt z RSS
Dzień				
Tydzień/cykl				
Całe leczenie (8 cykli)				

Hospitalizacja

Hospitalizacja pacjentów z populacji docelowej rozliczana jest w ramach grupy JGP F58 *Choroby zapalne jelit*. Koszt grupy został oszacowany na podstawie Załącznika nr 1 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. Uwzględniony w AE wnioskodawcy koszt wstępnej (tygodniowej) hospitalizacji wynosi 4 160,00 PLN, natomiast koszt hospitalizacji w całym okresie leczenia wynosi 9 776,00 PLN.

WZD w warunkach szpitalnych

W trakcie pobytu w szpitalu, do kosztów hospitalizacji doliczany jest koszt żywienia dojelitowego (za każdy osobodzień). Świadczenie to jest rozliczane na podstawie tzw. katalogu do sumowania i jego koszt został oszacowany na podstawie Załącznika nr 3 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. Uwzględniony w AE wnioskodawcy koszt WZD w warunkach szpitalnych wynosi: 728,00 PLN za hospitalizację wstępną (1 tydzień) oraz 5 824,00 PLN za hospitalizację w całym okresie leczenia (56 dni).

WZD w warunkach domowych

Świadczenie WZD w warunkach domowych rozliczane jest według wartości punktowych i kosztów określonych w ramach katalogu zakresu świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie (Zarządzenie Nr 63/2015/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 września 2015 r.). Wycena punktowa świadczenia została określona na podstawie *Informatora o umowach NFZ*. Uwzględniony w AE wnioskodawcy koszt WZD w warunkach domowych wynosi: 4 238,26 PLN za 49 dni leczenia.

Wizyta specjalistyczna

Wizytę specjalistyczną, w trakcie której pacjenci z nawrotem choroby niewymagający wstępnej hospitalizacji otrzymywaliby receptę na Modulen IBD, zakwalifikowano jako *świadczenie specjalistyczne 2 typu*. Przyjęta w AE wnioskodawcy wycena tego świadczenia wynosi 63 PLN.

Monitorowanie

Monitorowanie leczenia zakwalifikowano jako *świadczenie specjalistyczne 2 typu*. Przyjęta w AE wnioskodawcy wycena tego świadczenia wynosi 63 PLN.

Diagnostyka

Koszty diagnostyki zostały uznane w AE wnioskodawcy za nieróżniące. Wycena diagnostyki została przeprowadzona na podstawie Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. (ilość punktów za poszczególne badania) oraz Informatora o umowach NFZ (wycena punktów). Uwzględnione w AE wnioskodawcy koszty diagnostyki wynoszą 603,00 PLN.

Użyteczności stanów zdrowia

W ramach AKL nie wykazano IS różnic w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie porównywanych interwencji i z tego powodu w AE wnioskodawcy przyjęto, iż porównywane interwencje mają taką samą skuteczność i bezpieczeństwo. W związku z powyższym wykonano CMA i ustalanie użyteczności stanów zdrowia nie było konieczne.

Dyskontowanie

Nie przeprowadzono dyskontowania dla kosztów i efektów zdrowotnych, ponieważ horyzont czasowy analizy nie przekracza jednego roku.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	MOD	WŹD	MOD	WŹD
bez RSS				
Koszt leczenia [zł]	████████	████████	████████	████████
Koszt inkrementalny [zł]	████████		████████	
z RSS				
Koszt leczenia [zł]	████████	████████	████████	████████
Koszt inkrementalny [zł]	████████		████████	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie preparatu Modulen w miejsce aktualnie realizowanego WŹD jest zarówno w perspektywie NFZ jak i wspólnej tańsze o odpowiednio:

- bez RSS: ██████████
- z RSS: ██████████.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca zgodnie zapisami Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych zamiast oszacowania ceny progowej w odniesieniu do aktualnie obowiązującej wartości proggu = 125 966 zł, przedstawił oszacowanie ceny zbytu netto zgodnej z § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero. Cena ta jest wyższa od wnioskowanej (██████) zarówno w perspektywie NFZ jak oraz wspólnej i wynosi:

- bez RSS: 97,80 zł (NFZ) i 95,12 zł (wspólna);
- z RSS: ██████████

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę dla 8 scenariuszy, w których przyjęto alternatywne wartości dla następujących parametrów:

- długość horyzont czasowego – 6 tyg.;
- odsetek chorych rozpoczynających leczenie po raz pierwszy: ██████████
- odsetek chorych hospitalizowanych przez cały okres leczenia: ██████████
- odsetek chorych hospitalizowanych po zaostrzeniu choroby: ██████████
- odsetek chorych hospitalizowanych przez cały okres leczenia – ██████.

Analiza wrażliwości, zarówno w przypadku uwzględnienia jak i nie uwzględnienia zaproponowanego instrumentu RSS, nie zmieniała wnioskowania analizy dla prawie wszystkich analizowanych scenariuszy. Jedynie w wariantcie uwzględniającym maksymalną wartość parametru „odsetek chorych hospitalizowanych po zaostrzeniu choroby” z perspektywy wspólnej bez RSS wskazuje na wzrost wydatków inkrementalnych

w porównaniu z ramieniem komparatora o 4 zł. Większość z pozostałych analizowanych wariantów analizy wrażliwości wpływało na zmianę kosztów inkrementalnych o >10% w porównaniu z wynikami analizy podstawowej, lecz nie zmieniało kierunku jej wnioskowania – stosowanie wnioskowanej interwencji było tańsze niż komparatora.

Z perspektywy NFZ, zarówno w wariacie z jak i bez zaproponowanego instrumentu RSS, najbardziej skrajne wyniki oszacowań uzyskano przy uwzględnieniu alternatywnych wartości następujących parametrów:

- odsetek chorych hospitalizowanych przez cały okres leczenia (20%): -1 512,48 zł (bez RSS) i [] (z RSS);
- odsetek chorych hospitalizowanych po zaostrzeniu choroby (100%): -152,23 (bez RSS) i [] (z RSS).

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wybór komparatora oraz uzasadnienie – prawidłowe. Szczegółowy komentarz zamieszczono w kolejnym rozdziale.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Ze względu na brak różnic istotnych statystycznie w skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i komparatora, jako technikę analityczną wybrano minimalizację kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej zgodnie w rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Z uwagi na przyjętą technikę analityczną i brak możliwości wnioskowania o różnicach w efektywności klinicznej porównywanych technologii przyjęto 8-tygodniowy horyzont czasowy, zgodny z czasem obserwacji z badania <i>Berni Canani 2006</i> .
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Ponieważ horyzont czasowy analizy nie przekracza jednego roku, nie przeprowadzono dyskontowania dla kosztów i efektów zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości w 8 wariantach.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W przedstawionej AE wybrano technikę minimalizacji kosztów. W związku z przedstawionymi w analizie klinicznej wynikami badań, które wskazują na porównywalną skuteczność MOD i innych diet stosowanych w WZD, w opinii analityków Agencji wybrano odpowiednią technikę analityczną. Jako komparator do ocenianej analizy wybrano WZD, które jest aktualnie finansowane z środków publicznych zarówno w ramach świadczeń szpitalnych, jak i ambulatoryjnych. W wnioskowanym wskazaniu refundowane są również GKS, jednak nie jest to leczenie I linii. Zgodnie z otrzymaną od eksperta klinicznego opinią, leki z tej grupy są stosowane u ~5%

populacji docelowej wniosku. Pozostali ankietowani eksperci nie udzieli precyzyjnych odpowiedzi w tym zakresie. W związku z trudnością wskazania aktualnych zasad postępowania klinicznego we wnioskowanym wskazaniu, analitycy Agencji uważają przyjęty przez wnioskodawcę komparator podstawowy (WZD na pomocą sondy) za prawidłowy. Szczegółowe uzasadnienie doboru komparatora przedstawiono wcześniej w rozdz.: 3.1.2.3, 3.6 oraz 4.3. W odniesieniu do terapii GKS warto zwrócić uwagę, iż leki te są stosunkowo tanie dla pacjenta (Tabela 9), jednak istotnym kosztem związanym z ich stosowaniem u dzieci może być leczenie powikłań sterydoterapii. Biorąc to pod uwagę, jak również niejednoznaczne informacje na temat aktualnego stosowania GKS w populacji pediatrycznej z ChLC odstąpiono od oszacowań w zakresie kosztów stosowania GKS w porównaniu do wnioskowanej terapii. Należy zwrócić uwagę na różnice w populacjach jakie występują pomiędzy ramionami MOD i WZD w modelu wnioskodawcy. Zgodnie z założeniami, na podstawie których powstał:

- w ramieniu MOD nie są uwzględnieni pacjenci kwalifikujący się do hospitalizacji w całym okresie leczenia (13% chorych z ramienia WZD);
- w ramieniu WZD nie uwzględniono pacjentów po nawrocie choroby, u których nie ma potrzeby przeprowadzania wstępnej hospitalizacji (70% pacjentów z nawrotem z ramienia MOD). Założenie to może wynikać z braku aktualnie dostępu do refundowanego leczenia żywieniowego, które mogłoby być stosowane przez pacjenta bez wizyty w szpitalu/ambulatorium.

Wnioskodawca przeprowadził dodatkowy wariant analizy wrażliwości, w ramach którego nie uwzględniano w ramieniu komparatora populacji leczonej przez cały okres terapii w warunkach szpitalnych. Przyjęcie powyższego założenia wpływało w znaczący sposób na wynik oszacowania (zmiana kosztów inkrementalnych o >10% w porównaniu z wynikami analizy podstawowej), lecz nie zmieniało kierunku jej wnioskowania – stosowanie Modulu IBD było tańsze niż komparatora.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W przedłożonej wraz z wnioskiem analizie ekonomicznej uwzględniono:

- koszty preparatu Modulen IBD;
- koszty hospitalizacji chorych;
- koszty WZD w ramach hospitalizacji i w warunkach domowych;
- koszt wizyty, w ramach której następuje przepisanie preparatu MOD;
- koszt monitorowania;
- koszt diagnostyki.

Zdaniem analityków AOTMiT wartości wszystkich powyższych parametrów zostały oszacowane prawidłowo. Cena ocenianego preparatu została przekazana przez wnioskodawcę. Przeprowadzono konieczne do prawidłowego oszacowania kosztów, obliczenia wielkości zużycia wnioskowanej diety w populacji docelowej. Koszty świadczeń szpitalnych i ambulatoryjnych oraz badań i monitorowano obliczono w oparciu o aktualne rozporządzenia i obwieszczenia NFZ.

W AE wnioskodawcy nie ma informacji o cenie jednostkowej preparatów dietetycznych wykorzystywanych w ramach aktualnie realizowanego świadczenia WZD. W obliczeniach uwzględniono koszt całościowych świadczeń WZD. Wykorzystywane w nich preparaty są kupowane przez poszczególnych świadczeniodawców w przetargach otwartych. Z otrzymanych przez AOTMiT informacji wynika, iż preparat Modulen IBD jest niekonkurencyjny cenowo w porównaniu do innych diet.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz próbę walidacji zewnętrznej.

Walidacja wewnętrzna

W analizie wnioskodawcy, w celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Model został systematycznie testowany (poprzez wprowadzenie skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu

tych samych danych do modelu). W analizie wnioskodawcy stwierdzono, że walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów. Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja potwierdza powyższe wnioski.

Walidacja zewnętrzna

W analizie wnioskodawcy stwierdzono, że walidacja zewnętrzna, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z innymi opracowaniami farmakoeconomicznymi dotyczącymi wnioskowanej technologii i wskazania, nie była możliwa do przeprowadzenia, ze względu na nie odnalezienie innych opracowań oceniających MOD w analizowanej populacji.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wnioskowanie z przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

W AE wnioskodawcy przedstawiono porównanie MOD z WŹD za pomocą analizy minimalizacji kosztów. Z uwagi na brak dowodów pozwalających na wnioskowanie o różnicach w skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i komparatora, wybór techniki analitycznej uznano za poprawny.

Należy zwrócić uwagę, iż leczenie żywieniowe jest aktualnie finansowane ze środków publicznych w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna jedynie w ramach podawania drogą inną niż doustna. Jednocześnie, w analizach wnioskodawcy na podstawie opinii ekspertów klinicznych przedstawiono informację, iż u 95% pacjentów kwalifikujących się do leczenia żywieniowego podawanego drogą doustną aktualnie stosowane jest leczenie WŹD podawane przez sondę a jedynie 5% otrzymuje dietę podawaną doustnie. Tym samym, obecne leczenie chorych za pomocą WŹD jest refundowane w sposób znacząco obniżający komfort pacjenta pediatrycznego.

W związku z aktualną sytuacją występują również znaczne rozbieżności w kosztach świadczeń towarzyszących dla porównywanych technologii. W przypadku Modulu IBD, poza wspólnymi dla wszystkich pacjentów kosztami diagnostyki i leczenia wstępnego (które są prowadzone w trakcie 1 tygodniowej hospitalizacji) oraz monitorowania, świadczeniodawca będzie ponosił jedynie wydatki związane z zakupem preparatu. W ramieniu komparatora trzeba natomiast dodatkowo uwzględniać koszty procedury WŹD podawanego przez sondę, które w znaczący sposób wpływają na bilans wydatków. Jednocześnie refundacja pozostałych diet odbywa się w ramach świadczeń szpitalnych rozliczanych całościowo, przez co nie jest możliwe określenie dokładnych kosztów samych preparatów stosowanych w procedurach WŹD.

W ramach wnioskowanego wskazania są w Polsce refundowane również GKS, jednak jak wskazano w wcześniejszych rozdziałach, w populacji pediatrycznej nie jest to leczenie I linii/ z wyboru. Dodatkowo, zgodnie z otrzymaną przez Agencję opinią eksperta klinicznego, GKS są stosowane jedynie u ~5% populacji docelowej. Należy również zwrócić uwagę, iż koszty leczenia działań niepożądanych GKS we wnioskowanej populacji (zaburzenia rozwoju/wzrostu) powodują, że ta grupa leków zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej powinna być stosowana jedynie w przypadku niepowodzenia/niemożliwości zastosowania innych zalecanych i równie skutecznych metod leczenia.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych dietetycznego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Modulen IBD w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, finansowanego w ramach Wykazu leków refundowanych (lista A2 - środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę) w kategorii dostępności refundacyjnej: lek wydawany za odpłatnością ryczałtową.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. NFZ oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej tj. NFZ i pacjenta.

Horyzont czasowy

W AWB wnioskodawcy przyjęto 3-letni horyzont czasowy: lipiec 2016 - koniec czerwca 2019. Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego wnioskodawca uzasadnił faktem stopniowego zwiększania udziału preparatu Modulen IBD w rynku diet stosowanych w wnioskowanym wskazaniu.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący: zakłada brak refundacji wnioskowanej technologii w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego, leczenie dzieci i młodzieży z aktywną postacią ChLC odbywa się tym samym w warunkach szpitalnych lub/i domowych z zastosowaniem wyłącznego żywienia dojelitowego podawanego przez zgłębnik.

Scenariusz nowy: zakłada refundację wnioskowanej technologii w omawianym wskazaniu w ramach Wykazu leków refundowanych (lista A2 - środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę) w kategorii dostępności refundacyjnej: lek wydawany za odpłatnością ryczałtową. W analizie uwzględniono finansowanie wnioskowanego preparatu w oddzielnej grupie limitowej.

Analiza wrażliwości

Oprócz analizy podstawowej przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych (scenariusz maksymalny i minimalny), w której wykorzystano maksymalne i minimalne wartości oszacowań populacyjnych podanych przez ekspertów. Wyniki każdego ze scenariuszy przedstawiono w wariancie uwzględniającym RSS i bez uwzględnienia RSS.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W analizie wnioskodawcy populację chorych (dzieci i młodzież powyżej 5. roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna) określono na podstawie przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych badania ankietowego. Najmniejszą liczebność populacji, wskazaną w ankiecie, przyjęto jako wariant minimalny natomiast największą jako wariant maksymalny. Zgodnie z informacjami zawartymi w AWB wnioskodawcy do leczenia dietą podawaną doustnie kwalifikuje się ok. 95% chorych. . Populacja ta jest przedmiotem niniejszej

analizy. Jednocześnie eksperci w ankietach wskazali, iż dietę podawaną doustnie stosuje 5% pacjentów. Ponadto na podstawie przeprowadzonych kwestionariuszy oszacowano, że populacja docelowa będzie zwiększać się o 35 osób rocznie (wartość wskazywana przez ekspertów najczęściej).

Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty preparatu Modulen IBD;
- koszty (wstępnej) hospitalizacji chorych;
- koszty WŻD w ramach hospitalizacji i w warunkach domowych;
- koszt wizyty w ramach której następuje przepisanie preparatu MOD;
- koszt monitorowania;
- koszt diagnostyki.

Koszt preparatu Modulen IBD wyznaczono na podstawie oszacowania dawkowania preparatu (400 g/dzień) oraz ceny zbytu netto (). Zgodnie z przedmiotowym wnioskiem refundacyjnym preparat będzie dostępny dla pacjenta po uiszczeniu opłaty ryczałtowej (3,20 zł).

Tabela 26. Uwzględniony w AWB wnioskodawcy koszty Modulenu IBD

Okres	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna		Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
	Koszt (PLN) bez RSS	Koszt (PLN) z RSS	Koszt (PLN) bez RSS	Koszt (PLN) z RSS	
Dzień					
Tydzień/Cykl					
Długość terapii (8 tygodni)					

Oszacowania związane z kosztem leczenia w warunkach szpitalnych i domowych określono na podstawie wartości punktowych i kosztów określonych w ramach grupy JGP F58 Choroby zapalne jelit oraz katalogu zakresu świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie. Pozostałe źródła danych wejściowych wykorzystanych w analizie zostały przedstawione w rozdziale 5 niniejszej analizy oraz są zamieszczone w tabeli 16 AWB wnioskodawcy (s.30).

Udziały

Udziały w rynku preparatu Modulen IBD w kolejnych latach refundacji określono na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych. W AWB uwzględniono średnią spośród wartości wskazanych przez ekspertów. Oszacowania wskazują na rosnący udział wnioskowanej technologii w kolejnych latach założonego horyzontu czasowego.

Tabela 27. Oszacowanie udziałów Modulenu w kolejnych latach refundacji

Rok analizy	Prognozowane udziały*
1 rok	75%
2 rok	85%
3 rok	93%

* oszacowany odsetek pacjentów spośród wszystkich, u których możliwe jest zastosowanie diet podawanych w sposób doustny

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań AWB wnioskodawcy dotyczących liczebności populacji.

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	320	355	390
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana *	15	17	19
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym**	228	287	343

* oszacowano na podstawie przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych badania ankietowego

** oszacowano z uwzględnieniem udziałów w rynku (dotyczy populacji chorych kwalifikujących się do leczenia dietą podawaną doustnie)

W wariantcie analizy z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia zaproponowanego RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych środka spożywczego Modulen IBD spowoduje spadek łącznych wydatków o ok.: 302 tys. zł., 407 tys. zł., 507 tys. zł. w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W wariantcie analizy z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem zaproponowanego RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych środka spożywczego Modulen IBD spowoduje spadek wydatków o ok.: 394 tys. zł., 523 tys. zł., 645 tys. zł. w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, perspektywa płatnika publicznego

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego środka spożywczego	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego środka spożywczego						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego środka spożywczego						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne	-301 566	-406 839	-506 512	-393 791	-522 792	-645 137

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił także wyniki w perspektywie wspólnej.

W wariantcie analizy z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia zaproponowanego RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych środka spożywczego Modulen IBD spowoduje spadek łącznych wydatków o [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W wariantcie analizy z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem zaproponowanego RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych środka spożywczego Modulen IBD spowoduje spadek wydatków o [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

6.3. 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/?	Założenia dotyczące populacji docelowej zostały oparte na oszacowaniach ekspertów klinicznych. W analizie przyjęto, że populację docelową stanowią chorzy kwalifikujący się do leczenia wyłącznym żywieniem dojelitowym u których można zastosować żywienie drogą doustną. Według opinii ekspertów klinicznych jest to 95% całej populacji chorych kwalifikujących się do leczenia WZD.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Uzasadnieniem wyboru 3-letniego horyzontu czasowego analizy jest stopniowe przejmowanie udziałów przez preparat Modulen IBD (założono, że w 3 roku refundacji przejmie on 93% udziałów w rynku).
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Przyjęte w AWB wnioskodawcy założenia są aktualne na dzień złożenia wniosku. W trakcie prac nad niniejszym opracowaniem nie nastąpiły żadne znaczące zmiany.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały oparte na podstawie wyników badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Wnioskodawca uwzględnił szybki wzrost udziałów wnioskowanego preparatu w analizowanym rynku kosztem produktów aktualnie refundowanych w ramach leczenia szpitalnego i domowego za pomocą WZD. W związku z dużym zapotrzebowaniem społecznym w grupie pacjentów kwalifikujących się do doustnego leczenia WZD, znaczny wzrost udziałów w rynku Modulenu IBD już od I roku refundacji wydaje się prawdopodobny.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Brak danych NFZ
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Wie kości dostaw zadeklarowane we wniosku dla lat 2016-2018, przewyższają przewidywane zużycie preparatu wynikające z wyników AWB.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Wnioskowany poziom odpłatności dla świadczeniobiorcy – ryczałt.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Nowa grupa limitowa, ze względu na brak dostępnych obecnie preparatów mających te same wskazania i przeznaczenie oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizy wrażliwości w wariantach minimalnym i maksymalnym, testowano następujące parametry: odsetki chorych rozpoczynających leczenie i hospitalizowanych oraz długość i koszt terapii.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W celu zweryfikowania poprawności oszacowań populacji docelowej wykorzystano opinie uzyskane od ekspertów klinicznych. Zebrane informacje zestawiono poniżej.

Tabela 31. Oszacowanie liczby pacjentów, którzy będą stosować Modulen IBD w scenariuszu nowym

Ekspert kliniczny	Oszacowana liczba pacjentów
Prof. dr hab. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska * KK w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej	200
Dr hab. n med. Piotr Albrecht KW w dziedzinie Gastroenterologii Dziecięcej	200
[REDACTED]	100
[REDACTED]	300

Wykorzystane w BIA wnioskodawcy oszacowane liczby pacjentów stosujących preparat Modulen IBD w scenariuszu nowym tj. 228, 287, 343 w kolejnych latach horyzontu czasowego nie odbiegają znacznie od wielkości podanych przez ekspertów AOTMiT.

Głównym ograniczeniem analizy, jak wskazuje również wnioskodawca, jest z „*pewnością brak dostępnych danych (zarówno naukowych jak i statystycznych) o wielkości populacji docelowej oraz o odsetkach pacjentów, którzy podlegają określonym schematom terapeutycznym*”. W AWB wnioskodawcy założono, iż spośród pacjentów kwalifikujących się do leczenia, dietę podawaną doustnie otrzymuje ok. 5% chorych. W świetle zebranych i przedstawionych w AWA opinii eksperckich, oszacowanie to wydaje się zaniżone. Eksperti kliniczni Agencji wskazują bowiem, że dieta przemysłowa doustna jest obecnie stosowana u ok. 10%-40% chorych. Duże rozbieżności w odpowiedziach ekspertów klinicznych wskazują na trudności z precyzyjną oceną w zakresie tej populacji, a także powodują znaczne ograniczenie wnioskowania płynącego z analizy w zakresie aktualnej praktyki klinicznej.

Tabela 32. Oszacowanie częstości stosowania poszczególnych metod leczenia u chorych z populacji docelowej

Metoda leczenia	Dr hab. Piotr Albrecht KW w dziedzinie Gastroenterologii Dziecięcej	[REDACTED]	[REDACTED]
dieta przemysłowa podawana doustnie	10-20%	40%	Niewielki odsetek
dieta przemysłowa podawana przez zgłębnik	50-60%	30%	Pozostali
dieta nieprzemysłowa	Nie jest to sposób leczenia	30%	Nie ma znaczenia klinicznego
inne leczenie, w tym brak leczenia	Sterydoterapia, czasem inifiksimumab, czasem skojarzone z żywieniem enteralnym.	Leczenie farmakologiczne (immunosupresyjne), leczenie biologiczne – wszyscy chorzy (którzy nie otrzymali zalecenia wyłączniego leczenia żywniowego, lub w uzupełniającym leczeniu żywniowym).	Sterydoterapia, leczenie biologiczne, inifiksimumab

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych, w ramach której testowano wybrane parametry: odsetki chorych rozpoczynających leczenie, odsetki chorych hospitalizowanych oraz długość i koszt terapii (szczegółowe zakresy zmienności parametrów zestawiono w tabeli 21 na str. 41 AWB wnioskodawcy).

Wyniki inkrementalne dla wariantów minimalnego i maksymalnego z uwzględnieniem RSS w poszczególnych testach parametrów przedstawia poniższa tabela.

Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego z RSS (PLN)

Parametr	Wartość parametru	Nowa wartość parametru (min, max)		Wynik inkrementalny (PLN) wariant minimalny			Wynik inkrementalny (PLN) wariant prawdopodobny			Wynik inkrementalny (PLN) wariant maksymalny		
				I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d									
Odsetek chorych rozpoczynających leczenie po raz pierwszy		min										
Odsetek chorych rozpoczynających leczenie po raz pierwszy		max										
Odsetek chorych hospitalizowanych przez cały okres leczenia		min										
Odsetek chorych hospitalizowanych przez cały okres leczenia		max										
Długość terapii (tygodnie)		alter										
Oszacowanie populacji	wariant podstawowy	alter	wariant analizy wrażliwości									

Wyniki inkrementalne dla wariantów minimalnego i maksymalnego bez uwzględnienia RSS w poszczególnych testach parametrów przedstawia poniższa tabela.

Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego bez RSS (PLN)

Parametr	Wartość parametru	Nowa wartość parametru (min, max)		Wynik inkrementalny (PLN) wariant minimalny			Wynik inkrementalny (PLN) wariant prawdopodobny			Wynik inkrementalny (PLN) wariant maksymalny		
				I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d	-282 718,02	-383 918,37	-480 537,01	-301 565,89	-406 838,87	-506 511,98	-329 837,69	-441 219,62	-545 474,44
Odsetek chorych rozpoczynających leczenie po raz pierwszy	■	min	■	-318 248,47	-429 332,00	-535 448,44	-339 465,04	-454 963,76	-564 391,59	-371 289,88	-493 411,40	-607 806,33
Odsetek chorych rozpoczynających leczenie po raz pierwszy	■	max	■	-204 551,03	-284 008,38	-359 731,88	-218 187,76	-300 964,11	-379 176,84	-238 642,87	-326 397,69	-408 344,29
Odsetek chorych hospitalizowanych przez cały okres leczenia	■	min	■	-74 889,83	-118 690,01	-160 135,21	-79 882,48	-125 775,98	-168 791,17	-87 371,47	-136 404,94	-181 775,11
Odsetek chorych hospitalizowanych przez cały okres leczenia	■	max	■	-458 572,64	-608 342,37	-751 646,22	-489 144,15	-644 661,32	-792 275,75	-535 001,42	-699 139,74	-853 220,04
Długość terapii (tygodnie)	■	alter	■	-236 076,29	-317 994,00	-396 259,62	-251 814,71	-336 978,71	-417 679,06	-275 422,34	-365 455,79	-449 808,22
Oszacowanie populacji	wariant podstawowy	alter	wariant analizy wrażliwości	48 471,17	40 719,17	33 867,65	51 702,58	43 150,17	35 698,33	56 549,70	46 796,66	38 444,35

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości (w tym, z perspektywy wspólnej) nie wykazała znacznej zmiany wartości kosztów inkrementalnych ponoszonych przez płatnika publicznego w przypadku refundacji wnioskowanej technologii w omawianym wskazaniu.

Zakres wyników inkrementalnych w wariancie minimalnym dla wersji podstawowej oszacowań z uwzględnieniem RSS wyniósł [REDACTED], z kolei w wariancie maksymalnym [REDACTED] w kolejnych latach refundacji.

Zakres wyników inkrementalnych w wariancie minimalnym dla wersji podstawowej oszacowań bez uwzględnienia RSS wyniósł od -282 tys. zł do -480 tys. zł, z kolei w wariancie maksymalnym od -329 tys. zł. do -545 tys. zł. w kolejnych latach refundacji.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała, że oszacowany parametr jakim jest liczba pacjentów, u których stosuje się leczenie sondą (zarówno z nawrotami jak i nowozdiagnozowani) jest niezgodny z danymi otrzymanymi od NFZ, w których wskazano iż ten rodzaj leczenia w 2015 roku był finansowany u ok. 120 osób.

W związku z powyższym analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia, w ramach których w scenariuszu istniejącym przyjęto zgodnie z danymi NFZ, że 120 osób leczonych jest za pomocą refundowanego WŹD. Pozostałe założenia obejmowały:

- wielkość populacji docelowej w pierwszym roku wynosi 320 chorych;
- wielkość populacji docelowej wzrasta zgodnie z założeniami podstawowego wariantu analizy o 35 chorych rocznie;
- w ramach scenariusza istniejącego, refundowane świadczenie WŹD podawane za pomocą sondy, jest realizowane w ramach świadczeń szpitalnych i ambulatoryjnych/domowych u odpowiednio 120, 155 oraz 190 pacjentów w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego;
- w ramach scenariusza istniejącego, pozostali pacjenci stosują finansowaną z własnych środków terapię WŹD podawaną doustnie.

Zdaniem analityków AOTMiT przeprowadzenie obliczeń BIA przy uwzględnieniu powyższych założeń pozwoli na oszacowanie zmiany wydatków płatnika publicznego z uwzględnieniem rzeczywistych wydatków NFZ. W obliczeniach została uwzględniona grupach pacjentów, którzy w scenariuszu istniejącym nie generują wydatków NFZ (m.in. kupują diety doustne z własnych środków), natomiast w przypadku realizacji scenariusza nowego będą otrzymywali refundowany środek spożywczy Modulen IBD.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: obliczenia dodatkowe uwzględniające dane NFZ, perspektywa płatnika publicznego

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego środka spożywczego	0	0	0	0	0	0
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego środka spożywczego						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego środka spożywczego						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne	3 405 769	3 267 145	3 134 119	3 313 545	3 151 191	2 995 494

W wariacie analizie z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia zaproponowanego RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych środka spożywczego Modulen IBD spowoduje wzrost łącznych wydatków o ok.: 3,4 mln zł., 3,3 mln zł., 3,1 mln zł. w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W wariacie analizie z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem zaproponowanego RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych środka spożywczego Modulen IBD spowoduje wzrost łącznych wydatków o ok.: 3,3 mln zł., 3,1 mln zł., 3,0 mln zł. w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki BIA wnioskodawcy wskazują, że w wariantcie z RSS pozytywna decyzja o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Modulen IBD spowoduje spadek wydatków płatnika o ok.: 394 tys. zł., 523 tys. zł., 645 tys. zł. w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Natomiast wariant bez RSS skutkuje spadkiem wydatków NFZ odpowiednio o ok.: 302 tys. zł., 407 tys. zł., 507 tys. zł. Przedstawione oszczędności wynikają przede wszystkim z założenia, że 100% populacji docelowej dla Modulenu IBD aktualnie leczonych jest za pomocą WŹD podawanego przez zgłębnik, a w związku z tym, z faktu zmniejszenia wydatków m.in.: związanych z hospitalizacją pacjentów i stosowaniem wyłącznego żywienia dojelitowego w warunkach szpitalnych i domowych. Należy jednak wziąć pod uwagę, że wykazane oszczędności wynikają bezpośrednio ze zmiany stosowanej drogi podania preparatu (doustnie zamiast przez zgłębnik), a nie z ceny samego produktu Modulen IBD.

Z uwagi na brak dostępnych, precyzyjnych danych epidemiologicznych dotyczących wnioskowanej populacji pacjentów, analiza wnioskodawcy w znacznym stopniu opiera się na opiniach ekspertów klinicznych. Wątpliwości mogą wzbudzać głównie oszacowania nt. liczby pacjentów stosujących aktualnie oraz w scenariuszu nowym diety przemysłowe przez zgłębnik oraz doustnie. W ramach obliczeń własnych przetestowano zmianę parametrów w zakresie wielkości populacji, u której zastosowano leczenie przez sondę nosowo-żołądkową. Obliczenia bazowały na danych NFZ dotyczących liczby pacjentów, u których w poprzednich latach sfinansowano WŹD w ramach leczenia szpitalnego i domowego. Wyniki wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego, które wyniosą około 3 mln zł. w każdym roku finansowania wnioskowanej technologii. Ostatecznie w opinii analityków Agencji, ze względu na istniejącą niepewność oszacowań, wnioskowanie płynące z analizy powinno być ograniczone.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do świadczeń ze środków publicznych, przedstawionej przez wnioskodawcę nie wykazały wzrostu kosztów refundacji (z budżetu na refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych), w związku z czym, zgodnie z przepisami ustawy o refundacji, wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania preparatu Modulen IBD we wskazaniu diety kompletnej zawierającej TGF-beta 2 (transformujący czynnik wzrostu beta-2) w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 08.04.2016 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Modulen. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje wydane przez PTAC (2008 i 2010) oraz ,HAS (2015) dotyczące finansowania Modulenu IBD w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna.

Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne dla Modulenu IBD.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2015 (Francja)	W leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna	<p>W rekomendacji stwierdzono, że dostępne dane dotyczące preparatu Modulen IBD pozwalają na przedłużenie pozwolenia na refundację w zakresie leczenia domowego dla pacjentów dorosłych i dzieci w wieku powyżej 5 lat z niedożywieniem lub z ryzykiem niedożywienia. Jednocześnie stwierdzono brak wyższej skuteczności Modulenu IBD w porównaniu do standardowych diet polimerycznych oraz terapii sterydowej (niewiele wyższa skuteczność w populacji dzieci).</p> <p>http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4923_MODULEN%20IBD_01_decembre_2015_(4923)_avis.pdf</p>
PTAC 2008 PTAC 2010 (Nowa Zelandia)	W leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna	<p>W rekomendacji odnaleziono informację, iż wytyczne dotyczące stosowania Modulenu IBD w populacji pediatrycznej, powinny być zaopiniowane przez lekarzy pediatrii (2008 r.)</p> <p>Po przeglądzie dodatkowych informacji, Modulen IBD uznano za odpowiednie leczenie dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna mające na celu indukcję remisji. Komisja zarekomendowała refundację preparatu, zaznaczając jednak, że koszt Modulenu IBD jest zbyt wysoki w porównaniu do kosztu standardowej terapii żywieniowej (2010 r.)</p> <p>http://www.pharmac.govt.nz/2008/11/01/2008-11-21%20Web%20Minutes%20from%20the%20Special%20Foods%20Subcommittee%2021%20November%202008%20meeting.pdf</p> <p>http://www.pharmac.govt.nz/2011/02/22/2010-06-14%20Special%20foods%20Subcommittee%20Minutes.pdf</p>

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 37. Warunki finansowania wnioskowanego preparatu ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Produkt niedostępny na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	100%	Nie	Nie
Cypr	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	100%	Nie	Nie
Dania	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Produkt niedostępny na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	100%	Nie	Nie
Francja	100%	Nie	Nie
Grecja	100%	Do kwoty 400€/miesiąc	Nie
Hiszpania	Produkt niedostępny na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	100%	Nie	Nie
Islandia	Produkt niedostępny na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Produkt niedostępny na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Produkt niedostępny na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	20% dopłaty pacjenta	Nie	Nie
Łotwa	Produkt niedostępny na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Produkt niedostępny na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	100%	Nie	Nie
Portugalia	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	100%	Nie	Nie
Słowenia	Produkt niedostępny na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	45% dopłaty pacjenta	Nie	Nie
Wielka Brytania	100%	Nie	Nie
Włochy	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy

*pogrubieniem czcionki zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita
<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Modulen IBD jest finansowany w 11 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W Grecji finansowanie Modulu IBD jest ograniczone do kwoty 400€ na miesiąc, natomiast w Luksemburgu i na

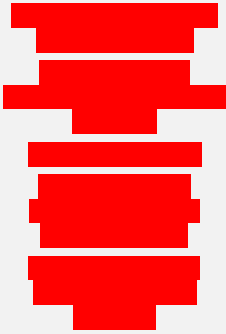
Węgrzech dopłata pacjenta wynosi odpowiednio 20% i 45%. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

10. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

10.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 38. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii


Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p>Dr hab. n med. Piotr Albrecht KW w dziedzinie Gastroenterologii Dziecięcej Samodzielny Publiczny Dziecięcy Szpital Kliniczny Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci WUM</p>	<p><i>Wnioskowana technologia jest w chorobie Leśniowskiego-Crohna równie skuteczna jak stosowanie sterydoterapii, ma jednak w stosunku do leczenia glikokortykosterydami wiele przewag: prawie zupełny brak działań niepożądanych (działania niepożądane sterydów są powszechnie znane – otyłość, rozstępy skórne, nadciśnienie, osteoporoza, cukrzyca, u dzieci zahamowanie wzrostania itp.), poprawa jakości życia, prowadzi do szybkiej poprawy stanu odżywienia, poprawia gęstość kości i masę mięśniową, u dzieci prowadzi do poprawy wzrostania. Wnioskowana technologia to preparat polimeryczny o smaku pozwalającym spożywać go bezpośrednio, a nie wyłącznie przez zgłębnik dożołądkowy, gdyż diety półelementarne i elementarne z powodu smaku nie nadają się do żywienia bezpośredniego, doustnego, nie przez zgłębnik.</i></p>	-	<p><i>Moim zdaniem, a poparte jest ono analizą licznych danych z piśmiennictwa, a także własnym doświadczeniem z terapią żywieniową u dzieci chorych na ChLC, pomimo że analizowana technologia w stosunku do sterydoterapii może się wydawać droższa, jest technologią równie efektywną, przy nie tylko znikomym działaniu niepożądanych, ale i znacznych zaletach i przewagach nad sterydoterapią – poprawa jakości życia, brak bardzo źle wpływających na dzieci w okresie rozwojowym działań niepożądanych w postaci otyłości i nieodwracalnych rozstępów skórnych, poprawa parametrów wzrostania (zahamowanie wzrostania to jeden z poważnych, niekorzystnych wpływów choroby na dzieci, a sterydoterapia ma na wzrostanie dodatkowy, wyraźny niekorzystny wpływ). Pojedyncze prace pokazują, że remisja uzyskana terapią żywieniową utrzymuje się dłużej niż po sterydoterapii co także przemawia za rozpoczęciem terapii, jeśli to możliwe, od żywienia enteralnego (Riordan 2014) Żywienie enteralne, w przeciwieństwie do sterydoterapii poprawia także strukturę kości (Whitten 2010). Jest to jedyny preparat dedykowany wyłącznie chorobie Leśniowskiego-Crohna i tak wszechstronnie przebadany i wzbogacony w transformujący czynnik wzrostu beta 2, cytokinę przeciwzapalną.</i></p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p>- jeżeli zostanie zachowana zasada równości innych diet polimerycznych</p>	<p>Wprowadzenie diety polimerycznej MODULEN IBD na listę diet refundowanych (odpłatność ryczałtowa) spowoduje brak konkurencyjności wobec innych diet stosowanych w leczeniu żywieniowym w chorobie Crohn'a. Dieta ta mogłaby być przepisywana na receptę, przez co stosowanie innych diet, pełnopłatnych, byłoby znacznie ograniczone. Obecnie program domowego żywienia enteralnego jest finansowany przez NFZ. Zasadniczym niedostatkim programu jest to, że wymaga dostępu sztucznego do przewodu pokarmowego (zgiębnik żołądkowy, gastrostomia). Powoduje to, że z dobrodziejstwa programu nie mogą korzystać chorzy, którzy diety przemysłowe mogą przyjmować drogą doustną. Chorzy tacy muszą kupować preparaty dietetyczne poza programem. Ze względu na wysoką cenę preparatu MODULEN IBD nie jest konkurencyjny w postępowaniach przetargowych wobec innych diet polimerycznych i nie znajduje się na liście preparatów stosowanych przez Poradnie Leczenia Żywieniowego i refundowanych w programie NFZ. Ośrodek leczący kupuje diety po postępowaniu przetargowym, w cenie producenta.</p>	<p>Leczenie żywieniowe w chorobie Crohn'a jest powszechnie uznaną metodą i obejmuje: 1. Wyłączne leczenie enteralne (exclusive enteral nutrition), 2. Suplementacyjne (uzupełniające) żywienie enteralne (supplemental enteral nutrition), 3. Leczenie niedoborów pierwiastków śladowych (micronutrient deficiencies), a w szczególności minerałów (wapnia) i witaminy D. Modulen IBD może być stosowany w pierwszych dwóch wskazaniach, jako przykład zastosowania diety polimerycznej (zawierającej pełne białko). Celem leczenia żywieniowego w chorobie Crohn'a jest uzyskanie remisji (wyłączne leczenie enteralne) i/lub podtrzymanie remisji choroby (suplementacyjne żywienie enteralne). Jest to szczególnie ważne w odniesieniu do populacji wieku rozwojowego. Możliwe jest podanie diety doustnie lub przez zgiębnik żołądkowy. W przypadku żywienia przez zgiębnik, chory może być zakwalifikowany do programu domowego żywienia dojelitowego</p> <p>Stosowane są diety polimeryczne (częściej) i elementarne (rzadziej). Modulen IBD należy do diet polimerycznych. Cechą różniącą MODULEN IBD od innych produktów jest obecność TGF-beta 2 (transformujący czynnik wzrostu beta-2). Zastosowanie Modulenu IBD u dzieci (podaż doustna lub przez zgiębnik przez 8 tygodni) skutkowało wywołaniem remisji choroby u odpowiednio 75% i 85% chorych. Zastosowanie uzupełniające diety polimerycznej (Modulen IBD lub Ensuren Plus) zmniejszyło znacząco Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) w obydwu grupach leczonych dzieci, przy czym chorzy, którzy otrzymali Modulen IBD demonstrowali poprawę stanu odżywienia. Celem leczenia żywieniowego jest indukcja remisji choroby i poprawa stanu odżywienia oraz podtrzymanie remisji. Skuteczność Modulenu IBD wykazano w badaniach, które nie były jednak randomizowane i kontrolowane, ale odsetek remisji (79%) był wysoki. Stosowane inne diety polimeryczne (Nutrison Standard; Nutricia), wykazują się podobną skutecznością jak kortykosterydy w badaniach randomizowanych, a inne prace potwierdzają skuteczność leczenia żywieniowego w indukcji remisji w chorobie Crohn'a.</p> <p>W podsumowaniu: Finansowanie ze środków publicznych leczenia żywieniowego powinno odbywać się na zasadach równości wszystkich zarejestrowanych diet przemysłowych, gdyż różnice w skuteczności ich zastosowania nie są oparte o wiarygodne, kontrolowane i randomizowane badania porównawcze a sama zasada skuteczności leczenia żywieniowego w indukcji remisji w chorobie Crohn'a jest poparta badaniami klinicznymi, przy zastosowaniu różnych diet przemysłowych.</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p>Prof. dr hab. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska KK w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej</p>	<p>Zaburzenia odżywiania są w chorobie Crohna jednym z podstawowych objawów choroby. Leczenie choroby Crohna u dzieci przebiega w dwóch etapach tj. w indukcji remisji i długotrwałego leczenia podtrzymującego remisję, które obejmuje uzupełniające, częściowe i wyłączone dojelitowe leczenie żywieniowe. Najczęściej stosowane są preparaty polimeryczne. Jednym z nich jest Modulen, jest pod względem odżywczym kompletnym preparatem (...), również dla pacjentów pediatrycznych. Przeprowadzone badania wykazały wysoką skuteczność Modulenu u dzieci. Poza wartością odżywczą zawiera transformujący czynnik wzrostu TGF β2, który jako cytokina przeciwzapalna odkrywa korzystną rolę w procesie gojenia zmian błony śluzowej jelit. Modulen IBD zatem może być stosowany także jako postępowanie uzupełniające w farmakoterapii, podtrzymując remisję i w okresie okołoperacyjnym.</p>	-	<p>Uważam, że Modulen powinien być finansowany ze środków publicznych [argumentacja: pierwsza kolumna]</p>

10.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Tabela 39. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p>Od ponad 15 lat w Polsce żywienie dojelitowe w indukcji remisji choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) jest z powodzeniem stosowane i porównywalnie skuteczne jak steroidoterapia. Zastrzeżenia natomiast budzi jego dostępność i sposób refinansowania. Modulen jest kompletnym preparatem żywieniowym opracowanym specjalnie dla chorych z ChLC o potwierdzonej klinicznie skuteczności. Największą zaletą leczenia jest brak jego działań niepożądanych, którymi obciążona jest steroidoterapia.</p>	<p>Brak powodów</p>	<p>Leczenie żywieniowe, w tym indukcja remisji i uzupełnienie niedoborów żywieniowych szczególnie u dzieci, powinno być refinansowane ze środków publicznych bez konieczności wprowadzania zgłębnika. Modulen jest preparatem skutecznym, dobrze tolerowanym i chętnie pitym przez dzieci. Obecnie stosowany jest często w leczeniu ChLC, niestety ze względu na koszty nie zawsze może być stosowany. Umożliwienie leczenia w warunkach domowych, bez konieczności wprowadzania zgłębnika umożliwi dzieciom normalne życie. Poza indukcją remisji żywienie enteralne wpływa pozytywnie na wzrastanie i mineralizację kości w przeciwieństwie do korykosteroidoterapii.</p>

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Modulen IBD, proszek, 400 mg, puszka, kod EAN 7613035091399

we wskazaniu: dieta kompletna zawierająca TGF-beta 2 (transformujący czynnik wzrostu beta-2) w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5.roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, został przekazany do Agencji pismem z dnia 16.03.2016 r., znak PLR.4600.145.3.2016.DD, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.)

Problem zdrowotny

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) należy do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit o nieznannej etiologii. Definiuje się ją jako przewlekły, zazwyczaj ziarniniakowy proces zapalny, który może dotyczyć każdego z odcinków przewodu pokarmowego – od jamy ustnej do odbytu. Występujące zmiany mają charakter odcinkowy (tj. między fragmentami układu pokarmowego zmienionymi chorobowo występują odcinki zdrowe), niesymetryczny i pełnościenny. W obrazie klinicznym ChLC dominujące są objawy dysfunkcji przewodu pokarmowego, a charakterystyczne objawy pozajelitowe i powikłania metaboliczne wskazują na zakłócenie ogólnoustrojowej homeostazy. Do objawów nieswoistych, ogólnych zaliczamy: osłabienie, gorączkę i zmniejszenie masy ciała. Objawy miejscowe zależą od lokalizacji, rozległości i stopnia zaawansowania zmian w przewodzie pokarmowym. Najczęściej zajęty jest końcowy odcinek jelita krętego (ok. 40-50% chorych) lub zarówno jelito cienkie, jak i grube (ok. 30-40%). Zajęcie wyłącznie jelita grubego dotyczy ok. 20% chorych. Ocena aktywności choroby w praktyce klinicznej jest trudna, ze względu na zróżnicowanie objawów, które nie zawsze są skorelowane ze stanem ogólnym pacjenta, wynikami badań laboratoryjnych i obrazem endoskopowym.

Zapadalność na Chorobę Leśniowskiego-Crohna w krajach Unii Europejskiej wynosi 5/100 000 osób rocznie. Głównie chorują osoby w wieku 15-25 lat, z niewielką przewagą płci żeńskiej. U około 15% chorych choroba rozpoczyna się w wieku dziecięcym.

W przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna rokowanie co do wyleczenia jest niepomyślne. U wielu chorych udaje się uzyskać zaledwie czasową remisję, a co najmniej połowa pacjentów z ChLC w ciągu życia musi być operowana. Zwykle wyniki operacji nie są zadowalające, co powoduje konieczność jej powtórzenia (co drugi chory wymaga ponownego zabiegu). W chorobie jelita cienkiego częstość nawrotów jest wysoka i dotyka nawet 70% chorych. W przypadku ChLC jelita grubego rokowania pooperacyjne oceniane są jako lepsze, pomimo występowania nawet po zabiegu proktokolektomii wznowy w jelicie krętym u ok. 7-10% chorych.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskowana technologia medyczna jest obecnie finansowana na równi z innymi produktami wyłącznego żywienia dojelitowego (WŻD) w ramach katalogu świadczeń szpitalnych oraz w warunkach domowych (jako świadczenie zdrowotne kontraktowane odrębnie). W ramach tych świadczeń finansowane jest jedynie żywienie podawane drogą inną niż doustna (przez sondę nosowo-żołądkową lub przez przezskórną gastrostomię). Aktualnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu nie jest możliwe finansowanie żadnego preparatu specjalnego przeznaczenia żywieniowego podawanego drogą doustną.

U części chorych z wnioskowanym wskazaniem stosowane są glikokortykosteroidy, jednak zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej oraz na podstawie otrzymanych opinii ekspertów klinicznych, leczenie tą grupą związków nie jest zalecane jako terapia I linii i powinno być stosowane w przypadku niemożliwości zastosowania WŻD lub w ciężkich postaciach choroby niereagujących na inne sposoby leczenia.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskodawca przeprowadził ocenę skuteczności wnioskowanej interwencji medycznej na podstawie porównania bezpośredniego Modulenu IBD z preparatem Neocate oraz zestawienia wyników badań jednoramiennych (lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną). W ramach analizy skuteczności

przedstawiono wyniki dla wybranych punktów końcowych: aktywność choroby mierzona za pomocą skali PCDAI, stan zapalny błony śluzowej jelit oraz remisja kliniczna.

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między grupą chorych przyjmujących preparat Modulen IBD, a grupą chorych przyjmujących preparat Neocate w odniesieniu do średnich wyników w skali aktywności choroby PCDAI, jednak w obu grupach średni wynik w skali PCDAI na koniec leczenia wynosił <4 pkt., co świadczy o uzyskaniu remisji w populacji badanej. W pozostałych badaniach oceniających preparaty Modulen IBD, Peptisorb oraz Osmolite także stwierdzono istotne statystycznie obniżenie wyniku w skali PCDAI.

W odniesieniu do średnich wyników oceny stanu zapalnego błony śluzowej w skalach endoskopowej i histologicznej również nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między grupą chorych przyjmujących preparat Modulen IBD, a grupą chorych przyjmujących preparat Neocate. Jednak we wszystkich ocenianych badaniach wykazano istotne statystycznie obniżenie wartości wyników dotyczących stanu zapalnego błony śluzowej jelit względem wartości początkowych.

Zgodnie z wynikami analizowanych badań, odsetek uzyskanych remisji klinicznych w grupach chorych stosujących WŹD mieścił się w przedziale 47-94%.

W wnioskowanym wskazaniu można również stosować GKS. Wykazują one porównywalną skuteczność kliniczną w indukcji remisji choroby. Jednak u pacjentów stosujących WŹD następowało lepsze gojenie błony śluzowej jelit. Mieli oni również lepszy stan odżywienia i wyższą poprawę parametrów antropometrycznych. Dodatkowo stosowanie GKS nie jest zalecane jako leczenie I linii w populacji pediatrycznej w związku z występującymi działaniami niepożądanymi.

Analiza bezpieczeństwa

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących profil bezpieczeństwa preparatu Modulen IBD względem wybranych komparatorów. Wnioskodawca nie odnalazł także badań dla komparatorów, które mogłyby posłużyć do wykonania zestawienia wyników dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa. Analiza wyników dotyczących wnioskowanej technologii medycznej wykazała, iż głównymi działaniami niepożądanymi Modulenu IBD są wzdęcia, zaparcia, nudności/wymioty, biegunka.

Najpoważniejszym działaniem niepożądanym GKS, ograniczającym ich zastosowanie w populacji pediatrycznej jest ich wpływ na zahamowanie wzrostu.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ocenie ekonomicznej zastosowano analizę minimalizacji kosztów (ang. *Cost Minimization Analysis*, CMA), którą przeprowadzono dla 8-tygodniowego horyzontu czasowego. Koszty stosowania preparatu Modulen IBD stosowanego w indukcji remisji choroby Leśniowskiego-Crohna porównano z kosztami wyłącznego żywienia dojelitowego w ramach świadczeń szpitalnych oraz kosztami wyłącznego żywienia dojelitowego w leczeniu domowym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie preparatu Modulen IBD w miejsce aktualnie realizowanego WŹD jest zarówno w perspektywie NFZ jak i wspólnej tańsze o odpowiednio:

- bez RSS: [REDACTED]
- z RSS: [REDACTED].

Ponadto, wnioskodawca zgodnie z zapisami Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych zamiast oszacowania ceny progowej w odniesieniu do aktualnie obowiązującej wartości progu równej 125 966 zł, przedstawił oszacowanie ceny zbytu netto zgodnej z § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero. Cena ta jest wyższa od wnioskowanej ([REDACTED]) zarówno w perspektywie NFZ jak i wspólnej i wynosi:

- bez RSS: 97,80 zł (NFZ) i 95,12 zł (wspólna);
- z RSS: [REDACTED]

W AE wnioskodawcy nie ma informacji o cenie jednostkowej preparatów dietetycznych wykorzystywanych w ramach aktualnie realizowanego świadczenia WŹD. W obliczeniach uwzględniono koszt całościowych świadczeń WŹD. Wykorzystywane w nich preparaty są kupowane przez poszczególnych świadczeniodawców w przetargach otwartych. Z otrzymanych przez AOTMiT informacji wynika jednak, iż preparat Modulen IBD nie jest konkurencyjny cenowo w porównaniu do innych diet.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych dietetycznego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Modulen IBD w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych (lista A2 - środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę) w kategorii dostępności refundacyjnej: lek wydawany za odpłatnością ryczałtową.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. NFZ oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej tj. NFZ i pacjenta przyjmując 3-letni horyzont czasowy (lipiec 2016 - koniec czerwca 2019).

Wyniki BIA wnioskodawcy wskazują, że w wariancie z RSS pozytywna decyzja o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Modulen IBD spowoduje spadek wydatków płatnika o [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Natomiast wariant bez RSS skutkuje spadkiem wydatków NFZ odpowiednio o ok.: 302 tys. zł., 407 tys. zł., 507 tys. zł.

Z uwagi na brak dostępnych, precyzyjnych danych epidemiologicznych dotyczących wnioskowanej populacji pacjentów, analiza wnioskodawcy w znacznym stopniu opiera się na opiniach ekspertów klinicznych. Wątpliwości mogą wzbudzać głównie oszacowania nt. liczby pacjentów aktualnie stosujących diety przemysłowe przez zgłębnik oraz doustnie. W ramach obliczeń własnych przetestowano zmianę parametrów w zakresie wielkości tej populacji. Obliczenia bazowały na danych NFZ dotyczących liczby pacjentów, u których w poprzednich latach sfinansowano WŹD w ramach leczenia szpitalnego i domowego. Wyniki wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego, które wyniosą około 3 mln zł. w każdym roku finansowania wnioskowanej technologii.

Ostatecznie w opinii analityków Agencji, ze względu na istniejącą niepewność oszacowań, wnioskowanie płynące z analizy wpływu na budżet powinno być ograniczone.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje wydane przez PTAC (2008 i 2010) oraz rekomendację wydaną przez HAS (2015) dotyczące finansowania Modulenu IBD. W rekomendacjach uznano Modulen IBD jako odpowiednie leczenie dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna mające na celu indukcję remisji. Jednocześnie podkreślono, że preparat nie wykazuje wyższej skuteczności w porównaniu do standardowych diet polimerycznych oraz terapii sterydowej, a jego koszt jest zbyt wysoki w porównaniu do kosztu standardowej terapii żywieniowej.

Uwagi dodatkowe

Wnioskodawca w swych analizach podkreślił, iż preparat Modulen IBD jest pozbawiony laktozy i glutenu, a także oprócz składników koniecznych do pokrycia niezbędnego zapotrzebowania na składniki odżywcze, zawiera transformujący czynnik wzrostu beta 2 (TGF-beta 2). Jest to cytokina przeciwzapalna, która może pomagać w redukcji stanu zapalnego, czy też gojeniu błony śluzowej jelit. W niniejszej AWA przedstawione opinie ekspertów również akcentowały obecność TGF-beta 2 we wnioskowanej technologii medycznej. Cytokina ta została określona jako istotny element różniący Modulen IBD od innych preparatów dostępnych na rynku. Należy zwrócić uwagę, że TGF-beta 2 występuje w formie naturalnej – w mleku ludzim i krowim. U ludzi wytwarzają go regulatorowe komórki B i T oraz komórki nabłonka gruczołu sutkowego, a jego rolą jest regulowanie procesów zapalnych oraz zapobieganie chorobom o podłożu alergicznym [Lis-Kuberka 2013].

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Berni Canani 2006	Berni Canani R., Terrin G., Borrelli O. i in., Short- and long-term therapeutic efficacy of nutritional therapy and corticosteroids in paediatric Crohn's disease, <i>Digestive and Liver Disease</i> 2006, 38: 381-387.
Borrelli 2006	Borrelli O., Cordischi L., Cirulli M. i in., Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric crohn's disease: a randomized controlled open-label trial, <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 2006, 4: 744-753.
Buchanan 2009	Buchanan E., Guant W., Cardigan T. i in., The use of exclusive enteral nutrition for induction of remission in children with Crohn's disease demonstrates that disease phenotype does not influence clinical remission, <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2009 30: 501-507.
Cameron 2013	Cameron F., Gerasimidis K., Papangelou A. i in., Clinical progress in the two years following a course of exclusive enteral nutrition in 109 paediatric patients with Crohn's disease, <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2013 37: 622-629.
Day 2008	Day A.S., Whitten K.E., Sidler M., Lemberg D.A., Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease, Blackwell Publishing Ltd., 2008, <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 27, 293-307.
Dziechciarz 2007	Dziechciarz P., Horvath A., Shamir R., Szajewska H., Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children, Blackwell Publishing Ltd., 2007, <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 26, 795-806.
Fell 2000	Fell J., Paintin M., Arnaud-battandier F. i in., Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease, <i>Aliment Pharmacol Therapy</i> 2000; 14: 281-289.
Gavin 2005	Gavin J., Anderson C., Bremner A., Beattie R., Energy intakes of children with Crohn's disease treated with enteral nutrition as primary therapy, <i>J Hum Nutr Dietet</i> 2005, 18: 337-342.
Gerasimidis 2012	Gerasimidis K., Talwar D., Duncan A. i in., Impact of Exclusive Enteral Nutrition on Body Composition and Circulating Micronutrients in Plasma and Erythrocytes of Children with Active Crohn's Disease, <i>Inflammatory Bowel Dis</i> 2012;18:1672-1681.
Lambert 2012	Lambert B., Lemberg D., Leach S i Day A., The Longer-term outcomes of nutritional management of crohn's disease in children, <i>Dig Dis Sci</i> 2012, 57: 2171-2177.
Navas-Lopez 2015	Navas-Lopez V., Blasco-Alonso J., Lacasa Maseri S. I in., Exclusive enteral nutrition continues to be first line therapy for pediatric Crohn's disease in the era of biologics; <i>An Pediatr (Barc.)</i> 2015, 83(1): 47-54.
Rubio 2011	Rubio A., Pigneur B., Garnier-Lengline H. i in., The efficacy of exclusive nutritional therapy in paediatric Crohn's disease, comparing fractionated oral vs. continuous enteral feeding, <i>Aliment Pharmacol Therapy</i> 2011; 33: 1332-1339.
Wędrychowicz 2011	Wędrychowicz A., Kowalska-Duplaga K., Jedynek-Wąsowicz J. i in., Serum Concentrations of VEGF and TGF- β 1 During Exclusive Enteral Nutrition in IBD, <i>JPGN</i> 2011;53: 150-155.
Whitten 2010	Whitten K., Leach S., Bohane T., Effect of exclusive enteral nutrition on bone turnover in children with Crohn's disease, <i>J Gastroenterol</i> (2010) 45:399-405.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
BSPGHAN 2010	Sandhu B.K., Fell J.M., Beattie R.M. i in., Guidelines for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Children in the United Kingdom
ECCO/ESPGHAN 2014	Ruemmele F.M., Veres G., Kolho K.L. i in., Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease.
NASPGHAN 2012	Critch J., Day A., Otle A. i in., Use of Enteral Nutrition for the Control of Intestinal Inflammation in Pediatric Crohn Disease.
NICE 2012	National Institute for Health and Care Excellence, Crohn's disease Management in adults, children and young people.
ZGPTG 2007	Bartnik W. i in., Wytuczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit; <i>Przegląd Gastroenterologiczny</i> 2007; 2(5): 215-229
HAS 2009	Avis de la Commission, Modulen IBD 2009
HAS 2015	Avis de la CNEDiMTS, Modulen IBD 2015
PTAC 2008	Special Foods Subcommittee, minutes for web publishing 2008

PTAC 2010	Special Foods Subcommittee, minutes for web publishing 2010
Pozostałe publikacje	
Modulen IBD	Ulotka informacyjna
Iwańczak 2011	Iwańczak B., Iwańczak F., Klasyfikacje dotyczące lokalizacji i aktywności klinicznej choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci, <i>Pediatrics Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka</i> 2011, 13, 4, 246-251.
Witanowska 2011	Witanowska A., Pawlik M., Tydzewska G.: Choroba Leśniowskiego-Crohna w: <i>Choroby jelita grubego, Wielka Interna cz. II</i> , red. Dąbrowski A., Medical Tribune Polska, Warszawa 2011
Szczeklik 2014	Bartnik W. i in.: Choroby układu pokarmowego w: <i>Interna Szczeklika 2014</i> , red. Gajewski P., Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014. s. 962-968.
Lis-Kuberka 2013	Lis-Kuberka J., Orczyk-Pawilowicz M., Katnik-Prastowska I., Proteins of human milk involved in immunological processes, <i>Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (Advances in Hygiene and Experimental Medicine)</i> , 2013, 67:529-47.

13. Załączniki

Zał. 1

Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna dla dietetycznego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Modulen IBD w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5.roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, [REDACTED], Warszawa, 2015 r.

Zał. 2

Analiza ekonomiczna dla dietetycznego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Modulen IBD w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5.roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, [REDACTED], Warszawa 2015 r.

Zał. 3

Analiza wpływu na system ochrony dla dietetycznego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Modulen IBD w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5.roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, [REDACTED], Warszawa 2015 r.

Zał. 4

Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna dla dietetycznego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Modulen IBD w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5.roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, Wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 2016 r.

Zał. 5

Analiza ekonomiczna dla dietetycznego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Modulen IBD w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5.roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, Wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa 2016 r.

Zał. 6

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla dietetycznego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Modulen IBD w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5.roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, Wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa 2016 r.