

Revestive[®] (teduglutyd)

w leczeniu dorosłych chorych z zespołem krótkiego jelita

Analiza ekonomiczna

Wersja 1.0

Kraków 2016

Wykonawca:

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik

ul. Krakowska 36/3

31-062 Kraków

Tel./fax. 12 430 08 73

Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy:

████████████████████

████████████████

████████████████████

████████████████

* - autor do korespondencji: Marcin Kaczor; 31-062 Kraków, ul. Krakowska 36/3; marcin.kaczor@aestimo.eu

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *Shire Polska Sp. z o. o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 30 czerwca 2016 r.

Spis treści

Streszczenie	6
Wykaz skrótów	13
Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej	15
Analiza ekonomiczna	20
1.1. Cel analizy	21
1.2. Problem decyzyjny	21
1.2.1. Populacja	21
1.2.2. Oceniana interwencja	22
1.2.3. Komparatory	22
1.2.4. Punkty końcowe	23
1.2.5. Rodzaj badań	24
1.2.6. Aktualny sposób finansowania leku Revestive® i wnioskowanie warunki objęcia refundacją	24
1.2.6.1. Proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS)	25
1.3. Metodyka i założenia analizy	28
1.3.1. Strategia analityczna	28
1.3.2. Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna	28
1.3.3. Perspektywa analizy	29
1.3.4. Horyzont czasowy	29
1.3.5. Dyskontowanie	30
1.3.6. Model ekonomiczny	30
1.3.6.1. Zestawienie parametrów modelu	34
1.3.7. Charakterystyka początkowa kohorty	35
1.3.8. Skuteczność kliniczna	38
1.3.8.1. Prawdopodobieństwo uzyskania autonomii pokarmowej	38
1.3.8.2. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie	40
1.3.8.3. Prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na leczenie TED	45
1.3.8.4. Prawdopodobieństwo przerwania leczenia TED z powodu zdarzeń niepożądanych	45
1.3.8.5. Utrzymanie autonomii pokarmowej	46
1.3.8.6. Śmiertelność	47
1.3.9. Użyteczności stanów zdrowia	53

1.3.9.1.	Przegląd systematyczny publikacji dotyczących wyników pierwotnych badań użyteczności.....	54
1.3.9.2.	Użyteczności przyjęte w modelu	56
1.3.10.	Analiza kosztów	61
1.3.10.1.	Koszt leczenia teduglutydem w programie lekowym.....	63
1.3.10.2.	Koszt żywienia pozajelitowego.....	67
1.3.10.3.	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.....	68
1.3.11.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej	72
1.3.12.	Walidacja modelu.....	75
1.3.12.1.	Walidacja wewnętrzna	75
1.3.12.2.	Walidacja konwergencji.....	76
1.3.12.3.	Walidacja zewnętrzna.....	76
1.4.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	77
1.4.1.	Metodyka.....	77
1.4.1.1.	Cel	77
1.4.1.2.	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	77
1.4.1.3.	Źródła danych wtórnych.....	77
1.4.1.4.	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	78
1.4.2.	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	79
1.4.3.	Wyszukiwanie uzupełniające.....	80
1.5.	Wyniki analizy podstawowej	81
1.5.1.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych	81
1.5.1.1.	Zestawienie kosztów (PPP/PPP+P)	81
1.5.1.2.	Zestawienie wyników zdrowotnych	83
1.5.2.	Wyniki analizy kosztów-użyteczności	85
1.5.2.1.	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)	85
1.5.2.2.	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS).....	86
1.5.2.3.	Analiza progowa dla ceny produktu Revestive® (CUA).....	87
1.6.	Analiza wrażliwości.....	89
1.6.1.	Zestawienie wariantów deterministycznej analizy wrażliwości.....	89
1.6.2.	Dodatkowa analiza wrażliwości.....	94
1.6.3.	Zestawienie rozkładów parametrów w probabilistycznej analizie wrażliwości	95

1.6.4.	Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla CUA.....	99
1.6.4.1.	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)	99
1.6.4.2.	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS).....	105
1.6.5.	Wyniki dodatkowej analizy wrażliwości	111
1.6.5.1.	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)	111
1.6.5.2.	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS).....	112
1.6.6.	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości	113
1.6.6.1.	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)	113
1.6.6.2.	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	115
1.7.	Dyskusja.....	119
1.8.	Ograniczenia analizy	125
1.9.	Wnioski końcowe	126
2.	Piśmiennictwo	127
3.	Załączniki	131
3.1.	Wycena punktu rozliczeniowego dla świadczenia w zakresie gastroenterologii.....	131
3.2.	Wycena punktu rozliczeniowego dla świadczenia w zakresie żywienia pozajelitowego w warunkach domowych	133
3.3.	Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu	134
3.4.	Wkład autorów w opracowanie raportu	136
3.5.	Spis tabel	137
3.6.	Spis wykresów	140

Streszczenie

ANALIZA EKONOMICZNA

Cel

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych teduglutylidu (produkt leczniczy Revestive®), stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z zespołem krótkiego jelita, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem krótkiego jelita (ICD-10: K91.2)”, którego głównym celem jest uzyskanie trwałej autonomii pokarmowej, czyli braku konieczności stosowania żywienia pozajelitowego.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Shire Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do Ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Revestive® 5 mg × 28 fiolek, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Metodyka

Populacja oceniana w niniejszym opracowaniu, określona zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego przygotowanymi przez panel ekspertów Polskiej Sieci Ośrodków Leczenia Niewydolności Przewodu Pokarmowego, obejmuje chorych z zespołem krótkiego jelita, w stabilnym stanie po okresie adaptacji jelita po zabiegu chirurgicznym (*ChPL Revestive® 2015*), a więc wyłącznie pacjentów, u których przyczyną zespołu krótkiego jelita jest resekcja w obrębie tego narządu. Populacja docelowa pacjentów z zespołem krótkiego jelita określona jest za pomocą następujących kryteriów:

- wymagane podawanie ≤ 12 l żywienia pozajelitowego na tydzień;
- długość pozostałego odcinka jelita cienkiego nie mniejsza, niż 120 cm przy enterostomii końcowej (nie określono minimalnej długości jelita cienkiego przy zachowaniu ciągłości przewodu pokarmowego), lub poziom cytruliny < 20 μmol/L oceniany > 24 miesiące od ostatniego zabiegu rekonstrukcyjnego;
- brak możliwości dalszej rekonstrukcji chirurgicznej przewodu pokarmowego i zależność od

żywienia pozajelitowego > 12 miesięcy od ostatniego zabiegu resekcyjnego lub rekonstrukcyjnego;

- zoptymalizowana i ustabilizowana dożylna i do przewodu pokarmowego podaż płynów i pokarmów, tj. udokumentowany w historii choroby brak możliwości zmniejszenia objętości żywienia pozajelitowego na tydzień o co najmniej 20%, w okresie nie krótszym niż 12 miesięcy;
- stabilny stan po okresie adaptacji jelita po zabiegu chirurgicznym;
- perspektywa wieloletniego przeżycia;
- stan sprawności w skali Karnofsky’ego > 60 pkt.

Ocenianą interwencję stanowi zastosowanie teduglutylidu (produkt leczniczy Revestive®), analogu glukagonopodobnego peptydu 2 (ang. glucagon-like peptide-2, GLP-2). Leczenie teduglutylidem rozpoczyna się równolegle z dotychczasowym żywieniem pozajelitowym, jednakże jego celem jest zmniejszenie zależności od żywienia pozajelitowego. Zalecana dawka produktu Revestive® to 0,05 mg/kg masy ciała podawane podskórnie raz na dobę (*ChPL Revestive® 2015*).

Jako komparator dla wnioskowanej interwencji w analizie ekonomicznej przyjęto najlepsze leczenie objawowe, które w badaniach z randomizacją odpowiada interwencji stosowanej w grupie kontrolnej. Leczenie objawowe należy rozumieć jako podawanie chorym substancji odżywczych, płynów oraz leczenia uzupełniającego, np. leków hamujących wydzielanie żołądkowe, czy zapobiegających biegunkom. W analizie, dla uproszczenia leczenie standardowe określano terminem żywienie pozajelitowe (ŻP), podkreślając w ten sposób jego zasadniczy element.

Porównanie TED + ŻP vs ŻP zostało przeprowadzone w modelu przygotowanym *de novo* w programie TreeAge Pro 2016 (*Build-Id: 16.1.1.0-v20160216, TreeAge Software Inc., Williamstown, USA*), wykorzystując częściowo dane (przeżycie całkowite, wartości użyteczności, częstości zdarzeń niepożądanych) przyjęte w globalnym modelu farmakoeconomicznym dla teduglutylidu, opracowanym przez firmę BresMed na zlecenie firmy Shire. Ze

względem różnic między założeniami modelu globalnego, a założeniami wynikającymi z kształtu proponowanego programu lekowego, odstąpiono od prostej adaptacji tego modelu do warunków polskich.

Biorąc pod uwagę wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych (w szczególności w odniesieniu do przewlekłego stosowania żywienia pozajelitowego, związanego ze znacznym pogorszeniem jakości życia) oraz istotność różnic w skuteczności leczenia między ocenianą interwencją a komparatorem, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej teduglutylu w porównaniu z samym leczeniem standardowym (ŻP) przyjęto analizę kosztów-użyteczności (CUA). Ponieważ w przypadku rozważanej technologii medycznej wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorych, w przypadku porównania z terapią standardową w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy, w którym chorzy mogą osiągnąć wiek maksymalnie 100 lat.

Długookresowe konsekwencje ekonomiczne i zdrowotne leczenia chorych z zespołem krótkiego jelita, z zastosowaniem porównywanych metod leczenia (TED + ŻP i ŻP) określono na drodze modelowania. Jakkolwiek przewidywany w programie maksymalny okres leczenia teduglutylu wynosi 30 miesięcy i jest zgodny z długością leczenia w badaniach klinicznych (STEPS: 24 tyg. + STEPS-2: 24 miesiące), uzyskiwany docelowy efekt kliniczny w postaci autonomii pokarmowej utrzymuje się prawdopodobnie do końca życia tych chorych (Kunneki 2016). Stąd wynika konieczność modelowania stanu zdrowia pacjentów i związanych z nim kosztów i efektów zdrowotnych w horyzoncie dożywotnim.

W modelu zdefiniowano następujące, wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne, odpowiadające przede wszystkim rodzajowi aktualnej terapii:

- stan początkowy – obejmujący etap leczenia do pierwszej oceny efektywności w programie lekowym (najpóźniej po upływie 6 miesięcy terapii TED);
- autonomia pokarmowa – stan obejmujący chorych, którzy dzięki zastosowaniu TED mogą na

stałe odstawić ŻP i powrócić do normalnego odżywiania się;

- kontynuacja leczenia TED – stan obejmujący chorych otrzymujących leczenie teduglutylu w programie lekowym i ŻP w objętości utrzymującej się na poziomie zmniejszonym o $\geq 20\%$ względem wartości wyjściowej; chorzy pozostają w tym stanie do momentu osiągnięcia maksymalnego czasu leczenia w programie lub (jeśli wystąpią wcześniej): uzyskania autonomii pokarmowej, utraty skuteczności, wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub zgonu;
- leczenie standardowe (ŻP) – stan obejmujący chorych otrzymujących leczenie standardowe – po przerwaniu leczenia TED w programie lekowym lub w całym horyzoncie analizy w ramieniu komparatora; chorzy pozostają w tym stanie do momentu wystąpienia zgonu;
- zgon, stan terminalny oznaczający śmierć pacjenta.

Analizę podstawową wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P). Ponieważ jednak uwzględnione w analizie kategorie kosztowe nie obejmują dopłaty pacjentów, obie perspektywy są równoważne (PPP+P = PPP). Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia, uwzględniając następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych: koszty stosowania teduglutylu w ramach wnioskowanego programu leczenia chorych z zespołem krótkiego jelita (lek i monitorowanie leczenia), koszty żywienia pozajelitowego w warunkach domowych oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem teduglutylu oraz żywienia pozajelitowego.

Proponowana w dokumentacji refundacyjnej cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu Revestive® w dostępnej postaci wynosi 73 842,03 zł (Revestive® 5 mg × 28 fiolek), co odpowiada urzędowej cenie zbytu w wysokości 79 749,39 zł. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Revestive® obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Kalkulację kosztów jednostkowych leków przeprowadzono oddzielnie dla wariantów bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS) oraz z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS). Na potrzeby analizy kosztów przyjęto następujące założenia:

- zgodnie z treścią ustawy refundacyjnej, wysokość marży hurtowej wynosi 5% urzędowej ceny zbytu (*Ustawa 2011*);
- wycena punktu rozliczeniowego została oparta na informatorze o zawartych umowach przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w roku 2016, publikowane na stronach internetowych Funduszu. Obowiązująca w 2016 roku (*NFZ IoU 2016*), cena punktu w przypadku świadczeń szpitalnych, w tym realizowanych w ramach programu lekowego, wynosi 52 zł;
- cena leku Revestive® została dostarczona przez wnioskodawcę, propozycja wnioskodawcy przewiduje również zastosowanie RSS;
- dawkowanie teduglutylidu jest zgodne z dawkowaniem wskazanym w ChPL Revestive® oraz w proponowanym programie lekowym (*APD Revestive® 2016*);
- w oszacowaniu przyjęto na podstawie badania *STEPS-2*, że średnia masa ciała chorych z ZKJ wynosi 62,4 kg;
- wiedząc, że pojedyncza fiołka leku pokrywa zapotrzebowanie na lek pacjenta o masie ciała równej 100 kg (= 5mg/ 0,05 mg/kg m.c.) oszacowano proporcjonalnie ilość dziennie wykorzystywanej objętości roztworu do jednorazowego podania pacjentowi o masie ciała równej 62,4 kg, która wyniosła ok. 0,31 ml;
- koszt procedury związanej z kwalifikacją i weryfikacją leczenia ZKJ w ramach wnioskowanego programu będzie naliczany pierwszy raz w momencie kwalifikacji pacjenta do programu, a następnie co 6 miesięcy do zakończenia leczenia;

- wartość punktowa świadczenia „kwalifikacja i weryfikacja leczenia zespołu krótkiego jelita” wyniesie 6,25 pkt;
- koszt związany z monitorowaniem przebiegu leczenia TED w ramach programu lekowego będzie rozliczany w ramach świadczenia Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (NFZ 42/2016);
- po krótkim przeszkoleniu, chorzy sami podają sobie lek; przewidziane przekazanie leku pacjentom odbywa się co 2 miesiące, więc w czasie 6 miesięcy, dwie wizyty odbywają się w ramach wizyt ambulatoryjnych, a trzecia wizyta w ramach wizyt weryfikujących przebieg leczenia (odbywających się średnio co pół roku);
- oszacowanie wyceny ryczałtu diagnostycznego wykonano w oparciu o wycenę jednostkową badań/wizyt uwzględnionych w treści proponowanego programu lekowego, wycena punktowa ryczałtu diagnostycznego jest równa 39,71 pkt;
- koszt świadczenia żywienia pozajelitowego dorosłych w warunkach domowych oszacowano zgodnie z wyceną zawartą w Zarządzeniu Nr 51/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie (NFZ 51/2014);
- do oszacowania kosztu związanego ze zmniejszeniem objętości ŻP uwzględniono zmianę zużycia ŻP wyrażoną w dniach/tydzień zaczerpniętą z badania STEPS i STEPS-2:
- w analizie przyjęto wyjściową średnią liczbę dni/tydzień z ŻP równą 5,77 dnia;
- oszacowane zmniejszenie liczby dni u chorych, u których w okresie pierwszych 6 miesięcy uzyskano redukcję objętości ŻP o $\leq 20\%$ wynosi 1,5 dnia/tydzień;
- w ramieniu komparatora, u chorych, u których również uwzględniono odpowiedź na leczenie, wielkość redukcji liczby dni ŻP jest taka sama, jak w ramieniu z TED tj. 1,5 dnia/tydzień;
- w momencie odstawienia TED, zużycie ŻP powraca do wartości wyjściowej tj. 5,77 dnia/tydzień;
- częstości zdarzeń niepożądanych zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora zostały przyjęte z badania STEPS;

- w celu oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych do każdego rodzaju zaraportowanego w ramach badania STEPS zdarzenia niepożądanego dopasowano rodzaj świadczenia w ramach którego możliwe jest jego leczenie.

6-miesięczny koszt leczenia teduglutylidem jednego pacjenta wynosi 340 803,04 zł w wariantcie bez uwzględnienia RSS oraz [REDACTED]

w wariantcie z RSS (koszt substancji czynnej).

Podstawową miarą skuteczności terapii TED jest uzyskanie autonomii pokarmowej, która jest celem nadrzędnym programu. Ponieważ z badań klinicznych (Schwartz 2013, Schwartz 2016, Jeppesen 2014) wynika, że autonomię pokarmową uzyskuje się po różnym czasie leczenia u poszczególnych chorych, w projekcie programu, zgodnie z badaniami klinicznymi, przewidziano początkową ocenę skuteczności TED, której zadaniem jest wyodrębnienie pacjentów, którzy w ciągu 2,5 roku mają największą szansę uzyskać założony cel leczenia. Z tego względu, w projekcie programu przewidziano, że chorzy włączeni do programu będą mieli wykonaną ocenę skuteczności leczenia, najpóźniej po upływie 6 miesięcy i następnie co 6 miesięcy do zakończenia leczenia. Skuteczność leczenia oznacza zmniejszenie objętości ŻP o co najmniej 20%, w okresie 6 miesięcy, licząc w sposób skumulowany od początku leczenia. Jeżeli zostanie ona stwierdzona i następnie utrzymana, chorzy mogą kontynuować leczenie TED przez dopuszczalny okres.

Dane dotyczące skuteczności teduglutylidu zaczerpnięto z kluczowego badania z randomizacją STEPS oraz jego fazy przedłużonej STEPS-2. W oparciu o wyniki oceny skuteczności dla głównego punktu końcowego badania STEPS przyjęto, że 62,8% chorych w ramieniu teduglutylidu uzyskuje odpowiedź na leczenie po 6 miesiącach, definiowaną jako co najmniej 20% zmniejszenie wyjściowej objętości ŻP. W modelu uwzględniono ryzyko utraty odpowiedzi w trakcie leczenia, przyjęte na poziomie 1,16%/cykl 6-miesięczny, na podstawie badania STEPS-2. Skumulowany odsetek chorych uzyskujących autonomię pokarmową w trakcie maksymalnie 30 miesięcy leczenia teduglutylidem, oszacowa-

no na 23,3% w analizie podstawowej. Rozkład czasu do uzyskania autonomii pokarmowej określono na podstawie charakterystyki $n=13$ pacjentów, u których uzyskano niezależność od ŻP w badaniu STEPS-2 (Schwartz 2013). W wariancie podstawowym zakładano, że uzyskana autonomia pokarmowa ma charakter trwały, tj. ryzyko jej utraty po odstawieniu leczenia teduglutydem wynosi 0. Alternatywny wariant z uwzględnieniem możliwości utraty autonomii i powrotu do programu leczenia TED testowano w ramach analizy wrażliwości.

Prawdopodobieństwo przeżycia w okresie pierwszych 30 miesięcy po rozpoczęciu leczenia zaczerpnięto z badań STEPS (pierwszy 6-miesięczny cykl modelu) oraz STEPS-2 (kolejne dwa lata, tj. cykle 2-5 modelu). Ze względu na krótki horyzont obserwacji oraz niewielką liczebność pacjentów w badaniach, jak również niską śmiertelność w rozważanej populacji, ekstrapolacja danych przeżycia z badania STEPS-2 na okres dożywności nie byłaby wiarygodna. Z tego względu długookresową projekcję przeżycia całkowitego poza horyzontem badania STEPS/STEPS-2 wykonano w oparciu o wieloletnią analizę przeżycia 268 chorych na SBS, przeprowadzoną w badaniu Amiot 2013. Dane OS odczytano z wykresów w celu dopasowania parametrycznych funkcji przeżycia. Dane przeżycia dla podgrupy chorych przejściowo zależnych od ŻP przyjęto jako konserwatywne przybliżenie śmiertelności pacjentów z autonomią pokarmową, natomiast wyniki OS dla grupy z ciągłą zależnością od ŻP przyjęto dla pozostałych stanów modelu. W celu uniknięcia nierealistycznych projekcji długoletnich przeżyć, w modelu uwzględniono dodatkowo umieralność naturalną zależną od wieku i płci, zaczerpniętą z tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego.

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym produktu leczniczego Revestive® (teduglutyd), zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano odpowiednie indeksy użyteczności wykorzystywane do korygowania przeżycia całkowitego uzyskiwanego w kolejnych cyklach symulacji:

- użyteczność w stanie autonomii pokarmowej (brak konieczności stosowania ŻP),
- utrata użyteczności w przeliczeniu na każdy dodatkowy dzień z ŻP,
- utrata użyteczności związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

Ocenę użyteczności stanów zdrowia w modelu przeprowadzono w oparciu o dane przyjęte w modelu globalnym firmy Shire. W przypadku zasadniczej oceny jakości życia w stanach zdrowotnych zależnych od liczby dni ŻP, w modelu tym wykorzystano niepublikowane wyniki pomiaru użyteczności odpowiadających populacji z zespołem krótkiego jelita, przeprowadzono m.in. metodą TTO wśród 100 osób z populacji ogólnej w Wielkiej Brytanii (Shire data on file). Oszacowane wartości użyteczności były korygowane zgodnie z danymi dla polskiej populacji ogólnej (Golicki 2015), aby obliczona wartość nie przekraczała wartości oczekiwanej dla danego wieku. Drugim aspektem oceny jakości życia chorych z ZKJ, niezależnym od liczby dni stosowania ŻP, jest utrata użyteczności wywołana wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Przyjęty okres jej naliczania wynosi 1 miesiąc dla każdego epizodu AEs.

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Wykonano także probabilistyczną analizę wrażliwości.

W analizie uwzględniono zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011), Rozporządzenia 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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 2.1), stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (AOTMiT 2010).

Wyniki

Analiza podstawowa

W przypadku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania teduglutylidu w skojarzeniu z ŻP zamiast wyłącznie ŻP wynosi [redacted] z każdej z ocenianych perspektyw (PPP/PPP+P).

Dodatkowy efekt zdrowotny terapii teduglutylidem wynosi 1,442 QALY, a całkowite koszty są wyższe o ok. [redacted] w ramieniu otrzymującym produkt Revestive®.

Jeżeli instrument dzielenia ryzyka nie zostanie uwzględniony, koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania teduglutylidu w skojarzeniu z ŻP zamiast wyłącznie ŻP wynosi **586 192 zł** z każdej z ocenianych perspektyw (PPP/PPP+P).

Cena zbytu netto produktu leczniczego Revestive®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY wynikający z dodania teduglutylidu do żywienia pozajelitowego jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, wynosi [redacted] (z RSS [redacted]) oraz 25 291,80 zł (bez RSS).

Analiza wrażliwości

We wszystkich wariantach analizy wrażliwości, dzięki zastosowaniu produktu Revestive® zamiast wyłącznie leczenia standardowego uzyskiwano dodatkowy efekt zdrowotny przy zwiększonych wydatkach płatnika publicznego. Zakres zmian wartości współczynnika ICUR wyniósł od **-69,7%** do **+161,8%**.

Wzrost wartości współczynnika ICUR wiąże się m.in. z obniżeniem skuteczności teduglutylidu i jego wpływu na jakość życia, a także przy założeniu, że docelowy efekt leczenia w programie nie jest trwały (część chorych traci autonomię pokarmową). Duży wpływ na wynik analizy miało ograniczenie horyzontu czasowego, jednakże skrócenie go aż do 20 lat jest założeniem bardzo konserwatywnym, gdyż ok. 40% chorych w obu grupach w analizie nadal żyje w tym punkcie czasowym. Zauważalne,

ale stosunkowo niewielkie pogorszenie wyniku analizy nastąpiło w wyniku przyjęcia charakterystyki kohorty z badania ankietowego polskiej populacji z ZKJ. Wynika ono z wyższego średniego wieku tych pacjentów (ok. 60 lat), przy którym skróceniu ulega czas, w którym naliczany jest efekt związany z utrzymywaniem się autonomii pokarmowej. Analiza wrażliwości wykazała niewielką asymetrię uzyskanych wyników przejawiającą się większą liczbą wartości ICUR wyższych od wariantu podstawowego. Niemniej jednak, można wnioskować, że uzyskano dobrą stabilność modelu oraz niewielką zmienność wyników w analizowanych wariantach. Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla badanej interwencji w bazach publikacji medycznych, jednakże nie odnaleziono opracowań pozwalających na przeprowadzenie takiego porównania.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono odrębnie dodatkowe warianty, których celem była próba oceny kosztów efektywności teduglutylidu w populacji chorych, bardziej dopasowanych do kryteriów programu lekowego, niż populacja badania *STEPS*. Analiza w podgrupie chorych z wyjściową objętością ŻP < 12 litrów/dzień była możliwa w oparciu o 2 jednoramienne badania *Lam 2016* i *Ukleja 2014*, opisane w analizie efektywności klinicznej (*AEK Revestive 2016*). Przyjęcie założeń analizy ekonomicznej, mających na celu lepsze przybliżenie populacji chorych z ZKJ, którzy w rzeczywistości zostaliby włączeni do programu lekowego prowadzi do znacznie korzystniejszych – z punktu widzenia opłacalnością teduglutylidu – wyników niż uzyskane w analizie podstawowej. Optymalizacja kryteriów włączenia do leczenia ocenianą interwencją pokazuje, że teduglutyd w rzeczywistości może być lekiem o wysokiej efektywności kosztów, a w przypadku potwierdzenia się trwałości autonomii pokarmowej – **terapią dominującą**, czyli tańszą i jednocześnie bardziej skuteczną. Także w wariacie bez zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka, przyjęcie założeń mających na celu lepsze przybliżenie populacji chorych z ZKJ, którzy w rzeczywistości zostaliby włączeni do programu lekowego prowadzi do wyników lepszych, niż wynik analizy podstawowej z RSS. Optymalizacja populacji docelowej pokazuje, że teduglutyd w rzeczywistości może być lekiem

efektywnym kosztowo nawet przy jego wnioskowanej, oficjalnej cenie.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w analizie probabilistycznej wynosi [REDACTED] z każdej z uwzględnionych perspektyw (PPP/PPP+P, z RSS).

Wnioski końcowe

Z przeprowadzonej analizy wynika, że zastosowanie produktu leczniczego Revestive® w skojarzeniu z żywieniem pozajelitowym (TED + ŻP) u pacjentów z zespołem krótkiego jelita, stanowi bardziej skuteczną (dodatkowy, dyskontowany efekt zdrowotny w wysokości 1,442 QALY) oraz bardziej kosztowną strategię (koszt inkrementalny równy [REDACTED] z RSS) względem terapii ŻP. Po uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka, koszt dodatkowego QALY dla terapii TED + ŻP wynosi około [REDACTED] z obu rozpatrywanych perspektyw kosztowych. [REDACTED]

[REDACTED]. Należy mieć jednak na uwadze, że w przypadku optymalnie wyselekcjonowanej populacji chorych z ZKJ, w której prawdopodobieństwo uzyskania autonomii pokarmowej wydaje się znacznie wyższe, niż w populacji zgodnej z badaniem STEPS, lek Revestive® może okazać się technologią o wysokiej efektywności kosztów (ICUR < 1 × PKB), a niewykluczone, że nawet technologią dominującą, pozwalającą uzyskać znaczny dodat-

kowy efekt zdrowotny wśród chorych z ZKJ, przy jednoczesnym zmniejszeniu kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego.

Zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka [REDACTED]

[REDACTED] Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 02/04/2012), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną teduglutylidu.

Finansowanie teduglutylidu w ramach wnioskowanego programu lekowego daje szansę pacjentom z zespołem krótkiego jelita na powrót do normalnego trybu życia, bez konieczności ciągłego stosowania uciążliwej terapii, jaką jest domowe żywienie pozajelitowe. Wprowadzenie programu z zastosowaniem produktu Revestive® wpłynie na wydłużenie przeżycia skorygowanego o jakość, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.

Wykaz skrótów

AEK	Analiza efektywności klinicznej
AEs	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>adverse events</i>)
AIC	Kryterium informacyjne Akaike (z ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; do dnia 1 stycznia 2015 r. instytucja figurowała pod nazwą Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	analiza problemu decyzyjnego
AW	analiza wrażliwości
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
βHCG	gonadotropina kosmówkowa
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (z ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
BMI	Indeks masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i>)
BSC	najlepsze leczenie podtrzymujące (z ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEA	analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CEAC	krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (z ang. <i>Cost Effectiveness Acceptability Curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>)
CUA	analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
EQ-5D	standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (z ang. <i>EuroQol – 5 Dimensions</i>)
GLP-2	analog glukagonopodobnego peptydu 2 (z ang. <i>glucagon-like peptide-2</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HR	hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HUI	<i>Health Utility Index</i>
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LYG	zyskane lata życia (z ang. <i>life-years gained</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OS	przeżycie całkowite (z ang. <i>overall survival</i>)
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto

PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBO	placebo
PPP	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PPP+P	perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RR	ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SBS	Zespół krótkiego jelita (z ang. <i>Short Bowel Syndrome</i>)
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>standard error</i>)
SF-6D	6-cio wymiarowy kwestionariusz do oceny jakości życia (z ang. <i>Short Form Six dimensiona</i>)
SG	metoda pomiaru użyteczności za pomocą loterii (z ang. <i>Standard Gamble</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TED	teduglutyd
TTO	metoda handlowania czasem (z ang. <i>time trade off</i>)
USG	ultrasonografia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WTP	gotowość płatnika do zapłaty za dodatkową jednostkę efektu (z ang. <i>willingness to pay</i>)
ZKJ	Zespół krótkiego jelita
ŻP	Żywnienie pozajelitowe

Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie najważniejszych założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.

Tabela 1. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
Populacja	<p>Przedmiotem oceny w niniejszym raporcie są chorzy z zespołem krótkiego jelita, w stabilnym stanie po okresie adaptacji jelita po zabiegu chirurgicznym (<i>ChPL Revestive® 2015</i>), a więc wyłącznie pacjenci, u których przyczyną zespołu krótkiego jelita jest resekcja w obrębie tego narządu. Populacja docelowa pacjentów z zespołem krótkiego jelita określona jest za pomocą następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ wymagane podawanie ≤ 12 l żywienia pozajelitowego na tydzień; ➤ długość pozostałego odcinka jelita cienkiego nie mniejsza, niż 120 cm przy enterostomii końcowej; (nie określono minimalnej długości jelita cienkiego przy zachowaniu ciągłości przewodu pokarmowego), lub poziom cytruliny $< 20 \mu\text{mol/L}$ oceniany > 24 miesiące od ostatniego zabiegu rekonstrukcyjnego; ➤ brak możliwości dalszej rekonstrukcji chirurgicznej przewodu pokarmowego i zależność od żywienia pozajelitowego > 12 miesięcy od ostatniego zabiegu resekcyjnego lub rekonstrukcyjnego; ➤ zoptymalizowana i ustabilizowana dożylna i do przewodu pokarmowego podaż płynów i pokarmów, tj. udokumentowany w historii choroby brak możliwości zmniejszenia objętości żywienia pozajelitowego na tydzień o co najmniej 20%, w okresie nie krótszym niż 12 miesięcy; ➤ stabilny stan po okresie adaptacji jelita po zabiegu chirurgicznym; ➤ perspektywa wieloletniego przeżycia; ➤ stan sprawności w skali Karnofsky'ego > 60 pkt.
Interwencja	<p>Ocenianą interwencję stanowi zastosowanie teduglutylidu (produkt leczniczy Revestive®), analogu glukagonopodobnego peptydu 2 (ang. <i>glucagon-like peptide-2</i>, GLP-2), produkowanego w komórkach <i>Escherichia coli</i> za pomocą technologii rekombinacji DNA.</p> <p>Leczenie teduglutylidem rozpoczyna się równoległe z dotychczasowym żywieniem pozajelitowym, jednakże jego celem jest zmniejszenie zależności od żywienia pozajelitowego. Celem wnioskowanego programu lekowego jest uzyskanie u chorych z zespołem krótkiego jelita autonomii pokarmowej, rozumianej jako możliwość całkowitego odstawienia żywienia pozajelitowego.</p> <p>Zalecana dawka preparatu Revestive® to 0,05 mg/kg masy ciała podawane podskórnie raz na dobę (<i>ChPL Revestive®</i>).</p> <p>W projekcie programu lekowego przewidziano, że leczenie TED prowadzone będzie przez początkowy okres do 6 miesięcy, po którym nastąpi ocena odpowiedzi chorego na leczenie (zmniejszenie zapotrzebowania na ŻP o co najmniej 20% wyjściowej objętości). Pacjenci spełniający ten warunek, u których jednocześnie, nie uzyskano planowego celu programu (autonomii pokarmowa) i nie wystąpiły działania niepożądane, mogą kontynuować leczenie TED, nie dłużej jednak, niż do osiągnięcia łącznego czasu podawania TED równego 2,5 roku. Do końca tego okresu pacjenci mogą przerwać TED z powodu wystąpienia działań niepożądanych, utraty pierwotnej odpowiedzi, albo gdy wystąpi u nich możliwość całkowitego odstawienia ŻP.</p>
Komparatory	<p>W oparciu o analizę problemu decyzyjnego (<i>APD Revestive® 2016</i>), jako komparator dla wnioskowanej interwencji w analizie ekonomicznej przyjęto najlepsze leczenie objawowe, które w badaniach z randomizacją odpowiada interwencji stosowanej w grupie kontrolnej. Leczenie objawowe należy rozumieć jako podawanie chorym substancji odżywczych, płynów oraz leczenia uzupełniającego, np. leków hamujących wydzielanie żołądkowe, czy zapobiegających biegunkom. W analizie, dla uproszczenia leczenie standardowe określano terminem żywienie pozajelitowe (ŻP), podkreślając w ten sposób jego zasadniczy element.</p>

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna	<p>Za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej teduglutylidu w porównaniu z samym ŻP przyjęto analizę kosztów-użyteczności (CUA).</p> <p>Wynik analizy ekonomicznej dla porównania TED + ŻP vs ŻP przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) wynikający z zastosowania ocenianej interwencji zamiast komparatora.</p>
Perspektywa analizy	<p>Analizę przeprowadzono z perspektywy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP); ➤ podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P), <p>uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Ponieważ jednak uwzględnione w analizie kategorie kosztowe nie obejmują dopłat pacjentów, obie perspektywy są równoważne (PPP+P = PPP).</p>
Horyzont czasowy	<p>Ponieważ w przypadku rozważanego problemu zdrowotnego wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorych, w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy, w którym chorzy mogą osiągnąć wiek maksymalnie 100 lat.</p>
Dyskontowanie	<p>W analizie podstawowej przyjęto wysokość rocznej stopy dyskontowania na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>
Struktura modelu	<p>Porównanie TED + ŻP vs ŻP zostało przeprowadzone w modelu przygotowanym <i>de novo</i> w programie TreeAge Pro 2016 (<i>Build-Id: 16.1.1.0-v20160216, TreeAge Software Inc., Williamstown, USA</i>). Jednakże wykorzystano częściowo dane (przeżycie całkowite, wartości użyteczności) przyjęte w globalnym modelu farmakoekonomicznym dla teduglutylidu, opracowanym przez firmę BresMed¹ na zlecenie firmy Shire. Ze względu na różnice między założeniami modelu globalnego, a założeniami wynikającymi z kształtu proponowanego programu lekowego, odstąpiono od prostej adaptacji tego modelu do warunków polskich.</p> <p>W modelu farmakoekonomicznym zdefiniowano następujące, wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne, odpowiadające przede wszystkim rodzajowi aktualnej terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ stan początkowy – obejmujący etap leczenia do pierwszej oceny efektywności w programie lekowym (najpóźniej po upływie 6 miesięcy terapii TED); ➤ autonomia pokarmowa – stan przedstawiający chorych, którzy dzięki zastosowaniu TED mogą na stałe odstawić ŻP i powrócić do normalnego odżywiania się; ➤ kontynuacja leczenia TED – stan przedstawiający chorych otrzymujących leczenie teduglutylidem w programie lekowym i ŻP w objętości utrzymującej się na poziomie zmniejszonym o $\geq 20\%$ względem wartości wyjściowej; chorzy pozostają w tym stanie do momentu osiągnięcia maksymalnego czasu leczenia w programie lub (jeśli wystąpią wcześniej): uzyskania autonomii pokarmowej, utraty skuteczności, wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub zgonu; ➤ leczenie standardowe (ŻP) – stan przedstawiający chorych otrzymujących leczenie standardowe – po zakończeniu leczenia TED w programie lekowym lub w całym horyzoncie analizy w ramieniu komparatora; chorzy pozostają w tym stanie do momentu wystąpienia zgonu; ➤ zgon, stan terminalny oznaczający śmierć pacjenta. <p>Zastosowany w analizie model ma charakter modelu Markowa, o długości cyklu równej 6 miesięcy, zgodnej z zaplanowaną częstotliwością oceny skuteczności teduglutylidu w programie lekowym.</p>

¹ Wersja 7.0 z 3 marca 2016 r. Autorzy: Jamie Elvidge, Marjolijn van Keep, Chris Knight. BresMed. North Church House 84 Queen Street Sheffield, S1 2DW, Wielka Brytania. <http://www.bresmed.co.uk/>.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
Zestawienie parametrów modelu	<p>W modelu kosztów-użyteczności produktu leczniczego Revestive® można wyróżnić następujące kategorie parametrów wejściowych, szczegółowo opisane w kolejnych podrozdziałach analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ charakterystyka początkowa modelowanej kohorty (parametry demograficzne); ➤ parametry skuteczności klinicznej: <ul style="list-style-type: none"> ○ odsetek chorych z odpowiedzią na zastosowane leczenie; ○ odsetek chorych z autonomią pokarmową; ○ odsetek chorych przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych; ○ prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na leczenie; ○ śmiertelność; ➤ użyteczności stanów zdrowia: <ul style="list-style-type: none"> ○ użyteczność wyjściowa dla populacji chorych z ZKJ (brak ŻP); ○ utrata użyteczności z powodu stosowania ŻP; ○ utrata użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych; ➤ koszty i zużyte zasoby: <ul style="list-style-type: none"> ○ koszty teduglutylidu; ○ koszty ŻP; ○ koszty podania ocenianej interwencji; ○ pozostałe koszty programu lekowego (diagnostyka, monitorowanie leczenia); ○ koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.
Skuteczność kliniczna	<p>Dane dotyczące skuteczności teduglutylidu zaczerpnięto z kluczowego badania z randomizacją STEPS oraz jego fazy przedłużonej STEPS-2.</p> <p>W oparciu o wyniki oceny skuteczności dla głównego punktu końcowego badania STEPS przyjęto, że 62,8% chorych w ramieniu teduglutylidu uzyskuje odpowiedź na leczenie po 6 miesiącach, definiowaną jako co najmniej 20% zmniejszenie wyjściowej objętości ŻP. W modelu uwzględniono ryzyko utraty odpowiedzi w trakcie leczenia, przyjęte na poziomie 1,16%/cykl 6-miesięczny, na podstawie badania STEPS-2.</p> <p>Skumulowany odsetek chorych uzyskujących autonomię pokarmową w trakcie maksymalnie 30 miesięcy leczenia teduglutylidem, oszacowano na 23,3% w analizie podstawowej. Rozkład czasu do uzyskania autonomii pokarmowej określono na podstawie charakterystyki n=13 pacjentów, u których uzyskano niezależność od ŻP w badaniu STEPS-2 (Schwartz 2013).</p> <p>W wariancie podstawowym zakładano, że uzyskana autonomia pokarmowa ma charakter trwały, tj. ryzyko jej utraty po odstawieniu leczenia teduglutylidem wynosi 0. Alternatywny wariant z uwzględnieniem możliwości utraty autonomii i powrotu do programu leczenia TED testowano w ramach analizy wrażliwości.</p>
Śmiertelność	<p>Prawdopodobieństwo przeżycia w okresie pierwszych 30 miesięcy po rozpoczęciu leczenia zaczerpnięto z badań STEPS (pierwszy 6-miesięczny cykl modelu) oraz STEPS-2 (kolejne dwa lata, tj. cykle 2-5 modelu). Ze względu na krótki horyzont obserwacji oraz niewielką liczebność pacjentów w badaniach, jak również niską śmiertelność w rozważanej populacji, ekstrapolacja danych przeżycia z badania STEPS-2 na okres dożywności nie byłaby wiarygodna. Z tego względu długookresową projekcję przeżycia całkowitego poza horyzontem badania STEPS/STEPS-2 przeprowadzono w oparciu o wieloletnią analizę przeżycia 268 chorych na SBS, przeprowadzoną w badaniu Amiot 2013. Dane OS odczytano z wykresów w celu dopasowania parametrycznych funkcji przeżycia. Dane przeżycia dla podgrupy chorych przejściowo zależnych od ŻP przyjęto jako konserwatywne przybliżenie śmiertelności pacjentów z autonomią pokarmową, natomiast wyniki OS dla grupy z ciągłą zależnością od ŻP przyjęto dla pozostałych stanów modelu.</p> <p>W analizie testowano najczęściej wykorzystywane w analizach przeżycia modele parametryczne. Dopasowanie krzywych przeprowadzono oddzielnie dla obu podgrup (modele niezależne). Najniższe wartości AIC oraz BIC uzyskano dla modelu log-normalnego, zarówno dla grupy z autonomią pokarmową, jak i zależnością od ŻP.</p> <p>Ze względu m.in. na wczesny wiek pacjentów w badaniu Amiot 2013 (52,5 lat), modele przeżycia dopasowane do danych z badania nie w pełni odzwierciedlają (wzrastającą gwałtownie z wiekiem) umieralność naturalną, co prowadzi do przeszacowania odsetków przeżyć w końcowych latach życia. W celu uniknięcia nierealistycznych projekcji długoletnich przeżyć, w modelu</p>

Założenie w modelu
Wyjaśnienie

uwzględniono dodatkowo umieralność naturalną zależną od wieku i płci, zaczerpniętą z tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego.

Na potrzeby analizy kosztów przyjęto następujące założenia:

- zgodnie z treścią ustawy refundacyjnej, wysokość marży hurtowej wynosi 5% urzędowej ceny zbytu (*Ustawa 2011*);
- wycena punktu rozliczeniowego została oparta na informatorze o zawartych umowach przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w roku 2016, publikowane na stronach internetowych Funduszu. Obowiązująca w 2016 roku (*NFZ IoU 2016*), cena punktu w przypadku świadczeń szpitalnych, w tym realizowanych w ramach programu lekowego, wynosi 52 zł;
- cena leku Revestive® została dostarczona przez wnioskodawcę, propozycja wnioskodawcy przewiduje również zastosowanie RSS;
- dawkowanie teduglutynu jest zgodne z dawkowaniem wskazanym w ChPL Revestive® oraz w proponowanym programie lekowym (APD Revestive® 2016);
- w oszacowaniu przyjęto na podstawie badania *STEPS-2*, że średnia masa ciała chorych z ZKJ wynosi 62,4 kg;
- wiedząc, że pojedyncza fiolka leku pokrywa zapotrzebowanie na lek pacjenta o masie ciała równej 100 kg (5mg/ 0,05 mg/kg m.c.) oszacowano proporcjonalnie ilość dziennie wykorzystywanej objętości roztworu do jednorazowego podania pacjentowi o masie ciała równej 62,4 kg, czyli 0,31 ml;
- koszt procedury związanej z kwalifikacją i weryfikacją leczenia ZKJ w ramach wnioskowanego programu będzie naliczany pierwszy raz w momencie kwalifikacji pacjenta do programu, a następnie co 6 miesięcy do zakończenia leczenia;
- wartość punktowa świadczenia „kwalifikacja i weryfikacja leczenia zespołu krótkiego jelita” wyniesie 6,25 pkt;
- koszt związany z monitorowaniem przebiegu leczenia TED w ramach programu lekowego będzie rozliczany w ramach świadczenia Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (*NFZ 42/2016*);
- po krótkim przeszkoleniu, chorzy sami podają sobie lek; przewidziane wydanie leku odbywa się co 2 miesiące, przy okazji planowych wizyt; w czasie 6 miesięcy, dwie wizyty odbywają się w ramach wizyt ambulatoryjnych, a trzecia wizyta w ramach wizyt weryfikujących przebieg leczenia (odbywających się średnio co pół roku);
- oszacowanie wyceny ryczałtu diagnostycznego wykonano w oparciu o wycenę jednostkową badań/wizyt uwzględnionych w treści proponowanego programu lekowego, wycena punktowa ryczałtu diagnostycznego jest równa 39,71 pkt;
- koszt świadczenia żywienia pozajelitowego dorosłych w warunkach domowych oszacowano zgodnie z wyceną zawartą w Zarządzeniu Nr 51/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie (*NFZ 51/2014*);
- do oszacowania kosztu związanego ze zmniejszeniem objętości ŻP uwzględniono zmianę zużycia ŻP wyrażoną w dniach/tydzień zaczerpniętą z badania *STEPS* i *STEPS-2*:
 - w analizie przyjęto wyjściową średnią liczbę dni/tydzień z ŻP równą 5,77 dnia;
 - oszacowane zmniejszenie liczby dni u chorych, u których w okresie pierwszych 6 miesięcy uzyskano redukcję objętości ŻP o $\leq 20\%$ wynosi 1,5 dnia/tydzień;
 - w ramieniu komparatora, u chorych, u których również uwzględniono odpowiedź na leczenie, wielkość redukcji liczby dni ŻP jest taka sama, jak w ramieniu z TED tj. 1,5 dnia/tydzień;
 - w momencie odstawienia TED, zużycie ŻP powraca do wartości wyjściowej tj. 5,77 dnia/tydzień
 - częstości zdarzeń niepożądanych zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora zostały przyjęte z badania *STEPS*;
- w celu oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych do każdego rodzaju zaraportowanego w ramach badania *STEPS* zdarzenia niepożądanego dopasowano rodzaj

Ocena kosztów i zużytych zasobów

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<p>Ocena użyteczności</p>	<p>świadczenia w ramach którego możliwe jest jego leczenie.</p> <p>W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym produktu leczniczego Revestive® (teduglutyd), zdefiniowanym w modelu stanem zdrowotnym przyporządkowano odpowiednie indeksy użyteczności wykorzystywane do korygowania przeżycia całkowitego uzyskiwanego w kolejnych cyklach symulacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ użyteczność w stanie autonomii pokarmowej (brak konieczności stosowania ŻP), ➤ utrata użyteczności w przeliczeniu na każdy dodatkowy dzień z ŻP, ➤ utrata użyteczności związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. <p>Ocenę użyteczności stanów zdrowia w modelu przeprowadzono w oparciu o dane przyjęte w modelu globalnym firmy Shire, gdyż nie odnaleziono bardziej wiarygodnych źródeł danych dla tego parametru. W przypadku zasadniczej oceny jakości życia w stanach zdrowotnych zależnych od liczby dni ŻP, w modelu tym wykorzystano niepublikowane wyniki pomiaru użyteczności odpowiadających populacji z zespołem krótkiego jelita, przeprowadzono m.in. metodą TTO wśród 100 osób z populacji ogólnej w Wielkiej Brytanii (<i>Shire data on file</i>).</p> <p>Oszacowane wartości użyteczności były korygowane zgodnie z danymi dla polskiej populacji ogólnej (<i>Golicki 2015</i>), aby obliczona wartość nie przekraczała wartości oczekiwanej dla danego wieku.</p> <p>Drugim aspektem oceny jakości życia chorych z ZKJ w modelu globalnym, niezależnym od liczby dni stosowania ŻP, jest utrata użyteczności wywołana wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Przyjęty okres jej naliczania wynosi 1 miesiąc dla każdego epizodu AEs.</p>

Bardziej szczegółowe omówienie założeń modelu przedstawiono w metodyce (patrz: Rozdział 1.3).

Analiza ekonomiczna

Rozdział

I

1.1.Cel analizy

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych teduglutylidu (produkt leczniczy Revestive®), stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z zespołem krótkiego jelita, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem krótkiego jelita (ICD-10: K91.2)”, którego głównym celem jest uzyskanie trwałej autonomii pokarmowej, czyli braku konieczności stosowania żywienia pozajelitowego. Ze względu na bardzo niską częstość występowania, zespół krótkiego jelita zaliczany jest do chorób rzadkich (ORPHA 95427, *Orphanet 2016*).

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Shire Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do Ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Revestive® 5 mg × 28 fiolek, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

1.2.Problem decyzyjny

Rozpatrywany problem decyzyjny został zdefiniowany w ramach wykonanej analizy problemu decyzyjnego (*APD Revestive® 2016*) według schematu PICOS:

- populacja docelowa (P, z ang. *population*);
- wnioskowana interwencja (I, z ang. *intervention*);
- komparatory (C, z ang. *comparison*);
- punkty końcowe/miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*);
- rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study*).

1.2.1. Populacja

Przedmiotem oceny w niniejszym raporcie są chorzy z zespołem krótkiego jelita, w stabilnym stanie po okresie adaptacji jelita po zabiegu chirurgicznym (*ChPL Revestive® 2015*), a więc wyłącznie pacjenci, u których przyczyną choroby jest resekcja w obrębie tego narządu. Zgodnie z projektem wnioskowanego programu leczenia teduglutylidem dorosłych chorych z zespołem krótkiego jelita, populacja docelowa określona jest za pomocą następujących kryteriów:

- wymagane podawanie ≤ 12 l żywienia pozajelitowego na tydzień;
- długość pozostałego odcinka jelita cienkiego nie mniejsza, niż 120 cm przy enterostomii końcowej; (nie określono minimalnej długości jelita cienkiego przy zachowaniu ciągłości przewodu pokarmowego), lub poziom cytruliny $< 20 \mu\text{mol/L}$ oceniany > 24 miesiące od ostatniego zabiegu rekonstrukcyjnego;

- brak możliwości dalszej rekonstrukcji chirurgicznej przewodu pokarmowego i zależność od żywienia pozajelitowego > 12 miesięcy od ostatniego zabiegu resekcyjnego lub rekonstrukcyjnego;
- zoptymalizowana i ustabilizowana dożylna i do przewodu pokarmowego podaż płynów i pokarmów, tj. udokumentowany w historii choroby brak możliwości zmniejszenia objętości żywienia pozajelitowego na tydzień o co najmniej 20%, w okresie nie krótszym niż 12 miesięcy;
- stabilny stan po okresie adaptacji jelita po zabiegu chirurgicznym;
- perspektywa wieloletniego przeżycia;
- stan sprawności w skali Karnofsky'ego > 60 pkt.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne mieści się w ramach zarejestrowanego wskazania do stosowania leku Revestive® (*ChPL Revestive® 2015*). Szczegółowe kryteria włączenia do wnioskowanego programu przedstawiono w projekcie opisu programu lekowego (*APD Revestive® 2016*).

1.2.2. Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją stanowi zastosowanie teduglutylidu (produkt leczniczy Revestive®), analogu glukagonopodobnego peptydu 2 (ang. *glucagon-like peptide-2*, GLP-2), produkowanego w komórkach *Escherichia coli* za pomocą technologii rekombinacji DNA.

Leczenie teduglutylidem rozpoczyna się równolegle z dotychczasowym żywieniem pozajelitowym, jednakże jego celem jest zmniejszenie zależności od żywienia pozajelitowego. Celem wnioskowanego programu lekowego jest uzyskanie u chorych z zespołem krótkiego jelita autonomii pokarmowej, rozumianej jako możliwość całkowitego odstawienia żywienia pozajelitowego.

Zalecana dawka preparatu Revestive® to 0,05 mg/kg masy ciała podawane podskórnie raz na dobę (*ChPL Revestive® 2015*). Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Revestive® 2016*).

1.2.3. Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 02/04/2012*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną finansowaną ze środków publicznych, możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie wytyczne HTA (*AOTMiT 2010*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli spo-

sób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Celem leczenia w zespole krótkiego jelita jest podtrzymanie i/lub poprawa stanu odżywienia, regulacja bilansu wodno-elektrolitowego i podniesienie jakości życia (*ESPEN 2009*). Obecnie, w terapii chorych z ZKJ w Polsce, a także na świecie powszechnie stosowane jest żywienie pozajelitowe (w dużej mierze prowadzone w warunkach domowych). Dodatkowo chorym podawane są leki hamujące wydzielanie żołądkowe (ranitydyna, inhibitory pompy protonowej) oraz środki zapobiegające biegunkom/odwodnieniu (loperamid/płyny nawadniające) (*ESPEN 2016, Pertkiewicz 2015*). Terapia ta ma charakter najlepszego leczenia objawowego (z ang. *best supportive care, BSC*) (*NICE 2015*) i jest zalecana wytycznymi praktyki klinicznej (*ESPEN 2009, ESPEN 2016, Lamprecht 2014*).

W oparciu o analizę problemu decyzyjnego (*APD Revestive® 2016*), jako komparator dla wnioskowanej interwencji w analizie ekonomicznej przyjęto najlepsze leczenie objawowe, które, pomijając placebo w badaniach z randomizacją odpowiada interwencji stosowanej w grupie kontrolnej. Leczenie objawowe należy rozumieć jako podawanie chorym substancji odżywczych, płynów oraz leczenia uzupełniającego, np. leków hamujących wydzielanie żołądkowe, czy zapobiegających biegunkom. W analizie, dla uproszczenia leczenie standardowe określano terminem żywienie pozajelitowe (ŻP), podkreślając w ten sposób jego zasadniczy element.

1.2.4. Punkty końcowe

Kluczowymi punktami końcowymi związanymi ze skutecznością kliniczną, wykorzystanymi w modelowaniu długookresowych wyników zdrowotnych porównywanych interwencji, były:

- ograniczenie lub odstawienie żywienia pozajelitowego (autonomia pokarmowa);
- ocena jakości życia;
- ocena przeżycia ogólnego (OS, z ang. *overall survival*).

W kontekście oceny efektywności klinicznej teduglutylidu wzięto pod uwagę publikacje włączone do analizy klinicznej w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego (*AEK Revestive® 2016*). Było to przede wszystkim 10 publikacji, w których opisano 2 badania kliniczne z randomizacją: *Jeppesen 2011* i *STEPS* (*Jeppesen 2012, Jeppesen 2013*), oraz ich otwarte fazy wydłużone – odpowiednio *O’Keefe 2013* i *STEPS-2* (*Schwartz 2016*), a także 5 badań bez randomizacji: *Compher 2011, Compher 2015, Compher 2015a, Iturrino 2015* i *Zyczynski 2015*. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania włączono także 19 doniesień konferencyjnych:

- doniesienia do badania *Jeppesen 2011*: *Jeppesen 2008*;

- doniesienia do fazy wydłużonej **O'Keefe 2013**: *Gilroy 2010*;
- doniesienia do badania **STEPS**: *Jeppesen 2011a, Jeejeebhoy 2014, Fujioka 2015b*;
 - doniesienia do fazy wydłużonej **STEPS-2**: *Jeppesen 2014, Jeppesen 2014a, Schwartz 2013*;
- doniesienia do badania **STEPS-3** (kontynuacja badań **STEPS** i **STEPS-2**): *Iyer 2014*;
- doniesienia do obu badań z randomizacją (**Jeppesen 2011, STEPS**): *Fujioka 2015* i *Fujioka 2015a*;
- doniesienia opisujące chorych uzyskujących autonomię pokarmową w badaniach RCT i ich fazach wydłużonych: *Iyer 2013, Jeppesen 2014b*;
- doniesienia opisujące badania bez randomizacji: *Lam 2016, Petruccelli 2015, Solar 2015, Ukleja 2014* (opisane w publikacjach *Ukleja 2014, Ukleja 2014a, Ukleja 2016*).

W wyniku modelowania przebiegu choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym z uwzględnieniem m.in. wspomnianych parametrów klinicznych, dla każdej z ocenianej interwencji uzyskano średnie wartości przeżycia skorygowanego o jakość (QALY), miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez AOTMiT w ocenie technologii medycznych (AOTMiT 2010).

1.2.5. Rodzaj badań

W analizie dopuszczono w charakterze źródeł danych następujące kategorie doniesień klinicznych: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej, także abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT lub prezentujące inne badania kliniczne dotyczące analizowanej interwencji, nieopublikowane w pełnym tekście (badania z lub bez randomizacji, opisy przypadków lub serii przypadków), opisy przypadków.

1.2.6. Aktualny sposób finansowania leku Revestive® i wnioskowanie warunków objęcia refundacją

Produkt leczniczy Revestive® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach świadczeń z zakresu programu lekowego oraz chemioterapii (MZ 29/06/2016).

Propozycja Wnioskodawcy zakłada umieszczenie produktu Revestive® w wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem krótkiego jelita (ICD-10: K91.2)” (APD Revestive® 2016).

Na podstawie art. 15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*) należy stwierdzić, że produkt leczniczy Revestive® nie kwalifikuje się do żadnej z istniejących grup limitowych w ramach wykazu leków refundowanych (MZ 29/06/2016), gdyż nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa ust. 2 (ta sama nazwa międzynarodowa, podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, te same wskazania lub przeznaczenia, podobna skuteczność w porównaniu do innego obecnie refundowanego leku). W chwili obecnej nie istnieje grupa limitowa obejmująca preparaty, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność. W związku z powyższym, objęcie refundacją produktu leczniczego Revestive® może nastąpić wyłącznie w drodze utworzenia odrębnej grupy limitowej.

Proponowana w dokumentacji refundacyjnej cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu Revestive® w dostępnej postaci wynosi 73 842,03 zł (Revestive® 5 mg × 28 fiolek). Szczegółowe zestawienie ceny produktu leczniczego Revestive® przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Wnioskowana cena teduglutylu (bez RSS).

Nazwa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Podstawa limitu	Limit finansowania
Revestive® 5 mg × 28 fiolek	73 842,03 zł	79 749,39 zł	83 736,86 zł	TAK	83 736,86 zł

Po uwzględnieniu 8% stawki VAT oraz założeniu wysokości limitu finansowania leku Revestive® na poziomie ceny hurtowej brutto, koszt refundacji teduglutylu ze strony płatnika publicznego jest równy 83 736,86 zł przy marży hurtowej obowiązującej dla leków finansowanych w ramach programów lekowych w horyzoncie analizy (5%).

1.2.6.1. Proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS)

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Revestive® obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS),

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ze względu na częstotliwość dawkowania, lek Revestive® przeznaczony jest do samodzielnego podawania przez pacjentów, którzy jednak w związku z tym wymagają szkolenia instruktażowego. Wnioskodawca pokryje koszty szkolenia personelu, który następnie przygotuje chorych do stosowania leku w warunkach domowych.

Szczegółowe zestawienie ceny leku Revestive® w wariantach uwzględniającym proponowany RSS przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Revestive®.

Proponowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Revestive®	
Cena zbytu netto	73 842,03 zł
Urzędowa cena zbytu	79 749,39 zł
Cena hurtowa	83 736,86 zł
Kategoria dostępności refundacyjnej	Leki refundowane w ramach programu leczenia chorych z zespołem krótkiego jelita
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	Utworzenie odrębnej, nowej grupy limitowej

RSS

Proponowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Revestive®

Zgodnie z wymogami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, analizę ekonomiczną przeprowadzono w następujących wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka;
- bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka.

1.3. Metodyka i założenia analizy

W oparciu o odnalezione wytyczne kliniczne oraz wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań klinicznych, w analizie ekonomicznej przeprowadzono porównanie TED + ŻP vs ŻP.

Założenia analizy zostały oparte na proponowanych zapisach dotyczących schematu leczenia teduglutydem, wynikających z wytycznych panelu ekspertów Polskiej Sieci Ośrodków Leczenia Niewydolności Przewodu Pokarmowego (Kunecki 2016).

1.3.1. Strategia analityczna

Porównanie TED + ŻP vs ŻP zostało przeprowadzone w modelu przygotowanym *de novo* w programie TreeAge Pro 2016 (Build-Id: 16.1.1.0-v20160216, TreeAge Software Inc., Williamstown, USA). Jednakże wykorzystano częściowo dane (przeżycie całkowite, wartości użyteczności, częstości zdarzeń niepożądanych) przyjęte w globalnym modelu farmakoekonomicznym dla teduglutylu, opracowanym przez firmę BresMed² na zlecenie firmy Shire. Ze względu na różnice między założeniami modelu globalnego, a założeniami wynikającymi z kształtu proponowanego programu lekowego, odstąpiono od prostej adaptacji tego modelu do warunków polskich.

Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu. Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów znajduje się w kolejnych podrozdziałach.

W analizie uwzględniono zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011), Rozporządzenia 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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 2.1), stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (AOTMiT 2010).

1.3.2. Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna

Biorąc pod uwagę wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych (w szczególności w odniesieniu do przewlekłego stosowania żywienia pozajelitowego, związanego

² Wersja 7.0 z 3 marca 2016 r. Autorzy: Jamie Elvidge, Marjolijn van Keep, Chris Knight. BresMed. North Church House 84 Queen Street Sheffield, S1 2DW, Wielka Brytania. <http://www.bresmed.co.uk/>.

ze znacznym pogorszeniem jakości życia) oraz istotność różnic w skuteczności leczenia między ocenianą interwencją a komparatorem, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej teduglutylidu w porównaniu z samym leczeniem standardowym (ŻP) przyjęto analizę kosztów-użyteczności (CUA).

Podstawową miarę wyników zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności stanowią lata życia skorygowane o jakość (z ang. *quality adjusted life years, QALY*). Wynik analizy ekonomicznej dla porównania TED + ŻP vs ŻP przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) wynikający z zastosowania ocenianej interwencji zamiast komparatora. Zastosowanie takiego podejścia analitycznego jest zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie refundacyjnej (Ustawa 2011)* oraz *Rozporządzeniu o minimalnych wymaganiach (MZ 02/04/2012)*.

Zgodnie z ustalonym progiem kosztowej efektywności dla technologii medycznych w Polsce, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 125 955 zł ($3 \times 41\,985$ zł; *GUS 30/10/2015*).

1.3.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach*, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (*MZ 02/04/2012*), analizę przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP);
- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P),

uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Ponieważ jednak uwzględnione w analizie kategorie kosztowe nie obejmują dopłaty pacjentów, obie perspektywy są równoważne ($PPP+P = PPP$).

1.3.4. Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2010*), horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic mię-

dzy wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Ponieważ w przypadku rozważanego problemu zdrowotnego wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorych, w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy, w którym chorzy mogą osiągnąć wiek maksymalnie 100 lat. Dodatkowo, w analizie wrażliwości przyjęto pośredni horyzont czasowy równy 20 i 35 lat. Rozważano również założenie horyzontu czasowego o długości obserwacji w badaniach klinicznych, jednakże, ponieważ głównym celem programu lekowego jest uzyskanie trwałej autonomii pokarmowej, która u części pacjentów występować będzie w okresie przekraczającym horyzont badania klinicznego, a u innych wystąpi dopiero po zakończeniu tego okresu, taki skrócony horyzont nie obejmie większości oczekiwanego efektu generowanego przez TED. Stąd, wyniki uzyskane w horyzoncie badań klinicznych nie odzwierciedlają wiarygodnie rzeczywistej efektywności kosztów badanej interwencji, w związku z czym odstąpiono od ich kalkulacji.

1.3.5. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto wysokość rocznej stopy dyskontowania na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych, a w analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne warianty dyskontowania:

- koszty i wyniki zdrowotne: 5% rocznie;
- koszty: 5%, wyniki zdrowotne: 0% rocznie;
- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych.

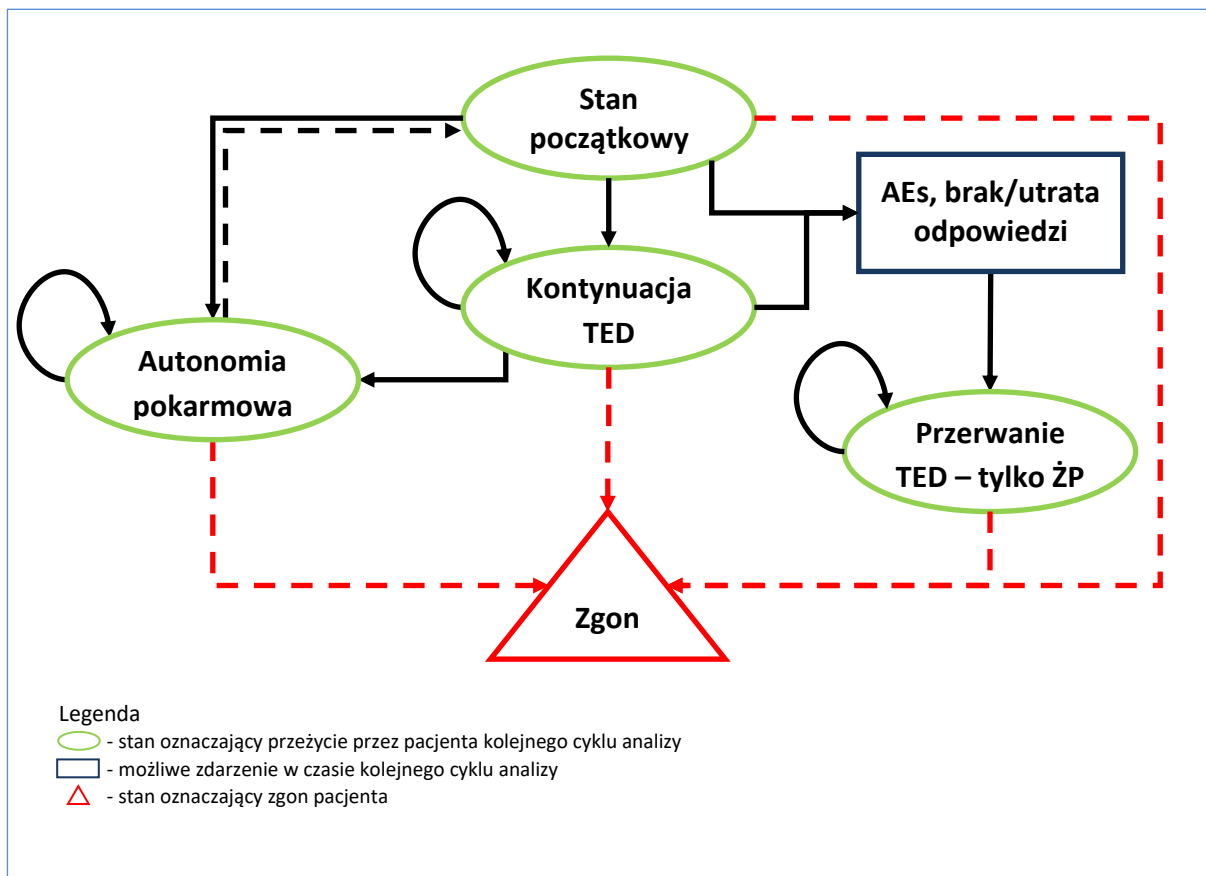
Dyskontowanie w modelu (CUA) uwzględniano po pierwszym roku horyzontu czasowego.

1.3.6. Model ekonomiczny

Długookresowe konsekwencje ekonomiczne i zdrowotne leczenia chorych z zespołem krótkiego jelita, z zastosowaniem porównywanych metod leczenia (TED + ŻP i ŻP) określono na drodze modelowania. Jakkolwiek przewidywany w programie maksymalny okres leczenia teduglutydem wynosi 30 miesięcy i jest zgodny z długością leczenia w badaniach klinicznych (*STEPS*: 24 tyg. + *STEPS-2*: 24 miesiące), uzyskiwany docelowy efekt kliniczny w postaci autonomii pokarmowej utrzymuje się prawdopodobnie do końca życia tych chorych (*Kunecki 2016*). Stąd wynika konieczność modelowania stanu zdrowia pacjentów i związanych z nim kosztów i efektów zdrowotnych w horyzoncie dożywotnim.

Poniżej przedstawiono schemat modelu przygotowanego na potrzeby oceny efektywności kosztów w analizie ekonomicznej.

Wykres 1. Schemat modelu zastosowanego w analizie.



Przygotowany model farmakoekonomiczny odzwierciedla zaproponowane przez ekspertów klinicznych wytyczne określające przebieg leczenia chorych z ZKJ za pomocą teduglutylu (*Kunecki 2016*). Cykl modelu został dopasowany do przyjętej w programie lekowym częstotliwości oceny skuteczności TED i wynosi 6 miesięcy. Ze względu na relatywnie powolne tempo progresji choroby, jak i niską śmiertelność w przebiegu ZKJ uznano, że cykl półroczny odpowiada charakterystyce procesu chorobowego i jest wystarczającym okresem do wykazania zmian badanych parametrów.

W modelu zdefiniowano następujące, wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne, odpowiadające przede wszystkim rodzajowi aktualnej terapii:

- stan początkowy – obejmujący etap leczenia do pierwszej oceny efektywności w programie lekowym (najpóźniej po upływie 6 miesięcy terapii TED);
- autonomia pokarmowa – stan przedstawiający chorych, którzy dzięki zastosowaniu TED mogą na stałe odstawić ŻP i powrócić do normalnego odżywiania się;
- kontynuacja leczenia TED – stan przedstawiający chorych otrzymujących leczenie teduglutylu w programie lekowym i ŻP w objętości utrzymującej się na poziomie zmniejszonym o $\geq 20\%$ względem wartości wyjściowej; chorzy pozostają w tym stanie do momentu osiągnięcia

maksymalnego czasu leczenia w programie lub (jeśli wystąpią wcześniej): uzyskania autonomii pokarmowej, utraty skuteczności, wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub zgonu;

- leczenie standardowe (ŻP) – stan przedstawiający chorych otrzymujących leczenie standardowe – po przerwaniu leczenia TED w programie lekowym lub w całym horyzoncie analizy w ramieniu komparatora; chorzy pozostają w tym stanie do momentu wystąpienia zgonu;
- zgon, stan terminalny oznaczający śmierć pacjenta.

Stanem początkowym modelu, tj. stanem, w którym znajduje się kohorta w momencie rozpoczęcia symulacji, jest okres po włączeniu do programu lekowego, do pierwszej przewidzianej oceny skuteczności leczenia teduglutydem, tj. w okresie początkowych 6 miesięcy terapii. Punkt startowy analizy wyznacza rozpoczęcie leczenia z zastosowaniem porównywanych interwencji (TED + ŻP i ŻP). Zgodnie z założeniami programu lekowego, najpóźniej po 6 miesiącach leczenia TED oceniany jest wpływ tego leku na objętość ŻP, którą chorzy muszą otrzymywać, by ich stan pozostał stabilny. Jeżeli, zgodnie z oceną stosowaną w badaniu *STEPS*, zostanie potwierdzona możliwość zmniejszenia objętości ŻP o co najmniej 20% względem wartości wyjściowej, chory może kontynuować leczenie w programie przez pozostały okres, przy założeniu łącznego czasu leczenia nie dłużej niż 2,5 roku. Leczenie TED może jednak zostać przerwane z powodu utraty uzyskanej wcześniej odpowiedzi (ponowne zwiększenie objętości ŻP do poziomu, przy którym skumulowana redukcja zapotrzebowania na ŻP jest < 20% wartości wyjściowej), wystąpienia zdarzeń niepożądanych, albo zgonu chorego.

Równolegle, w każdym momencie leczenia u chorego może zostać stwierdzona autonomia pokarmowa, czyli możliwość całkowitego odstawienia żywienia pozajelitowego (redukcja objętości ŻP o 100% wymaganej wartości wyjściowej). W takiej sytuacji, u chorych należy kontynuować podawanie TED przez jeszcze 2 miesiące i jeżeli autonomia pokarmowa utrzyma się w momencie oceny na kolejnej wizycie kontrolnej (2 miesiące po odstawieniu teduglutylu), można przyjąć, że ma ona charakter trwały i można zaprzestać dalszych kontroli (*Kunecki 2016*). Chorzy w tym stanie pozostają do wystąpienia zgonu. W analizie wrażliwości rozważano dodatkowo skrajnie konserwatywny wariant, w którym u części pacjentów dojdzie do utraty autonomii pokarmowej. Zgodnie z zapisami programu, chorzy ci mogą zostać ponownie włączeni do programu lekowego.

Ponieważ uzyskanie autonomii pokarmowej może wystąpić w różnym momencie przyjętego 6-miesięcznego cyklu modelu (chorzy w programie monitorowani są pod względem przebiegu stosowania żywienia pozajelitowego, w ramach co 2-miesięcznych wizyt kontrolnych), u części chorych dodatkowy okres leczenia TED po uzyskaniu autonomii pokarmowej mieści się w tym okresie (np. chory uzyskuje autonomię po 2 miesiącach 6-miesięcznego cyklu, leczony będzie TED tylko 4 miesiące w tym cyklu), u innych go przekracza (chory uzyskujący autonomię na koniec 6-miesięcznego cyklu,

leczony będzie TED 6+2 miesiące po tym cyklu). Z tego względu można przyjąć, iż średnio, dodatkowy okres leczenia TED zawiera się w przyjętych 6-miesięcznych cyklach modelu.

W przypadku braku wystarczającej odpowiedzi na TED w początkowym okresie, lub gdy zostanie ona utracona na dalszym etapie leczenia, chorzy przerywają stosowanie TED w programie lekowym i kontynuują samo leczenie standardowe (ŻP). W wariantcie podstawowym analizy założono konserwatywnie, że w tej sytuacji efekt w postaci zmniejszenia objętości ŻP przy braku autonomii pokarmowej zostaje natychmiast utracony (tj. w kolejnym cyklu następuje powrót do wyjściowego zapotrzebowania na ŻP). Jednakże można oczekiwać, że u części pacjentów, podobnie jak sama autonomia pokarmowa, również częściowa poprawa stanu odżywienia może mieć charakter trwały nawet po odstawieniu leczenia TED (*Compher 2015*). Z tego względu, w analizie wrażliwości uwzględniono wariant, w którym u pewnego odsetka chorych z częściową odpowiedzią na leczenie TED, jego efekt utrzymuje się po zakończeniu leczenia w programie lekowym.

Zgodnie z badaniem klinicznym *STEPS / STEPS-2*, w analizie uwzględniono także możliwość zakończenia udziału w programie z powodu zdarzeń niepożądanych.

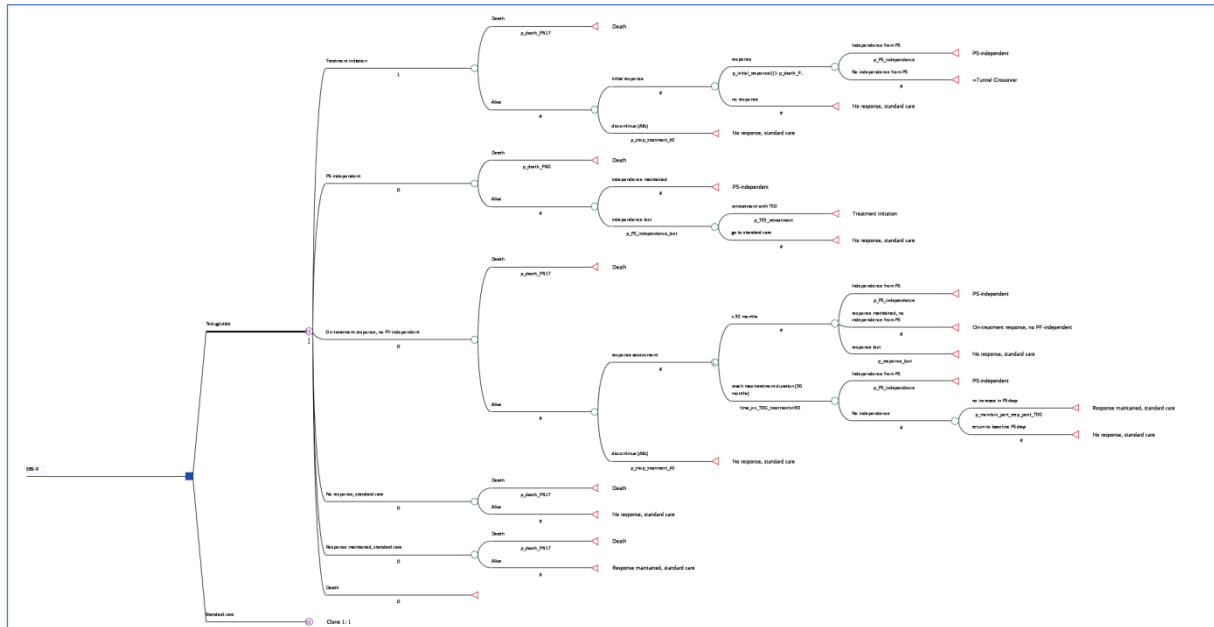
W ramieniu komparatora, którego odpowiednik w badaniach RCT stanowiła grupa placebo, chorzy otrzymują dotychczasowe leczenie standardowe (ŻP). W związku z tym można oczekiwać, że zgodnie z naturalnym przebiegiem choroby, postępowanie kliniczne zostanie zachowane (z uwzględnieniem koniecznych modyfikacji, m.in. objętości i składu ŻP), aż do wystąpienia zgonu, gdyż w Polsce dla tych nie są obecnie dostępne inne metody leczenia (jak np. przeszczepienie jelita). W analizie podstawowej uwzględniono początkowy efekt wynikający z zastosowania placebo, co – zważywszy, że w rzeczywistej praktyce ramię komparatora nie wiąże się z wprowadzeniem nowej interwencji – można uznać za podejście konserwatywne.

W kolejnych 6-miesięcznych cyklach modelu, w zależności od stanu, w którym znajduje się dana część badanej kohorty pacjentów, zliczane są generowane koszty i efekty związane z leczeniem chorych z populacji docelowej.

Jak wspomniano wcześniej, chorzy będą przerywać leczenie w programie z powodu braku/utruty odpowiedzi na TED oraz z powodu zdarzeń niepożądanych, a także gdy uzyskają autonomię pokarmową. Jednakże w tym drugim przypadku, zgodnie z wytycznymi panelu ekspertów Polskiej Sieci Ośrodków Leczenia Niewydolności Przewodu Pokarmowego (*Kunecki 2016*), w programie przewidziano możliwość ponownego rozpoczęcia leczenia TED. Oznacza to, że teoretycznie maksymalny czas leczenia produktem Revestive® chorych z ZKJ może być dłuższy, niż maksymalnie 2,5 roku przewidziane dla jednego kursu leczenia.

Poniżej przedstawiono strukturę modelu wykorzystanego w analizie, przedstawiona schematycznie w postaci drzewa decyzyjnego.

Wykres 2. Schemat modelu zastosowanego w analizie – drzewo decyzyjne.



Poszczególne parametry modelu opisujące chorych w wyróżnionych stanach, mogły być stałe lub zmienne w czasie, jak również zależne lub niezależne od stosowanej interwencji. Ze względu na 6-miesięczny cykl, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

1.3.6.1. Zestawienie parametrów modelu

W modelu kosztów-użyteczności produktu leczniczego Revestive® można wyróżnić następujące kategorie parametrów wejściowych, szczegółowo opisane w kolejnych podrozdziałach analizy:

- charakterystyka początkowa modelowanej kohorty (parametry demograficzne);
- parametry skuteczności klinicznej:
 - odsetek chorych z odpowiedzią na zastosowane leczenie;
 - odsetek chorych z autonomią pokarmową;
 - odsetek chorych przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych;
 - prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na leczenie;
 - śmiertelność;
- użyteczności stanów zdrowia:
 - użyteczność wyjściowa dla populacji chorych z ZKJ (brak ŻP);
 - utrata użyteczności z powodu stosowania ŻP;
 - utrata użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych;

- koszty i zużyte zasoby:
 - koszty teduglutylidu;
 - koszty ŻP;
 - koszty podania ocenianej interwencji;
 - pozostałe koszty programu lekowego (diagnostyka, monitorowanie leczenia);
 - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Dane źródłowe, metodykę obliczeń oraz wartości parametrów wejściowych modelu kosztów-użyteczności omówiono szczegółowo w kolejnych rozdziałach raportu.

1.3.7. Charakterystyka początkowa kohorty

Polska populacja chorych z ZKJ została przeanalizowana m.in. pod kątem demograficznym w ramach wykonanego badania rejestrowego, w którym w 4 głównych polskich ośrodkach zajmujących się leczeniem tych chorych zebrano łącznie informacje o 353 pacjentach (*BR 2016*). Badanie to miało przede wszystkim na celu oszacowanie częstości występowania zdefiniowanych kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego dla produktu Revestive®. Ponieważ zespół krótkiego jelita zaliczany jest do chorób rzadkich (ORPHA 95427, *Orphanet 2016*), a Revestive® ma status leku sierocznego, można się spodziewać ograniczonych danych epidemiologicznych, zwłaszcza w kontekście oszacowania liczebności populacji docelowej dla programu lekowego, przy uwzględnieniu wszystkich szczegółowych kryteriów włączenia. Badanie to zostało scharakteryzowane w analizie wpływu na budżet dla tego leku (*BIA Revestive® 2016*). W analizie ekonomicznej odniesiono się jedynie do charakterystyki demograficznej tej populacji, z uwzględnieniem następujących parametrów: wiek początkowy kohorty, odsetek kobiet i średnia masa ciała. Jednocześnie, jako inne potencjalne źródło danych do modelu brano pod uwagę dane dla populacji z badania *STEPS*, stanowiącego główne źródło najważniejszych parametrów klinicznych modelu.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki chorych z zespołem krótkiego jelita, którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych z randomizacją oceniających skuteczności i bezpieczeństwo teduglutylidu (zarówno w ramionach interwencji jak i komparatora) celem ich porównania z charakterystykami polskich pacjentów z ZKJ podchodzącymi z badania rejestrowego (*BR 2016*). Dodatkowo zbiorczo przedstawiono charakterystyki chorych uczestniczących w próbach RCT i ich fazach wydłużonych oraz w badaniach bez randomizacji (konserwatywnie pomijano tych chorych, dla których autorzy publikacji zaznaczyli, że uczestniczyli również w badaniach RCT lub ich fazach wydłużonych), którzy w trakcie ich trwania osiągnęli autonomię pokarmową, tak aby umożliwić ich porównanie

z danymi dotyczącymi polskich chorych, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Tabela 4. Porównanie charakterystyk chorych z ZKJ uczestniczących w badaniach RCT oraz polskich chorych uczestniczących w badaniu rejestrowym).

Parametr	Chorzy z ZKJ uczestniczący w badaniach RCT		Chorzy z ZKJ uzyskujący autonomię w trakcie badań bez randomizacji i badań RCT lub ich faz wydłużonych ²	Polscy chorzy z ZKJ	Polscy chorzy z ZKJ spełniający kryteria programu lekowego ³	
	Jeppesen 2011 ¹	STEPS ¹				
Liczba mężczyzn (%)	47,05%* (24/51)	46,51%* (40/86)	43,3%* (13/30)	42,78%* (151/353)	31,93%* (38/119)	
Średni wiek [lata] (zakres; zakres średnich)	48,25* (20-72; 47,1-49,4)	50,30 (18-82; 49,7-50,9)	50,4* (24-81; bd.)	60,37 (19-92; bd.)	60,83 (22-92; bd.)*	
Średnia masa [kg] (zakres)	bd.	bd.	bd. ⁴	62,01 (36-102) ⁵	61,07 (41-96)	
Średnie BMI [kg/m ²] (zakres; zakres średnich)	21,6* (15,6-28,4; 21,2-22)	22,4 (17,5-29,8; 22,3-22,5) ⁶	21,48 ¹⁴	22,49 (14,20-33,09; bd.) ⁵	22,71 (16,30-32,87; bd.)*	
Przyczyna ZKJ	Choroba naczyniowa	17/51 (33,33%)*	29/86 (33,72%)*	14/30 (46,7%)*	132/353 (37,39%)*	47/119 (39,50%)*
	Choroba Crohna	17/51 (33,33%)*	18/86 (20,93%)*	5/30 (16,7%)*	42/353 (11,90%)*	17/119 (14,29%)*
	Skręt jelit	7/51 (13,73%)*	9/86 (10,47%)*	1/30 (3,3%)*	32/353 (9,06%)* ⁸	16/119 (13,44%)* ⁹
	Uraz	4/51 (7,84%)*	8/86 (9,30%)*	3/30 (10,0%)*	14/353 (3,97%)*	2/119 (1,68%)*
	Nowotwór	bd.	3/86 (3,48%)*	0/30 (0,00%)*	49/353 (13,88%)*	10/119 (8,40%)*
	Powikłania pooperacyjne	bd.	bd.	2/30 (6,7%)*	72/353 (20,40%)*	27/119 (22,69%)*
	Inne przyczyny	6/51 (11,76%)*	19/86 (22,09%)*	5/30 (16,7%)*	12/353 (3,40%)*	0/119 (0,00%)*
Czas trwania ZKJ [lata] (zakres; zakres średnich)	7,25* (1,0-24; 6,6-7,9) ¹⁰	6,3 (1,0-25,8; 5,9-6,8) ¹⁰	bd.	6,63 (0-31; nd.) ¹¹	7,74 (0,3-31; nd.)*	
Średnia długość pozostałego jelita cienkiego [cm] (zakres; zakres średnich)	67,50 (6-200; 58-77) ¹²	76,5 (5-343; 68,7-84,4) ¹³	100,3* (15-250; bd.)	87,6 (10-500; bd.)*	78,73 (20-350; bd.)*	
Liczba chorych z ciągłością przewodu pokarmowego (%)	37/51 (72,5%)*	49/86 (57,0%)*	23/30 (76,7%)*	230/324 ¹⁵ (71,0%)*	113/119 (95,0%)*	
Średnia objętość żywienia pozajelitowego [l/tydzień] (zakres)	10,17 (2,33-26,95)*	13,2 (0,87-35)*	8,00* (1-16,8)	13,88 (3,00-35,7)*	8,00 (3,00-11,8)*	
Średnia liczba dni przyjmowania żywienia pozajelitowego/tydz. (SD; zakres)	bd.	5,8 (1,6; 3,0-7,0)	4,5* (0,5*; 4-5) ⁷	6 (1,4; 2-7)*	4,76 (1,48; 2-7)*	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

- 1 w badaniu *Jeppesen 2011* dane w postaci uśrednionej na podstawie charakterystyk chorych z grup placebo i teduglutylidu w dawce 0,05 mg/kg/dzień; w próbie *STEPS* dane dla populacji ogółem przedstawione w publikacji;
- 2 na podstawie danych z publikacji *Compher 2015*, *Lam 2016*, *Ukleja 2014*, *Solar 2015*, *Jeppesen 2014b*; nie uwzględniono pacjentów, którzy według autorów włączonych publikacji uczestniczyli w badaniach klinicznych nad teduglutylidem;
- 3 tj. chorzy, u których przyczyną zespołu krótkiego jelita była resekcja, spełniający kryterium przejmowanej objętości mieszanki żywionej (≤ 12 l/tydz) oraz konfiguracji przewodu pokarmowego typu I (długość pozostałego odcinka jelita cienkiego nie mniejsza niż 120 cm przy enterostomii końcowej), II, III (nie określono minimalnej długości jelita cienkiego przy zachowaniu ciągłości przewodu pokarmowego), u których nie jest możliwe wykonanie dalszej rekonstrukcji przewodu pokarmowego;
- 4 dane wyłącznie w publikacji *Solar 2015*, wyjściowa masa chorej 63,7 kg;
- 5 dane dla 352 chorych;
- 6 dane dla 85 chorych;
- 7 dane dostępne dla 1 pacjenta z próby *Compher 2015* oraz 1 chorego z badania *Ukleja 2014* (pacjent nr 6 szerzej opisany w publikacji *Ukleja 2016*);
- 8 łącznie dane dla chorych, u których przyczyną ZKJ były niedrożność z zadzierzgnięcia jelita z następczą martwicą ($n = 22$) i skręt jelita ($n = 10$);
- 9 łącznie dane dla chorych, u których przyczyną ZKJ były skręt jelita, wada wrodzona ($n = 5$), niedrożność z zadzierzgnięcia jelita z następczą martwicą ($n = 11$);
- 10 za czas trwania ZKJ przyjęto czas trwania ŻP;
- 11 dane dla 345 chorych;
- 12 dane dla 46 chorych;
- 13 dane dla 80 chorych;
- 14 dane dla 1 pacjentów z badania *Compher 2015*;
- 15 u 29 chorych nie była znana konfiguracja przewodu pokarmowego.

Jak widać, charakterystyki populacji z ZKJ włączonych do badań klinicznych oraz populacji objętej leczeniem standardowym w polskich ośrodkach są bardzo zbliżone, z wyjątkiem średniej wieku, która w badaniach klinicznych była o ok. 10 lat niższa. Szczegółowe porównanie powyższych populacji przedstawiono w analizie klinicznej (*AEK Revestive® 2016*). Ponieważ w zasadzie wszystkie dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych terapii pochodzą z badania *STEPS* i jego fazy przedłużonej (*STEPS-2*), w celu zachowania spójności wszystkich parametrów modelu, charakterystykę chorych przyjęto zgodnie z tym badaniem. Natomiast w analizie wrażliwości oceniono wariant, w którym charakterystyka kohorty była zbieżna z obserwowaną wśród polskich pacjentów, dodatkowo spełniających główne kryteria włączenia do programu lekowego dla TED.

Wyjściową liczbę dni, przyjętą na poziomie 5,77 w oparciu o charakterystykę początkową pacjentów z badania *STEPS*, omówiono szerszej w Rozdziale 1.3.8.2 (zob. Tabela 9). W analizie wykorzystano ponadto średnią liczbę lat na ŻP, 6,3 roku z badania *STEPS* (*Jeppesen 2012*). Parametr ten wykorzystano w dopasowaniu krzywych przeżycia całkowitego dla wyjściowej populacji (patrz: Rozdział 1.3.8.6).

Ponieważ masa ciała chorych jest istotnym parametrem, od którego zależy zużycie TED i koszt terapii, w analizie wrażliwości zbadano dwa warianty z uwzględnieniem skrajnych wartości tego parametru, odpowiadających zakresowi przedziału ufności dla średniej 62,4 (95% CI: 59,8; 65,0) kg.

1.3.8. Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności teduglutylidu oparto na wynikach przeprowadzonej analizy klinicznej (AEK *Revestive*® 2016). Podstawową miarą skuteczności terapii TED jest uzyskanie autonomii pokarmowej, która jest celem nadrzędnym programu. Ponieważ z badań klinicznych (*Schwartz 2013, Schwartz 2016, Jeppesen 2014*) wynika, że autonomię pokarmową uzyskuje się po różnym czasie leczenia u poszczególnych chorych, w projekcie programu, zgodnie z badaniami klinicznymi, przewidziano początkową ocenę skuteczności TED, której zadaniem jest wyodrębnienie pacjentów, którzy w ciągu 2,5 roku mają największą szansę uzyskać założony cel leczenia. Z tego względu, w projekcie programu przewidziano, że chorzy włączeni do programu będą mieli wykonaną ocenę skuteczności leczenia, najpóźniej po upływie 6 miesięcy i następnie co 6 miesięcy do zakończenia leczenia. Skuteczność leczenia oznacza zmniejszenie objętości ŻP o co najmniej 20%, w okresie 6 miesięcy, licząc w sposób skumulowany od początku leczenia. Jeżeli zostanie ona stwierdzona, i następnie utrzymana, chorzy mogą kontynuować leczenie TED przez dopuszczalny okres.

1.3.8.1. Prawdopodobieństwo uzyskania autonomii pokarmowej

Ocena tego parametru obejmuje określenie docelowego (skumulowanego) odsetka chorych uzyskujących autonomię pokarmową oraz rozkładu czasu do uzyskania autonomii (tj. tempa z jakim chorzy osiągną niezależność od ŻP). Głównym źródłem danych na temat autonomii pokarmowej u przez pacjentów z ZKJ leczonych TED jest badanie *STEPS-2* (*Schwartz 2013, Schwartz 2016*). W badaniu, stanowiącym fazę przedłużoną badania randomizowanego *STEPS*, u 13 chorych możliwe było całkowite odstawienie ŻP po 28-127 tygodniach leczenia TED. Spośród nich, 10 pacjentów otrzymywało TED również wcześniej na etapie badania *STEPS* (tj. maksymalnie przez 30 miesięcy), 2 pacjentów otrzymywało placebo w ramach badania RCT, a jeden pacjent został włączony do leczenia dopiero na etapie badania *STEPS-2*.

Tempo uzyskiwania autonomii pokarmowej oszacowano na podstawie rozkładu czasu u wszystkich 13 pacjentów z autonomią w badaniu *STEPS-2*, natomiast odsetek chorych uzyskujących autonomię obliczono z uwzględnieniem wyłącznie chorych, którzy mieli możliwość otrzymania leku przez pełen 2,5-letni okres (ramię TED badania *STEPS* -> TED/TED badania *STEPS-2*). W przeciwnym razie, wartość tego parametru byłaby zaniżona, gdyż część chorych nadal miałaby szanse uzyskać autonomię pokarmową, lecz dopiero w okresie przekraczającym horyzont badania *STEPS-2*. Biorąc pod uwagę wyjściową liczbę chorych randomizowanych do grupy teduglutylidu w badaniu *STEPS* (n=43) i liczbę pacjentów z tego ramienia, którzy uzyskali autonomię w ramach fazy przedłużonej (n=10), skumulowany odsetek chorych uzyskujących autonomię pokarmową wynosi $10/43 = 23,3\%$ (95% CI: 10,6%; 35,9%) łącznie, w okresie leczenia przez maksymalnie 2,5 roku.

Podstawowy rozkład czasu do uzyskania autonomii pokarmowej określono na podstawie charakterystyki $n = 13$ pacjentów, u których uzyskano niezależność od ŻP w badaniu STEPS-2 (Schwartz 2013). Dane źródłowe dla poszczególnych pacjentów przedstawia Tabela 5, a wyznaczony na ich podstawie rozkład w poszczególnych 6-miesięcznych cyklach modelu – Tabela 6.

Tabela 5. Czas do uzyskiwania autonomii pokarmowej w badaniu STEPS-2 ($n=13$; Schwartz 2013).

Pacjent	Czas leczenia do uzyskania autonomii	Pacjent	Czas leczenia do uzyskania autonomii	Pacjent	Czas leczenia do uzyskania autonomii
1	32 tyg.	6	87 tyg.	10	79 tyg.
2	28 tyg.	7	75 tyg.	11	101 tyg.
3	78 tyg.	8	114 tyg.	12	90 tyg.
4	89 tyg.	9	89 tyg.	13	127 tyg.
5	101 tyg.	-	-	-	-

Tabela 6. Rozkład czasu do uzyskania autonomii pokarmowej – analiza podstawowa.

Przedział czasowy (cykl modelu)	Liczba chorych z autonomią pokarmową	% chorych z autonomią pokarmową	
		w cyklu	skumulowany
0-6 mies.	0	0,0%	0,0%
6-12 mies.	2	15,4%	15,4%
12-18 mies.	2	15,4%	30,8%
18-24 mies.	7	53,8%	84,6%
24-30 mies.	2	15,4%	100%
łącznie	13	100,0%	

W analizie wrażliwości, minimalny odsetek chorych z autonomią pokarmową określono na podstawie oszacowania opartego na wszystkich danych z dostępnych publikacji dla TED ($16/134 = 11,9\%$; *Jepesen 2014, Kunecki 2016*). Wartość ta odzwierciedla łączny zakres danych dla TED, jednakże w związku z faktem, że nie wszyscy chorzy w badaniach klinicznych mogli otrzymywać TED przez okres 2,5 roku, stanowi ona oszacowanie skrajnie konserwatywne, najprawdopodobniej zaniżające rzeczywistą skuteczność TED.

W alternatywnym wariantcie testowano wyniki połączonych badań nierandomizowanych (*Compher 2015, Lam 2016, Ukleja 2014, Petruccelli 2015*). Uzyskano wartość wynoszącą 31,3% (26/83). Ponieważ wyjściowe zużycie ŻP w tych badaniach było średnio niższe, niż w badaniu STEPS, uzyskany wynik

bardziej odzwierciedla możliwą skuteczność TED w docelowej grupie chorych włączanych do programu lekowego.

W jednym z wariantów analizy wrażliwości przyjęto także alternatywne tempo uzyskiwania autonomii pokarmowej, oszacowane dla wszystkich 16 chorych którzy uzyskali autonomię w badaniach III fazy z udziałem teduglutylidu (bez względu na czas stosowania TED; *Jeppesen 2014*).

Tabela 7. Rozkład czasu do uzyskania autonomii pokarmowej – wariant analizy wrażliwości.

Przedział czasowy (cykl modelu)	Liczba chorych z autonomią pokarmową	% chorych z autonomią pokarmową	
		w cyklu	skumulowany
0-6 mies.	2	12,5%	12,5%
6-12 mies.	2	12,5%	25,0%
12-18 mies.	2	12,5%	37,5%
18-24 mies.	6	37,5%	75,0%
24-30 mies.	4	25,0%	100,0%
łącznie	16	100,0%	

Testowano ponadto wariant skrajny zakładający, że czas do uzyskania autonomii przypada w 100% przypadków na ostatnie półrocze leczenia (24-30 mies.), tj. wszyscy chorzy muszą być leczeni TED przez maksymalny dopuszczalny okres w programie, aby uzyskać obserwowany efekt w postaci uzyskania autonomii pokarmowej. Wariant ten należy uznać za konserwatywny, gdyż wiąże się z wydłużeniem (względem wariantu podstawowego) czasu leczenia oraz skróceniem czasu przebywania w stanie autonomii.

W ramieniu kontrolnym (tylko ŻP) założono, że żaden pacjent nie uzyska autonomii pokarmowej, podobnie, jak to obserwowano w badaniach klinicznych.

1.3.8.2. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie

Chorzy, którzy w międzyczasie nie uzyskali autonomii pokarmowej, mogą w programie kontynuować leczenie TED pod warunkiem, że w okresie pierwszych 6 miesięcy stwierdzone zostanie zmniejszenie wymaganej objętości ŻP o co najmniej 20% wartości sprzed włączenia do leczenia. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie po pierwszych 6 miesiącach leczenia oceniano w randomizowanych badaniach: *STEPS* i *Jeppesen 2011*.

Tabela 8. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie (Jeppesen 2011 i STEPS).

Badanie	Interwencja			Kontrola		
	N	n (%)	95% CI	N	n (%*)	95% CI
Jeppesen 2011	35	16 (45,7%)	-	16	1 (6,3%)	-
STEPS	43	27 (62,8%)	(48,3%; 77,2%)	43	13 (30,2%)	(16,5%; 44,0%)

W wariancie podstawowym analizy konserwatywnie przyjęto dla TED wartość dla głównego punktu końcowego badania (62,8%). Skuteczność zmierzona tylko dla okresu 24 tyg. była jeszcze wyższa (77%), jednakże oszacowano ją na podstawie dodatkowej analizy, o niższej wiarygodności. W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ przyjęcia skrajnych wartości tego parametru na wynik analizy i wnioski z niej płynące. Posłużono się skrajnymi wartościami dla przedziału ufności (48,3% oraz 77,2%), natomiast nie modyfikowano wartości w ramieniu z samym leczeniem standardowym.

Zgodnie z koncepcją zachowania spójności źródeł danych, w wariancie podstawowym modelu przyjęto odsetek odpowiedzi z badania STEPS. Wybór głównego źródła danych jest dodatkowo uzasadniony faktem, że w drugim z włączonych badań (Jeppesen 2011) okres obserwacji wynosił – łącznie z fazą przedłużoną – zaledwie 1 rok, uniemożliwiając wiarygodną ocenę drugiego z kluczowych parametrów modelu – długookresowego prawdopodobieństwa uzyskania autonomii pokarmowej (zob. wcześniejsza część rozdziału)

W badaniu STEPS, w grupie otrzymującej placebo zaobserwowano odpowiedź na poziomie aż 30%. Autorzy publikacji Jeppesen 2012 tłumaczą obserwowaną skuteczność w grupie otrzymującej placebo specyfiką protokołu badania STEPS, który dopuszczał przyspieszoną redukcję ŻP. Zaobserwowano, że w przeciwieństwie do badania Jeppesen 2011, u tych chorych konieczne było znaczne zwiększenie doustnej podaży płynów by zbilansować gospodarkę wodną organizmu. Z tego względu wydaje się, że rzeczywisty efekt placebo w badaniu STEPS należy oceniać nie na podstawie samego zakresu zmniejszenia podaży ŻP u chorych z zespołem krótkiego jelita, ale raczej w oparciu o pomiar łącznych zmian w gospodarce płynami, wyrażonych skumulowanym wpływem na objętości płynów (FCE, z ang. *fluid composite effect*), odzwierciedlającym rzeczywistą redukcję w objętości żywienia pozajelitowego i uwzględniającym zmiany podaży doustnej i wielkość diurezy odzwierciedlającą nawodnienie chorego. W tym przypadku, wartość parametru FCE jest zbliżona do obserwowanej w badaniu Jeppesen 2011, gdzie z kolei tempo zmian objętości ŻP było wolniejsze, czemu również odpowiadała znacznie mniejsza redukcja objętości ŻP, i tylko ok. 6% chorych uzyskiwało redukcję objętości ŻP o co najmniej 20%.

Mimo, iż nie należy oczekiwać takiej samoistnej poprawy u chorych z ZKJ otrzymujących ŻP w warunkach standardowej praktyki klinicznej, w wariancie podstawowym analizy przyjęto jednak konserwatywnie, że obserwowany odsetek chorych będzie miał zmniejszenie objętości ŻP, ale tylko w okresie odpowiadającym maksymalnej długości czasu leczenia TED w programie (2,5 roku). Ponieważ zmniejszenie zużycia ŻP bezpośrednio przekłada się na użyteczność stanu zdrowia, założona odpowiedź w grupie otrzymującej tylko ŻP może nieco zawyżać efekt w grupie komparatora. W związku z powyższym, w ramach analizy wrażliwości testowano dodatkowo wariant z założeniem zerowego odsetka odpowiedzi na leczenie tym ramieniem modelu.

Odsetki odpowiedzi z badania *Jeppesen 2011* (modyfikowane jednocześnie w obu ramionach modelu) testowano w ramach oddzielnego wariantu AW.

Ze względu na fakt, że zarówno koszty żywienia pozajelitowego (zob. Rozdział 1.3.10.2), jak i użyteczności stanów zdrowia (zob. Rozdział 1.3.9.2), są zależne od liczby dni ŻP w tygodniu, a nie objętości ŻP wyrażonej w litrach/d, efekt leczenia w postaci odpowiedzi wyrażonej $\geq 20\%$ zmniejszeniem objętości żywienia przeliczono na redukcję liczby dni ŻP w tygodniu, wykorzystując dostępne dane z badań *STEPS* i *STEPS-2*. Podejście to, zgodne z modelem globalnym firmy Shire, umożliwiło tym samym bardziej precyzyjną ocenę kosztów i efektów w modelu niż w przypadku powiązania ww. parametrów z objętością ŻP.

Wyjściowy rozkład chorych ze względu na liczbę dni ŻP zaczerpnięto z głównej publikacji badania *STEPS* (*Jeppesen 2012*).

Tabela 9. Wyjściowy rozkład liczby dni/tydzień z ŻP w badaniu *STEPS*.

Liczba dni ŻP/tydzień	Liczba chorych (N = 86)	% chorych z daną liczbą dni ŻP
0	0	0%
1	0	0%
2	0	0%
3	16	19%
4	7	8%
5	5	6%
6	11	13%

Liczba dni ŻP/tydzień	Liczba chorych (N = 86)	% chorych z daną liczbą dni ŻP
7	47	55%
Średnia		5,77

W analizie przyjęto wyjściową średnią liczbę dni/tydzień z ŻP równą 5,77 dnia. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu średniej liczby dni/tydzień z ŻP równą 4,78 dnia (średnia liczba dni ŻP w podgrupie chorych z objętością ŻP ≤ 14 l/tydz., *Jeppesen 2011*), a także zakładając maksymalną liczbę 7 dni ŻP na tydzień.

W tym miejscu należy zwrócić uwagę, że w badaniu *STEPS* nie brali udziału chorzy wymagający < 3 dni/tydzień ŻP. Liczba dni wiąże się z zapotrzebowaniem na ŻP, chociaż nieuwzględnienie chorych wymagających np. 1 dnia ŻP/tydzień nie oznacza wykluczenia wszystkich tych, którzy mają niskie zapotrzebowanie w przeliczeniu na objętość ŻP. Niemniej jednak w projekcie programu lekowego nie ma takiego ograniczenia, dlatego zasadne jest stwierdzenie, że chorzy w badaniu *STEPS* mogli mieć większe zapotrzebowanie na ŻP niż chorzy, którzy będą kwalifikować się do programu lekowego w warunkach polskich. Ponieważ dane na temat chorych uzyskujących autonomię pokarmową wskazują, że w ich przypadku wyjściowe zużycie ŻP było niższe, niż średnia wartość dla całej kohorty w badaniu *STEPS* (*Schwartz 2013*), można przypuszczać, że skuteczność TED programie lekowym będzie wyższa, niż w tym badaniu, gdyż będą do niego włączani chorzy o wyjściowej objętości ŻP ≤ 12 l/tydz., mający większą szansę na uzyskanie autonomii pokarmowej. Podjęto próbę ekstrakcji danych z badania *STEPS* dla podgrupy chorych odpowiadającej temu kryterium programu, lecz okazały się one niewystarczające do opracowania pełnego zestawu parametrów. Można natomiast z całą pewnością stwierdzić, że przyjęcie skuteczności TED dla takiej podgrupy skutkowałoby lepszą efektywnością kosztową tego leku, dlatego w tym aspekcie, oparcie się na wynikach z badania *STEPS* dla całej kohorty leczonej TED przez 30 mies. jest podejściem konserwatywnym.

Kolejnym elementem oceny skuteczności TED wyrażonej zmniejszeniem zużycia ŻP było oszacowanie wielkości redukcji liczby dni z koniecznością stosowania leczenia standardowego w grupie chorych, u których zgodnie zapisami programu uzyskano wymaganą redukcję objętości ŻP o co najmniej 20% względem wartości wyjściowej. Oszacowanie to oparto na wynikach badania *STEPS-2* (*Schwartz 2016*).

Tabela 10. Rozkład redukcji liczby dni u pacjentów leczonych TED pełne 30 mies., którzy uzyskali odpowiedź w badaniu STEPS-2.

Zmniejszenie liczby dni ŻP/tydzień vs stan przed leczeniem	Liczba chorych (N = 30)	Przyjęta wielkość redukcji liczby dni (N = 18)
Autonomia pokarmowa	10	-
brak redukcji, brak odpowiedzi	2	-
Odpowiedź na leczenie (bez autonomii)		
3-6	8	3*
2	0	2
1	3	1
brak redukcji, odpowiedź	7	0**
Średnia (chorzy z odpowiedzią i bez autonomii; n = 18)	18	1,50

* konserwatywnie przyjęto dolny zakres przedziału 3-6 dni;

** założono, że u chorych bez redukcji liczba dni z ŻP nie zmieniła się.

Oszacowane zmniejszenie liczby dni u chorych, u których uzyskano redukcję objętości ŻP o $\geq 20\%$ wynosi 1,5 dnia/tydzień. Wartość tę przyjęto dla całego okresu leczenia (nie dłużej, niż do 2,5 roku łącznego czasu stosowania TED), tj. w okresie przebywania chorych w stanie odpowiedzi na leczenie bez uzyskania autonomii. Jednocześnie, z powodu braku dokładnych danych, konserwatywnie założono, że w ramieniu komparatora, u chorych, u których również uwzględniono odpowiedź na leczenie, wielkość redukcji liczby dni ŻP jest taka sama, jak w ramieniu z TED. Przyjęto również, że w momencie odstawienia teduglutylidu, zużycie ŻP powraca do wartości wyjściowej. Na potrzeby analizy wrażliwości, w oparciu o publikowane dane z badań STEPS i STEPS-2, wartość średniej redukcji liczby dni z ŻP oszacowano na poziomie 1,22 oraz 2,17 (szczegóły, zob. [Tabela 46](#)).

Dodatkowo, w analizie wrażliwości uwzględniono wariant, w którym – zgodnie z przesłankami wynikającymi z badań klinicznych – założono, że u części chorych niepełny efekt leczenia TED (zmniejszenie liczby dni ŻP/tydz., bez uzyskania autonomii pokarmowej) będzie się utrzymywać w czasie. W badaniu *Compher 2011*, u 13 z 25 chorych (52%) którzy odpowiedzieli na leczenie TED nie wystąpiło zwiększenie zapotrzebowania na ŻP po roku od odstawienia teduglutylidu. Przyjęto więc, że u 52% chorych spośród tych, którzy w okresie do 2,5 roku leczenia TED nie uzyskali autonomii pokarmowej i nie utracili odpowiedzi na leczenie, będzie miało zachowaną uzyskaną redukcję zużycia ŻP (w przeliczeniu na liczbę dni/tydzień). Wyniki z dłuższego okresu obserwacji nie są dostępne, więc na podstawie dostępnych danych, przyjęto że efekt ten ma charakter trwały.

1.3.8.3. Prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na leczenie TED

Zgodnie z projektem programu lekowego z udziałem produktu Revestive, ocena skuteczności leczenia odbywa się co 6 miesięcy do zakończenia leczenia. Utrata odpowiedzi w modelu jest równoznaczna z powrotem do wyjściowego zapotrzebowania na ŻP i przejściem na leczenie standardowe. Spośród n=22 chorych, którzy uzyskali wymaganą odpowiedź w badaniu STEPS (i ukończyli fazę przedłużoną badania), n=21 utrzymało ją następnie w okresie badania STEPS-2 (Schwartz 2016). Na podstawie tych danych, skumulowane 2-letnie prawdopodobieństwo przerwania leczenia TED wynosi 1/22, tj. 4,5% (95% CI: 0,0%; 13,3%). Po przeliczeniu na cykl modelu, prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi skutkującej wykluczeniem z programu wynosi 1,16% (0%; 3,49%). Wartość tę przyjęto w wariancie podstawowym w obu ramionach modelu. W analizie wrażliwości oceniono wpływ na wynik końcowy przyjęcia wartości na poziomie dolnego i górnego krańca zakresu przedziału ufności.

1.3.8.4. Prawdopodobieństwo przerwania leczenia TED z powodu zdarzeń niepożądanych

Wartość tego parametru oszacowano na podstawie danych z badania STEPS i STEPS-2. Poniżej zestawiono wyniki uzyskane w badaniach klinicznych, wraz z obliczonymi przedziałami ufności dla wartości wykorzystanych w analizie.

Tabela 11. Liczba oraz odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia (Jeppesen 2011 oraz STEPS i STEPS-2).

Badanie	Interwencja			Kontrola		
	N	n (%)	95% CI	N	n (%)	95% CI
Jeppesen 2011	35	6 (17,1%)	-	16	1 (6,3%)	-
STEPS	42	2 (4,8%)	(0,0%; 11,2%)	43	3 (7,0%)	(0,0%; 14,6%)
STEPS-2	37	4 (10,8%)	(0,8%; 20,8%)	-	-	-

W ramieniu z TED dla pierwszego cyklu analizy prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych przyjęto w oparciu o badanie STEPS (4,8%), a dla pozostałego okresu, z badania STEPS-2 (10,8%, czyli 2,8% w przeliczeniu na 6-miesięczny cykl modelu). W badaniu STEPS, w grupie otrzymującej placebo również obserwowano przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, dlatego zostało to uwzględnione w ramieniu komparatora, jednakże zgodnie z dostępnymi danymi tylko po pierwszym cyklu. Przyjęto, że dalszym okresie, odpowiadającym leczeniu TED w drugim ramieniu, chorzy otrzymujący tylko ŻP nie będą „przerywać terapii” z powodu działań niepożądanych, gdyż w praktyce klinicznej nie dostają oni aktywnego leczenia. Jest to założenie konserwatywne, ponieważ nie generuje to dodatkowej utraty odpowiedzi i obniżenia efektu leczenia, w przeciwieństwie do grupy otrzymującej TED w analogicznym okresie.

W analizie wrażliwości przyjęto także wartości skrajne określone przedziałem ufności dla uzyskanych odsetków w ramieniu z teduglutydem (0% i 0,2% oraz 11,2% i 5,7%).

1.3.8.5. Utrzymanie autonomii pokarmowej

Uzyskana autonomia pokarmowa po zakończeniu leczenia TED w wariacie podstawowym analizy ma charakter trwały. W oparciu o dostępne dane kliniczne oraz doświadczenia własne, eksperci Polskiej Sieci Ośrodków Leczenia Niewydolności Przewodu Pokarmowego w swoich wytycznych wskazują, że „przy odpowiednim dostosowaniu profilu pacjentów kwalifikowanych do leczenia teduglutydem, odzyskanie autonomii pokarmowej (równoznaczne z zaprzestaniem suplementacji pozajelitowej) i jej utrzymanie po odstawieniu leku jest wysoce prawdopodobne” (Kunecki 2016). Dane na temat trwałości autonomii pokarmowej po odstawieniu TED są ograniczone, gdyż w badaniach klinicznych z reguły takie postępowanie nie było zaplanowane. Dlatego chorzy z autonomią pokarmową zazwyczaj nadal kontynuowali leczenie TED. Wiadomo natomiast, że u 4 polskich chorych autonomia pokarmowa utrzymuje się nadal po zaprzestaniu terapii lekiem Revestive®. Co więcej, na podstawie danych z publikacji *Compher 2011* można wnioskować, że spośród 3 chorych uzyskujących niezależność od ŻP, wszyscy (100%) utrzymali ją przez cały roczny okres obserwacji w badaniu. Jednocześnie, opisano przypadek chorego, u którego autonomia pokarmowa utrzymywała się nadal po 7 latach od odstawienia TED (*Compher 2015*).

W dostępnych doniesieniach klinicznych nie odnaleziono jednakże żadnej informacji o utracie uzyskanej autonomii pokarmowej. Ponieważ nie można zupełnie wykluczyć, że niektórzy pacjenci nie będą wymagali przywrócenia ŻP, w analizie wrażliwości uwzględniono wariant, w którym chorzy mogą powracać na ŻP. W badaniu *Compher 2011*, u 12 z 25 (48%) pacjentów z wcześniejszą odpowiedzią na leczenie, po 1 roku od odstawienia TED wystąpiło zwiększenie zapotrzebowania na ŻP (przy czym, co należy podkreślić, sytuacja ta nie dotyczyła chorych z całkowitą niezależnością od ŻP). Przyjęto więc konserwatywnie, że proporcjonalnie taki sam odsetek chorych z autonomią pokarmową mógłby wymagać przywrócenia ŻP, zgodnie z badaniem *Compher 2011*, jednorazowo po roku od jej uzyskania.

Zgodnie z zapisami programu, w przypadku utraty autonomii pokarmowej, chorzy mogą zostać ponownie włączeni do programu lekowego. Jednocześnie w projekcie programu nie zapisano ograniczenia co do liczby możliwych powtórzeń tej terapii. Z tego względu, w wariacie zakładającym taką możliwość, chorzy mogli wielokrotnie powracać do programu. Założono przy tym, że skuteczność reterapii jest identyczna jak w przypadku terapii pierwszorazowej teduglutydem. Założenie to jest podyktowane brakiem danych z badań klinicznych odnośnie skuteczności powtórnego zastosowania

TED po utracie niezależności od ŻP, jednak wydaje się konserwatywne zważywszy, że chorzy ci wcześniej odpowiedzieli w pełni na leczenie, a zapotrzebowanie na ŻP po utracie autonomii najprawdopodobniej byłoby jeszcze niższe niż przed leczeniem pierwszorazowym.

1.3.8.6. Śmiertelność

Prawdopodobieństwo przeżycia w okresie pierwszych 30 miesięcy po rozpoczęciu leczenia zaczerpnięto z badań *STEPS* (pierwszy 6-miesięczny cykl modelu) oraz *STEPS-2* (kolejne dwa lata, tj. cykle 2-5 modelu). W sześciomiesięcznym okresie obserwacji w badaniu *STEPS*, w żadnym z ramion leczenia nie zaobserwowano zgonów. W ramieniu TED/TED badania *STEPS-2* ($n = 37$), w okresie dwóch lat wystąpił jeden przypadek zgonu. Prawdopodobieństwo dwuletnie w wysokości 2,7% (1/37) przeliczono na 6-miesięczny cykl modelu i przyjęto jako wspólne dla obu ramion modelu w okresie do 30 miesiąca leczenia (cykle 2-5).

Tabela 12. Prawdopodobieństwo zgonu w horyzoncie badań klinicznych *STEPS/STEPS-2*.

Cykl modelu	Prawdopodobieństwo zgonu / cykl	Źródło
Cykl 1 (0-6 miesięcy)	0	<i>STEPS</i>
Cykle 2-5 (6-30 miesięcy)	0,006823	<i>STEPS-2</i> (ramię TED/TED)

Ze względu na krótki horyzont obserwacji oraz niewielką liczebność pacjentów w badaniach, jak również niską śmiertelność w rozważanej populacji, ekstrapolacja danych przeżycia z badania *STEPS-2* na okres dożywności nie byłaby wiarygodna. Długookresową projekcję przeżycia całkowitego poza horyzontem badania *STEPS/STEPS-2* przeprowadzono w oparciu o wieloletnią analizę przeżycia 268 chorych na SBS, przedstawioną w badaniu *Amiot 2013* w postaci krzywych przeżycia całkowitego (OS) Kaplana-Meiera w okresie 10 lat obserwacji, w podgrupach pacjentów z ciągłą ($n = 124$) oraz przejściową zależnością od żywienia pozajelitowego ($n = 144$). Prawdopodobieństwa OS odczytano z wykresów w celu dopasowania parametrycznych funkcji przeżycia. Dane przeżycia dla podgrupy chorych przejściowo zależnych od ŻP przyjęto jako konserwatywne przybliżenie śmiertelności pacjentów z autonomią pokarmową, natomiast wyniki OS dla grupy z ciągłą zależnością od ŻP przyjęto dla pozostałych stanów modelu. W analizie testowano najczęściej wykorzystywane w analizach przeżycia modele parametryczne:

- Wykładniczy
- Uogólniony model gamma
- Gompertza
- Log-logistyczny

- Logarytmiczno-normalny
- Weibulla.

Dopasowanie krzywych przeprowadzono oddzielnie dla obu podgrup (modele niezależne). Wyboru podstawowych rozkładów czasu przeżycia dokonano w oparciu o:

- kryteria statystyczne jakości dopasowania modelu: kryterium informacyjne Akaike (AIC) oraz bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (BIC);
- wizualną ocenę wykresów krzywych dopasowanych i empirycznych (estymator Kaplana-Meiera);
- zasadność biologiczną i kliniczną długookresowych projekcji krzywych.

W poniższej tabeli przedstawiono parametry modeli przeżycia całkowitego oraz wartości kryteriów informacyjnych, w zależności od statusu autonomii pokarmowej. Najlepszym dopasowaniem do danych empirycznych charakteryzują się modele o najniższych wartościach AIC i BIC. Powyższe kryteria uwzględniają zarówno jakość dopasowania modeli do danych, jak i stopień złożoności modelu (przy jednakowym dopasowaniu do danych preferowane są modele mniej złożone, tj. z mniejszą liczbą parametrów).

Tabela 13. Parametry dopasowanych krzywych OS.

Rozkład	Parametry modelu	AIC	BIC
Chorzy z autonomią pokarmową			
Wykładniczy	$\lambda = 0,000101871$	158 ,5	161 ,5
Gamma	$\lambda = 8,109702, \sigma = 1,582615566, \kappa = -1,509727$	154 ,6	163 ,5
Gompertza	$\lambda = -9,509096, \gamma = 0,0002147$	159 ,2	165 ,1
Log-logistyczny	$\lambda = 1,52987036, \gamma = 0,000182638$	155 ,9	161 ,8
Log-normalny	$\lambda = 8,690573, \gamma = 1,214349327$	153 ,9	159 ,9
Weibulla	$\lambda = 1,397233346, \gamma = 6684,366355$	156 ,7	162 ,6
Chorzy bez autonomii pokarmowej			
Wykładniczy	$\lambda = 0,000259857$	304 ,7	307 ,5
Gamma	$\lambda = 7,390548, \sigma = 1,59674455, \kappa = -0,8614241$	301 ,3	309 ,8
Gompertza	$\lambda = -8,091852, \gamma = -0,0001285$	305 ,8	311 ,4
Log-logistyczny	$\lambda = 1,1733744, \gamma = 0,000386455$	304 ,4	310 ,0
Log-normalny	$\lambda = 7,866212, \gamma = 1,446023102$	300 ,9	306 ,5

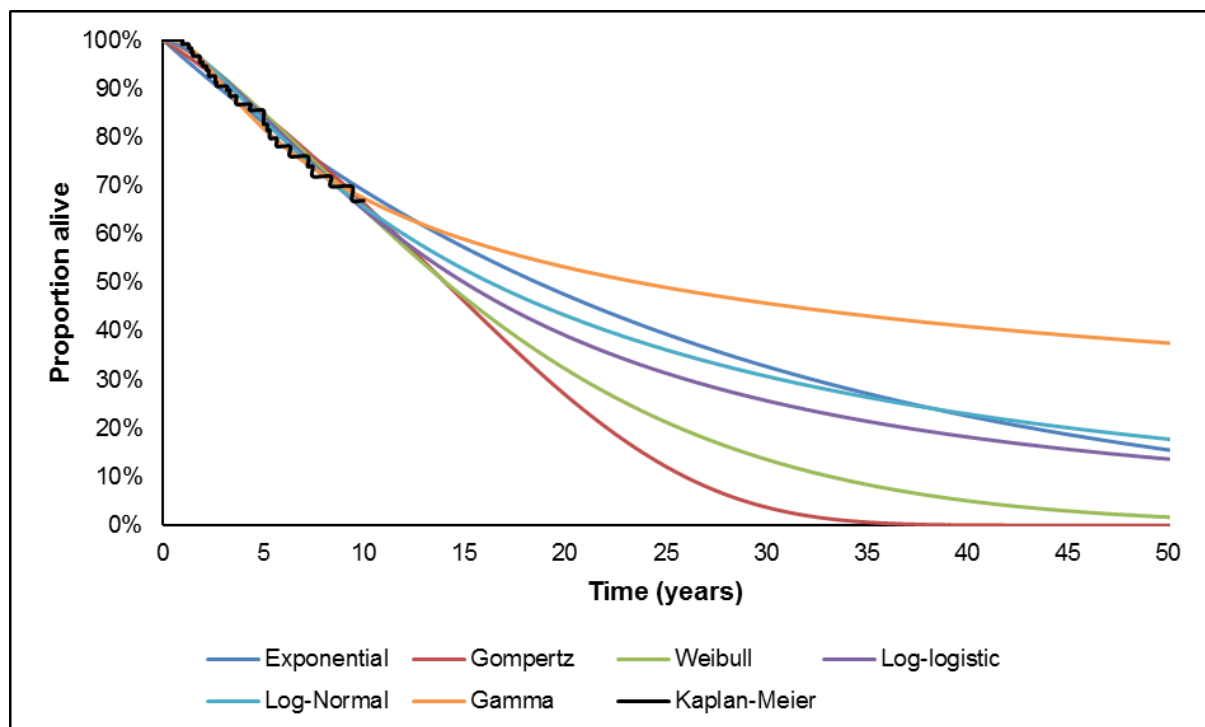
Rozkład	Parametry modelu	AIC	BIC
Weibulla	$\lambda = 0,978426314, \gamma = 3890,660826$	306,7	312,3

* wartości parametru λ wyrażone w skali 1 dnia

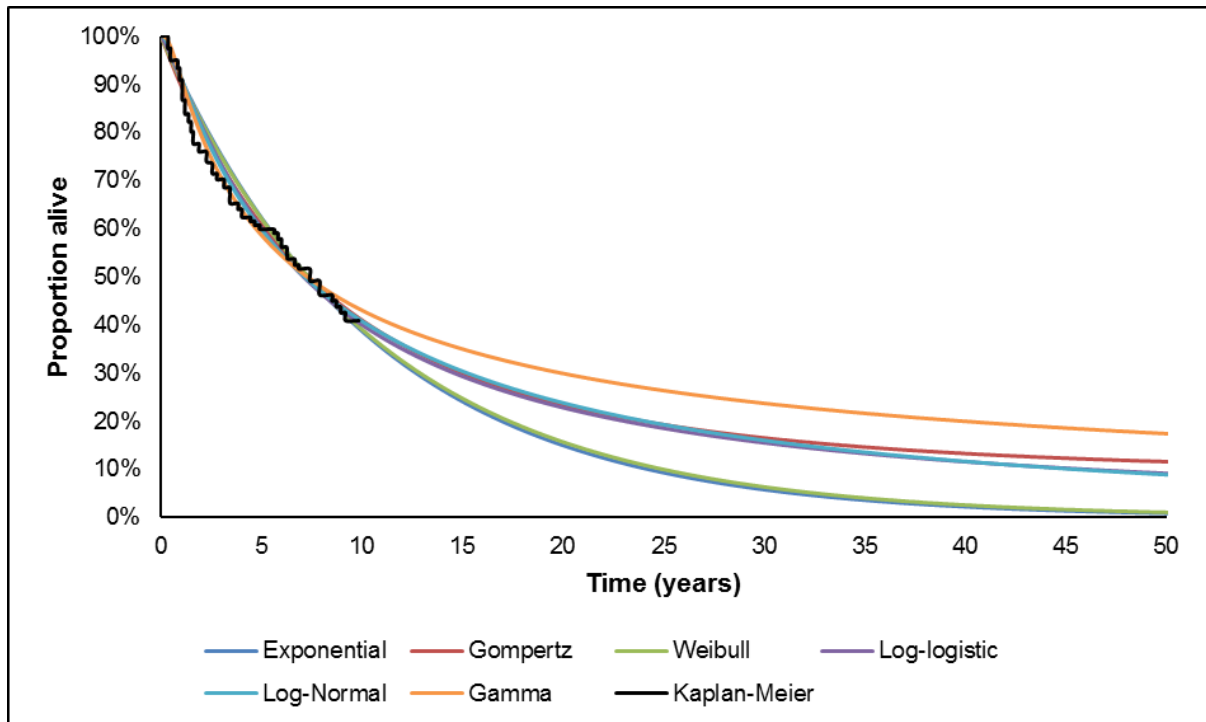
Najniższe wartości AIC oraz BIC uzyskano dla modelu log-normalnego, zarówno w grupie z autonomią pokarmową, jak i zależnością od ŻP. Nieco niższą jakość dopasowania zaobserwowano w przypadku modeli: wykładniczego, log-logistycznego i uogólnionego modelu gamma. Najgorszym dopasowaniem do danych charakteryzowały się modele Weibulla i Gompertza.

Wizualną ocenę wykresów dopasowanych modeli do estymatora Kaplana-Meiera OS przedstawiono na poniższym wykresach, kolejno dla podgrupy z autonomią pokarmową oraz chorych z zależnością od żywienia pozajelitowego.

Wykres 3. Dopasowanie alternatywnych modeli parametrycznych OS do empirycznej krzywej K-M (chorzy z autonomią pokarmową – PNO).



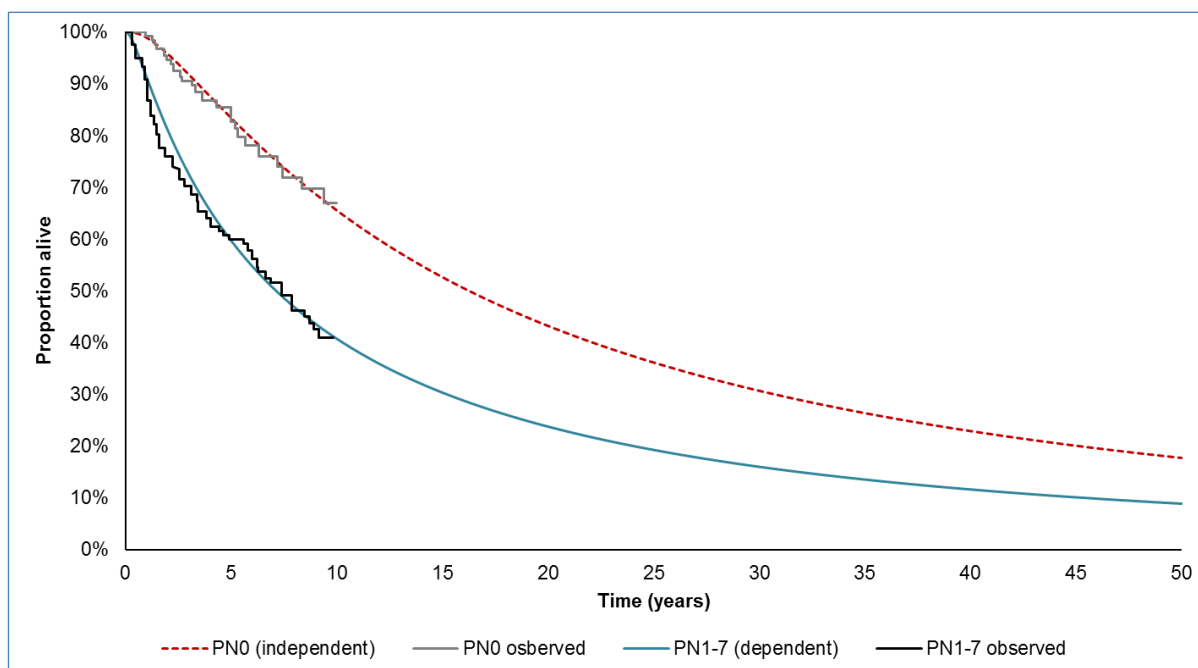
Wykres 4. Dopasowanie alternatywnych modeli parametrycznych OS do empirycznej krzywej K-M (chorzy bez autonomii pokarmowej - PN17)



Długookresowe projekcje przeżycia różniły się znacząco dla poszczególnych modeli. Przykładowo, odsetki 30-letnich przeżyć u chorych z autonomią pokarmową wyniosły 45,6% dla modelu gamma i zaledwie 3,7% dla modelu Gompertza. W przypadku modeli Gompertza obserwowano ponadto nierealistyczne z punktu widzenia zasadności biologicznej projekcje przeżycia chorych, wskazujące na niższe wieloletnie odsetki przeżyć u chorych z autonomią pokarmową względem populacji zależnej od ŻP.

Projekcje wieloletnich przeżyć uzyskane dla modeli log-normalnych zawierają się pośrodku zakresu alternatywnych oszacowań, oraz, zgodnie z oczekiwaniami, wskazują na nieco niższą śmiertelność chorych z autonomią pokarmową. W związku z powyższym oraz mając na uwadze najlepsze dopasowanie do danych (zob. *Tabela 13*), modele log-normalne przyjęto jako podstawowe krzywe przeżycia w analizie. Dopasowane krzywe log-normalne przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 5. Modele log-normalne OS przyjęte w analizie podstawowej.



W analizie wrażliwości testowano inne realistyczne rozkłady parametryczne: log-logistyczny, wykładniczy i Weibulla. Z przyczyn opisanych powyżej, nie testowano rozkładu Gompertza. Odstąpiono także od testowania rozkładu gamma, który – pomimo posiadania dodatkowego parametru – nie poprawiał jakości dopasowania względem mniej złożonych modeli przeżycia.

Ze względu m.in. na wczesny wiek pacjentów w badaniu *Amiot 2013* (52,5 lat), modele przeżycia dopasowane do danych z badania nie w pełni odzwierciedlają (wzrastającą gwałtownie z wiekiem) umieralność naturalną, co prowadzi do przeszacowania odsetków przeżyć w końcowych latach życia. W celu uniknięcia nierealistycznych projekcji długoletnich przeżyć, w modelu uwzględniono dodatkowo umieralność naturalną zależną od wieku i płci, zaczerpniętą z tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego (*GUS 2015*).

 Tabela 14. Roczne prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej kobiet i mężczyzn w Polsce (*GUS 2015*).

Wiek	Prawd. zgonu - mężczyźni	Prawd. zgonu - kobiety	Wiek	Prawd. zgonu - mężczyźni	Prawd. zgonu - kobiety
50	0,00677	0,00266	76	0,05262	0,02762
51	0,00747	0,00296	77	0,05723	0,03117
52	0,00825	0,00328	78	0,06230	0,03528
53	0,00908	0,00363	79	0,06787	0,04000
54	0,00997	0,00400	80	0,07393	0,04533

Wiek	Prawd. zgonu - mężczyźni	Prawd. zgonu - kobiety	Wiek	Prawd. zgonu - mężczyźni	Prawd. zgonu - kobiety
55	0,01093	0,00439	81	0,08050	0,05129
56	0,01195	0,00482	82	0,08758	0,05790
57	0,01302	0,00528	83	0,09518	0,06518
58	0,01416	0,00578	84	0,10331	0,07313
59	0,01536	0,00632	85	0,11199	0,08177
60	0,01663	0,00690	86	0,12126	0,09114
61	0,01796	0,00752	87	0,13112	0,10126
62	0,01935	0,00820	88	0,14163	0,11218
63	0,02081	0,00891	89	0,15286	0,12394
64	0,02232	0,00966	90	0,16475	0,13653
65	0,02390	0,01046	91	0,17754	0,15011
66	0,02555	0,01129	92	0,19108	0,16461
67	0,02729	0,01217	93	0,20536	0,18003
68	0,02915	0,01310	94	0,22039	0,19639
69	0,03116	0,01412	95	0,23617	0,21367
70	0,03334	0,01526	96	0,25269	0,23187
71	0,03575	0,01656	97	0,26994	0,25096
72	0,03843	0,01808	98	0,28790	0,27093
73	0,04141	0,01988	99	0,30655	0,29174
74	0,04475	0,02203	100	0,32586	0,31334
75	0,04847	0,02459	-	-	-

Z tego względu w modelu wprowadzono dodatkowy warunek gwarantujący, że ryzyko zgonu chorych w modelu nie będzie niższe niż w populacji ogólnej kobiet w danym wieku, definiując prawdopodobieństwo zgonu w każdym cyklu jako maksimum z prawdopodobieństwa wyznaczonego parametryczną krzywą OS oraz prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej w Polsce ze względu na wiek i płeć. Wprowadzona korekta umożliwiła realistyczne modelowanie umieralności w końcowych latach życia pacjentów.

Roczne prawdopodobieństwa zgonu w danym wieku przeliczono na cykl modelu (6 miesięcy) za pomocą formuły:

$$p_{zgon_cykl} = 1 - (1 - p_{zgon_rok})^{1/2},$$

uwzględniając strukturę płci w wyjściowej kohorcie modelu (53,5% kobiet w analizie podstawowej).

Należy ponadto zwrócić uwagę, że czas przeżycia całkowitego w badaniu *Amiot 2013* oceniano od momentu od rozpoczęcia żywienia pozajelitowego, podczas gdy – zgodnie z wytycznymi leczenia teduglutylidem chorych z zespołem krótkiego jelita – do programu lekowego będą kwalifikowani chorzy z zależnością od ŻP trwającą powyżej 12 miesięcy od ostatniego zabiegu resekcyjnego lub rekonstrukcyjnego (*Kunecki 2016, APD Revestive 2016*). W praktyce, średni czas zależności od ŻP w populacji docelowej jest jeszcze wyższy i w badaniu *STEPS* wynosił 6,3 lat (*Jeppesen 2012*). W związku z faktem, że śmiertelność chorych z ZKJ jest najwyższa w pierwszych latach po rozpoczęciu ŻP (*Amiot 2013*), uznano na istotne uwzględnienie w modelu zależności ryzyka zgonu od czasu otrzymywania ŻP. W tym celu wprowadzono dodatkowy parametr kliniczny określający średnią liczbę lat na żywieniu pozajelitowym, przyjęty – na podstawie charakterystyki populacji badania *STEPS* – na poziomie 6 lat (zob. także Rozdział 1.3.7). Zmienna ta posłużyła następnie do odpowiedniego przesunięcia krzywej przeżycia w celu naliczania prawdopodobieństwa zgonu dla określonej liczby lat od rozpoczęcia ŻP. Przykładowo w czwartym roku modelu, prawdopodobieństwa zgonu obliczano na podstawie wartości krzywych parametrycznych z 10 roku, tj. przesuniętych o 6 lat zgodnie ze średnim czasem przebywania na ŻP.

1.3.9. Użyteczności stanów zdrowia

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym, zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano odpowiednie indeksy użyteczności wykorzystywane do korygowania przeżycia całkowitego uzyskiwanego w kolejnych cyklach symulacji. Wartości te zależą od liczby dni z ŻP w przeliczeniu na tydzień oraz od wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W praktyce, użyteczność bazową stanowi użyteczność dla stanu odpowiadającego uzyskaniu autonomii pokarmowej, do której następnie – w zależności od liczby dni z ŻP/tydzień oraz częstości zdarzeń niepożądanych w danym stanie zdrowotnym – doliczana jest odpowiednia utrata użyteczności.

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT*, poszukując wartości użyteczności do modelu ekonomicznego ze źródeł wtórnych należy przeprowadzić systematyczny przegląd literatury, który obejmuje zdefiniowanie kryteriów włączenia i wyłączenia publikacji oraz przeszukanie przynajmniej jednej bazy informacji medycznej spośród MEDLINE i EMBASE. Możliwe jest także wyszukiwanie danych w innych źródłach oraz w wyszukiwarkach internetowych. Preferowanym podejściem jest oparcie się na źródłach wtórnych i wartościach użyteczności stanów zdrowia uzyskanych

metodami pośrednimi, najlepiej przy pomocy kwestionariusza EQ-5D, w drugim kroku należy poszukiwać wartości użyteczności uzyskanych metodą SF-6D lub HUI, a w ewentualnym kolejnym etapie, innymi metodami pośrednimi pomiaru użyteczności.

Za źródła danych o wartościach użyteczności mogą służyć:

- publikacje dotyczące wyników pierwotnych badań użyteczności;
- niepublikowane dane, najczęściej pochodzące z badania klinicznego ocenianej technologii medycznej;
- przeglądy systematyczne wartości użyteczności stanów zdrowia.

W kolejnych rozdziałach przedstawiono proces wyszukiwania wartości użyteczności odpowiednich dla stanów zdrowia przyjętych w modelu ekonomicznym.

1.3.9.1. Przegląd systematyczny publikacji dotyczących wyników pierwotnych badań użyteczności

Zgodnie z wymaganiami dotyczącymi analiz farmakoekonomicznych, określonymi w *Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT*, przeprowadzono systematyczny przegląd pierwotnych badań użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby w bazie informacji medycznych MEDLINE poprzez bazę Pubmed oraz w bazie medycznej EMBASE. Przeszukania bazy danych dokonano w dniu 24 czerwca 2016 roku.

Kryteria włączenia badań na etapie selekcji abstraktów i pełnych tekstów:

- Populacja: poszukiwano wartości użyteczności dla stanów zdrowia zależnych od zapotrzebowania na leczenie pozajelitowe (w tym dla autonomii żywieniowej) w populacji dorosłych chorych z zespołem krótkiego jelita;
- Metodyka: pierwotne badania użyteczności, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru: kwestionariusz EQ-5D Index, SF-6D, HUI, metoda handlowania czasem (TTO), metoda loterii (SG). Do przeglądu kwalifikowano badania w postaci pełnych tekstów w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie medycznej Pubmed oraz EMBASE zawierała słowa kluczowe określające jednostki chorobowe oraz metodę pomiaru użyteczności. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 15. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z zespołem krótkiego jelita (MEDLINE poprzez Pubmed).

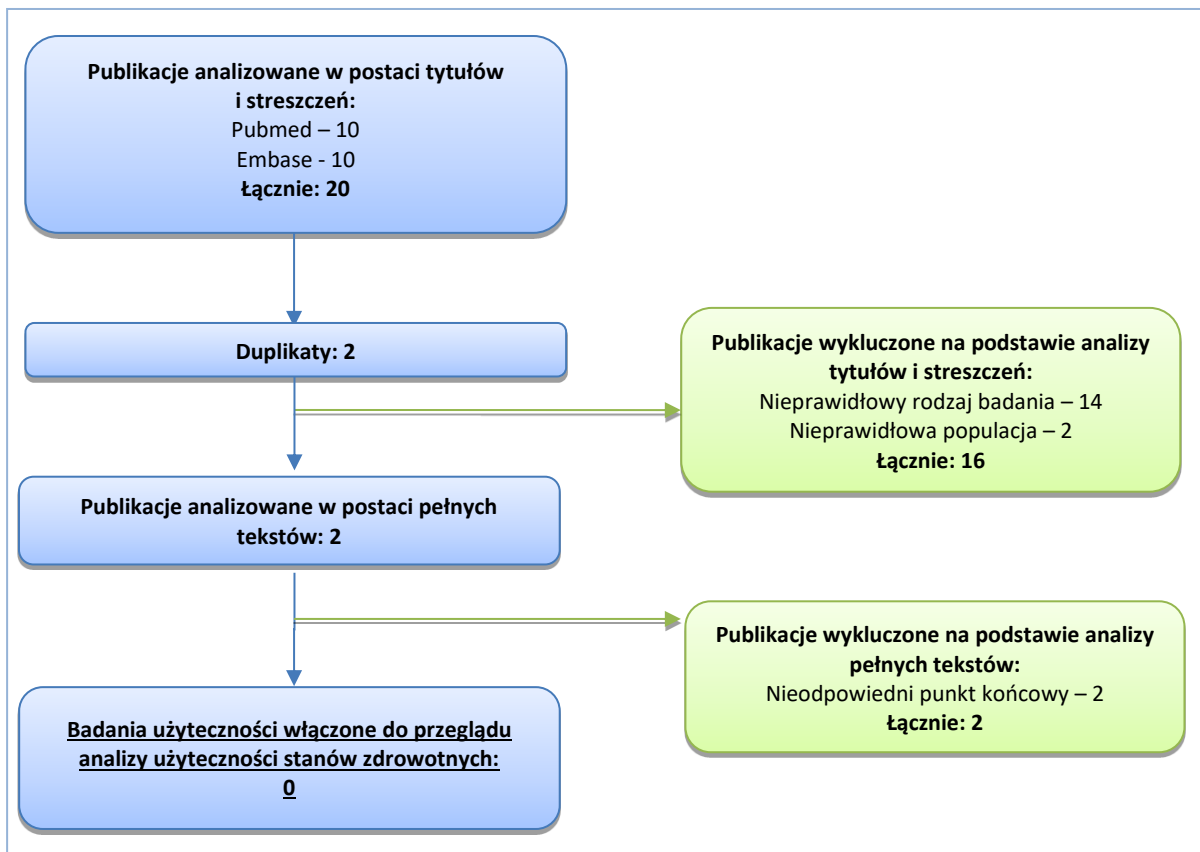
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	"SBS"[tiab] OR "short bowel syndrome"[tiab]	4 653
2	"health status"[tiab] OR "euroqol"[tiab] OR "euroqol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq-5d"[tiab] OR "hui"[tiab] OR "health utilities index"[tiab] OR "short form six dimension"[tiab] OR "Short Form-6 dimension"[tiab] OR "sf-6d"[tiab] OR "utility index"[tiab] OR "utility scores"[tiab] OR "utility score"[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "sg"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR "time trade off"[tiab] OR "tto"[tiab]	58 565
3	#1 AND #2	10
Data przeszukania bazy danych: 24 czerwiec 2016 rok		

Tabela 16. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z zespołem krótkiego jelita (EMBASE).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	'sbs':ab,ti OR 'short bowel syndrome':ab,ti	5 521
2	'euroqol':ab,ti OR 'euro qol':ab,ti OR 'eq5d':ab,ti OR 'eq-5d':ab,ti OR 'health utilities index':ab,ti OR 'short form six dimension':ab,ti OR 'short form-6 dimension':ab,ti OR 'sf-6d':ab,ti OR 'health status':ab,ti OR 'hui':ab,ti OR 'utility index':ab,ti OR 'utility scores':ab,ti OR 'utility score':ab,ti OR 'standard gamble':ab,ti OR 'sg':ab,ti OR 'time trade-off':ab,ti OR 'time trade off':ab,ti OR 'tto':ab,ti	75 948
3	#1 AND #2 AND [embase]/lim	10
Data przeszukania bazy danych: 24 czerwiec 2016 rok		

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano łącznie **20 wyników**. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono **2 publikacje**, z czego zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia nie spełniła żadna z nich. Na zamieszczonym poniżej diagramie, zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów.

Wykres 6. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji.



W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie zidentyfikowano **żadnego badania użyteczności** spełniającego przyjęte kryteria włączenia.

1.3.9.2. Użyteczności przyjęte w modelu

Z powodu braku innych danych, ocenę użyteczności stanów zdrowia w modelu przeprowadzono w oparciu o niepublikowane wyniki badania użyteczności, dostarczone przez wnioskodawcę (*Shire data on file*). Celem badania była ocena zależności między jakością życia chorych z zespołem krótkiego jelita a wielkością zapotrzebowania na żywność pozajelitową. Opis stanów zdrowotnych wykonano w oparciu o ukierunkowany przegląd literatury, wyniki wywiadów z pacjentami i przedstawicielami służby zdrowia. W badaniu zdefiniowano osiem stanów zdrowotnych: stan autonomii pokarmowej oraz siedem stanów z wymaganą liczbą dni w tygodniu (w zakresie od 1 do 7) na ŻP. Każdy stan zawierał opis choroby, objawów, rodzaju leczenia oraz – celem odzwierciedlenia analogicznych domen kwestionariusza EQ-5D – wpływu stanu zdrowotnego na mobilność, samoobsługę, codzienne czynności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresję. W celu określenia użyteczności każdego ze stanów, badani reprezentanci populacji ogólnej Wielkiej Brytanii (n=100) oceniali każdy ze stanów w ramach bezpośrednich wywiadów z użyciem wizualnej skali analogowej oraz techniki handlowania czasem (TTO). Na każdym etapie badania stany zdrowotne były oceniane w kolejności losowej.

W badaniu, przeprowadzonym m.in. metodą TTO wśród 100 osób z populacji ogólnej w Wielkiej Brytanii, oceniano związek między jakością życia chorych z zespołem krótkiego jelita a wymaganą liczbą dni na ŻP przypadającą na tydzień. Uzyskane wyniki oceny użyteczności TTO przedstawiono poniżej w formie tabelarycznej.

Tabela 17. Wyniki badania użyteczności stanów zdrowia chorych z ZKJ (Shire data on file).

Stan zdrowia (liczba dni ŻP)	Średnia użyteczność (SD)	Utrata użyteczności
0	██████████	
1	██████████	████
2	██████████	████
3	██████████	████
4	██████████	████
5	██████████	████
6	██████████	████
7	██████████	████

Zgodnie z wynikami badania, podstawową wartość użyteczności w stanie autonomii pokarmowej przyjęto na poziomie █████, natomiast w analizie wrażliwości uwzględniono dolną i górną granicę przedziału ufności dla tej wartości, wynoszące odpowiednio █████ oraz █████ (Shire data on file).

W skonstruowanym modelu Markowa nie wyróżniano oddzielnych stanów zdrowotnych dla poszczególnych ilości dni na ŻP w tygodniu. Dla każdego ze stanów modelu określono natomiast średnią liczbę dni ŻP/tydzień, wynoszącą w analizie podstawowej: 5,77 w stanie początkowym i w stanie braku/utruty odpowiedzi, 4,27 (tj. 5,77-1,50) w stanie odpowiedzi na leczenie bez uzyskania autonomii i 0 w stanie autonomii pokarmowej (zob. także Rozdział 1.3.8.2). Zgodnie z przyjętą strukturą modelu, konieczne było zatem oszacowanie średniej utraty użyteczności wynikającej z dodatkowego dnia żywienia pozajelitowego w tygodniu. W tym celu do danych z badania *Shire data on file* dopasowano linię trendu. Najlepszym dopasowaniem charakteryzowała się funkcja liniowa o równaniu █████ (R² = 0,9919), na podstawie której oszacowano stałą wartość redukcji użyteczności, wynoszącą -0,0687 dla każdego dodatkowego dnia stosowania ŻP w tygodniu. Iloczyn tej wartości oraz liczby dni ŻP/tydzień dla danego stanu zdrowotnego stanowił całkowite zmniejszenie użyteczności w tym stanie wynikające z żywienia pozajelitowego. Wartość tę odejmowano następnie od użyteczności bazowej (████ dla stanu autonomii pokarmowej), uzyskując użyteczność danego stanu z obecnością ŻP.

W analizie wrażliwości testowano skrajne wartości utraty użyteczności / dzień ŻP, przyjęte na poziomie minimalnej (■) i maksymalnej (■) redukcji użyteczności pomiędzy kolejnymi stanami z określoną liczbą dni na ŻP.

Dodatkowo, w celu uniknięcia przeszacowania użyteczności w końcowych latach życia chorych, oszacowane wartości użyteczności były korygowane zgodnie z danymi dla polskiej populacji ogólnej (Golicki 2015), aby obliczona wartość nie przekraczała wartości oczekiwanej dla danego wieku.

Tabela 18. Zależne od wieku użyteczności w populacji ogólnej w Polsce (Golicki 2015).

Przedział wiekowy	Średnia użyteczność
45-54 lat	0,903
55-64 lat	0,861
65-74 lat	0,815
75+ lat	0,730

Drugim aspektem oceny jakości życia chorych z ZKJ, niezależnym od liczby dni stosowania ŻP, jest utrata użyteczności wywołana wystąpieniem ciężkich zdarzeń niepożądanych. Przyjęty okres jej naliczania wynosi 1 miesiąc dla każdego epizodu AEs. Przyjęte w modelu wartości utraty użyteczności dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Oszacowanie utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych.

Działanie niepożądane	Utrata użyteczności	Źródło
Wzdęcia; Ból brzucha; Zaparcie; Biegunka; Wymioty	-0,0512	Sullivan 2011 („inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe”)
Artralgia	-0,0230	Sullivan 2011 („inne choroby układu kostnego i zaburzenia mięśniowo-szkieletowe”)
Bakteriemia; Zakażenie odcewnikowe; Zakażenie związane z wkłuciem centralnym	-0,5200	NICE ID680, analiza wnioskodawcy („poważne infekcje”)
Krwiak w miejscu wkłucia; Ból w miejscu wkłucia	-0,0300	NICE ID680, analiza wnioskodawcy („reakcje skórne”)
Obrzęk obwodowy	-0,0508	Sullivan 2011 („zaburzenia obwodowe, żyłne i tętnicze”)
Zespół rozrostu bakteryjnego	-0,5200	NICE ID680, analiza wnioskodawcy („poważne infekcje”)

Działanie niepożądane	Utrata użyteczności	Źródło
Reakcje miejscowe związane ze stosowanymi procedurami	-0,0300	NICE ID680, analiza wnioskodawcy („reakcje skórne”)
Zwężenie jelita cienkiego	-0,0512	Sullivan 2011 („inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe”)
Zakażenie górnych dróg oddechowych; Zakażenie układu moczowego	-0,0520	NICE ID680, analiza wnioskodawcy („poważne infekcje”)

Poniżej przedstawiono obliczenia wykonane w modelu centralnym, oparte na wartościach użyteczności zidentyfikowanych na drodze przeglądu literatury oraz częstości zdarzeń niepożądanych, pochodzących odpowiednio z badań STEPS (TED – pierwsze 6 miesięcy oraz ŻP) i STEPS-2 (TED – powyżej 6 miesięcy).

Tabela 20. Oszacowanie utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych.

Działanie niepożądane	Miesięczne prawdopodobieństwo wystąpienia AEs ogółem			Zmiana użyteczności	Miesięczna utrata użyteczności		
	TED + ŻP (0-6 mies.)	TED + ŻP (> 6 mies.)	ŻP		TED + ŻP (0-6 mies.)	TED + ŻP (> 6 mies.)	ŻP
Wzdęcia	0,008	0,010	0,054	-0,0512	-0,0004	-0,0005	-0,0028
Ból brzucha	0,054	0,015	0,054	-0,0512	-0,0028	-0,0007	-0,0028
Artralgia	0,012	0,003	0,012	-0,0230	-0,0003	-0,0001	-0,0003
Bakteriemia	0,012	0,001	0,000	-0,5200	-0,0060	-0,0006	0,0000
Zakażenie odcewnikowe	0,004	0,005	0,023	-0,5200	-0,0020	-0,0023	-0,0121
Zakażenie związane z wkłuciem centralnym	0,016	0,008	0,012	-0,5200	-0,0081	-0,0041	-0,0060
Zaparcie	0,012	0,001	0,004	-0,0512	-0,0006	-0,0001	-0,0002
Zmniejszenie apetytu	0,004	0,000	0,012	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Odwonienie	0,012	0,007	0,008	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Biegunka	0,027	0,012	0,016	-0,0512	-0,0014	-0,0006	-0,0008
Zawroty głowy	0,012	0,002	0,004	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Duszność	0,000	0,001	0,012	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Zmęczenie	0,012	0,001	0,019	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Wiatry	0,012	0,008	0,019	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Powikłania procedury stomii	0,012	0,011	0,043	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Ból głowy	0,043	0,006	0,008	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Krwiak w miejscu	0,012	0,001	0,008	-0,0300	-0,0003	0,0000	-0,0002

Działanie niepożądane	Miesięczne prawdopodobieństwo wystąpienia AEs ogółem			Zmiana użyteczności	Miesięczna utrata użyteczności		
	TED + ŻP (0-6 mies.)	TED + ŻP (> 6 mies.)	ŻP		TED + ŻP (0-6 mies.)	TED + ŻP (> 6 mies.)	ŻP
wkłucia							
Ból w miejscu wkłucia	0,000	0,000	0,016	-0,0300	0,0000	0,0000	-0,0005
Skurcze mięśni	0,016	0,007	0,008	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Nudności	0,047	0,009	0,074	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Obrzęk obwodowy	0,012	0,011	0,031	-0,0508	-0,0006	-0,0006	-0,0016
Zespół rozrostu bakteryjnego	0,000	0,000	0,016	-0,5200	0,0000	0,0000	-0,0081
Ból	0,012	0,001	0,000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Reakcje miejscowe związane ze stosowanymi procedurami	0,004	0,004	0,012	-0,0300	-0,0001	-0,0001	-0,0003
Gorączka	0,019	0,008	0,019	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Kolka nerkowa	0,000	0,011	0,039	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Zwężenie jelita cienkiego	0,000	0,000	0,012	-0,0512	0,0000	0,0000	-0,0006
Zakażenie górnych dróg oddechowych	0,016	0,000	0,008	-0,5200	-0,0081	0,0000	-0,0040
Zakażenie układu moczowego	0,019	0,015	0,023	-0,5200	-0,0101	-0,0076	-0,0121
Wymioty	0,039	0,005	0,019	-0,0512	-0,0020	-0,0002	-0,0010
Spadek masy ciała	0,027	0,017	0,004	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Wzrost masy ciała	0,012	0,001	0,012	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Razem	0,481	0,180	0,597	-	-0,043	-0,018	-0,053

Uwzględniając ujemny wpływ zdarzeń niepożądanych na HRQoL, do użyteczności stanów zdrowotnych (zależnych od liczby dni ŻP) doliczono utratę użyteczności wynoszącą -0,043 dla pierwszego i -0,018 w pozostałych cyklach leczenia TED + ŻP, natomiast podczas leczenia standardowego (w obu ramionach modelu), utrata użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych wyniosła -0,053. W analizie wrażliwości oceniono wariant, w którym nie uwzględniono powyższej korekty, zakładając, że utrata użyteczności związana z zakresem podawania ŻP może obejmować także efekt wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

1.3.10. Analiza kosztów

W analizie kosztów uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne ponoszone w czasie terapii pacjentów z zespołem krótkiego jelita. Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego; PPP) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P), przy czym – ze względu na fakt, że wszystkie zidentyfikowane w analizie koszty ponoszone są przez płatnika publicznego – przedstawione oszacowania kosztów oraz wyniki analizy są wspólne dla obu rozważanych perspektyw.

W modelu wyróżniono następujące składowe koszty leczenia ZKJ:

- koszty stosowania teduglutylidu w ramach wnioskowanego programu leczenia chorych z zespołem krótkiego jelita (lek i monitorowanie leczenia);
- koszty żywienia pozajelitowego w warunkach domowych;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem teduglutylidu oraz żywienia pozajelitowego w warunkach domowych.

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, internetowego informatora oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia. Na potrzeby analizy kosztów przyjęto następujące założenia:

- zgodnie z treścią ustawy refundacyjnej, wysokość marży hurtowej wynosi 5% urzędowej ceny zbytu (*Ustawa 2011*);
- wycena punktu rozliczeniowego została oparta na informatorze o zawartych umowach przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w roku 2016, publikowane na stronach internetowych Funduszu. Obowiązująca w 2016 roku (*NFZ IoU 2016*), cena punktu w przypadku świadczeń szpitalnych, w tym realizowanych w ramach programu lekowego, wynosi 52 zł;
- cena leku Revestive® została dostarczona przez wnioskodawcę, propozycja wnioskodawcy przewiduje również zastosowanie RSS;
- dawkowanie teduglutylidu jest zgodne z dawkowaniem wskazanym w ChPL Revestive® oraz w proponowanym programie lekowym (*APD Revestive® 2016*);
- w oszacowaniu przyjęto na podstawie badania *STEPS-2*, że średnia masa ciała chorych z ZKJ wynosi 62,4 kg;
- wiedząc, że pojedyncza fiolka leku pokrywa zapotrzebowanie na lek pacjenta o masie ciała równej 100 kg (=5mg/ 0,05 mg/kg m.c.) oszacowano proporcjonalnie ilość dziennie wykorzy-

stywanej objętości roztworu do jednorazowego podania pacjentowi o masie ciała równej 62,4 kg – 0,31 ml;

- koszt procedury związanej z kwalifikacją i weryfikacją leczenia ZKJ w ramach wnioskowanego programu będzie naliczany pierwszy raz w momencie kwalifikacji pacjenta do programu, a następnie co 6 miesięcy do zakończenia leczenia;
- wartość punktowa świadczenia „kwalifikacja i weryfikacja leczenia zespołu krótkiego jelita” wyniesie 6,25 pkt;
- koszt związany z monitorowaniem przebiegu leczenia TED w ramach programu lekowego będzie rozliczany w ramach świadczenia Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (NFZ 42/2016);
- po krótkim przeszkoleniu, chorzy sami podają sobie lek; przewidziane przekazanie leku pacjentom odbywa się co 2 miesiące, więc w czasie 6 miesięcy, dwie wizyty odbywają się w ramach wizyt ambulatoryjnych, a trzecia wizyta w ramach wizyt weryfikujących przebieg leczenia (odbywających się średnio co pół roku);
- oszacowanie wyceny ryczałtu diagnostycznego wykonano w oparciu o wycenę jednostkową badań/wizyt uwzględnionych w treści proponowanego programu lekowego, wycena punktowa ryczałtu diagnostycznego jest równa 39,71 pkt;
- koszt świadczenia żywienia pozajelitowego dorosłych w warunkach domowych oszacowano zgodnie z wyceną zawartą w Zarządzeniu Nr 51/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie (NFZ 51/2014);
- do oszacowania kosztu związanego ze zmniejszeniem objętości ŻP uwzględniono zmianę zużycia ŻP wyrażoną w dniach/tydzień zaczerpniętą z badania STEPS i STEPS-2:
 - w analizie przyjęto wyjściową średnią liczbę dni/tydzień z ŻP równą 5,77 dnia;
 - oszacowane zmniejszenie liczby dni u chorych, u których w okresie pierwszych 6 miesięcy uzyskano redukcję objętości ŻP o $\leq 20\%$ wynosi 1,5 dnia/tydzień;
 - w ramieniu komparatora, u chorych, u których również uwzględniono odpowiedź na leczenie, wielkość redukcji liczby dni ŻP jest taka sama, jak w ramieniu z TED tj. 1,5 dnia/tydzień;
 - w momencie odstawienia TED, zużycie ŻP powraca do wartości wyjściowej tj. 5,77 dnia/tydzień
- częstości zdarzeń niepożądanych zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora zostały przyjęte z badania STEPS;

Tabela 23. Koszt terapii teduglutydem (PPP/PPP+P).

RSS	Koszt jednostkowy	Zużycie	Koszt 6-miesięczny [zł]
bez RSS	5 981,20 zł/ml	0,31 ml/dzień	340 803,04 zł
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████

Leczenie teduglutydem należy stosować równocześnie z żywieniem pozajelitowym u chorych z ZKJ. W związku z tym kwalifikacja do programu powinna być przeprowadzona w ośrodkach domowego żywienia pozajelitowego. W projekcie programu lekowego zawarto szczegółową listę badań, jakie należy wykonać przy kwalifikacji do leczenia (ocenione w ośrodku realizującym program). Dodatkowo skuteczność leczenia TED należy ocenić najpóźniej po upływie 6 miesięcy i następnie co 6 miesięcy do zakończenia leczenia (APD Revestivo® 2016). W związku z powyższymi zapisami założono, że w przypadku terapii TED w ramach programu lekowego, podczas kwalifikacji do programu i następnie co 6 miesięcy rozliczane będzie świadczenie związane z kwalifikacją i weryfikacją leczenia ZKJ. Wycenę świadczenia przyjęto w wysokości 6,25 pkt., tj. na poziomie wyceny analogicznego świadczenia w programach lekowych, w których przewidziano okresową ocenę skuteczności leczenia (NFZ 42/2016).

Tabela 24. Koszt jednostkowy kwalifikacji i weryfikacji leczenia chorych z zespołem krótkiego jelita (PPP/PPP+P)

Proponowane świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Koszt świadczenia
kwalifikacja i weryfikacja leczenia zespołu krótkiego jelita	6,25	52 zł	325,00 zł

Pierwsze świadczenie będzie miało na celu kwalifikację chorego do programu, następnie w czasie pierwszych 6 miesięcy oraz następnie co 6 miesięcy do zakończenia leczenia należy przeprowadzić ocenę skuteczności terapii TED (APD Revestivo® 2016, Kunecki 2016).

W poniższej tabeli przedstawiono koszt oceny skuteczności terapii TED w ramach wnioskowanego programu leczenia chorych z ZKJ.

Tabela 25. Całkowity koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia chorych z zespołem krótkiego jelita (PPP/PPP+P)

Okres leczenia	Częstość	Koszt jednostkowy świadczenia	Koszt całkowity
0-6 mies.	2 świadczenia w ciągu 6 miesięcy	325,00 zł	650,00 zł

Okres leczenia	Częstość	Koszt jednostkowy świadczenia	Koszt całkowity
Powyżej 6 mies.	1 świadczenie co 6 miesięcy	325,00 zł	325,00 zł

Ze względu na częstotliwość dawkowania, lek Revestive przeznaczony jest do samodzielnego podawania przez pacjentów, którzy w związku z tym zostaną odpowiednio przeszkoleni. Wnioskodawca pokryje koszty szkolenia personelu, który następnie przygotuje chorych do stosowania leku w warunkach domowych. Z tego względu w analizie przyjęto, że koszt podania teduglutylidu w programie jest zerowy.

W ramach wnioskowanego programu lekowego monitorowanie przebiegu leczenia powinno odbywać się poprzez planowe wizyty co 2 miesiące do zakończenia jego trwania. Można przyjąć, że w okresie półrocznym dwie z tych wizyt, odbywających się pomiędzy co 6-miesięcznymi wizytami oceniającymi skuteczność leczenia TED, będą mogły być rozliczone w ramach świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (NFZ 42/2016). Ze względu na możliwość stosowania teduglutylidu samodzielnie przez chorego przyjęto, że wizyty monitorujące obejmują w szczególności wydanie leku pacjentowi.

Tabela 26. Koszt monitorowania leczenia chorych z zespołem krótkiego jelita (PPP/PPP+P) (NFZ 42/2016).

Świadczenie	Wycena punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Częstość	Koszt całkowity
5.08.07.0000004 Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2 pkt	52 zł	104,00 zł	2 wizyty w ciągu 6 miesięcy	208,00 zł / 6 miesięcy

Roczną kwotę ryczałtu za diagnostykę w programie oszacowano na podstawie zakresu badań diagnostycznych wykonywanych w ramach monitorowania leczenia w programie oraz wycen jednostkowych poszczególnych badań. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu wraz z ich wyceną wg oficjalnych katalogów NFZ, na podstawie której możliwe było oszacowanie kosztu tego świadczenia.

Tabela 27. Oszacowanie wyceny ryczałtu diagnostycznego leczenia chorych z zespołem krótkiego jelita teduglutylidem w ramach programu lekowego.

Leczenie TED chorych z zespołem krótkiego jelita.	Przyjęte świadczenie	Wycena świadczenia	Częstość na rok	Koszt na rok
2. Monitorowanie leczenia				
1)	monitorowanie przebiegu leczenia odbywa się poprzez planowe wizyty co 2 miesiące do zakończenia programu,	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (NFZ 62/2016)	63,10 zł (= 7 pkt × 9,01 zł*)	6 378,58 zł

Leczenie TED chorych z zespołem krótkiego jelita.	Przyjęte świadczenie	Wycena świadczenia	Częstość na rok	Koszt na rok
w tym:				
a) β HCG (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę); wymagane jest stosowanie antykoncepcji;				
b) ocena stanu klinicznego oraz badań laboratoryjnych, wykonanych w ramach programu domowego żywienia pozajelitowego, w ośrodku realizującym program;				
2) wizyty dodatkowe, w przypadku redukcji żywienia pozajelitowego – wizyta kontrolna po 2 tygodniach**;	-	-	-	-
a) stężenie Na w moczu;	-	-	-	-
b) 48-godzinna zbiorka moczu;	-	-	-	-
3) po odstawieniu teduglutylidu – wizyta kontrolna po 2 miesiącach;	Patrz pkt: 3. Zakończenie programu-			
4) kolonoskopia i USG jamy brzusznej w trakcie trwania programu, 1 raz w roku.	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (NFZ 62/2016) kolonoskopia diagnostyczna (NFZ 62/2016)	1 623,10 zł (7 pkt × 9,01 zł* + 30 pkt × 52 zł)	1	1 623,10 zł
3. Zakończenie programu				
1) Wizyta kontrolna 2 miesiące po odstawieniu teduglutylidu, w przypadku utrzymania autonomii pokarmowej;	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (NFZ 62/2016)	63,10 zł (= 7 pkt × 9,01 zł*)	1	63,10 zł
2) Jeżeli po odstawieniu teduglutylidu pacjent traci autonomię pokarmową, następuje powrót do leczenia teduglutylidem jako kontynuacja programu terapeutycznego, maksymalnie do 2,5 roku terapii;	-	-	-	-
Łączny koszt				2 064,77 zł

* wartość punktu stanowi średnia wartość punktu w zakresie gastroenterologii w 2016 roku ustalona na podstawie Informatora o umowach NFZ;

** przyjęto, że koszt dodatkowych wizyt w przypadku redukcji żywienia pozajelitowego zawiera się w koszcie świadczenia odpowiadającego stosowaniu ŻP.

Oszacowano, że średni roczny koszt ryczałtu diagnostycznego w programie leczenia chorych z ZKJ wyniesie 2 064,77 zł, co będzie odpowiadało wycenie punktowej równej 39,71 pkt.

Tabela 28. Koszty ryczałtu diagnostycznego w programie leczenia chorych na zespół krótkiego jelita teduglutylidem (PPP/PPP+P).

Proponowane świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Roczny koszt	Kosz na 6 miesięcy
Diagnostyka w programie leczenia zespołu krótkiego jelita	39,71	52 zł	2 064,77 zł	1 032,39 zł

Terapię TED u chorych z ZKJ należy stosować równocześnie z żywieniem pozajelitowym w warunkach domowych, którego koszt został przedstawiony w kolejnym rozdziale.

1.3.10.2. Koszt żywienia pozajelitowego

Świadczenie żywienia pozajelitowego dorosłych w warunkach domowych rozliczane jest zgodnie z wyceną osobodnia ŻP zawartą w Zarządzeniu Nr 51/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie (NFZ 51/2014).

Tabela 29. Koszt żywienia pozajelitowego dorosłych w warunkach domowych (PPP/PPP+P) (NFZ 51/2014).

Świadczenie	Waga jednostki rozliczeniowej	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.10.00.0000008 żywienie pozajelitowe dorosłych w warunkach domowych	20 pkt*	11,11 zł**	222,19 zł

* za osobodzień

** wartość punktu stanowi średnia wartość punktu w zakresie „Żywienie pozajelitowe w warunkach domowych” w 2016 roku ustalona na podstawie Informatora o umowach NFZ.

W analizie przyjęto wyjściową średnią liczbę dni/tydzień z ŻP równą 5,77 dnia, a średnią redukcję liczby dni u chorych, u których w okresie pierwszych 6 miesięcy uzyskano redukcję objętości ŻP o \geq 20% wynosi 1,5 dnia/tydzień. Przyjęto również, że w momencie odstawienia TED z powodu braku / utraty odpowiedzi lub nie uzyskania autonomii w maksymalnym okresie leczenia, zużycie ŻP powraca do wartości wyjściowej.

Podsumowując w poniższej tabeli przedstawiono średnie zużycie ŻP wyrażone w dniach/tydzień.

Tabela 30. Średnie zużycie ŻP wyrażone w dniach/tydzień.

Populacja	Zużycie ŻP		
	dni/tydzień	dni/6 miesięcy	
TED + ŻP	Wyjściowo i po odstawieniu TED (bez autonomii pokarmowej)	5,77 dni	150,54 dni
	z odpowiedzią na leczenie (po okresie 6 miesięcy)	4,27 dni	111,40 dni
ŻP	bez odpowiedzi na leczenie	5,77 dni	150,54 dni
	z odpowiedzią na leczenie (po okresie 6 miesięcy)	4,27 dni	111,40 dni

Znając koszt pojedynczego osobodnia żywienia pozajelitowego dorosłych w warunkach domowych oraz średnią liczbę dni ŻP oszacowano cykliczny koszt stosowania ŻP w ramieniu interwencji oraz komparatora.

Tabela 31. Koszt żywienia pozajelitowego w warunkach domowych (PPP/PPP+P).

Populacja		Zużycie ŻP w dniach/6 miesięcy	Koszt świadczenia	Koszt na 6 miesięcy
TED + ŻP	Wyjściowo / po odstawieniu TED (bez autonomii pokarmowej)	150,54 dni	222,19 zł	33 447,41 zł
	po okresie 6 miesięcy	111,40 dni	222,19 zł	24 752,24 zł
ŻP	bez odpowiedzi na leczenie	150,54 dni	222,19 zł	33 447,41 zł
	z odpowiedzią na leczenie	111,40 dni	222,19 zł	24 752,24 zł

Koszt żywienia pozajelitowego w pierwszych 6 miesiącach leczenia (tj. do momentu pierwszej oceny odpowiedzi na leczenie) oraz w przypadku braku lub utraty odpowiedzi, wynosi 33 447,41 zł / 6 miesięcy w obu ramionach leczenia. Koszt ŻP u chorych, u których uzyskano redukcję objętości ŻP o ≥ 20 , oszacowano na 24 752,24 zł/6 miesięcy w analizie podstawowej.

1.3.10.3. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Częstości zdarzeń niepożądanych zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora zostały przyjęte z badania STEPS (nieopublikowane dane, przedstawione w modelu globalnym firmy Shire). Wartości miesięcznych prawdopodobieństw (patrz także: Rozdział 1.3.9.2) przeliczono odpowiednio do 6-miesięcznego cyklu modelu.

Tabela 32. Częstość zdarzeń niepożądanych (łagodne, umiarkowane, ciężkie).

Działanie niepożądane	Zdarzenia niepożądane ogółem – częstość na 6 miesięcy		
	Teduglutyd + ŻP (0-6 miesięcy)	Teduglutyd + ŻP (od 7 miesiąca)	ŻP
Wzdęcia	0,047	0,061	0,326
Ból brzucha	0,326	0,088	0,326
Artralgia	0,070	0,020	0,070
Bakteriemia	0,070	0,007	0,000
Zakażenie odcewnikowe	0,023	0,027	0,140
Zakażenie związane z wkłuciem centralnym	0,093	0,047	0,070
Zaparcie	0,070	0,007	0,023
Zmniejszenie apetytu	0,023	0,000	0,070
Odwonienie	0,070	0,041	0,047
Biegunka	0,163	0,074	0,093
Zawroty głowy	0,070	0,014	0,023

Działanie niepożądane	Zdarzenia niepożądane ogółem – częstość na 6 miesięcy		
	Teduglutyd + ŻP (0-6 miesięcy)	Teduglutyd + ŻP (od 7 miesięcy)	ŻP
Duszność	0,000	0,007	0,070
Zmęczenie	0,070	0,007	0,116
Wiatry	0,070	0,047	0,116
Powikłania procedury stomii	0,070	0,068	0,256
Ból głowy	0,256	0,034	0,047
Krwiak w miejscu wkłucia	0,070	0,007	0,047
Ból w miejscu wkłucia	0,000	0,000	0,093
Skurcze mięśni	0,093	0,041	0,047
Nudności	0,279	0,054	0,442
Obrzęk obwodowy	0,070	0,068	0,186
Zespół rozrostu bakteryjnego	0,000	0,000	0,093
Ból	0,070	0,007	0,000
Reakcje miejscowe związane ze stosowanymi procedurami	0,023	0,034	0,070
Gorączka	0,116	0,047	0,116
Kolka nerkowa	0,000	0,068	0,233
Zwężenie jelita cienkiego	0,000	0,000	0,070
Zakażenie górnych dróg oddechowych	0,093	0,000	0,047
Zakażenie układu moczowego	0,116	0,088	0,140
Wymioty	0,233	0,027	0,116
Spadek masy ciała	0,163	0,101	0,023
Wzrost masy ciała	0,070	0,007	0,070

W celu oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych do każdego rodzaju raportowanego w ramach badania STEPS zdarzenia niepożądanego dopasowano rodzaj świadczenia w ramach którego możliwe jest jego leczenie.

Tabela 33. Wycena leczenia zdarzeń niepożądanych (łagodne, umiarkowane, ciężkie) (NFZ 55/2016, NFZ 62/2016).

Działanie niepożądane	Nazwa świadczenia / grupa JPG	Wycena punktowa	Koszt
-----------------------	-------------------------------	-----------------	-------

Działanie niepożądane	Nazwa świadczenia / grupa JPG	Wycena punktowa	Koszt
Wzdęcia	F16F Choroby żołądka i dwunastnicy < 65 rż.	37,00 pkt.	1 924,00 zł
Ból brzucha	F16F Choroby żołądka i dwunastnicy < 65 rż.	37,00 pkt.	1 924,00 zł
Artralgia	H89C Choroby niezapalne kości i stawów < 4 dni	12,00 pkt.	624,00 zł
Bakteriemia	S56 Posocznica o ciężkim przebiegu	140,00 pkt.	7 280,00 zł
Zakażenie odcewnikowe	L29 Choroby pęcherza moczowego i moczowodu	20,00 pkt.	1 040,00 zł
Zakażenie związane z wkłuciem centralnym	L29 Choroby pęcherza moczowego i moczowodu	20,00 pkt.	1 040,00 zł
Zaparcie	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,50 pkt.*	31,55 zł
Zmniejszenie apetytu	Założono brak kosztu	0,00 pkt.	0,00 zł
Odwonienie	Założono brak kosztu	0,00 pkt.	0,00 zł
Biegunka	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,50 pkt.*	31,55 zł
Zawroty głowy	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,50 pkt.*	31,55 zł
Duszność	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,50 pkt.*	31,55 zł
Zmęczenie	Założono brak kosztu	0,00 pkt.	0,00 zł
Wiatry	Założono brak kosztu	0,00 pkt.	0,00 zł
Powikłania procedury stomii	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,50 pkt.*	31,55 zł
Ból głowy	Założono brak kosztu	0,00 pkt.	0,00 zł
Krwik w miejscu wkłucia	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,50 pkt.*	31,55 zł
Ból w miejscu wkłucia	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,50 pkt.*	31,55 zł
Skurcze mięśni	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,50 pkt.*	31,55 zł
Nudności	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,50 pkt.*	31,55 zł
Obrzęk obwodowy	Q66 Choroby naczyń	48,00 pkt.	2 496,00 zł
Zespół rozrostu bakteryjnego	S60 Choroby zakaźne nie wirusowe	40,00 pkt.	2 080,00 zł
Ból	F46 Choroby jamy brzusznej	31,00 pkt.	1 612,00 zł
Reakcje miejscowe związane ze stosowanymi procedurami	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,50 pkt.*	31,55 zł
Gorączka	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,50 pkt.*	31,55 zł
Kolka nerkowa	L85 Kamica moczowa	17,00 pkt.	884,00 zł
Zwężenie jelita cienkiego	F26F Choroby jelita cienkiego (bez chorób zapalnych) < 66 rż	57,00 pkt.	2 964,00 zł

Działanie niepożądane	Nazwa świadczenia / grupa JPG	Wycena punktowa	Koszt
Zakażenie górnych dróg oddechowych	C57 Inne choroby gardła, uszu i nosa	22,00 pkt.	1 144,00 zł
Zakażenie układu moczowego	L07 Zakażenia nerek lub dróg moczowych	24,00 pkt.	1 248,00 zł
Wymioty	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,50 pkt.*	31,55 zł
Spadek masy ciała	Założono brak kosztu	0,00 pkt.	0,00 zł
Wzrost masy ciała	Założono brak kosztu	0,00 pkt.	0,00 zł

* wartość punktu równa 9,01 zł stanowi średnia wartość punktu w zakresie gastroenterologii w 2016 roku ustalona na podstawie Informatora o umowach NFZ.

Iloczyn półrocznych częstości zdarzeń niepożądanych zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora oraz wyceny poszczególnych świadczeń stanowi łączne koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przypadające na cykl modelu.

Tabela 34. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (łagodne, umiarkowane, ciężkie).

Działanie niepożądane	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na 6 miesięcy		
	Teduglutyd + ŻP (0-6 miesiąca)	Teduglutyd + ŻP (od 7 miesiąca)	ŻP
Wzdęcia	89,49 zł	117,00 zł	626,42 zł
Ból brzucha	626,42 zł	169,00 zł	626,42 zł
Artralgia	43,53 zł	12,65 zł	43,53 zł
Bakteriemia	507,91 zł	49,19 zł	0,00 zł
Zakażenie odcewnikowe	24,19 zł	28,11 zł	145,12 zł
Zakażenie związane z wkłuciem centralnym	96,74 zł	49,19 zł	72,56 zł
Zaparcie	2,20 zł	0,21 zł	0,73 zł
Zmniejszenie apetytu	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Odwonienie	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Biegunka	5,14 zł	2,34 zł	2,93 zł
Zawroty głowy	2,20 zł	0,43 zł	0,73 zł
Duszność	0,00 zł	0,21 zł	2,20 zł
Zmęczenie	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Wiatry	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Powikłania procedury stomii	2,20 zł	2,13 zł	8,07 zł
Ból głowy	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł

Działanie niepożądane	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na 6 miesięcy		
	Teduglutyd + ŻP (0-6 miesiąca)	Teduglutyd + ŻP (od 7 miesiąca)	ŻP
Krwiak w miejscu wkłucia	2,20 zł	0,21 zł	1,47 zł
Ból w miejscu wkłucia	0,00 zł	0,00 zł	2,93 zł
Skurcze mięśni	2,93 zł	1,28 zł	1,47 zł
Nudności	8,80 zł	1,71 zł	13,94 zł
Obrzęk obwodowy	174,14 zł	168,65 zł	464,37 zł
Zespół rozrostu bakteryjnego	0,00 zł	0,00 zł	193,49 zł
Ból	112,47 zł	10,89 zł	0,00 zł
Reakcje miejscowe związane ze stosowanymi procedurami	0,73 zł	1,07 zł	2,20 zł
Gorączka	3,67 zł	1,49 zł	3,67 zł
Kolka nerkowa	0,00 zł	59,73 zł	205,58 zł
Zwężenie jelita cienkiego	0,00 zł	0,00 zł	206,79 zł
Zakażenie górnych dróg oddechowych	106,42 zł	0,00 zł	53,21 zł
Zakażenie układu moczowego	145,12 zł	109,62 zł	174,14 zł
Wymioty	7,34 zł	0,85 zł	3,67 zł
Spadek masy ciała	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Wzrost masy ciała	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
łącznie	1 963,84 zł	785,96 zł	2 855,65 zł

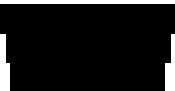
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia teduglutylidem wynosi 1 963,84 zł w pierwszych 6 miesiącach oraz 785,96 zł/cykl w dalszym okresie leczenia, natomiast koszt leczenia AEs podczas stosowania wyłącznie ŻP oszacowano na 2 855,65 zł w 6-miesięcznym cyklu.

1.3.11. Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej kosztów-użyteczności.

Tabela 35. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
Charakterystyka początkowa pacjentów		
Wiek początkowy	50 lat	STEPS (Jeppesen 2012)

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
Masa ciała	62,4 kg	STEPS-2 (Schwartz 2016)
Odsetek kobiet	53,5%	STEPS (Jeppesen 2012)
Liczba dni ŻP / tydzień	5,77	STEPS (Jeppesen 2012)
Liczba lat na ŻP	6,3	STEPS (Jeppesen 2012)
Parametry kliniczne (skuteczność leczenia; prawdopodobieństwa przejścia między stanami)		
Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie (zmniejszenie objętości ŻP o co najmniej 20% względem wartości początkowej)	62,8% (TED) 30,2% (PBO)	STEPS (Jeppesen 2012)
Prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi w trakcie leczenia TED	0,011563 / cykl 6-miesięczny	na podst. STEPS-2 (Schwartz 2016)
Odsetek chorych, uzyskujących autonomię pokarmową po max. 30 miesiącach leczenia	23,3% (TED) 0% (PBO)	STEPS-2 (Schwartz 2016) STEPS (Jeppesen 2012)
Struktura czasu do uzyskania autonomii pokarmowej w trakcie leczenia TED	0-6 miesięcy.: 0% 6-12 miesięcy: 15,4% 12-18 miesięcy: 15,4% 18-24 miesięcy: 53,8% 24-30 miesięcy: 15,4%	STEPS-2 (Schwartz 2013)
Prawdopodobieństwo utraty autonomii pokarmowej po zakończeniu leczenia TED	0	Compher 2015, Kunecki 2016
Liczba dni ŻP / tydzień u chorych bez odpowiedzi na leczenie	5,77	Założono na poziomie wartości wyjściowej (STEPS)
Redukcja liczby dni ŻP / tydzień u chorych z odpowiedzią na leczenie (bez uzyskania autonomii)	1,50	STEPS-2 (Schwartz 2016)
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi po zakończeniu leczenia TED u pacjentów bez autonomii pokarmowej	0	Konserwatywne założenie powrotu do wyjściowego zapotrzebowania (liczby dni/tyg.) na ŻP u chorych, którzy do 30 mies. nie uzyskują autonomii pokarmowej
Prawdopodobieństwo zgonu (pierwsze 6 mies.)	0	STEPS (Jeppesen 2012)
Prawdopodobieństwo zgonu (6-30 mies.)	0,00682 / cykl 6-miesięczny	STEPS-2 (Schwartz 2016)
Parametry modelu przeżycia całkowitego (po 30 mies.)	Chorzy z autonomią pokarmową (PN0)	model log-normalny z parametrami: $\mu = 8,690573^*$, $\sigma = 1,214349$
	Chorzy bez autonomii pokarmowej (PN1-7)	model log-normalny z parametrami: $\mu = 7,866212^*$, $\sigma = 1,446023$
		Amiot 2013 (dopasowanie parametryczne do danych OS z publikowanych krzywych Kaplana-Meiera)
Umieralność ogólna	Zmienna tabelaryczna (zob. Tabela 14)	GUS 2015
Użyteczności stanów zdrowia		
Użyteczność w stanie autonomii pokarmowej		Shire data on file (użyteczność nieskorygowana) Golicki 2015 (użyteczność w populacji ogólnej Polski)

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
Utrata użyteczności za każdy dodatkowy dzień ŻP w tygodniu	██████████	na podst. <i>Shire data on file</i>
Utrata użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	W okresie leczenia TED: -0,043 (0-6 mies.) -0,018 (6-30 mies.) W okresie stosowania wyłącznie ŻP: -0,053	Częstość AEs na podst. <i>STEPS</i> (0-6 mies.) i <i>STEPS-2</i> (>6 mies.); Utrata użyteczności dla poszczególnych AEs na podst. przeglądu literatury (<i>Tabela 20</i>)
Koszty i zużyte zasoby		
Koszt teduglutylidu / 6 mies. leczenia	Wariant z RSS	██████████
	Wariant bez RSS	340 803,04 zł
		Proponowana cena zbytu netto oraz instrument RSS – informacja od Wnioskodawcy Dawkowanie – zgodnie z projektem programu lekowego (<i>APD Revestive 2016</i>) Średnia masa ciała – <i>STEPS-2</i> (<i>Schwartz 2016</i>)
Koszt leczenia działań niepożądanych / cykl 6-miesięczny	W okresie leczenia TED: 1 963,84 zł (0-6 mies.) 785,96 zł (6-30 mies.) W okresie stosowania wyłącznie ŻP: 2 855,65 zł	Częstość AEs na podst. <i>STEPS</i> (0-6 mies.) i <i>STEPS-2</i> (>6 mies.); Koszty jednostkowe na podst. Katalogu JGP (<i>Tabela 34</i>)
Koszt osobodnia ŻP	222,19 zł	<i>NFZ 51/2014</i> (wycena osobodnia); Informator o umowach NFZ (wycena punktu rozliczeniowego)
Koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia oraz podania leku** / cykl 6-miesięczny	858,00 zł (0-6 mies.) 533,00 zł (6-30 mies.)	Zakres monitorowania na podst. projektu programu lekowego (<i>APD Revestive 2016</i>); wycena świadczeń na podst. katalogów NFZ
Kwota ryczałtu za diagnostykę / cykl 6-miesięczny	1 032,39 zł	Zakres badań na podst. projektu programu lekowego (<i>APD Revestive 2016</i>); wycena badań na podst. katalogów NFZ
Parametry ogólne modelu		
Roczna stopa dyskontowania	Koszty	5,0%
	Wyniki	3,5%
		<i>AOTMIT 2010</i>
Długość cyklu modelu	6 miesięcy	Zgodnie z częstotliwością oceny skuteczności leczenia w programie lekowym (<i>APD Revestive 2016</i>)
Horyzont czasowy	Dożywotni (50 lat)	<i>AOTMIT 2010</i>

* wartości parametru w skali 1 dnia;

** koszt podania leku wynosi zero, gdyż chorzy sami podają sobie lek w warunkach domowych.

Szczegóły dotyczące źródeł danych i metodyki oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w Rozdziale 1.3.

1.3.12. Walidacja modelu

1.3.12.1. Walidacja wewnętrzna

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;
- testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartości wejściowych;
- analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w programie TreeAge Pro).

Szczegółowe wyniki analizy scenariuszy w ramach walidacji wewnętrznej przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.3).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła deterministyczna analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariantcie AW wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego;
- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego;
- zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY);
- założenie pośredniego horyzontu czasowego prowadziło do zmniejszenia całkowitych kosztów i efektów;
- założenie wyższej (niższej) od podstawowej stopy dyskontowania kosztu (efektu) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) całkowitego kosztu (efektu zdrowotnego);
- w wariantach AW dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się;
- modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 1.6.

1.3.12.2. Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania teduglutylidu we wskazaniu do leczenia chorych z zespołem krótkiego jelita. Wyniki przeglądu przedstawiono w Rozdziale 1.4, a próbę odniesienia do wyników niniejszej analizy – w Rozdziale 1.7.

1.3.12.3. Walidacja zewnętrzna

Walidację zewnętrzną modelu zaplanowano w celu oceny zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, w szczególności w kontekście oceny przeżycia chorych z zespołem krótkiego jelita. Jednakże nie odnaleziono opracowań dla populacji o charakterystyce zbliżonej do chorych rozpatrywanych w niniejszej analizie. Jedyną możliwością walidacji zewnętrznej modelu obejmuje porównanie z wynikami badań klinicznych (*STEPS*, *STEPS-2*).

Tabela 36. Zestawienie wyników dla grupy ŻP w modelu ekonomicznym TED vs wyniki w *STEPS/STEPS-2*.

Parametr	Ramię leczenia w badaniu / modelu	Projekcja modelu ekonomicznego	<i>STEPS</i> / <i>STEPS-2</i>
% pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie po 6 miesiącach	TED / TED + ŻP	62,8%	62,8%
	PBO / ŻP	30,2%	30,2%
% pacjentów uzyskujących autonomię pokarmową	TED/TED / TED + ŻP	23,3%	23,3% (10 pacjentów z autonomią w <i>STEPS-2</i> spośród 43 włączonych do TED w fazie randomizowanej)

1.4. Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

1.4.1. Metodyka

1.4.1.1. Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

1.4.1.2. Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie oraz analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

1.4.1.3. Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 24 czerwca 2016 roku zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w bazie informacji medycznych *Embase, Pubmed, Cochrane Library NHS Economic Evaluation Database* oraz *Cochrane Library Health Technology Assessment Database*.

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 37. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla teduglutylu – Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	'economic review' OR 'economic analysis' OR 'cost analysis' OR 'cost analysis' OR 'cost effectiveness' OR 'cost effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost minimization' OR 'cost minimization' OR 'cost utility' OR 'cost utility' OR 'cma' OR 'cea' OR 'cea' OR 'cua' OR 'economic' OR 'cost' OR 'costs' OR 'economic evaluation'	1 031 068
#2	'teduglutide'/exp OR teduglutide OR revestive	269
#3	#1 AND #2 AND [embase]/lim	21
Data przeszukania: 24 czerwiec 2016 rok		

Tabela 38. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla teduglutylu – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "economic analysis" OR "cost analysis" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost utility" OR "cea" OR "cma" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	639 543
#2	revestive OR teduglutide	92
#3	#1 AND #2	5
Data przeszukania: 24 czerwiec 2016 rok		

Tabela 39. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla teduglutylu – Cochrane Library

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	Revestive in Technology Assessments and Economic Evaluations	0
#2	Teduglutide in Technology Assessments and Economic Evaluations	3
Data przeszukania: 24 czerwiec 2016 rok		

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 29 publikacji, które zostały podane analizie.

1.4.1.4. Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: pacjenci z zespołem krótkiego jelita;
- Interwencja: teduglutyd;
- Komparator: dowolny;
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych.

Kryteria wyłączenia badań:

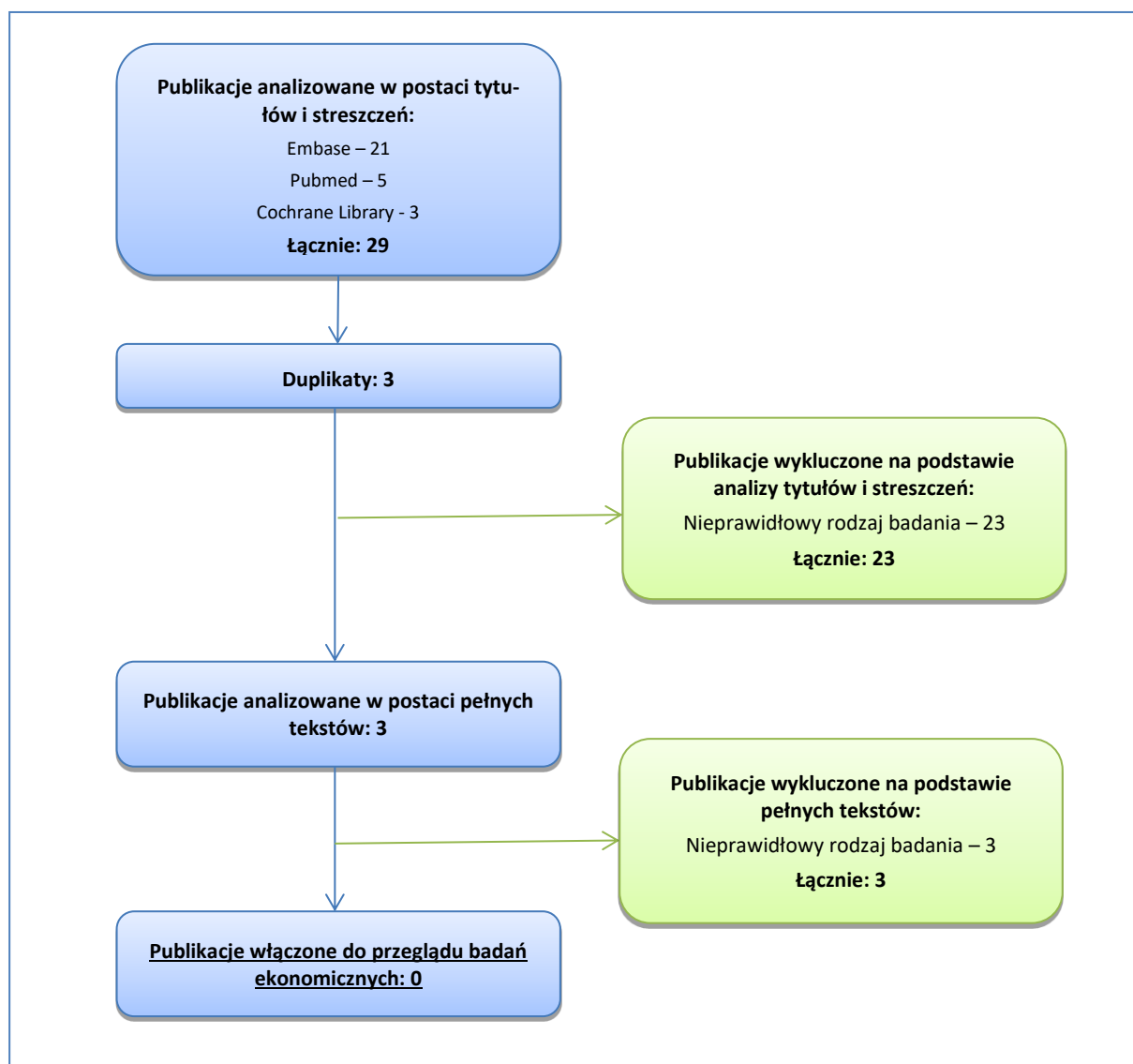
- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączenia badań;
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączenia badań;
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

1.4.2. Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 29 publikacji. Doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i abstraktów, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych.



Żadna z publikacji zidentyfikowanych w wyniku przeprowadzonego w dniu 24 czerwca 2016 roku wyszukiwania nie spełniła kryteriów włączenia do przeglądu badań ekonomicznych.

1.4.3. Wyszukiwanie uzupełniające

Uzupełniając systematyczny przegląd badań ekonomicznych w bazach medycznych, wykonano także szybki przegląd zasobów Internetu (*google.com*) i internetowych serwisów agencji HTA.

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Revestive® w leczeniu pacjentów z zespołem krótkiego jelita uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Revestive® 2016*):

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*,
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*,
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*,
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*.

Nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej dotyczącej terapii teduglutydem na stronach wymienianych agencji oraz w wyniku szybkiego przeglądu zasobów Internetu.

1.5. Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy podstawowej przedstawiono dla porównania TED + ŻP vs ŻP:

- zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia chorych z ZKJ (TED + ŻP; ŻP);
- oszacowanie wartości współczynnika ICUR, tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikającego z zastosowania technologii wnioskowanej (TED + ŻP) zamiast komparatora (ŻP);
- oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego Revestive®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w wyniku zastąpienia komparatora technologią wnioskowaną jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (125 955 zł/QALY).

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego; PPP) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P), przy czym – ze względu na fakt, że wszystkie zidentyfikowane w analizie koszty ponoszone są przez płatnika publicznego – przedstawione wyniki analizy są wspólne dla obu rozważanych perspektyw.

Ponieważ wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, analizę przeprowadzono oddzielnie w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględniania RSS.

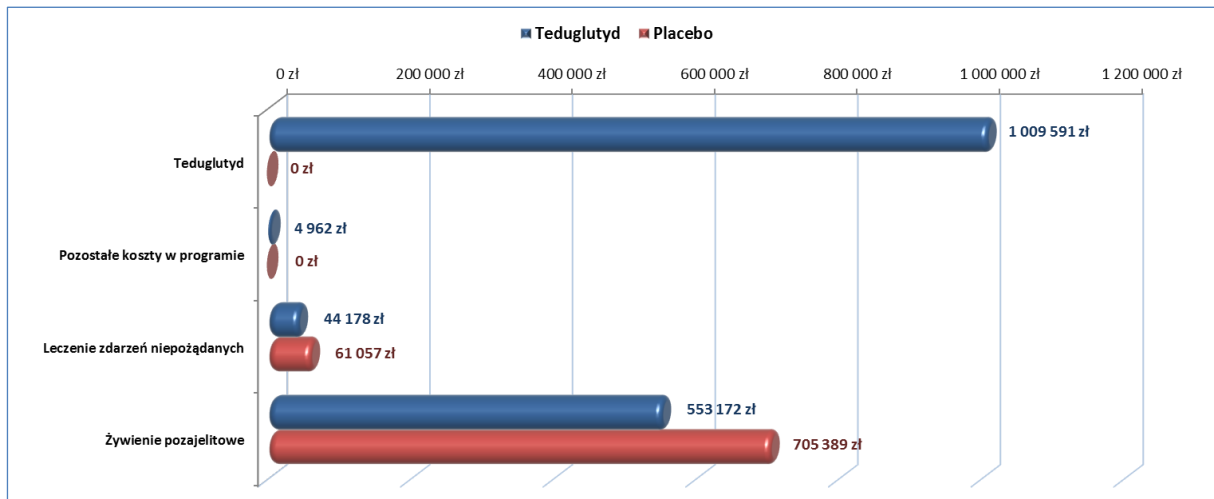
Należy podkreślić, że wariant bez uwzględniania instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS), rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 02/04/2012), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji i nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozrwalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną teduglutylidu.

1.5.1. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

1.5.1.1. Zestawienie kosztów (PPP/PPP+P)

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia (w podziale na wyróżnione składowe koszty całkowitego), przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim. Oszacowania przedstawiono w wartościach dyskontowanych na poziomie 5% rocznie. Koszty w ramieniu teduglutylidu przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Wykres 9. Zestawienie kosztów (bez RSS) porównywanych strategii leczenia chorych z ZKJ.



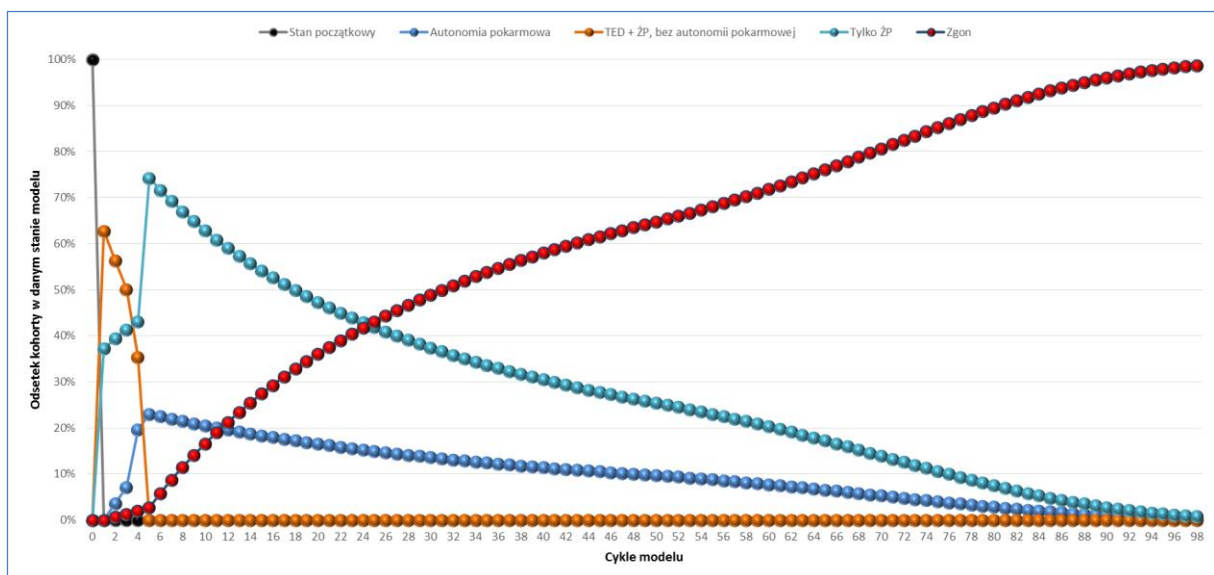
Całkowity dyskontowany koszt leczenia chorych z zespołem krótkiego jelita, z obu przyjętych perspektyw, przypadający na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim, wynosi 1,0 mln zł (z uwzględnieniem RSS) i 1,6 mln zł (bez uwzględnienia RSS) w ramieniu teduglutylidu oraz 0,8 mln zł w grupie chorych otrzymujących tylko ŻP.

Istotną składową kosztu w ramieniu TED + ŻP stanowił koszt refundacji produktu Revestive®, którego udział w całkowitym koszcie leczenia wynosi [] (z uwzględnieniem RSS) i 62,6% (bez uwzględnienia RSS).

1.5.1.2. Zestawienie wyników zdrowotnych

Poniżej przedstawiono rozkład kohorty w poszczególnych stanach modelu w ramieniu TED + ŻP.

Wykres 10. Rozkład kohorty w poszczególnych stanach modelu w ramieniu TED + ŻP.



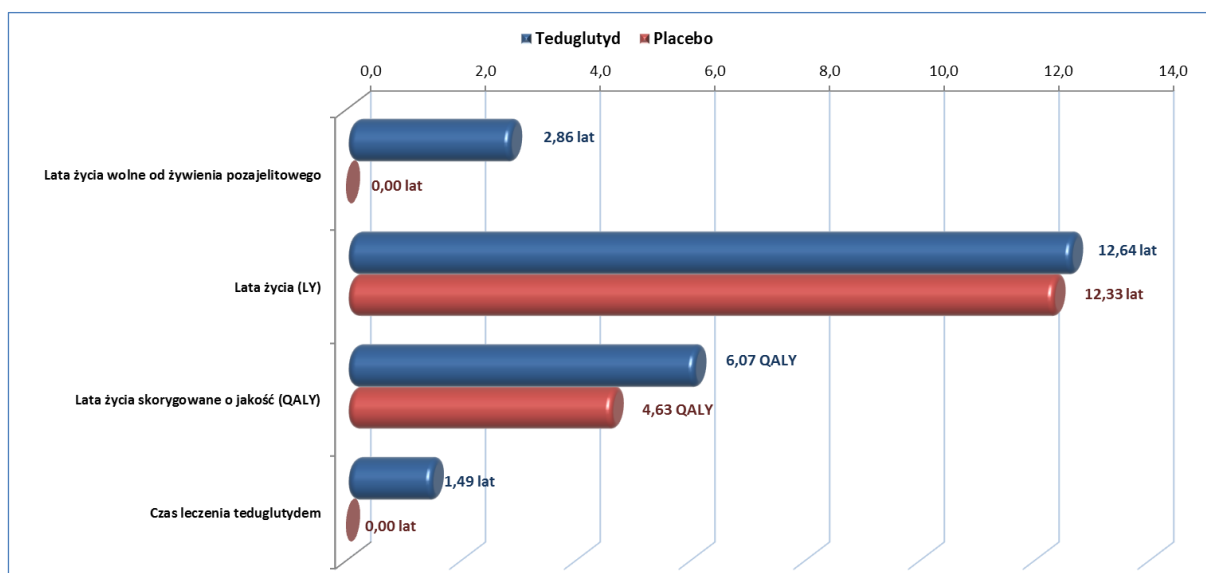
W poniższej tabeli zamieszczono zestawienie dyskontowanych (na poziomie 3,5% rocznie) wyników zdrowotnych dla porównywanych w modelu strategii leczenia chorych z ZKJ.

Tabela 42. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia chorych z ZKJ.

Średnie wyniki zdrowotne	TED + ŻP	ŻP	Różnica
Czas trwania leczenia TED	1,493	0,000	1,493
Czas przeżycia wolnego od żywienia pozajelitowego [lata]	2,859	0,000	2,859
Czas przeżycia całkowitego (zdyskontowane) [lata]	12,640	12,333	0,307
Lata życia skorygowane o jakość (zdyskontowane) [QALY]	6,072	4,629	1,442

Uzyskane wyniki przedstawiono także w formie graficznej na poniższym wykresie.

Wykres 11. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia chorych z ZKJ.



Dodanie produktu Revestive® do ŻP prowadzi do wydłużenia przeżycia całkowitego (dyskontowany efekt inkrementalny: 0,307 LYG) oraz całkowitego czasu przeżycia skorygowanego o jakość (dyskontowany efekt inkrementalny: 1,442 QALY). Średni czas leczenia teduglutylidem wynosi ok. 1,5 roku, natomiast zyskany czas przeżycia wolnego od żywienia pozajelitowego jest równy prawie 3 lata.

1.5.2. Wyniki analizy kosztów-użyteczności

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dodania produktu Revestive® do schematu ŻP przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

1.5.2.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty i efekty zdrowotne uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego TED + ŻP lub ŻP w leczeniu chorych z ZKJ, inkrementalne koszty i efekty wynikające z dodania produktu Revestive® do schematu ŻP oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR), z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Wyniki odpowiadają obu przyjętym perspektywom (PPP = PPP+P).

Tabela 43. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: TED + ŻP vs ŻP (analiza podstawowa; z RSS)*.

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
TED + ŻP	██████████	6,072	██████████	1,442	██████████
ŻP	766 446	4,629			

* wartości zaokrąglone, eksportowane z programu TreeAge Pro 2016.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania teduglutylu w skojarzeniu z ŻP zamiast wyłącznie ŻP wynosi ██████████ PPP/PPP+P).

Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego zobrazowano na poniższym wykresie.



Dodatkowy efekt zdrowotny terapii teduglutydem wynosi 1,442 QALY, a całkowite koszty są wyższe o ok. ████████ w ramieniu otrzymującym produkt Revestive®.

1.5.2.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty i efekty zdrowotne uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego TED + ŻP lub ŻP w leczeniu chorych z ZKJ, inkrementalne koszty i efekty wynikające z dodania produktu Revestive® do schematu ŻP oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Wyniki odpowiadają obu przyjętym perspektywom (PPP = PPP+P).

Tabela 44. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: TED + ŻP vs ŻP (analiza podstawowa, bez RSS)*.

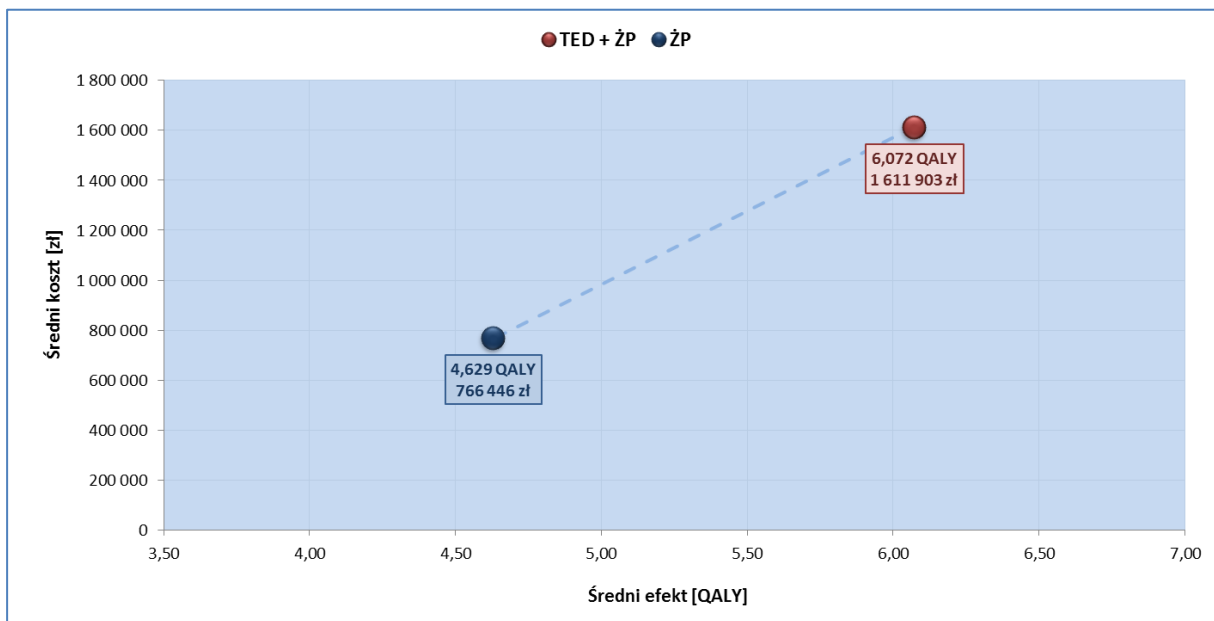
Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
TED + ŻP	1 611 903	6,072	845 457	1,442	586 192
ŻP	766 446	4,629			

* wartości zaokrąglone, eksportowane z programu TreeAge Pro 2016.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania teduglutylidu w skojarzeniu z ŻP zamiast wyłącznie ŻP wynosi **586 192 zł** (PPP/PPP+P).

Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 13. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: TED + ŻP vs ŻP (analiza podstawowa; bez RSS).



Dodatkowy efekt zdrowotny terapii teduglutydem wynosi 1,442 QALY, a całkowite koszty są wyższe o ok. 845 tys. zł w ramieniu otrzymującym produkt Revestive®.

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 02/04/2012), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną teduglutylu.

1.5.2.3. Analiza progowa dla ceny produktu Revestive® (CUA)

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), obliczając ceny zbytu netto produktu leczniczego Revestive® (mg), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora (ŻP) jest równy wysokości proggu kosztowej efektywności technologii medycznych w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (125 955 zł/QALY).

W analizie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), przedstawiona cena progowa ozna-

cza [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy progowej ceny produktu Revestive® (5 mg × 28 fiolek teduglutylu) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45. Oszacowanie progowej ceny produktu Revestive® w CUA (PPP/PPP+P).

Wariant (PPP/PPP+P)	Wnioskowana cena zbytu netto Revestive® 5 mg × 28 fiolek [zł]	Progowa cena zbytu netto Revestive® 5 mg × 28 fiolek [zł]
Wariant z RSS	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant bez RSS	73 842,03	25 291,80

Cena zbytu netto produktu leczniczego Revestive®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY wynikający z dodania teduglutylu do żywienia pozajelitowego jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, wynosi [REDACTED] (z RSS) oraz 25 291,80 zł (bez RSS).

1.6. Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości – deterministyczną (AW) i probabilistyczną (PSA) – wykonano celem identyfikacji niepewnych parametrów modelu oraz oceny wpływu zmiany ich wartości na wynik końcowy analizy podstawowej. Zakres zmienności parametrów określono m.in. na podstawie przeglądu literatury, w oparciu o przedziały ufności wokół średnich lub założenia własne.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy wrażliwości przedstawiono kolejno:

- określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej i ich uzasadnienie;
- oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4 Rozporządzenia, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice powyższych zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.

1.6.1. Zestawienie wariantów deterministycznej analizy wrażliwości

Celem oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na wynik końcowy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Szczegółowe zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników zawiera tabela poniżej.

Tabela 46. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie.

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie TED po 6 mies.	62,8%	Oszacowanie minimalne: 48,3% *	W oparciu o dolną granicę 95% CI dla odsetka podstawowego (STEPS)
		Oszacowanie maksymalne: 77,2% *	W oparciu o górną granicę 95% CI dla odsetka podstawowego (STEPS)
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie TED i PBO po 6 mies.	62,8% (TED); 30,2% (PBO)	45,7% (TED), 6,3% (PBO) *	Na podstawie innego badania RCT włączonego do AEK Revestive 2016 (Jeppesen 2011)
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie PBO po 6 mies.	30,2%	0%	Uwzględniony w analizie podstawowej efekt komparatora wynikał z zastosowania placebo w badaniu RCT; odpowiednikiem ramienia placebo w warunkach rzeczywistej praktyki jest kontynuacja dotychczasowego leczenia (pozostanie na ŻP) bez wprowadzania dodatkowej interwencji, w związku z czym nie należy spodziewać się poprawy stanu zdrowia w grupie komparatora
Prawdopodobieństwo uzyskania autonomii pokarmowej po leczeniu TED przez max. 30 mies.	23,3%	11,9%	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali autonomię pokarmową we wszystkich badaniach III fazy z udziałem TED (16/134; Jeppesen 2014); ze względu na fakt, że czas leczenia większości chorych był krótszy od maksymalnego czasu leczenia w programie (30 mies.), przyjęte oszacowanie należy traktować jako skrajnie konserwatywne)
		31,3%	Odsetek chorych, którzy uzyskali autonomię po zastosowaniu TED w badaniach bez randomizacji (26/83; połączone wyniki badań Compher 2015, Lam 2016, Ukleja 2014, Petruccelli 2015; zob. AEK Revestive 2016)
Rozkład czasu do uzyskania autonomii pokarmowej podczas leczenia TED przez max. 30 mies.	0-6 miesięcy.: 0% 6-12 miesięcy: 15,4% 12-18 miesięcy: 15,4% 18-24 miesięcy: 53,8% 24-30 miesięcy: 15,4%	0-6 miesięcy.: 12,5% 6-12 miesięcy: 12,5% 12-18 miesięcy: 12,5% 18-24 miesięcy: 37,5% 24-30 miesięcy: 25,0%	Alternatywna struktura tempa uzyskania autonomii z uwzględnieniem pacjentów ze wszystkich badań III fazy z udziałem TED, n=16 (Jeppesen 2014)
		24-30 miesięcy: 100%	Podjęcie konserwatywne w celu przetestowania maksymalnego czasu leczenia teduglutylem potrzebnego do uzyskania autonomii

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi w trakcie leczenia TED (po 6 mies.)	0,011563 / cykl 6 miesięczny	Oszacowanie minimalne: 0	W oparciu o dolną granicę 95% CI dla podstawowego odsetka chorych z utratą odpowiedzi (1/22) w okresie 2-letnim (<i>STEPS-2; Schwartz 2016</i>)
		Oszacowanie maksymalne: 0,034911 / cykl 6 miesięczny	W oparciu o górną granicę 95% CI dla podstawowego odsetka chorych z utratą odpowiedzi (1/22) w okresie 2-letnim (<i>STEPS-2; Schwartz 2016</i>)
Prawdopodobieństwo utraty autonomii pokarmowej po zakończeniu leczenia TED	0	48% po 1 roku od uzyskania autonomii	<i>Compher 2011</i> (u 12 z 25 (48%) pacjentów z odpowiedzią na leczenie, po 1 roku od odstawienia TED wystąpiło zwiększenie zapotrzebowania na ŻP; należy jednak zaznaczyć, że dotyczyło to wyłącznie chorych, którzy nie uzyskali autonomii, a utrzymanie autonomii po roku od odstawienia TED zaobserwowano u 3/3 (100%) pacjentów w badaniu; w związku z powyższym testowany wariant należy uznać za skrajnie konserwatywny)
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi po zakończeniu leczenia TED u chorych, którzy nie uzyskali autonomii pokarmowej	0	52%	<i>Compher 2011</i> (u 13 z 25 (52%) pacjentów z odpowiedzią na leczenie, po 1 roku od odstawienia TED nie wystąpiło zwiększenie zapotrzebowania na ŻP)
Krzywe przeżycia całkowitego (OS) u chorych z autonomią (PN0) i bez autonomii pokarmowej (PN1-7)	Modele log-normalne	Model log-logistyczny	Alternatywne krzywe dopasowane do danych OS z badania <i>Amiot 2013</i> ; zalecane jest testowanie w analizie wrażliwości alternatywnych dopasowanych modeli przeżycia (<i>NICE DSU TSD14</i>)
		Model wykładniczy	
		Model Weibulla	
Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia TED z powodu zdarzeń niepożądanych	4,8% (0-6 mies.) 2,8% / cykl (6-30 mies.)	0% (0-6 mies.) 0,2% / cykl (6-30 mies.)	W oparciu o dolną granicę 95% CI dla podstawowych odsetków (2/42 w <i>STEPS-2</i> i 4/37 w okresie 2-letnim w <i>STEPS-2</i>)
		11,2% (0-6 mies.) 5,7% / cykl (6-30 mies.)	W oparciu o górną granicę 95% CI dla podstawowych odsetków (2/42 w <i>STEPS-2</i> i 4/37 w okresie 2-letnim w <i>STEPS-2</i>)
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (wiek / masa ciała / struktura płci)	Na podstawie badania <i>STEPS / STEPS-2</i>	Na podstawie badania rejestrowego	Uznano za zasadne przetestowanie parametrów demograficznych z badania rejestrowego jako reprezentatywnych dla warunków polskich
Masa ciała pacjentów	62,4 kg	Oszacowanie minimalne: 59,8 kg	W oparciu o dolną granicę 95% CI dla oszacowania podstawowego (<i>STEPS-2</i>)

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
		Oszacowanie maksymalne: 65,0 kg	W oparciu o górną granicę 95% CI dla oszacowania podstawowego (STEPS-2)
Wyjściowa liczba dni ŻP / tydzień	5,77	Oszacowanie minimalne: 4,78	Średnia liczba dni ŻP w podgrupie chorych z objętością ŻP ≤ 14 l/tydz. (Jeppesen 2011), przyjęta jako przybliżenie wartości w populacji ściśle zgodnej z programem lekowym
		Oszacowanie maksymalne: 7	Maksymalna liczba dni ŻP
Redukcja liczby dni ŻP w tygodniu po uzyskaniu odpowiedzi	1,50	Oszacowanie minimalne: 1,22	Alternatywne oszacowanie (w oparciu o rozkład dodatkowej liczby dni bez ŻP w ramieniu TED po 6 miesiącach badania STEPS)
		Oszacowanie maksymalne: 2,17	Alternatywne oszacowanie (w oparciu o dane z badania STEPS-2 jak w analizie podstawowej, przy czym średnią redukcję liczby dni u chorych ze zmniejszeniem w zakresie od 3 do 6 dni przyjęto na poziomie średniej (4,5))
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych podczas leczenia TED	W okresie leczenia TED: 1 963,84 zł (0-6 mies.) 785,96 zł (6-30 mies.)	Oszacowanie minimalne: 466,94 zł / cykl 6 mies.	W omawianym wariantcie założono, że łagodne zdarzenia niepożądane podczas leczenia TED nie generują kosztów (tj. w kalkulacjach średnich kosztów uwzględniono wyłącznie częstość umiarkowanych i poważnych/ciężkich AEs)
		Oszacowanie maksymalne: 2 855,65 zł / cykl 6 mies.	Ze względu na brak możliwości formalnego porównania częstości AEs między TED a samym ŻP poza horyzontem pierwszych 6 miesięcy, w konserwatywnym wariantcie koszty AEs podczas stosowania TED przyjęto na poziomie kosztu komparatora
Koszt ryczałtu za diagnostykę w programie	1 032,39 zł / cykl 6-mies.	Oszacowanie minimalne: 825,91 zł / cykl 6-mies. Oszacowanie maksymalne: 1 238,87 zł / cykl 6-mies.	Biorąc pod uwagę niepewność związaną z wyceną badań diagnostycznych określonych w programie lekowym, przyjęto prawdopodobny zakres zmienności w wysokości $\pm 20\%$ oszacowania podstawowego
Użyteczność (nieskorygowana) w stanie autonomii pokarmowej	■	Oszacowanie minimalne: ■	W oparciu o dolną granicę 95% CI dla oszacowania podstawowego (Shire data on file)
		Oszacowanie maksymalne: ■	W oparciu o górną granicę 95% CI dla oszacowania podstawowego (Shire data on file)
Utrata użyteczności za dodatkowy dzień ŻP w tyg.	■	Oszacowanie minimalne: ■	Minimalna różnica użyteczności między kolejnymi stanami z określoną liczbą dni na ŻP (Shire data on file)

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
		Oszacowanie maksymalne: █████	Maks. różnica użyteczności między kolejnymi stanami z określoną liczbą dni na ŻP (<i>Shire data on file</i>)
Korekta o użyteczność w populacji ogólnej Polski	tak	nie	W przypadku użycia wartości skorygowanych zasadne jest przedstawienie wyników również z użyciem oszacowań pierwotnych, zgodnych z wartością źródłową
Uwzględnienie utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	tak	nie	Zasadność testowania wariantu wynika z faktu, że nie jest jasne, czy wpływ zdarzeń niepożądanych na HRQoL był uwzględniony w oszacowaniu użyteczności stanów zdrowia
Roczna stopa dyskontowania	koszty – 5%; wyniki – 3,5%	koszty – 5%; wyniki – 5% koszty – 5%; wyniki – 0% koszty – 0%; wyniki – 0%	Zakres zmienności przyjęty zgodnie z wytycznymi <i>AOTMIT 2010</i>
Horyzont analizy	50 lat	20 lat 35 lat	Uznano, że jest to wystarczający zakres, aby wskazać tendencję zmiany ICUR w zależności od długości horyzontu czasowego

1.6.2. Dodatkowa analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowo dwa warianty, których celem była próba oceny kosztów efektywności teduglutylidu w populacji możliwie najbardziej zgodnej z kryteriami włączenia do programu lekowego w warunkach polskich. W szczególności, do kluczowego badania *STEPS* (i jego fazy przedłużonej *STEPS-2*) włączano pacjentów z ZKJ niezależnie od wyjściowej objętości żywienia pozajelitowego, podczas gdy do programu kwalifikowani będą chorzy z objętością ŻP ≤ 12 l/tydzień (*APD Revestive 2016*). Biorąc pod uwagę istotne znaczenie tego parametru zarówno dla kosztów ŻP jak i skuteczności TED (analiza chorych z autonomią pokarmową w badaniach *STEPS / STEPS-2* wskazuje, że autonomia uzyskiwana jest przede wszystkim u pacjentów z niskim wyjściowym zapotrzebowaniem na ŻP), podjęto próbę wyodrębnienia – z dostępnych badań klinicznych – wyników dla podgrupy zgodnej z kryteriami programu lekowego, tj. z objętością ŻP ≤ 12 l/tydzień. Analiza w tej podgrupie chorych była możliwa w oparciu o dwa jednoramienne badania *Lam 2016* i *Ukleja 2014*, opisane w analizie efektywności klinicznej (*AEK Revestive 2016*). Poniżej przedstawiono założenia przyjęte w tych wariantach, parametry modelu zmodyfikowane względem analizy podstawowej oraz wykorzystane źródła danych.

Tabela 47. Zestawienie parametrów modelu przyjętych w analizie dodatkowej, przybliżającej populację zgodną z kryteriami włączenia do programu lekowego.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie dodatkowej	
		Wariant 1 (w oparciu o badanie <i>Lam 2016</i>)	Wariant 2 (w oparciu o badania <i>Lam 2016</i> i <i>Ukleja 2014</i>)
Charakterystyka początkowa pacjentów			
Wiek początkowy	50 lat	52 lat Źródło: <i>Lam 2016</i> (średni wiek w grupie n=11 chorych z wyjściową objętością ŻP < 12 l/tydz.)	50 lat Źródło: <i>Lam 2016</i> i <i>Ukleja 2014</i> (średni wiek w grupie n=17 chorych z wyjściową objętością ŻP < 12 l/tydz.)
Odsetek kobiet	53,5%	72,7% Źródło: <i>Lam 2016</i> (8 z 11 pacjentów z wyjściową objętością ŻP < 12 l/tydz. stanowiły kobiety)	70,6% Źródło: <i>Lam 2016</i> i <i>Ukleja 2014</i> (12/17 pacjentów z wyjściową objętością ŻP < 12 l/tydz. stanowiły kobiety)
Liczba dni ŻP / tydzień	5,77	4,76 Źródło: charakterystyka polskich pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego	4,76 Źródło: charakterystyka polskich pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego
Parametry kliniczne (skuteczność leczenia; prawdopodobieństwa przejścia między stanami)			
Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie (zmniejszenie objętości ŻP o $\geq 20\%$ względem wartości początkowej)	62,8% (TED) 30,2% (PBO)	100% Źródło: <i>Lam 2016</i> (11/11 pacjentów z redukcją objętości ŻP o >20%)	100% Źródło: <i>Lam 2016</i> i <i>Ukleja 2014</i> (11/11 i 6/6, łącznie 17/17 pacjentów z redukcją objętości ŻP o >20%)

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie dodatkowej	
		Wariant 1 (w oparciu o badania Lam 2016)	Wariant 2 (w oparciu o badania Lam 2016 i Ukleja 2014)
Odsetek chorych, uzyskujących autonomię pokarmową po max. 30 miesiącach leczenia	23,3% (TED) 0% (PBO)	72,7% Źródło: Lam 2016 (8 z 11 pacjentów z wyjściową objętością ŻP < 12 l/tydz. uzyskało autonomię pokarmową)	76,5% Źródło: Lam 2016 i Ukleja 2014 (8/11 i 5/6, łącznie 13/17 pacjentów z wyjściową objętością ŻP < 12 l/tydz. uzyskało autonomię pokarmową)
Struktura czasu do uzyskania autonomii pokarmowej w trakcie leczenia TED	0-6 miesięcy.: 0% 6-12 miesięcy: 15,4% 12-18 miesięcy: 15,4% 18-24 miesięcy: 53,8% 24-30 miesięcy: 15,4%	0-6 miesięcy.: 62,5% 6-12 miesięcy: 12,5% 12-18 miesięcy: 0,0% 18-24 miesięcy: 12,5% 24-30 miesięcy: 12,5% Źródło: Lam 2016 (spośród n=8 pacjentów, autonomia wystąpiła po 0-6, 6-12, 12-18, 18-24 i >24 miesiącach odpowiednio u 5, 1, 0, 1 i 1 leczonych)	0-6 miesięcy.: 53,8% 6-12 miesięcy: 23,1% 12-18 miesięcy: 0,0% 18-24 miesięcy: 15,4% 24-30 miesięcy: 7,7% Źródło: Lam 2016 i Ukleja 2014 (spośród n = 13 pacjentów, autonomia wystąpiła po 0-6, 6-12, 12-18, 18-24 i >24 miesiącach odpowiednio u 7, 3, 0, 2 i 1 leczonych)

Powyższe założenia nie zostały uwzględnione w podstawowej analizie, gdyż, w przeciwieństwie do danych z badania STEPS, oparte są na danych z próby o niskiej liczebności i bez grupy kontrolnej, o krótszym okresie obserwacji i bez pełnego opisu protokołu badawczego. Jednakże można uznać, że wstępne wnioskowanie na ich podstawie odnośnie skuteczności TED w populacji rzeczywiście leczonej w programie lekowym jest uprawnione.

1.6.3. Zestawienie rozkładów parametrów w probabilistycznej analizie wrażliwości

W odróżnieniu od prostej deterministycznej analizy wrażliwości, badającej wpływ zmiany pojedynczej zmiennej na wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (użyteczności), probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. PSA, *Probabilistic Sensitivity Analysis*) umożliwia jednoczesne uwzględnienie niepewności oszacowań wszystkich parametrów modelu w całym zakresie ich wartości. W ramach analizy probabilistycznej wykonuje się następujące kroki:

- przypisanie *a priori* rozkładów prawdopodobieństw dla niepewnych parametrów modelu, przy czym wybrane rozkłady powinny odpowiadać charakterystyce zmiennej (zmiennie ciągłe lub dyskretne, zakres możliwych wartości zmiennej, skośność rozkładu);
- losowe wybranie wartości parametrów modelu w oparciu o założone rozkłady prawdopodobieństwa;
- uruchomienie modelu dla zestawu wylosowanych parametrów;
- symulacja Monte Carlo: wielokrotne (np. 1000 prób) powtórzenie procesu, tj. uruchomienie modelu każdorazowo dla nowo wylosowanego zestawu wartości parametrów;

- obliczenie podstawowych statystyk (np. średnia, mediana, odchylenie standardowe, współczynniki korelacji) dla uzyskanego w symulacji dwuwymiarowego rozkładu par kosztów i efektów (oddzielnie dla każdej ze strategii oraz inkrementalnych);
- ocena niepewności wyników inkrementalnej analizy CEA (lub CUA) przy użyciu jednej lub kilku spośród następujących metod:
 - wykresu rozrzutu wyników (*scatterplot*), obrazującego graficznie rozkład par inkrementalnych kosztów i efektów uzyskanych w symulacji Monte Carlo;
 - kalkulacji przedziału ufności wokół inkrementalnego współczynnika kosztów efektywności (kosztów-użyteczności);
 - wyznaczenia krzywej akceptowalności kosztów-efektywności (ang. *Cost Effectiveness Acceptability Curve*, CEAC), obrazującej prawdopodobieństwo, że oceniana interwencja jest efektywna kosztowo względem komparatora przy zadanej wartości gotowości płatnika do zapłaty za dodatkową jednostkę efektu (*WTP*, z ang. *willingness to pay*).

Wybór rozkładów prawdopodobieństwa powinien uwzględniać łączną wiedzę w odniesieniu do danego parametru (*Briggs 2002*). W analizie probabilistycznej dla teduglutylidu wykorzystano następujące rozkłady prawdopodobieństwa:

- rozkład gamma przyjmowano dla kosztów oraz zmiennych ciągłych opisujących charakterystyki pacjentów (masa ciała, wiek początkowy, liczba lat żywienia pozajelitowego), tj. zmiennych przyjmujących wartości nieujemne bez określonej z góry wartości maksymalnej,
- rozkład beta zakładano dla parametrów, których wartości z definicji zawierają się w zakresie od 0 do 1, tj. użyteczności, odsetków i prawdopodobieństw. Ponadto w przypadku zmiennych ciągłych, dla których określono wartość minimalną i maksymalną (np. średnia wyjściowa liczba dni ŻP/tydzień, która zgodnie z kryteriami badania *STEPS* mogła przyjmować jedynie wartości z przedziału [3; 7]), wykorzystano parametryzację beta-PERT, umożliwiającą zdefiniowanie zmiennej w dowolnym zakresie wartości rzeczywistych [min; max] poprzez odpowiednie przekształcenie z przedziału jednostkowego,
- zmianę liczby dni żywienia u chorych z odpowiedzią opisano rozkładem normalnym,
- parametry krzywych przeżycia całkowitego modelowano za pomocą dwuwymiarowego rozkładu normalnego, co jest uzasadnione zastosowaną metodą analizy przeżycia (regresja) oraz istniejącą korelacją między parametrami,

- strukturę czasu do uzyskania autonomii pokarmowej określono przy pomocy rozkładu Dirichleta, wielowymiarowego uogólnienia rozkładu beta stanowiącego naturalny wybór w przypadku modelowania łącznego rozkładu wektora (listy) prawdopodobieństw uzupełniających się do jedności.

W przypadku braku wiarygodnych danych dotyczących niepewności oszacowań parametrów (koszty ryczałtu diagnostycznego i koszty zdarzeń niepożądanych), w oszacowania parametrów rozkładu przyjmowano błąd standardowy w wysokości 20% wartości średniej (tj. współczynnik zmienności równy 20%).

Zestawienie założonych rozkładów dla poszczególnych parametrów modelu zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 48. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństwa dla parametrów modelu ekonomicznego w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA).

Parametr	Wartość w analizie deterministycznej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu	Sposób wyznaczenia parametrów rozkładu
Masa ciała [kg]	62,4	Gamma	$\alpha = 2168,501, \lambda = 34,752$	Na podstawie średniej = 62,4, SD = 12,6 i N = 88 z badania STEPS-2
Wiek [lata]	50	Gamma	$\alpha = 1096,443, \lambda = 21,929$	Na podstawie średniej = 50, SD = 14 i N = 86 z badania STEPS
Odsetek mężczyzn	46,5%	Beta (z parametrami całkowitymi)	n = 86, r = 40	Na podstawie liczby mężczyzn = 40 i liczby pacjentów ogółem = 86 z badania STEPS
Wyjściowa liczba dni ŻP / tydzień	5,77	Beta (z parametrami rzeczywistymi), z przekształceniem na przedział [min; max]	Rozkład B[0;1] na przedziale jednostkowym: $\alpha = 77,588, \beta = 34,452$ Przekształcenie na przedział [3;7]: $3 + (7 - 3) \cdot B[0;1]$	Na podstawie średniej = 5,77, SD = 1,61 i N = 86 z badania STEPS Ze względu na możliwy zakres wartości zmiennej, dodatkowo wprowadzono ograniczenie na przedział [3; 7]
Czas otrzymywania ŻP [lata]	6,3	Gamma	$\alpha = 93,941, \lambda = 14,911$	Na podstawie średniej = 6,3, SD = 6,0 i N = 86 z badania STEPS
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie TED po 6 mies.	62,8%	Beta (z parametrami całkowitymi)	n = 43, r = 27	Na podstawie liczby zdarzeń = 27 i liczby pacjentów ogółem = 43 z badania STEPS (ramię TED)
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie PBO po 6 mies.	30,2%	Beta (z parametrami całkowitymi)	n = 43, r = 13	Na podstawie liczby zdarzeń = 13 i liczby pacjentów ogółem = 43 z badania STEPS (ramię PBO)
Prawdopodobieństwo	23,3%	Beta (z parametrami całkowitymi)	Rozkład B[0;1] na przedziale	Rozkład beta-pert przy założeniu

Parametr	Wartość w analizie deterministycznej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu	Sposób wyznaczenia parametrów rozkładu									
uzyskania autonomii pokarmowej po leczeniu TED przez max. 30 mies.		trami rzeczywistymi), z przekształceniem na przedział [min; max]	jednostkowym: $\alpha = 3,502, \beta = 2,498$ Przekształcenie na przedział [min; max]: $11,9\% + (31,3\% - 11,9\%) \cdot B[0;1]$	żeniu średniej = 23,3%, min = 11,9% i max = 31,3% (zob. jednokierunkowa AW)									
Rozkład czasu do uzyskania autonomii pokarmowej podczas leczenia TED przez max. 30 mies.	0-6 miesięcy.: 0% 6-12 miesięcy: 15,4% 12-18 miesięcy: 15,4% 18-24 miesięcy: 53,8% 24-30 miesięcy: 15,4%	Dirichleta	$\alpha_1 = 0,$ $\alpha_2 = 1,846,$ $\alpha_3 = 1,846,$ $\alpha_4 = 6,462,$ $\alpha_5 = 1,846$	Na podstawie liczby pacjentów z badania STEPS-2 (n=13), uzyskujących autonomię w poszczególnych cyklach, odpowiednio: n=0 (0-6 m); n=2 (6-12 m); n=2 (12-18 m); n=7 (18-24 m); n=2 (24-30 m)									
Prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi w trakcie leczenia TED (2-letnie)	4,5% (1/22)	Beta (z parametrami całkowitymi)	n = 22, r = 1	Na podstawie liczby zdarzeń = 1 i liczby pacjentów ogółem = 22 z badania STEPS-2 (ramię TED/TED, chorzy z odpowiedzią którzy ukończyli badanie)									
Redukcja liczby dni ŻP w tygodniu po uzyskaniu odpowiedzi	1,50	Normalny	m = 1,50, SE = 0,34	Na podstawie średniej = 1,50, SD = 1,42 i N = 18 z badania STEPS-2 (ramię TED/TED, pacjenci z odpowiedzią, którzy ukończyli badanie i nie uzyskali autonomii)									
Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia TED w 6-30 mies. z powodu AEs (2-letnie)	10,8% (4/37)	Beta (z parametrami całkowitymi)	n = 37, r = 4	Na podstawie liczby zdarzeń = 4 i liczby pacjentów ogółem = 37 z badania STEPS-2 (ramię TED/TED)									
Prawdopodobieństwo zgonu w 6-30 mies. (2-letnie)	2,7% (1/37)	Beta (z parametrami całkowitymi)	n = 37, r = 1	Na podstawie liczby zdarzeń = 1 i liczby pacjentów ogółem = 37 z badania STEPS-2 (ramię TED/TED)									
Parametry regresji modelu log-normalnego OS (podgrupa z autonomią: PN0)	$\mu = 8,690573,$ $\sigma = 1,214349$	Normalny dwuwymiarowy dla parametrów regresji INTERCEPT i LN_SCALE, gdzie $INTERCEPT = \mu,$ $LN_SCALE = \ln(\sigma)$	$INTERCEPT = 8,690573$ $LN_SCALE = 0,1942084$ Macierz kowariancji: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td></td> <td>INTERCEPT</td> <td>LN_SCALE</td> </tr> <tr> <td>INTERCEPT</td> <td>0,0535233</td> <td></td> </tr> <tr> <td>LN_SCALE</td> <td>0,0253085</td> <td>0,0214852</td> </tr> </table>		INTERCEPT	LN_SCALE	INTERCEPT	0,0535233		LN_SCALE	0,0253085	0,0214852	Na podstawie modelu regresji w analizie przeżycia
	INTERCEPT	LN_SCALE											
INTERCEPT	0,0535233												
LN_SCALE	0,0253085	0,0214852											
Parametry regresji modelu log-normalnego OS (podgrupa bez autonomii: PN1-7)	$\mu = 7,866212,$ $\sigma = 1,446023$	Normalny dwuwymiarowy dla parametrów regresji INTERCEPT i LN_SCALE, gdzie $INTERCEPT = \mu,$ $LN_SCALE = \ln(\sigma)$	$INTERCEPT = 7,866212$ $LN_SCALE = 0,3688171$ Macierz kowariancji: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td></td> <td>INTERCEPT</td> <td>LN_SCALE</td> </tr> <tr> <td>INTERCEPT</td> <td>0,0265594</td> <td></td> </tr> <tr> <td>LN_SCALE</td> <td>0,0072597</td> <td>0,0099364</td> </tr> </table>		INTERCEPT	LN_SCALE	INTERCEPT	0,0265594		LN_SCALE	0,0072597	0,0099364	Na podstawie modelu regresji w analizie przeżycia
	INTERCEPT	LN_SCALE											
INTERCEPT	0,0265594												
LN_SCALE	0,0072597	0,0099364											
Użyteczność w stanie autonomii pokarmo-	■	Beta (z parametrami rzeczywistymi)	$\alpha = \blacksquare, \beta = \blacksquare$	Na podstawie średniej = ■, SD = ■ i N = 100 z badania									

Parametr	Wartość w analizie deterministycznej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu	Sposób wyznaczenia parametrów rozkładu
wej		stymi)		<i>Shire data on file</i>
Utrata użyteczności za dodatkowy dzień ŻP w tyg.	0,0687	Beta (z parametrami rzeczywistymi), z przekształceniem na przedział [min; max]	Rozkład B[0;1] na przedziale jednostkowym: $\alpha = 2,870, \beta = 3,130$ Przekształcenie na przedział [min; max]: $0,04 + (0,10 - 0,04) \cdot B[0;1]$	Rozkład beta-pert przy założeniu średniej = 0,0687, min = 0,04 i max = 0,10 (zob. jednokierunkowa AW)
Utrata użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	TED: 0,043 (0-6 mies.), 0,018 (>6 mies.) wyłącznie ŻP: 0,053	Beta (z parametrami rzeczywistymi)	TED (0-6 m): $\alpha = 23,882, \beta = 531,513$ TED (>6 m): $\alpha = 24,532, \beta = 1338,357$ ŻP: $\alpha = 23,622, \beta = 422,076$	Na podstawie średniej = (0,043 / 0,018 / 0,053) i SE założonego na poziomie 20% średniej (tj. współczynnika zmienności = 20%)
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych podczas leczenia TED [zł]	W okresie leczenia TED: 1 963,84 zł (0-6 mies.) 785,96 zł (6-30 mies.)	Gamma	$\alpha = 25, \lambda = 25$	Rozkład (ze średnią = 1 i SE = 0,2), stosowany jako mnożnik dla oszacowania podstawowego, w wyniku czego uzyskuje się rozkład gamma ze średnią na poziomie wartości podstawowej parametru i współczynnikiem zmienności = 20%
Koszt ryczałtu za diagnostykę w programie [zł]	1 032,39 zł / cykl 6-mies.	Gamma	$\alpha = 25, \lambda = 25$	Rozkład (ze średnią = 1 i SE = 0,2), stosowany jako mnożnik dla oszacowania podstawowego, w wyniku czego uzyskuje się rozkład gamma ze średnią na poziomie wartości podstawowej parametru i założonego współczynnikiem zmienności = 20%

1.6.4. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla CUA

1.6.4.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych terapii TED + ŻP,
- efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego terapii TED + ŻP,
- inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności strategii TED + ŻP,
- cen zbytu netto produktu Revestive® 5 mg × 28 fiolek, przy których ICUR osiąga wartość progową (125 955 zł/QALY).

Tabela 49. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: TED + ŻP vs ŻP (z RSS).

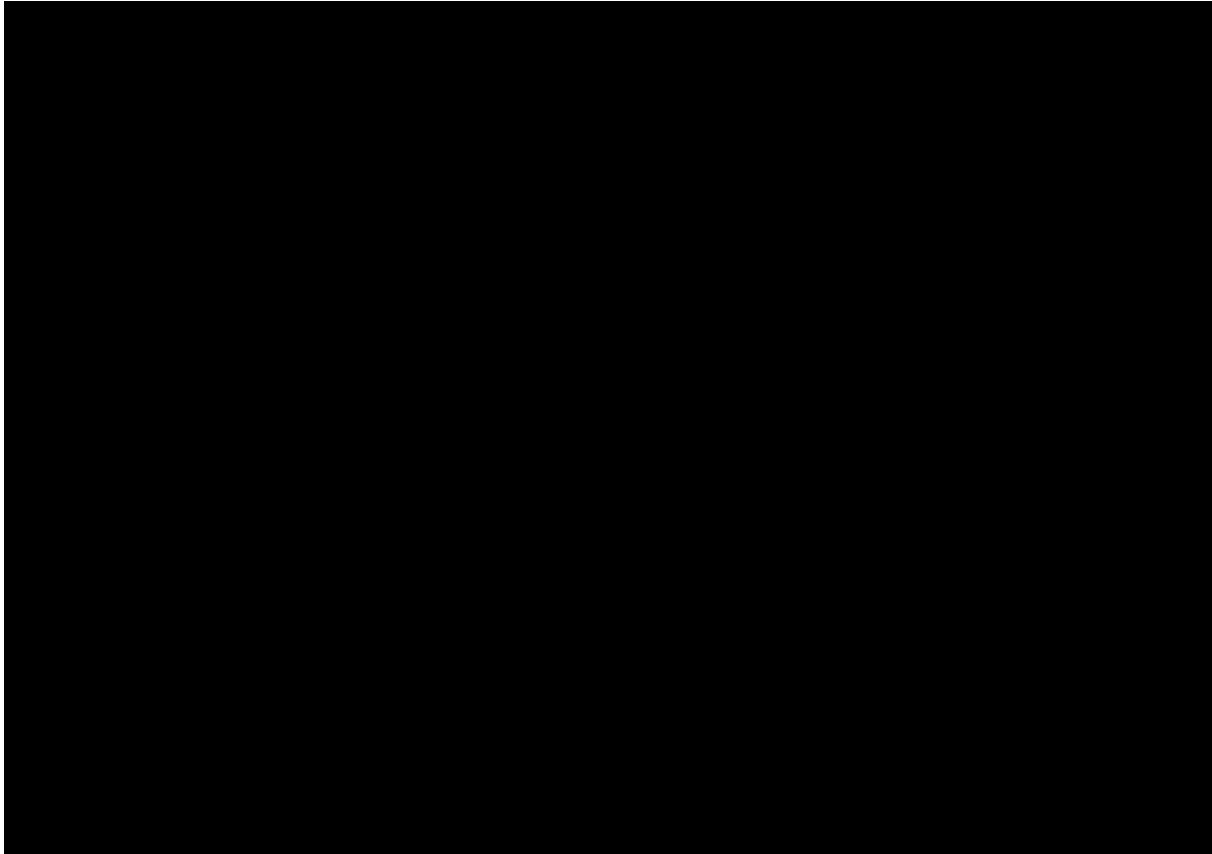
Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TED + ŻP [zł]	Koszty – ŻP [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – TED + ŻP [QALY]	Efekty – ŻP [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Revestive® [zł]
Wariant podstawowy		766 446		6,072	4,629	1,442			
odsetek odpowiedzi na leczenie TED po 6 mies. - min		766 446		5,726	4,629	1,096			
odsetek odpowiedzi na leczenie TED po 6 mies. - max		766 446		6,415	4,629	1,786			
odsetek odpowiedzi na leczenie po 6 mies. - źródło: Jeppesen 2011		774 185		5,664	4,583	1,081			
brak odpowiedzi na leczenie w ramieniu PBO		776 201		6,072	4,571	1,501			
odsetek pacjentów z autonomią pokarmową - min		766 446		5,419	4,629	0,789			
odsetek pacjentów z autonomią pokarmową - max		766 446		6,537	4,629	1,908			
rozkład czasu do uzyskania autonomii - źródło: Jeppesen 2014		766 446		6,077	4,629	1,448			
rozkład czasu do uzyskania autonomii - wariant konserwatywny (100% w 30 mies.)		766 446		6,038	4,629	1,409			
ryzyko utraty odpowiedzi na leczenie TED po 6 miesiącu - min		766 281		6,117	4,630	1,486			
ryzyko utraty odpowiedzi na leczenie TED po 6 miesiącu - max		766 773		5,984	4,627	1,356			
uwzględnienie ryzyka utraty autonomii pokarmowej (Compher 2015)		766 446		5,558	4,629	0,929			
uwzględnienie utrzymania się odpowiedzi u części pacjentów bez autonomii		766 446		6,274	4,629	1,645			
model przeżycia całkowitego: log-logistyczny		754 832		5,847	4,557	1,290			
model przeżycia całkowitego: wykładniczy		600 974		5,302	3,514	1,787			

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TED + ŻP [zł]	Koszty – ŻP [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – TED + ŻP [QALY]	Efekty – ŻP [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Revestive® [zł]
model przeżycia całkowitego: Weibulla	██████	608 120	██████	4,931	3,562	1,369	██████	██████	██████
ryzyko zakończenia leczenia TED z powodu AEs - min	██████	766 446	██████	6,177	4,629	1,547	██████	██████	██████
ryzyko zakończenia leczenia TED z powodu AEs - max	██████	766 446	██████	5,963	4,629	1,334	██████	██████	██████
charakterystyka pacjentów - badanie rejestrowe	██████	730 195	██████	5,603	4,337	1,266	██████	██████	██████
masa ciała - min	██████	766 446	██████	6,072	4,629	1,442	██████	██████	██████
masa ciała - max	██████	766 446	██████	6,072	4,629	1,442	██████	██████	██████
wyjściowa liczba dni ŻP / tydzień - min	██████	643 744	██████	6,737	5,468	1,269	██████	██████	██████
wyjściowa liczba dni ŻP / tydzień - max	██████	918 895	██████	5,245	3,587	1,658	██████	██████	██████
redukcja liczby dni ŻP / tydzień po uzyskaniu odpowiedzi - min	██████	768 267	██████	6,052	4,618	1,434	██████	██████	██████
redukcja liczby dni ŻP / tydzień po uzyskaniu odpowiedzi - max	██████	762 089	██████	6,117	4,655	1,462	██████	██████	██████
koszt AEs podczas leczenia TED - min	██████	766 446	██████	6,072	4,629	1,442	██████	██████	██████
koszt AEs podczas leczenia TED - max	██████	766 446	██████	6,072	4,629	1,442	██████	██████	██████
ryczałt za diagnostykę w programie - min	██████	766 446	██████	6,072	4,629	1,442	██████	██████	██████
ryczałt za diagnostykę w programie - max	██████	766 446	██████	6,072	4,629	1,442	██████	██████	██████
użyteczność w stanie autonomii - min	██████	766 446	██████	5,547	4,099	1,448	██████	██████	██████
użyteczność w stanie autonomii - max	██████	766 446	██████	6,570	5,160	1,411	██████	██████	██████
utrata użyteczności za dodatkowy dzień ŻP / tydzień - min	██████	766 446	██████	7,648	6,647	1,001	██████	██████	██████
utrata użyteczności za dodatkowy dzień ŻP / tydzień - max	██████	766 446	██████	4,352	2,429	1,923	██████	██████	██████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TED + ŻP [zł]	Koszty – ŻP [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – TED + ŻP [QALY]	Efekty – ŻP [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Revestive® [zł]
brak korekty użyteczności o populację ogólną Polski	██████	766 446	██████	6,109	4,629	1,479	██████	██	██████
niewzględnienie utraty użyteczności z powodu AEs	██████	766 446	██████	6,553	5,283	1,270	██████	██	██████
dyskontowanie 5% / 5%	██████	766 446	██████	5,246	4,020	1,226	██████	██	██████
dyskontowanie 5% / 0%	██████	766 446	██████	9,341	7,042	2,299	██████	██	██████
dyskontowanie 0% / 0%	██████	1 357 483	██████	9,341	7,042	2,299	██████	██	██████
horyzont 20 lat	██████	662 855	██████	5,004	3,846	1,159	██████	██	██████
horyzont 35 lat	██████	754 232	██████	5,926	4,520	1,405	██████	██	██████

We wszystkich wariantach analizy wrażliwości, dzięki zastosowaniu produktu Revestive® zamiast wyłącznie leczenia standardowego uzyskiwano dodatkowy efekt zdrowotny przy zwiększonych wydatkach płatnika publicznego. Zakres zmian wartości współczynnika ICUR wyniósł od **-69,7%** do **+161,8%**.

Wykres 14. Wartości parametrów ICUR w kolejnych wariantach analizy wrażliwości (z RSS).



0 – wariant podstawowy.

Istotny wzrost wartości współczynnika ICUR miał miejsce w wariantach:

- odsetek pacjentów z autonomią pokarmową – minimum (+162%);
- uwzględnienie ryzyka utraty autonomii pokarmowej na podstawie *Compher 2015* (+120%);
- utrata użyteczności za dodatkowy dzień ŻP / tydzień – minimum (+44%);
- horyzont 20 lat (+37%);
- rozkład czasu do uzyskania autonomii – wariant konserwatywny (100% w 30 mies.), (+29%);
- wyjściowa liczba dni ŻP / tydzień – minimum (+26%);
- model przeżycia całkowitego: Weibulla (+22%);
- dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5% (+18%);
- charakterystyka pacjentów – badanie rejestrowe (+14%);

- nieuwzględnienie utraty użyteczności z powodu AEs (+14%);
- model przeżycia całkowitego: log-logistyczny (+13%);
- ryzyko zakończenia leczenia TED z powodu AEs – maksimum (+7%);
- masa ciała – maksimum (+7%).

Istotne pogorszenie (wzrost) wartości współczynnika ICUR wiąże się m.in. z obniżeniem skuteczności teduglutylidu i jego wpływu na jakość życia, a także przy założeniu, że docelowy efekt leczenia w programie nie jest trwały (część chorych traci autonomię pokarmową). Duży wpływ na wynik analizy miało ograniczenie horyzontu czasowego, jednakże skrócenie go aż do 20 lat jest założeniem bardzo konserwatywnym, gdyż ok. 40% chorych w obu grupach w analizie nadal żyje w tym punkcie czasowym (patrz: Rozdział 1.5.1.2). Zauważalne, ale stosunkowo niewielkie pogorszenie wyniku analizy nastąpiło w wyniku przyjęcia charakterystyki kohorty z badania rejestrowego polskiej populacji z ZKJ. Wynika ono z wyższego średniego wieku tych pacjentów (ok. 60 lat).

Istotne zmniejszenie wartości współczynnika ICUR miało miejsce w wariantach:

- dyskontowanie: koszty 0%, efekty 0% (-70%);
- odsetek pacjentów z autonomią pokarmową – maksimum (-48%);
- dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0% (-37%);
- utrata użyteczności za dodatkowy dzień ŻP / tydzień – maksimum (-25%);
- wyjściowa liczba dni ŻP / tydzień – maksimum (-24%);
- uwzględnienie utrzymania się odpowiedzi u części pacjentów bez autonomii (-23%);
- brak odpowiedzi na leczenie w ramieniu ŻP (-8%);
- ryzyko zakończenia leczenia TED z powodu AEs – minimum (-6%);
- model przeżycia całkowitego: wykładniczy (-6%);
- odsetek odpowiedzi na leczenie po 6 mies. (*Jeppesen 2011*), (-6%).

Poprawa wartości współczynnika ICUR wiąże się m.in. ze zwiększeniem skuteczności teduglutylidu i jego wpływu na jakość życia, lub ich pogorszeniem podczas samego leczenia standardowego (ŻP).

W pozostałych wariantach analizy wrażliwości, obserwowane zmiany ICUR nie przekraczają 5%, co pozwala wnioskować, że pozostałe parametry (np. koszty inne niż koszty teduglutylidu, wielkość redukcji liczby dni ŻP/tydzień, czy użyteczność w stanie z autonomią pokarmową) nie mają realnego wpływu na koszty efektywności ocenianych scenariuszy u chorych z ZKJ.

1.6.4.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych terapii TED + ŻP,
- efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego terapii TED + ŻP,
- inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności strategii TED + ŻP,
- cen zbytu netto produktu Revestive® 5 mg × 28 fiolek, przy których ICUR osiąga wartość progową (125 955 zł/QALY).

Tabela 50. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: TED + ŻP vs ŻP (bez RSS).

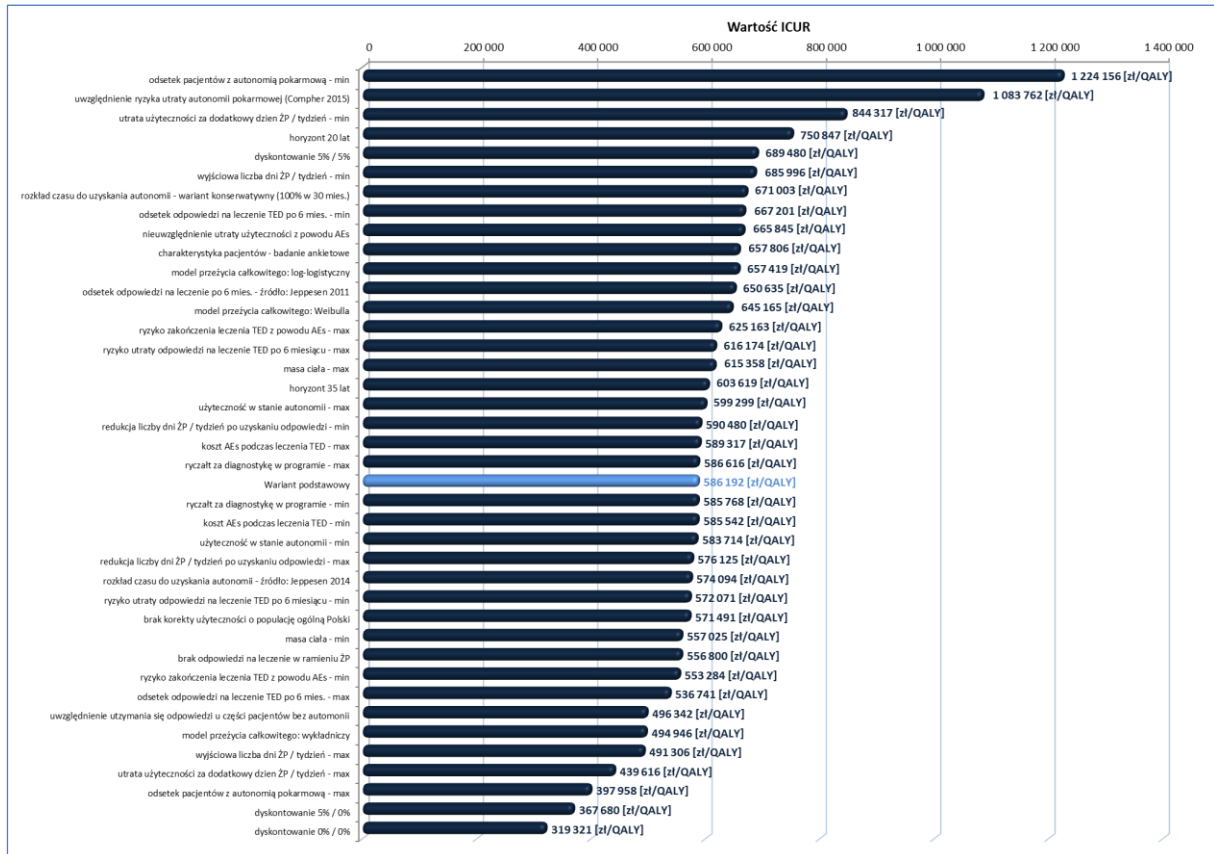
Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TED + ŻP [zł]	Koszty – ŻP [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – TED + ŻP [QALY]	Efekty – ŻP [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Revestive® [zł]
Wariant podstawowy	1 611 903	766 446	845 457	6,072	4,629	1,442	586 192	-	25 291,80
odsetek odpowiedzi na leczenie TED po 6 mies. - min	1 498 025	766 446	731 579	5,726	4,629	1,096	667 201	14%	22 601,95
odsetek odpowiedzi na leczenie TED po 6 mies. - max	1 725 142	766 446	958 695	6,415	4,629	1,786	536 741	-8%	27 258,65
odsetek odpowiedzi na leczenie po 6 mies. - źródło: <i>Jeppesen 2011</i>	1 477 704	774 185	703 520	5,664	4,583	1,081	650 635	11%	23 229,34
brak odpowiedzi na leczenie w ramieniu PBO	1 611 903	776 201	835 702	6,072	4,571	1,501	556 800	-5%	26 545,27
odsetek pacjentów z autonomią pokarmową - min	1 732 768	766 446	966 322	5,419	4,629	0,789	1 224 156	109%	13 174,98
odsetek pacjentów z autonomią pokarmową - max	1 525 710	766 446	759 264	6,537	4,629	1,908	397 958	-32%	34 623,09
rozkład czasu do uzyskania autonomii - źródło: <i>Jeppesen 2014</i>	1 597 626	766 446	831 179	6,077	4,629	1,448	574 094	-2%	25 756,92
rozkład czasu do uzyskania autonomii - wariant konserwatywny (100% w 30 mies.)	1 711 866	766 446	945 420	6,038	4,629	1,409	671 003	14%	22 441,49
ryzyko utraty odpowiedzi na leczenie TED po 6 miesiącu - min	1 616 541	766 281	850 261	6,117	4,630	1,486	572 071	-2%	25 814,21
ryzyko utraty odpowiedzi na leczenie TED po 6 miesiącu - max	1 602 592	766 773	835 819	5,984	4,627	1,356	616 174	5%	24 249,44
uwzględnienie ryzyka utraty autonomii pokarmowej (<i>Compher 2015</i>)	1 772 976	766 446	1 006 530	5,558	4,629	0,929	1 083 762	85%	14 778,52
uwzględnienie utrzymania się odpowiedzi u części pacjentów bez autonomii	1 583 040	766 446	816 594	6,274	4,629	1,645	496 342	-15%	29 272,39
model przeżycia całkowitego: log-logistyczny	1 603 040	754 832	848 208	5,847	4,557	1,290	657 419	12%	23 689,57
model przeżycia całkowitego: wykładniczy	1 485 630	600 974	884 656	5,302	3,514	1,787	494 946	-16%	25 603,91

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TED + ŻP [zł]	Koszty – ŻP [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – TED + ŻP [QALY]	Efekty – ŻP [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Revestive® [zł]
model przeżycia całkowitego: Weibulla	1 491 083	608 120	882 963	4,931	3,562	1,369	645 165	10%	21 869,62
ryzyko zakończenia leczenia TED z powodu AEs - min	1 622 604	766 446	856 158	6,177	4,629	1,547	553 284	-6%	26 548,76
ryzyko zakończenia leczenia TED z powodu AEs - max	1 600 357	766 446	833 911	5,963	4,629	1,334	625 163	7%	23 947,17
charakterystyka pacjentów - badanie rejestrowe	1 563 206	730 195	833 011	5,603	4,337	1,266	657 806	12%	23 533,14
masa ciała - min	1 569 837	766 446	803 391	6,072	4,629	1,442	557 025	-5%	26 391,45
masa ciała - max	1 653 969	766 446	887 523	6,072	4,629	1,442	615 358	5%	24 280,13
wyjściowa liczba dni ŻP / tydzień - min	1 514 064	643 744	870 320	6,737	5,468	1,269	685 996	17%	21 874,10
wyjściowa liczba dni ŻP / tydzień - max	1 733 461	918 895	814 566	5,245	3,587	1,658	491 306	-16%	29 538,04
redukcja liczby dni ŻP / tydzień po uzyskaniu odpowiedzi - min	1 615 088	768 267	846 821	6,052	4,618	1,434	590 480	1%	25 116,81
redukcja liczby dni ŻP / tydzień po uzyskaniu odpowiedzi - max	1 604 282	762 089	842 193	6,117	4,655	1,462	576 125	-2%	25 710,53
koszt AEs podczas leczenia TED - min	1 610 966	766 446	844 519	6,072	4,629	1,442	585 542	<1%	25 360,37
koszt AEs podczas leczenia TED - max	1 616 411	766 446	849 964	6,072	4,629	1,442	589 317	1%	24 962,13
ryczałt za diagnostykę w programie - min	1 611 291	766 446	844 845	6,072	4,629	1,442	585 768	<1%	25 336,54
ryczałt za diagnostykę w programie - max	1 612 515	766 446	846 069	6,072	4,629	1,442	586 616	<1%	25 247,06
użyteczność w stanie autonomii - min	1 611 903	766 446	845 457	5,547	4,099	1,448	583 714	<1%	25 348,19
użyteczność w stanie autonomii - max	1 611 903	766 446	845 457	6,570	5,160	1,411	599 299	2%	25 001,20
utrata użyteczności za dodatkowy dzień ŻP / tydzień - min	1 611 903	766 446	845 457	7,648	6,647	1,001	844 317	44%	21 229,71
utrata użyteczności za dodatkowy dzień ŻP / tydzień - max	1 611 903	766 446	845 457	4,352	2,429	1,923	439 616	-25%	29 721,89

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – TED + ŻP [zł]	Koszty – ŻP [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – TED + ŻP [QALY]	Efekty – ŻP [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Revestive® [zł]
brak korekty użyteczności o populację ogólną Polski	1 611 903	766 446	845 457	6,109	4,629	1,479	571 491	-3%	25 633,59
niewzglądnięcie utraty użyteczności z powodu AEs	1 611 903	766 446	845 457	6,553	5,283	1,270	665 845	14%	23 702,32
dyskontowanie 5% / 5%	1 611 903	766 446	845 457	5,246	4,020	1,226	689 480	18%	23 301,34
dyskontowanie 5% / 0%	1 611 903	766 446	845 457	9,341	7,042	2,299	367 680	-37%	33 188,24
dyskontowanie 0% / 0%	2 091 743	1 357 483	734 260	9,341	7,042	2,299	319 321	-46%	42 213,26
horyzont 20 lat	1 532 852	662 855	869 997	5,004	3,846	1,159	750 847	28%	20 884,31
horyzont 35 lat	1 602 583	754 232	848 350	5,926	4,520	1,405	603 619	3%	24 740,74

We wszystkich wariantach analizy wrażliwości, dzięki zastosowaniu produktu Revestive® zamiast wyłącznie leczenia standardowego uzyskiwano dodatkowy efekt zdrowotny przy zwiększonych wydatkach płatnika publicznego. Zakres zmian wartości współczynnika ICUR wyniósł od **-45,5%** do **+108,8%**.

Wykres 15. Wartości parametrów ICUR w kolejnych wariantach analizy wrażliwości (bez RSS).



0 – wariant podstawowy.

Istotny wzrost wartości współczynnika ICUR miał miejsce w wariantach:

- odsetek pacjentów z autonomią pokarmową – minimum (+109%);
- uwzględnienie ryzyka utraty autonomii pokarmowej na podstawie *Compher 2015* (+85%);
- utrata użyteczności za dodatkowy dzień ŻP / tydzień – minimum (+44%);
- horyzont 20 lat (+28%);
- dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5% (+18%);
- wyjściowa liczba dni ŻP / tydzień – minimum (+17%);
- rozkład czasu do uzyskania autonomii – wariant konserwatywny (100% w 30 mies.), (+14%);
- niewzględnienie utraty użyteczności z powodu AEs (+14%);
- charakterystyka pacjentów – badanie rejestrowe (+12%);

- model przeżycia całkowitego: log-logistyczny (+12%);
- odsetek odpowiedzi na leczenie po 6 mies. (*Jeppesen 2011*), (+11%);
- model przeżycia całkowitego: Weibulla (+10%);
- ryzyko zakończenia leczenia TED z powodu AEs – maksimum (+7%).

Istotne pogorszenie (wzrost) wartości współczynnika ICUR wiąże się m.in. z obniżeniem skuteczności teduglutylidu i jego wpływu na jakość życia, a także przy założeniu, że docelowy efekt leczenia w programie nie jest trwały (część chorych traci autonomię pokarmową). Zauważalne, ale stosunkowo niewielkie pogorszenie wyniku analizy nastąpiło w wyniku przyjęcia charakterystyki kohorty z badania rejestrowego polskiej populacji z ZKJ. Wynika ono z wyższego średniego wieku tych pacjentów (ok. 60 lat).

Istotne zmniejszenie wartości współczynnika ICUR miało miejsce w wariantach:

- dyskontowanie: koszty 0%, efekty 0% (-46%);
- dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0% (-37%);
- odsetek pacjentów z autonomią pokarmową – maksimum (-32%);
- utrata użyteczności za dodatkowy dzień ŻP / tydzień – maksimum (-25%);
- wyjściowa liczba dni ŻP / tydzień – maksimum (-16%);
- model przeżycia całkowitego: wykładniczy (-16%);
- uwzględnienie utrzymania się odpowiedzi u części pacjentów bez autonomii (-15%);
- odsetek odpowiedzi na leczenie TED po 6 mies. – maksimum (-8%);
- ryzyko zakończenia leczenia TED z powodu AEs – minimum (-6%).

Poprawa wartości współczynnika ICUR wiąże się m.in. ze zwiększeniem skuteczności teduglutylidu i jego wpływu na jakość życia, lub ich pogorszeniem podczas samego leczenia standardowego (ŻP).

W pozostałych wariantach analizy wrażliwości, obserwowane zmiany ICUR nie przekraczają 5% procent, co pozwala wnioskować, że pozostałe parametry (np. koszty inne niż koszty teduglutylidu, wielkość redukcji liczby dni ŻP/tydzień, czy użyteczność w stanie z autonomią pokarmową) nie mają realnego wpływu na koszty efektywności ocenianych scenariuszy u chorych z ZKJ.

1.6.5. Wyniki dodatkowej analizy wrażliwości

1.6.5.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dodatkowej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych terapii TED + ŻP,
- efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego terapii TED + ŻP,
- inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności strategii TED + ŻP,
- cen zbytu netto produktu Revestive® 5 mg × 28 fiolek, przy których ICUR osiąga wartość progową (125 955 zł/QALY).

Analizę przeprowadzono w wariantach z uwzględnieniem i nieuwzględnieniem możliwości utraty autonomii pokarmowej.

Tabela 51. Wyniki dodatkowej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności: TED + ŻP vs ŻP (z RSS)*.

Wariant analizy	Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Revestive® [zł]
Lam 2016, bez utraty autonomii	TED + ŻP	████████	9,337	████████	3,882	████████	████████
	ŻP	638 847	5,455				
Lam 2016 + Ukleja 2014, bez utraty autonomii	TED + ŻP	████████	9,646	████████	4,143	████████	████████
	ŻP	642 721	5,503				
Lam 2016, z utratą autonomii	TED + ŻP	████████	8,576	████████	3,121	████████	████████
	ŻP	638 847	5,455				
Lam 2016 + Ukleja 2014, z utratą autonomii	TED + ŻP	████████	8,900	████████	3,397	████████	████████
	ŻP	642 721	5,503				

* wartości zaokrąglone, eksportowane z programu TreeAge Pro 2016.

Przyjęcie założeń analizy ekonomicznej, mających na celu lepsze przybliżenie populacji chorych z ZKJ, którzy w rzeczywistości zostaliby włączeni do programu lekowego prowadzi do wyników istotnie korzystniejszych od uzyskanych w analizie podstawowej. Optymalizacja populacji docelowej pokazuje,

że teduglutyd w rzeczywistości może być lekiem o wysokiej efektywności kosztów, a w przypadku potwierdzenia się trwałości autonomii pokarmowej – terapią dominującą, czyli tańszą i jednocześnie bardziej skuteczną. Ze względu na niską jakość dowodów z badań bez randomizacji i grupy kontrolnej oraz trudne do oszacowania ryzyko utraty autonomii pokarmowej po odstawieniu TED, przedstawione wyniki są jednak obarczone dużym stopniem niepewności.

1.6.5.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dodatkowej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych terapii TED + ŻP,
- efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego terapii TED + ŻP,
- inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności strategii TED + ŻP,
- cen zbytu netto produktu Revestive® 5 mg × 28 fiolek, przy których ICUR osiąga wartość progową (125 955 zł/QALY).

Tabela 52. Wyniki dodatkowej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności: TED + ŻP vs ŻP (bez RSS)*.

Wariant analizy	Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Revestive® [zł]																												
Lam 2016, bez utraty autonomii	TED + ŻP	1 028 549	9,337	-389 702	-3,882	100 378	82 634,41																												
	ŻP	638 847	5,455					Lam 2016 + Ukleja 2014, bez utraty autonomii	TED + ŻP	973 327	9,646	-330 606	-4,143	79 796	91 504,42	ŻP	642 721	5,503	Lam 2016, z utratą autonomii	TED + ŻP	1 474 751	8,576	835 903	3,121	267 810	46 446,04	ŻP	638 847	5,455	Lam 2016 + Ukleja 2014, z utratą autonomii	TED + ŻP	1 428 048	8,900	785 327	3,397
Lam 2016 + Ukleja 2014, bez utraty autonomii	TED + ŻP	973 327	9,646	-330 606	-4,143	79 796	91 504,42																												
	ŻP	642 721	5,503					Lam 2016, z utratą autonomii	TED + ŻP	1 474 751	8,576	835 903	3,121	267 810	46 446,04	ŻP	638 847	5,455	Lam 2016 + Ukleja 2014, z utratą autonomii	TED + ŻP	1 428 048	8,900	785 327	3,397	231 158	51 286,23	ŻP	642 721	5,503						
Lam 2016, z utratą autonomii	TED + ŻP	1 474 751	8,576	835 903	3,121	267 810	46 446,04																												
	ŻP	638 847	5,455					Lam 2016 + Ukleja 2014, z utratą autonomii	TED + ŻP	1 428 048	8,900	785 327	3,397	231 158	51 286,23	ŻP	642 721	5,503																	
Lam 2016 + Ukleja 2014, z utratą autonomii	TED + ŻP	1 428 048	8,900	785 327	3,397	231 158	51 286,23																												
	ŻP	642 721	5,503																																

* wartości zaokrąglone, eksportowane z programu TreeAge Pro 2016.

Także w wariantcie bez zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka, przyjęcie założeń mających na celu lepsze przybliżenie populacji chorych z ZKJ, którzy w rzeczywistości zostaliby włączeni do programu

lekowego prowadzi do wyników lepszych, niż wynik analizy podstawowej z RSS. Optymalizacja populacji docelowej pokazuje, że teduglutyd w rzeczywistości może być lekiem efektywnym kosztowo nawet przy jego wnioskowanej, oficjalnej cenie.

1.6.6. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

1.6.6.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)

Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności dla 10 000 prób symulacji PSA przedstawiono w tabeli poniżej.

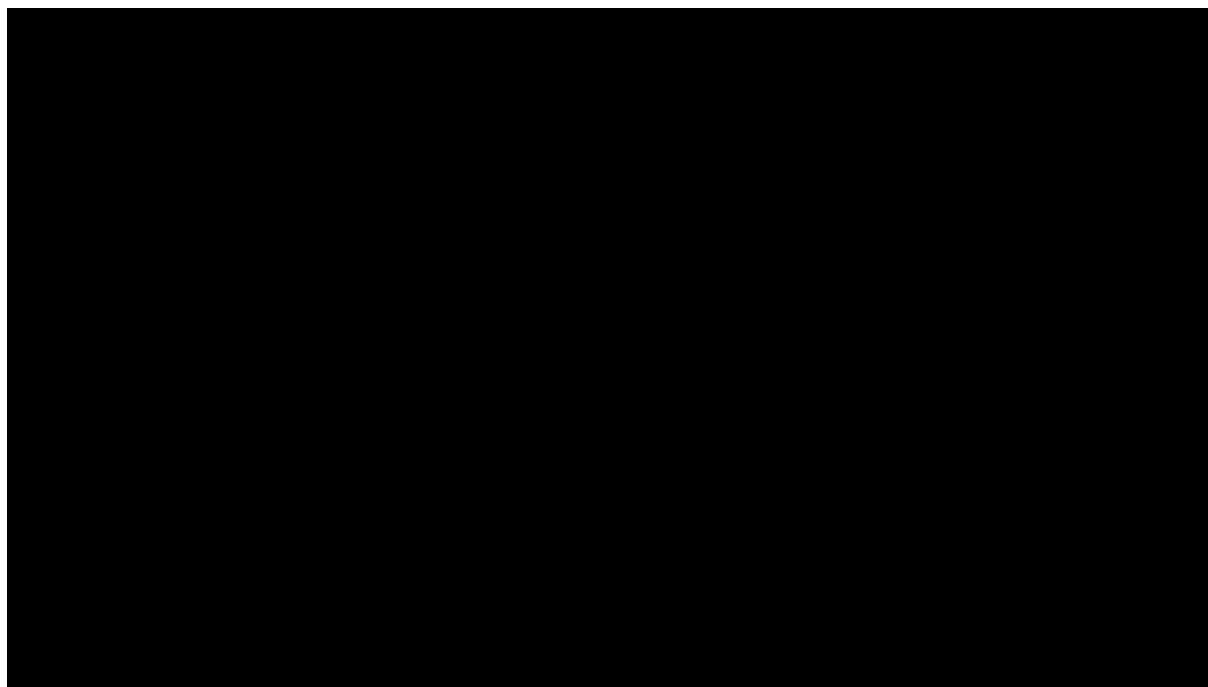
Tabela 53. Wyniki PSA (z RSS)*.

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
TED + ŻP	██████████	6,051	██████████	1,439	██████████
ŻP	764 261	4,612			

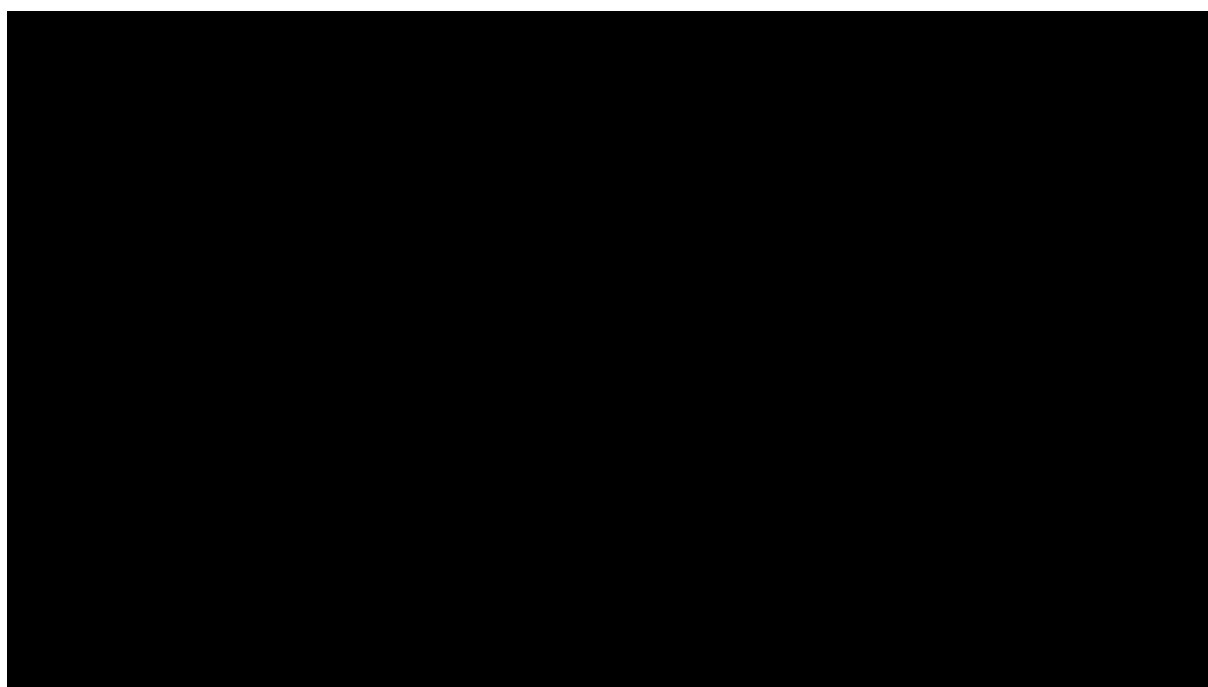
* wartości zaokrąglone, eksportowane z programu TreeAge Pro 2016.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w analizie probabilistycznej wynosi ██████████ i nie odbiega od uzyskanego w analizie deterministycznej (██████████; Rozdział 1.5.2.1).

Niepewność wyników modelu w analizie probabilistycznej przedstawiono poniżej graficznie za pomocą wykresów rozrzutu (*scatterplot*), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt-użyteczność przedstawia średni koszt i średni efekt (QALY) dla grup z i bez teduglutylu, uzyskane w pojedynczej próbie symulacji Monte Carlo.

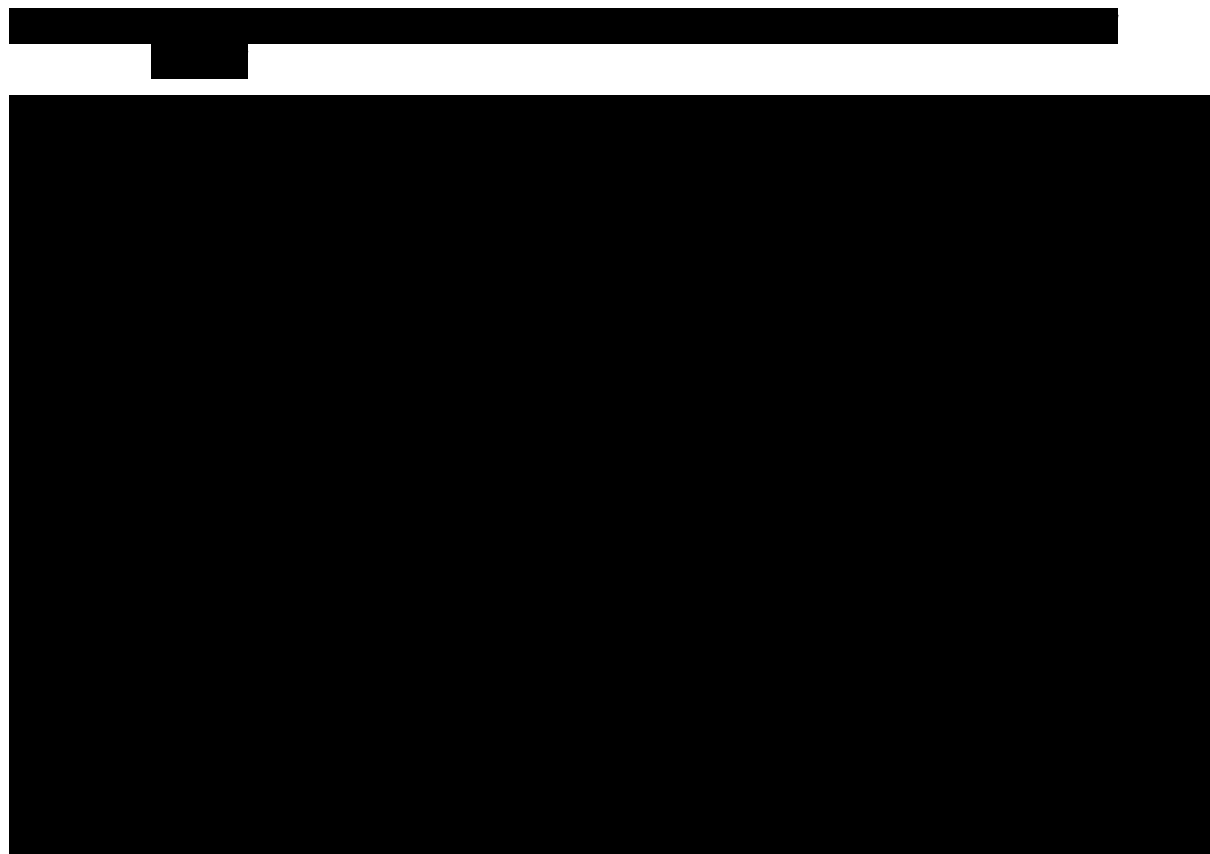


Niepewność w analizie probabilistycznej przedstawiono także za pomocą wykresu rozrzutu (*scatter-plot*), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz różnicę wyników zdrowotnych (QALY) między grupami z i bez teduglutylu, uzyskane w pojedynczej próbie symulacji Monte Carlo.



Dodatnie wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt inkrementalny (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych). Niebieskimi, przerywanymi liniami zaznaczono średni koszt inkrementalny i średni efekt zdrowotny netto uzyskany w analizie podstawowej (deterministycznej).

Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono także w postaci krzywej akceptowalności kosztów-efektywności, wyrażającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności terapii TED + ŻP jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (w tym przypadku QALY).



Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (125 955 zł/QALY), strategia leczenia ZKJ z udziałem teduglutylidu była efektywna kosztowo w [redacted] symulacji.

1.6.6.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności dla 10 000 prób symulacji PSA przedstawiono w tabeli poniżej.

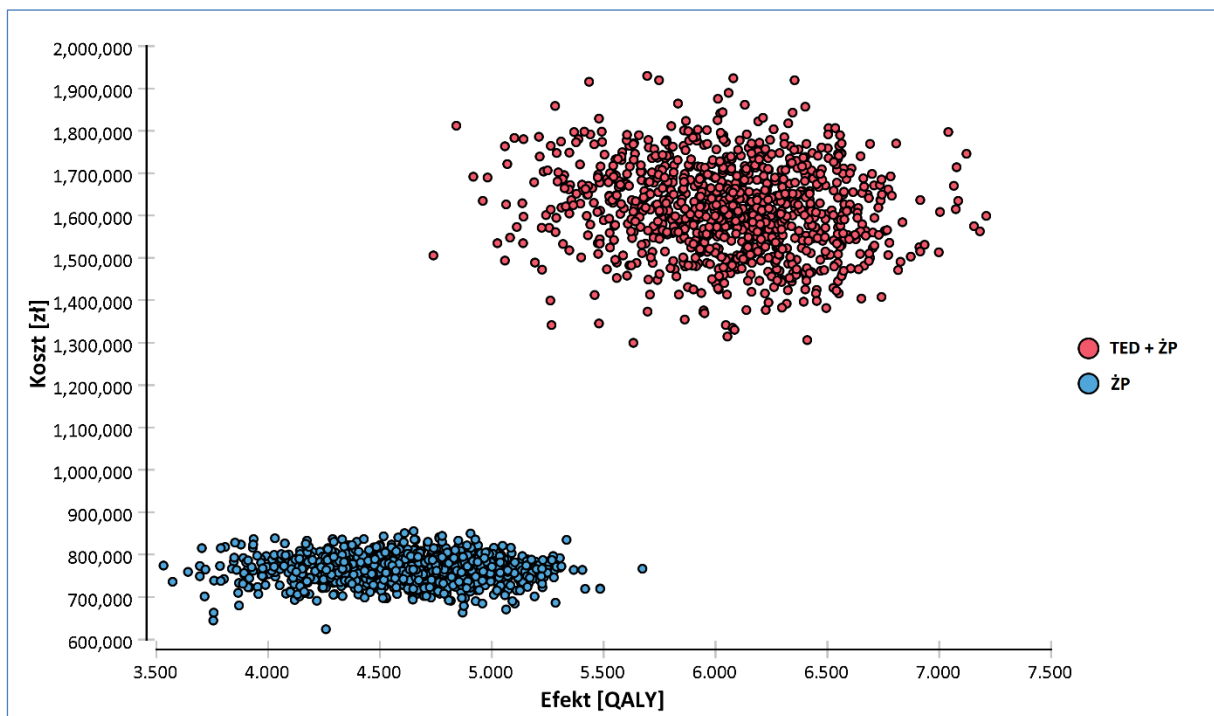
Tabela 54. Wyniki PSA (bez RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
TED + ŻP	1 609 600	6,057	845 257	1,444	585 159
ŻP	764 343	4,613			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w analizie probabilistycznej wynosi 585 159 zł i jest zbliżony do uzyskanego w analizie deterministycznej (586 192 zł; Rozdział 1.5.2.2).

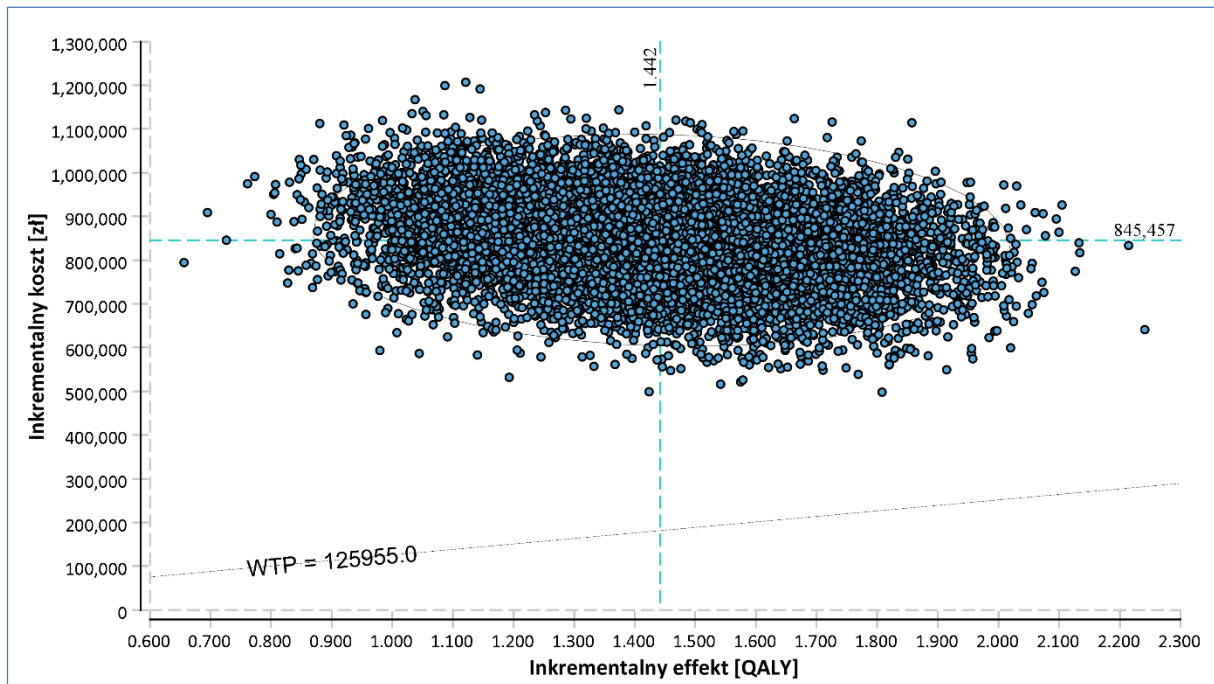
Niepewność wyników modelu w analizie probabilistycznej przedstawiono poniżej graficznie za pomocą wykresów rozrzutu (*scatterplot*), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt-użyteczność przedstawia średni koszt i średni efekt (QALY) dla grup z i bez teduglutylidu, uzyskane w pojedynczej próbie symulacji Monte Carlo.

Wykres 19. Wykres rozrzutu wartości średnich dla wyników analizy kosztów-użyteczności (bez RSS).



Niepewność w analizie probabilistycznej przedstawiono także za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz różnicę wyników zdrowotnych (QALY) między grupami z i bez teduglutylidu, uzyskane w pojedynczej próbie symulacji Monte Carlo.

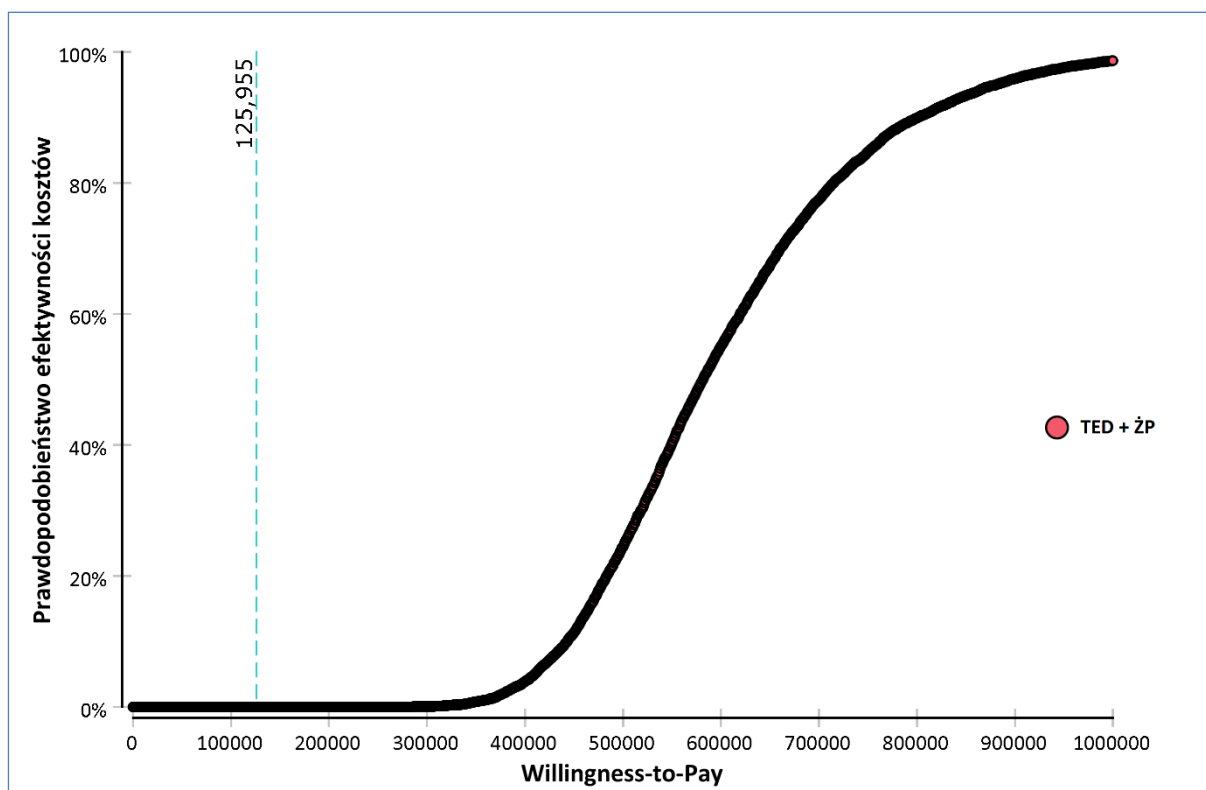
Wykres 20. Wykres rozrzutu wyników inkrementalnych analizy kosztów-żyteczności (bez RSS).



Dodatknie wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt inkrementalny (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych). Niebieskimi, przerywanymi liniami zaznaczono średni koszt inkrementalny i średni efekt zdrowotny netto uzyskany w analizie podstawowej (deterministycznej).

Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono także w postaci krzywej akceptowalności kosztów-efektywności, wyrażającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności terapii TED + ŻP jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (w tym przypadku QALY).

Wykres 21. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności terapii TED + ŻP względem ŻP (bez RSS).



Strategia leczenia ZKJ z udziałem teduglutylidu nie była efektywna kosztowo w żadnej symulacji przy gotowości do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (125 955 zł/QALY).

1.7. Dyskusja

Analizę przeprowadzono w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania teduglutylidu (produkt leczniczy Revestive®) w skojarzeniu z żywieniem pozajelitowym (schemat TED + ŻP) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem krótkiego jelita. W szczególności, przedmiotem oceny są chorzy, których stan po okresie adaptacji jelita po zabiegu chirurgicznym jest stabilny (*ChPL Revestive® 2015*), a więc wyłącznie pacjenci, u których przyczyną zespołu krótkiego jelita jest resekcja w obrębie tego narządu. Wskazana przez ekspertów klinicznych szczególna grupa pacjentów z tym schorzeniem charakteryzuje się m.in. mniejszym zapotrzebowaniem na ŻP (≤ 12 l/tydzień) i czasami określana jest jako grupa chorych z dobrym rokowaniem. Powyższe kryterium wynika przede wszystkim z obserwacji w badaniach klinicznych, gdzie właśnie tacy chorzy uzyskiwali autonomię pokarmową, stanowiącą główny cel programu leczenia teduglutylidem. Chorzy z zespołem krótkiego jelita zmuszeni są do stosowania uciążliwej procedury żywienia pozajelitowego, podczas której, nawet codziennie, muszą w warunkach domowych suplementować swoją dietę lub nawet całkowicie zastąpić normalne przyjmowanie pokarmów (drogą enteralną). Uzyskanie autonomii pokarmowej umożliwia całkowite odstawienie żywienia pozajelitowego, czyli powrót do praktycznie normalnego funkcjonowania, co ma kolosalne znaczenie dla jakości życia tych osób.

Ze względu na stosunkowo niewielką liczebność populacji docelowej z ZKJ, szacowanej na mniej niż 500 osób w Polsce, rozpatrywane wskazanie można określić mianem choroby rzadkiej. Sam lek Revestive® ma status leku sierocznego, nadany mu przez Europejską Agencję Leków (EMA). Stąd także wynika niewielka liczebność chorych w badaniach klinicznych dla teduglutylidu. Niemniej jednak wykazano w nich, że lek ten istotnie zmniejsza zapotrzebowanie na żywienie pozajelitowe, stanowiące podstawę standardowego leczenia chorych z ZKJ. Co więcej, głównie w czasie przedłużonej obserwacji tych chorych zaobserwowano, że u niektórych pacjentów żywienie pozajelitowe można całkowicie odstawić, kontynuując stosowanie teduglutylidu (np. badanie *STEPS-2*). W przypadku niektórych pacjentów po zakończeniu ich udziału w badaniach klinicznych okazało się, że uzyskana autonomia pokarmowa utrzymywała się pomimo odstawienia leku. Wśród tych chorych byli także 4 polscy pacjenci (*Kunecki 2016*). Na podstawie tych obserwacji, eksperci Polskiej Sieci Ośrodków Leczenia Niewydolności Przewodu Pokarmowego uznali, że zastosowanie teduglutylidu daje szansę niektórym chorym na całkowite odstawienie żywienia pozajelitowego, co w przypadku niedostępności tego leku jest praktycznie niemożliwe do osiągnięcia.

Jakkolwiek wydaje się, że dane na temat szansy na uzyskanie autonomii pokarmowej w docelowej grupie chorych są wystarczające, to pozostaje problem, czy i jak długo się ona utrzymuje. W opinii ekspertów klinicznych, z dużym prawdopodobieństwem uzyskiwana autonomia pokarmowa po za-

kończeniu leczenia TED może być trwała. Eksperci Polskiej Sieci Ośrodków Leczenia Niewydolności Przewodu Pokarmowego w swoich wytycznych wskazują, że „przy odpowiednim dostosowaniu profilu pacjentów kwalifikowanych do leczenia teduglutydem, odzyskanie autonomii pokarmowej (równoznaczne z zaprzestaniem suplementacji pozajelitowej) i jej utrzymanie po odstawieniu leku jest wysoce prawdopodobne” (*Kunecki 2016*). Dane na temat trwałości autonomii pokarmowej po odstawieniu TED są jednak ograniczone, gdyż w badaniach klinicznych z reguły takie postępowanie nie było zaplanowane. Dlatego chorzy z autonomią pokarmową zazwyczaj nadal kontynuowali leczenie TED. Na podstawie danych z publikacji *Compher 2011* można wnioskować, że spośród 3 chorych uzyskujących niezależność od ŻP, wszyscy (100%) utrzymali ją przez cały roczny okres obserwacji w badaniu, bez oznak wskazujących na możliwość jej utraty. Jednocześnie, opisano przypadek chorego, u którego autonomia pokarmowa utrzymywała się nadal po 7 latach od odstawienia TED (*Compher 2015*).

W dostępnych doniesieniach klinicznych nie odnaleziono natomiast żadnej informacji o pacjentach, którzy utracili uzyskaną autonomię pokarmową po odstawieniu TED. Ponieważ nie można zupełnie wykluczyć, że niektórzy pacjenci nie będą wymagali przywrócenia ŻP, w analizie wrażliwości uwzględniono odpowiedni wariant. Autorzy projektu programu lekowego również przewidzieli taką sytuację, wprowadzając zapis umożliwiający ponowne włączenie takich chorych do programu lekowego. teoretycznie chorzy z ZKJ mogliby wielokrotnie powracać do programu (uzyskując autonomię pokarmową, potem ją tracąc i znowu wracając do programu na TED), choć jak wynika z przeprowadzonego modelowania leczenie TED więcej, niż 2 razy otrzymywaliby tylko pojedynczy chorzy.

Porównanie TED + ŻP vs ŻP zostało przeprowadzone w modelu przygotowanym *de novo* w programie TreeAge Pro 2016, aby jak najdokładniej odzwierciedlić kształt proponowanego programu lekowego, przebieg leczenia TED i dalsze losy pacjentów z ZKJ.

Zgodnie z założeniami programu lekowego, najpóźniej po pierwszych 6 miesiącach leczenia TED oceniany jest wpływ tego leku na objętość ŻP, którą chorzy muszą otrzymywać, by ich stan pozostał stabilny. Jeżeli zostanie potwierdzona możliwość zmniejszenia objętości ŻP o co najmniej 20% wymaganej wartości wyjściowej, chory może kontynuować leczenie w programie przez pozostały okres, przy założeniu łącznego czasu leczenia nie dłużej niż 2,5 roku. Leczenie TED może jednak zostać przerwane z powodu utraty uzyskanej wcześniej odpowiedzi (ponowne zwiększenie objętości ŻP do poziomu, przy którym skumulowana redukcja jest < 20% wartości wyjściowej), wystąpienia zdarzeń niepożądanych, albo zgonu chorego. Równolegle, u chorego może zostać stwierdzona autonomia pokarmowa, czyli możliwość całkowitego odstawienia żywienia pozajelitowego (redukcja objętości ŻP o 100% wymaganej wartości wyjściowej). W przypadku braku wystarczającej odpowiedzi na TED w początkowym okresie, lub gdy zostanie ona utracona na dalszym etapie leczenia, chorzy przerywają stosowa-

nie TED w programie lekowym i powracają do leczenia standardowego (ŻP). W tej sytuacji tracony jest efekt w postaci zmniejszenia objętości ŻP przy braku autonomii pokarmowej. Jednakże można oczekiwać, że podobnie jak sama autonomia pokarmowa, również częściowa poprawa stanu odżywienia może mieć charakter trwały. Z tego względu, w analizie wrażliwości uwzględniono wariant, w którym u pewnego odsetka chorych z częściową odpowiedzią na leczenie TED, jego efekt utrzymuje się po zakończeniu leczenia w programie lekowym. Zgodnie z badaniem klinicznym *STEPS*, w analizie uwzględniono także możliwość zakończenia udziału w programie z powodu zdarzeń niepożądanych.

W ramieniu komparatora, gdzie ci sami chorzy otrzymują dotychczasowe leczenie standardowe (ŻP), przyjęto, że zgodnie z naturalnym przebiegiem choroby, postępowanie kliniczne zostanie zachowane (z uwzględnieniem koniecznych modyfikacji, m.in. objętości i składu ŻP), aż do wystąpienia zgonu, gdyż w Polsce dla tych nie są obecnie dostępne inne metody leczenia (jak np. przeszczepienie jelita). Dodatkowo, w przypadku samego leczenia standardowego konserwatywnie uwzględniono obserwowany w badaniu *STEPS* efekt placebo, przejawiający się uzyskaniem odpowiedzi na leczenie u 30% chorych. Jednakże, autorzy publikacji *Jeppesen 2012* tłumaczą obserwowaną skuteczność w grupie otrzymującej placebo specyfiką protokołu badania *STEPS*, który dopuszczał przyspieszoną redukcję ŻP. Zaobserwowano, że w przeciwieństwie do badania *Jeppesen 2011*, u tych chorych konieczne było znaczne zwiększenie doustnej podaży płynów by zbilansować gospodarkę wodną organizmu. Z tego względu wydaje się, że rzeczywisty efekt placebo w badaniu *STEPS* należy oceniać nie na podstawie samego zakresu zmniejszenia podaży ŻP u chorych z zespołem krótkiego jelita, ale raczej w oparciu o pomiar łącznych zmian w gospodarce płynami, wyrażonych skumulowanym wpływem na objętości płynów (FCE, z ang. *fluid composite effect*), odzwierciedlającym rzeczywistą redukcję w objętości żywienia pozajelitowego i uwzględniającym zmiany podaży doustnej i wielkość diurezy odzwierciedlającą nawodnienie chorego. W tym przypadku, wartość parametru FCE jest zbliżona do obserwowanej w badaniu *Jeppesen 2011*, gdzie z kolei tempo zmian objętości ŻP było wolniejsze, czemu również odpowiadała znacznie mniejsza redukcja objętości ŻP, i tylko ok. 6% chorych uzyskiwało redukcję objętości ŻP o co najmniej 20%. Niemniej jednak, zdecydowano się zachować zgodność z wynikami badania *STEPS*, choć w ten sposób efektywność kosztowa TED może być nieco zaniżona.

Przeprowadzona analiza wykazała, że kluczowe znaczenie dla wyników miała przyjęta wartość prawdopodobieństwa uzyskania autonomii pokarmowej podczas leczenia TED oraz jej trwałość. W przypadku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania teduglutylidu w skojarzeniu z ŻP zamiast wyłącznie ŻP wynosi ok. [REDACTED], niezależnie od przyjętej perspektywy. [REDACTED]

Co więcej, nawet skrajnie konserwatywne założenia dotyczące skuteczności tego leku, przyjęte w analizie wrażliwości prowadzą do uzyskania wartości znacznie ICUR niższych, niż zazwyczaj uzyskiwanych w przypadku leków sierocych.

Należy jednak zwrócić uwagę, że w badaniu *STEPS* nie brali udziału chorzy wymagający < 3 dni/tydzień ŻP. Liczba dni wiąże się z zapotrzebowaniem na ŻP, chociaż nieuwzględnienie chorych wymagających np. 1 dnia ŻP/tydzień nie oznacza wykluczenia wszystkich tych, którzy mają niskie zapotrzebowanie w przeliczeniu na objętość ŻP. Niemniej jednak w projekcie programu lekowego nie ma takiego ograniczenia, dlatego zasadne jest stwierdzenie, że chorzy w badaniu *STEPS* mogli mieć większe zapotrzebowanie na ŻP niż chorzy, którzy będą kwalifikować się do programu lekowego w warunkach polskich. Ponieważ dane na temat chorych uzyskujących autonomię pokarmową wskazują, że w ich przypadku wyjściowe zużycie ŻP było niższe, niż średnia wartość dla całej kohorty w badaniu *STEPS* (*Schwartz 2013*), można przypuszczać, że skuteczność TED programie lekowym będzie wyższa, niż w tym badaniu, gdyż będą do niego włączani chorzy mający większą szansę na uzyskanie autonomii pokarmowej. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono odrębnie dodatkowe warianty, których celem była próba oceny kosztów efektywności teduglutylidu w populacji chorych, bardziej dopasowanych do kryteriów programu lekowego, niż populacja badania *STEPS*. Analiza w podgrupie chorych z wyjściową objętością ŻP < 12 litrów/dzień była możliwa w oparciu o 2 jedno-ramienne badania *Lam 2016* i *Ukleja 2014*, opisane w analizie efektywności klinicznej (*AEK Revestive 2016*). Przyjęcie założeń analizy ekonomicznej, mających na celu lepsze przybliżenie populacji chorych z ZKJ, którzy w rzeczywistości zostaliby włączeni do programu lekowego prowadzi do wyników istotnie lepszych, niż ten, który uzyskano w analizie podstawowej. Optymalizacja populacji docelowej pokazuje, że teduglutyd w rzeczywistości może być lekiem o wysokiej efektywności kosztów, a w przypadku potwierdzenia się trwałości autonomii pokarmowej – terapią dominującą, czyli tańszą i jednocześnie bardziej skuteczną. Także w wariacie bez zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka, przyjęcie założeń mających na celu lepsze przybliżenie populacji chorych z ZKJ, którzy w rzeczywistości zostaliby włączeni do programu lekowego prowadzi do wyników lepszych, niż wynik analizy podstawowej z RSS. Optymalizacja populacji docelowej pokazuje, że teduglutyd w rzeczywistości może być lekiem efektywnym kosztowo nawet przy jego wnioskowanej, oficjalnej cenie.

Generalnie, przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność uzyskanych wyników – w każdym z rozważanych wariantów terapia teduglutylidem pozostawała bardziej kosztowna i bardziej skuteczna od komparatora. We wszystkich wariantach deterministycznej analizy wrażliwości, dzięki

zastosowaniu produktu Revestive® zamiast wyłącznie leczenia standardowego uzyskiwano dodatkowy efekt zdrowotny przy zwiększonych wydatkach płatnika publicznego. Zakres zmian wartości współczynnika ICUR wyniósł od **-69,7%** do **+161,8%**. Pogorszenie (wzrost) wartości współczynnika ICUR wiąże się m.in. z obniżeniem skuteczności teduglutylidu i jego wpływu na jakość życia, a także przy założeniu, że docelowy efekt leczenia w programie nie jest trwały (część chorych traci autonomię pokarmową). Duży wpływ na wynik analizy miało ograniczenie horyzontu czasowego, jednakże skrócenie go aż do 20 lat jest założeniem bardzo konserwatywnym, gdyż ok. 40% chorych w obu grupach w analizie nadal żyje w tym punkcie czasowym. Zauważalne, ale stosunkowo niewielkie pogorszenie wyniku analizy nastąpiło w wyniku przyjęcia charakterystyki kohorty z badania rejestrowego polskiej populacji z ZKJ. Wynika ono z wyższego średniego wieku tych pacjentów (ok. 60 lat), przy którym skróceniu ulega czas, w którym naliczany jest efekt związany z utrzymywaniem się autonomii pokarmowej. Analiza wrażliwości wykazała niewielką asymetrię uzyskanych wyników przejawiającą się większą liczbą wartości ICUR wyższych od wariantu podstawowego. Niemniej jednak, można wnioskować, że uzyskano dobrą stabilność modelu oraz niewielką zmienność wyników w analizowanych wariantach. Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla badanej interwencji w bazach publikacji medycznych, jednakże nie odnaleziono opracowań pozwalających na przeprowadzenie takiego porównania.

Mocną stroną analizy ekonomicznej jest możliwość uwzględnienia praktycznie wszystkich parametrów klinicznych z jednej grupy badanych (chorzy biorący udział w badaniu *STEPS* i *STEPS-2*). Jednocześnie zastosowany model farmakoekonomiczny w pełni odzwierciedla zapisy projektu proponowanego programu lekowego dla teduglutylidu, choć możliwe, że przyjęte założenia i wartości parametrów prowadzą do uzyskania wyniku konserwatywnego, zaniżającego rzeczywistą efektywność kosztową terapii z udziałem tego leku.

Jednym z głównych ograniczeń analizy jest jednak brak danych o wysokiej wiarygodności odnośnie trwałości autonomii pokarmowej. Zdaniem ekspertów, przyjęte kryteria włączenia do programu lekowego mają maksymalizować prawdopodobieństwo, że tak właśnie będzie, jednakże nie jest wykluczone, że część chorych jednak będzie musiało powrócić do leczenia TED. Jednakże nawet w takim przypadku wartość inkrementalnego ilorazu kosztów i efektów rośnie w sposób umiarkowany i pozostaje na poziomie niższym, niż można by oczekiwać w przypadku leku sierociego.

Podsumowując, analiza ekonomiczna wykazała, że przy zaproponowanych warunkach cenowych oraz instrumencie dzielenia ryzyka, efektywność kosztów TED względem leczenia [REDACTED]. Należy mieć jednak na uwadze, że w przypadku optymalnie wyselekcjonowanej populacji chorych z ZKJ, w której prawdopodobieństwo uzyskania

autonomii pokarmowej wydaje się znacznie wyższe, niż w populacji z badania *STEPS*, lek Revestive® może okazać się technologią o wysokiej efektywności kosztów ($ICUR < 1 \times PKB$), a niewykluczone, że nawet technologią dominującą, pozwalającą uzyskać znaczny dodatkowy efekt zdrowotny wśród chorych z ZKJ, przy jednoczesnym zmniejszeniu kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego. Niemniej jednak, największą wartością leku Revestive® jest umożliwienie pacjentom z zespołem krótkiego jelita powrotu do normalnego trybu życia, bez konieczności ciągłego stosowania uciążliwej terapii, jaką jest domowe żywienie pozajelitowe.

1.8. Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia analizy podsumowano w poniższych punktach:

- Głównym ograniczeniem analizy jest brak danych o wysokiej wiarygodności odnośnie trwałości autonomii pokarmowej. Zdaniem ekspertów, przyjęte kryteria włączenia do programu lekowego mają maksymalizować prawdopodobieństwo, że tak właśnie będzie, nie jest jednak wykluczone, że część chorych jednak będzie musiało powrócić do leczenia TED. Jednakże nawet w takim przypadku wartość inkrementalnego ilorazu kosztów i efektów rośnie w sposób umiarkowany i pozostaje na poziomie niższym, niż można by oczekiwać w przypadku leku sierocego.
- W badaniu *STEPS* nie brali udziału chorzy wymagający < 3 dni/tydzień ŻP. Liczba dni wiąże się z zapotrzebowaniem na ŻP, chociaż nie uwzględnienie chorych wymagających np. 1 dnia ŻP/tydzień nie oznacza wykluczenia wszystkich tych, którzy mają niskie zapotrzebowanie w przeliczeniu na objętość ŻP. Nie mniej jednak w projekcie programu lekowego nie ma takiego ograniczenia, dlatego zasadne jest stwierdzenie, że chorzy w badaniu *STEPS* mogli mieć większe zapotrzebowanie na ŻP, niż chorzy, którzy będą kwalifikować się do programu lekowego w warunkach polskich. Ponieważ dane na temat chorych uzyskujących autonomię pokarmową wskazują, że w ich przypadku wyjściowe zużycie ŻP było niższe, niż średnia wartość dla całej kohorty w badaniu *STEPS* (*Schwartz 2013*), można przypuszczać, że skuteczność TED programie lekowym będzie wyższa, niż w tym badaniu, gdyż będą do niego włączani chorzy o wyjściowej objętości ŻP < 12 l/tydz., mający większą szansę na uzyskanie autonomii pokarmowej. Podjęto próbę ekstrakcji danych z badania *STEPS* dla podgrupy chorych odpowiadającej temu kryterium programu, lecz okazały się one niewystarczające do opracowania pełnego zestawu parametrów. Można natomiast z całą pewnością stwierdzić, że przyjęcie skuteczności TED dla takiej podgrupy skutkowałoby lepszą efektywnością kosztową tego leku.
- Ograniczeniem analizy jest także oparcie oceny użyteczności na badaniu przeprowadzonym wśród brytyjskiej populacji ogólnej, które może mieć obniżona wiarygodność ze względu na zastosowaną technikę pomiarową. Z drugiej jednak strony, nie odnaleziono innych źródeł danych, które można by zastosować w opracowanym modelu. Natomiast badanie *Shire data on file* ma tę zaletę, że uwzględniono w nim specyfikę populacji docelowej chorych z ZKJ oraz samego leczenia teduglutydem.

1.9. Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Revestive® w skojarzeniu żywieniem pozajelitowym (TED + ŻP) u pacjentów z zespołem krótkiego jelita, stanowi bardziej skuteczną (dodatkowy, dyskontowany efekt zdrowotny w wysokości 1,442 QALY), lecz bardziej kosztowną strategię (koszt inkrementalny równy ██████████ z RSS) względem terapii ŻP. Po uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka, koszt dodatkowego QALY dla terapii TED + ŻP wynosi około ██████████ z obu rozpatrywanych perspektyw kosztowych. ██████████




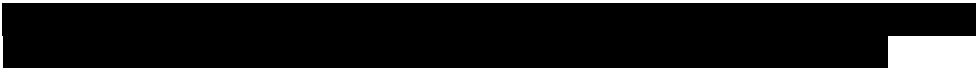


██████████ Należy mieć jednak na uwadze, że w przypadku optymalnie wyselekcjonowanej populacji chorych z ZKJ, w której prawdopodobieństwo uzyskania autonomii pokarmowej wydaje się znacznie wyższe, niż w populacji z badania *STEPS*, lek Revestive® może okazać się technologią o wysokiej efektywności kosztów ($ICUR < 1 \times PKB$), a niewykluczone, że nawet technologią dominującą, pozwalającą uzyskać znaczny dodatkowy efekt zdrowotny wśród chorych z ZKJ, przy jednoczesnym zmniejszeniu kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego.

Zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka, ██████████

██████████ Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (*MZ 02/04/2012*), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozdzielalną częścią analizy, kształtującą cenę efektywną teduglutylu.

Finansowanie teduglutylu w ramach wnioskowanego programu lekowego w przypadku chorych, daje szansę pacjentom z zespołem krótkiego jelita na powrót do normalnego trybu życia, bez konieczności ciągłego stosowania uciążliwej terapii, jaką jest domowe żywienie pozajelitowe. Wprowadzenie programu z zastosowaniem produktu Revestive® wpłynie na wydłużenie przeżycia skorygowanego o jakość, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.

2. Piśmiennictwo

- 

- Amiot 2013** Amiot A., Messing B., Corcos O., et al (2013). Determinants of home parenteral nutrition dependence and survival of 268 patients with non-malignant short bowel syndrome. *Clinical Nutrition*, 32(3): 368-374.
- AOTMiT 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- 

- 

- BR 2016** Badanie rejestrowe. Populacja chorych z zespołem krótkiego jelita w Polsce. Aestimo, 2016.
- Briggs 2002** Briggs, A.H. and Goeree, R. and Blackhouse, G. and O'Brien, B.J. (2002) Probabilistic analysis of cost-effectiveness models: choosing between treatment strategies for gastroesophageal reflux disease. *Medical Decision Making* 22(4):pp. 290-308.
- ChPL Revestive® 2015** Charakterystyka produktu leczniczego Revestive. Dostępne online pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002345/WC500132926.pdf
 Data ostatniego dostępu: 21 kwietnia 2016 r.
- Compher 2011** Compher C, Gilroy R, Pertkiewicz M, Ziegler TR, Ratcliffe SJ, Joly F, Rochling F, Messing B. Maintenance of parenteral nutrition volume reduction, without weight loss, after stopping teduglutide in a subset of patients with short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35:603-609.
- Compher 2015** Compher C, Boullata JI, Pickett-Blakely O, Schiavone P, Stoner N, Kinosian BP. Clinical Management of Patients With Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome During Teduglutide Therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015 Jun 25. pii: 0148607115594010.
- Compher 2015a** Compher C, Levinson K, Cambor CL, Stoner N, Boullata JI, Piarulli A, Kinosian B. A Patient With Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome and Cardiovascular Disease With 4-Year Exposure to Teduglutide. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015.
- ESPEN 2009** Van Gossum A, Cabre E, Hébuterne X, Jeppesen P, Krznaric Z, Messing B, Powell-Tuck J, Staun M, Nightingale J; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: gastroenterology. *Clin Nutr.* 2009 Aug;28(4):415-427.
- ESPEN 2016** Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB, Joly F, Kelly D, Lal S, Staun M, Szczepanek K, Van Gossum A, Wanten G, Schneider SM; Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure Special Interest Group of ESPEN. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr.* 2016 Apr;35(2): 247-307.
- Fujioka 2015** Fujioka K, Jeejeebhoy K, Pape UF, et al. Gastrointestinal complaints in Patients with Short Bowel Syndrome using narcotics while receiving teduglutide. *Clinical Nutrition Week 2015*, February 14-17, 2015, Long Beach, California.
- Fujioka 2015a** Fujioka K, Jeejeebhoy K, Pape UF, Li B, Youssef NN, Schneider SM. Association between abdominal complaints and narcotic use among patients with short bowel syndrome receiving teduglutide. *Transplantation.* 2015;99(6):S27
- Fujioka 2015b** Fujioka K, Schneider SM, Benjamin L, et al. Teduglutide, a Recombinant Analog of GLP-2, Reduces Parenteral Support in Patients with Short Bowel Syndrome Regardless of Ultra-Short Remnant Bowel and/or No Colon-in Continuity Anatomy. *Transplantation.* 2015;99:S27.

- Gilroy 2010** Outcomes when Teduglutide is Provided to Short Bowel Syndrome (SBS) Patients on an Optimized Parenteral Nutrition(PN) Regimen. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2010;34(2):174.
- Golicki 2015** Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2015; 125 (1-2); 18-26.
- GUS 2015** GUS, Trwanie życia. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx>. Data ostatniego dostępu: 15 marca 2016 rok.
- GUS 30/10/2015** Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011-2013 na poziomie województw (NTS2) i podregionów (NTS3).
- Iturrino 2015** Iturrino J, Camilleri M, Acosta A, O'Neill J, Burton D, Edakkanambeth Varayil J, Carlson PJ, Zinsmeister AR, Hurt R. Acute Effects of a Glucagon-Like Peptide 2 Analogue, Teduglutide, on Gastrointestinal Motor Function and Permeability in Adult Patients With Short Bowel Syndrome on Home Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015.
- Iyer 2013** Iyer KR, Joelsson B, Heinze H, et al. Complete Enteral Autonomy and Independence From Parenteral Nutrition/Intravenous Support in Short Bowel Syndrome with Intestinal Failure - Accruing Experience with Teduglutide. *Gastroenterology*. 2013;144(5_suppl 1):S169.
- Iyer 2014** Iyer K, Fujioka K, Boullata JI, et al. Long-term safety and efficacy with teduglutide treatment in patients with intestinal failure associated with short bowel syndrome (SBS-IF). The STEPS-3 Study. *Clinical Nutrition*. 2014;33(suppl 1):S167-S168.
Iyer K, Fujioka K, Boullata JI, et al. Long-Term Safety and Efficacy With Teduglutide Treatment in Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome (SBS-IF): The STEPS-3 Study (PP102-MON). 36th European Society for Clinical Nutrition and Metabolism Congress, September 6-9, 2014, Geneva, Switzerland. Plakat dostarczony przez Zamawiającego.
- Jeejeebhoy 2014** Jeejeebhoy K, Schneider S, Gabe S, et al. Teduglutide Treatment and Associated Parenteral Support (PS) Reductions in Adult Short Bowel Syndrome (SBS) Patients With Ultra-Short Remnant Bowel and/or No Colon in Continuity. *The American Journal of Gastroenterology*. 2014;109(suppl 2):S119.
- Jeppesen 2008** Jeppesen PB, Messing B, Pertkiewicz M, et al. Teduglutide, a Glucagon-Like Peptide-2 (GLP-2) Analog, Improves Fluid Balance in Short Bowel Syndrome (SBS) Patients Depending On Parenteral Support (PN). *Gastroenterology*. 2008;134(4_suppl 1):A110-A111.
- Jeppesen 2011** Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B, O'Keefe SJ. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. *Gut*. 2011;60(7):902-914.
- Jeppesen 2011a** Jeppesen P, Pertkiewicz M, Fujioka K, et al. The Fluid Composite Effect (FCE): A Clinically Important Surrogate Measure of Intestinal Absorption in Adult Subjects with Short Bowel Syndrome (SBS)-Intestinal Failure (IF) Dependent on Parenteral Support (PS) Being Treated with Teduglutide. *The American Journal of Gastroenterology*. 2011;106(suppl 2):S96.
- Jeppesen 2012 (STEPS)** Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, Iyer K, Seidner DL, O'keefe SJ, Forbes A, Heinze H, Joelsson B. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. *Gastroenterology*. 2012;143(6):1473-1481.e3.
- Jeppesen 2013** Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Forbes A, Pironi L, Gabe SM, Joly F, Messing B, Loth S, Youssef NN, Heinze H, Berghöfer P. Quality of life in patients with short bowel syndrome treated with the new glucagon-like peptide-2 analogue teduglutide - Analyses from a randomised, placebo-controlled study. *Clin Nutr*. 2013;32(5):713-721.
- Jeppesen 2014** Jeppesen PB, Fujioka K, Youssef NN, et al. Safety and efficacy of long-term teduglutide treatment: findings from a 2-year, open-label extension trial, STEPS-2. *United European Gastroenterology Journal*. 2014;2(1 suppl):A111.
- Jeppesen 2014a** Jeppesen PB, Fujioka K, Youssef NN, et al. Long-term safety and efficacy of teduglutide treatment for intestinal failure associated with short bowel syndrome (SBS-IF): final results of a 2-year, multicenter, open-label trial. 36th European Society for Clinical Nutrition and Metabolism Congress, September 6-9, 2014, Geneva, Switzerland. Plakat dostarczony

przez Zamawiającego.

- Jeppesen 2014b** Jeppesen PB, Boullata JI, Ziegler TR, et al. Independence from parenteral support achieved with teduglutide treatment in patients with intestinal failure associated with short bowel syndrome. *Clinical Nutrition*. 2014;33(suppl 1):S68-S69.
Jeppesen PB, Boullata JI, Ziegler TR, et al. Independence From Parenteral Support Achieved With Teduglutide Treatment in Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome (PP131-SUN). 36th European Society for Clinical Nutrition and Metabolism Congress, September 6-9, 2014, Geneva, Switzerland. Plakat dostarczony przez Zamawiającego.
- Kunecki 2016** Kunecki M, Kłęk S, Sobocki J, Matysiak K, Karwowska K, Urbanowicz K. Kryteria leczenia teduglutydem chorych z zespołem krótkiego jelita - wytyczne panelu ekspertów Polskiej Sieci Ośrodków Leczenia Niewydolności Przewodu Pokarmowego. Część I - chorzy rokujący uwolnienie od żywienia pozajelitowego. *Postępy Żywienia Klinicznego* 2016;2(39): 2-7.
- Lam 2016** Lam K, Schwartz L, Kishore R, et al. Single Center Experience With Use of Teduglutide in Adult Patients With Short Bowel Syndrome. *Clinical Nutrition Week 2016*, January 16-19, Austin, Texas.
- Lamprecht 2014** Lamprecht G, Pape U-F, Pascher A, DGEM Steering Committee. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. in Zusammenarbeit mit der AKE, der GESKES und der DGVS Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 3) – Chronisches Darmversagen. *Aktuel Ernährungsmed* 2014; 39: e57–e71.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 29/06/2016** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 68).
- NFZ 51/2014** Zarządzenie Nr 51/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.
- NFZ 42/2016** Zarządzenie Nr 42/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 czerwca 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- NFZ 55/2016** Zarządzenie Nr 55/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne.
- NFZ 62/2016** Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NFZ IoU 2016** Informator o umowach. Narodowy Fundusz Zdrowia. Dostęp on-line: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/%5C>.
Data ostatniego dostępu: 18 kwiecień 2016 rok
- NICE ID690** NICE ID690: Crohn's disease (moderate to severe) – vedolizumab. Submission documents <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag461>.
Data ostatniego dostępu: 28 czerwiec 2016 r.
- NICE 2015** National Institute for Health and Care Excellence. Teduglutide for treating short bowel syndrome. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-highly-specialised-technologies-guidance/proposed-highly-specialised-technology-evaluations>
Data ostatniego dostępu: 24 marca 2016 r.

- O'Keefe 2013** O'Keefe SJ, Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B. Safety and efficacy of teduglutide after 52 weeks of treatment in patients with short bowel intestinal failure. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(7):815-23.e1-3.
- Orphanet 2016** Orphanet Report Series. List of rare diseases and synonyms: Listed in alphabetical order. March 2016. Dostępne online pod adresem: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf
 Data ostatniego dostępu: 20 kwietnia 2016 r.
- Pertkiewicz 2015** Pertkiewicz M. III. Choroby układu pokarmowego. E.2.2. Zespół krótkiego jelita. W: Interna Szczeklika, *Medycyna Praktyczna Kraków*, 2015; 980-982.
- Petrucelli 2015** Petrucelli K, Youssef NN, Li B, et al. Teduglutide Treatment in Adult Patients With Short Bowel Syndrome (SBS): Initial Clinical Experience of Management Through a Specialized Infusion Pharmacy (SIP) Service. *The American Journal of Gastroenterology.* 2015;110(suppl 1):S750.
- Schwartz 2013** Schwartz LK, Fujioka K, Jeppesen PB, et al. Continued Improvement and Maintenance of Parenteral Nutrition and/or Intravenous Fluid Support Volume Reduction in Patients with Long-Term Teduglutide Treatment: Results of an Ongoing Long-Term Open-Label Study (#1520168). *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Clinical Nutrition Week 2013, February 9-13, 2013, Phoenix.*
 Schwartz LK, Fujioka K, Jeppesen PB, et al. Continued Improvement and Maintenance of Parenteral Nutrition and/or Intravenous Fluid Support Volume Reduction in Patients with Long-Term Teduglutide Treatment: Results of an Ongoing Long-Term Open-Label Study (#47). *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Clinical Nutrition Week 2013, February 9-13, 2013, Phoenix.* Plakat dostarczony przez Zamawiającego.
- Schwartz 2016** Schwartz LK, O'Keefe SJ, Fujioka K, Gabe SM, Lamprecht G, Pape UF, Li B, Youssef NN, Jeppesen PB. Long-Term Teduglutide for the Treatment of Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7:e142.
- Shire data on file** Rachel Ballinger. Measurement of utilities in short bowel syndrome: Vignette study in support of Teduglutide. *Icon Patient Reported Outcomes.* 14 March 2016. Materiał dostarczony przez Zamawiającego.
- Solar 2015** Solar H, Moulin L, Crivelli A, Echevarria C, Rumbo C, Gondolesi GE. "The New Kid On The Block" has arrived to Latin America: Report of the first short bowel syndrome patient achieving intestinal autonomy with teduglutide. *Transplantation.* 2015;99(6):S25-S26.
- Sullivan 2011** Sullivan P.W., Slejko J.F., Sculpher M.J., Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making* 2011, 31(6):800-4.
- Ukleja 2014** Ukleja A, Alvarez A, Lara L. Teduglutide for patients with short bowel syndrome-intestinal failure. A single center experience. *United European Gastroenterology Journal.* 2014;2(1 suppl):A286.
- Ukleja 2014a** Ukleja A, Alvarez A, Alvarez K, Lara L. Teduglutide for patients with short bowel syndrome: a single center experience. *Clin Nutr.* 2014;33(suppl 1):S178.
- Ukleja 2016** Ukleja A, Milicevic L. Complexity in Management of Parenteral Support Dependent Patient With SBS on Teduglutide Therapy. A Case Report. *Clinical Nutrition Week 2016, January 16-19, Austin, Texas.*
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696.
- Zyczynski 2015** Zyczynski LE, McHugh JB, Gribbin TE, Schuetze SM. Alveolar rhabdomyosarcoma in a 69-Year-Old woman receiving glucagon-like peptide-2 therapy. *Case Rep Oncol Med.* 2015;2015.

3. Załączniki

3.1. Wycena punktu rozliczeniowego dla świadczenia w zakresie gastroenterologii

Tabela 55. Wycena punktu rozliczeniowego dla świadczenia w zakresie gastroenterologii.

Nazwa ośrodka	Cena punktu [zł]
Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony, Szczecin	8,77
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Przychodnia Clinika, Koszalin	8,67
Poznański Ośrodek Specjalistycznych Usług Medycznych, Poznań	9,00
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej W Słupcy, Słupca	9,20
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Twoje Zdrowie El" Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością, Elbląg	9,30
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie, Olsztyn	9,30
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Endogast" w Kielcach, Kielce	9,00
Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach, Kielce	9,00
Sp Zoz Szpital Psychiatryczny. Toszek	9,50
Zespół Wojewódzkich Przychodni Specjalistycznych, Katowice	9,50
Szpital Pucki Sp. Z O.O., Puck	8,65
Szpital Im. Mikołaja Kopernika, Gdańsk	8,55
Samodzielny Szpital Miejski Im. Pck, Białystok	9,10
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku, Białystok	9,50
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Zig-Med., Tarnobrzeg	8,50
Wojewódzki Szpital Podkarpacki Im. Jana Pawła II w Krośnie, Krosno	8,50
Kammed Sp. Z Ograniczona Odpowiedzialnością, Brzeg	9,10
Publiczny Samodzielny Zakład Opieki Zdrowotnej Wojewódzkie Centrum Medyczne w Opolu, Opole	9,10
Pols-Med., Pułtusk	9,00
Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie, Warszawa	10,00
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Amicus", Sucha Beskidzka	9,00
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Kraków	9,30
Centrum Medyczne Enamed Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością, Piotrków Trybunalski	8,10
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Im. M. Kopernika w Łodzi, Łódź	8,60
NZOZ Endomed Buszkiewicz Gabryniowski Spółka Jawna, Gorzów Wielkopolski	9,80

Nazwa ośrodka	Cena punktu [zł]
Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki W Gorzowie Wlkp. Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością, Gorzów Wielkopolski	9,80
Centrum Medyczne Luxmed Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością, Lublin	8,70
Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki Im. Papieża Jana Pawła II W Zamościu, Zamość	8,70
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Gastromed-Ikar Utworzony Przez "Gastromed-Ikar" Sp. Z O.O., Bydgoszcz	8,20
Centrum Onkologii Im. Prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy	8,80
Powiatowe Centrum Zdrowia w Kamiennej Górze Sp. Z O.O. NZOZ Szpital Powiatowy, Kamienna Góra	9,00
Wojewódzkie Centrum Medyczne "Dobrzyńska", Wrocław	9,20
Średnia	9,01

3.2. Wycena punktu rozliczeniowego dla świadczenia w zakresie żywienia pozajelitowego w warunkach domowych

Tabela 56. Wycena punktu rozliczeniowego dla świadczenia w zakresie żywienia pozajelitowego w warunkach domowych.

Nazwa ośrodka	Cena punktu [zł]
Wojewódzkie Centrum Szpitalne Kotliny Jeleniogórskiej, Jelenia Góra	10,80
Wojewódzki Szpital Zespolony Im. L. Rydygiera w Toruniu	10,00
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie	12,00
Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Im. M. Pirogowa w Łodzi	12,05
"Szpital Skawina" Spółka Z Ograniczoną Odpowiedzialnością	10,90
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Im. Prof. Witolda Orłowskiego Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie	12,00
Krapkowickie Centrum Zdrowia Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością	10,00
Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 Im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie	10,60
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Mońkach	11,00
Szpital Im. Mikołaja Kopernika, Gdańsk	11,70
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 5 Im. Św. Barbary w Sosnowcu	11,68
Szpital Wielospecjalistyczny Im. Stanley Dudrick'a, Skawina	9,90
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie	11,00
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	11,90
Średnia	11,11

3.3. Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu

Tabela 57. Walidacja wewnętrzna modelu – testowanie scenariuszy

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie / brak potwierdzenia oczekiwanego wyniku
Parametry związane z dyskontowaniem			
Brak dyskontowania kosztów	disc_rate_c = 0	Wyższe koszty w obu ramionach w porównaniu z analizą podstawową Brak zmian w wynikach zdrowotnych	Potwierdzono
Brak dyskontowania wyników	disc_rate_ce = 0	Wyższe wyniki w obu ramionach w porównaniu z analizą podstawową Brak zmian w kosztach	Potwierdzono
Zwiększenie stopy dyskontowania kosztów	disc_rate_c = 10%	Niższe koszty w obu ramionach w porównaniu z analizą podstawową Brak zmian w wynikach zdrowotnych	Potwierdzono
Zwiększenie stopy dyskontowania wyników	disc_rate_e = 10%	Niższe wyniki w obu ramionach w porównaniu z analizą podstawową Brak zmian w kosztach	Potwierdzono
Parametry związane z horyzontem analizy			
Skrócenie horyzontu analizy	horizon = 40	Koszty i wyniki w obu ramionach nie wyższe niż w analizie podstawowej	Potwierdzono
Wydłużenie horyzontu analizy	horizon = 60	Koszty i wyniki w obu ramionach nie niższe niż w analizie podstawowej	Potwierdzono
Parametry związane z kosztami i zużyciem zasobów			
Wszystkie parametry kosztowe równe 0	show_AEs_cost = 0 show_other_cost = 0 show_PN_cost = 0 show_Revestive_cost = 0	Koszt całkowity w obu ramionach równy 0 Brak zmian w wynikach zdrowotnych	Potwierdzono
Zmniejszenie masy ciała	body_weight = 50	Niższe koszty TED niż w analizie podstawowej Brak zmian w pozostałych kategoriach kosztów	Potwierdzono
Zwiększenie masy ciała	body_weight = 70	Wyższe koszty TED niż w analizie podstawowej Brak zmian w pozostałych kategoriach kosztów	Potwierdzono
Zmniejszenie dawki TED	vials_per_dose = body_weight*0.03/5	Niższe koszty TED niż w analizie podstawowej Brak zmian w pozostałych kategoriach kosztów	Potwierdzono
Zwiększenie dawki TED	vials_per_dose = body_weight*0.07/5	Wyższe koszty TED niż w analizie podstawowej	Potwierdzono

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie / brak potwierdzenia oczekiwanego wyniku
		Brak zmian w pozostałych kategoriach kosztów	
Zmniejszenie kosztu osobodnia ŻP	cost_PS_per_day = 100	Niższe koszty ŻP niż w analizie podstawowej Brak zmian w pozostałych kategoriach kosztów	Potwierdzono
		Wzrost różnicy kosztów między TED a komparatorem	
Zwiększenie kosztu osobodnia ŻP	cost_PS_per_day = 300	Wyższe koszty ŻP niż w analizie podstawowej Brak zmian w pozostałych kategoriach kosztów	Potwierdzono
		Zmniejszenie różnicy kosztów między TED a komparatorem	
Zmniejszenie wyjściowej liczby dni ŻP	mean_PS_days_per_week_no_response = 3	Niższe koszty w obu ramionach niż w analizie podstawowej	Potwierdzono
Zwiększenie wyjściowej liczby dni ŻP	mean_PS_days_per_week_no_response = 7	Wyższe koszty w obu ramionach niż w analizie podstawowej	Potwierdzono
Parametry związane z użytecznością			
Wszystkie użyteczności równe 0	utility_PS_autonomy = 0 disutility_AEs = 0 disutility_per_additional_PS_day = 0	Wyniki w postaci QALY równe 0	Potwierdzono
Wszystkie użyteczności równe 1	utility_PS_autonomy = 1 disutility_AEs = 0 disutility_per_additional_PS_day = 0	Wyniki zdrowotne w postaci QALY równe wynikom wyrażonym LYG	Potwierdzono
Parametry związane z modelowaniem przeżycia			
Założenie śmiertelności u chorych z autonomią jak dla pacjentów z zależnością od ŻP	p_death_PN0 = p_death_PN17	Niższe wartości LYG i QALY w ramieniu TED, brak zmian w ramieniu ŻP	Potwierdzono
Podwojenie parametru skali modelu log-normalnego	OS_lognorm_a_PN0 = 17,381146 OS_lognorm_a_PN17 = 15,732424	Wyższe wartości LYG i QALY w obu ramionach	Potwierdzono

3.4. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3.5. Spis tabel

Tabela 1. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.....	15
Tabela 2. Wnioskowana cena teduglutylu (bez RSS).	25
Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Revestive®.....	26
Tabela 4. Porównanie charakterystyk chorych z ZKJ uczestniczących w badaniach RCT oraz polskich chorych uczestniczących w badaniu rejestrowym).....	36
Tabela 5. Czas do uzyskiwania autonomii pokarmowej w badaniu STEPS-2 (n=13; Schwartz 2013). ..	39
Tabela 6. Rozkład czasu do uzyskania autonomii pokarmowej – analiza podstawowa.....	39
Tabela 7. Rozkład czasu do uzyskania autonomii pokarmowej – wariant analizy wrażliwości.....	40
Tabela 8. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie (Jeppesen 2011 i STEPS).	41
Tabela 9. Wyjściowy rozkład liczby dni/tydzień z ŻP w badaniu STEPS.	43
Tabela 10. Rozkład redukcji liczby dni u pacjentów leczonych TED pełne 30 mies., którzy uzyskali odpowiedź w badaniu STEPS-2.	44
Tabela 11. Liczba oraz odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia (Jeppesen 2011 oraz STEPS i STEPS-2).....	45
Tabela 12. Prawdopodobieństwo zgonu w horyzoncie badań klinicznych STEPS/STEPS-2.....	47
Tabela 13. Parametry dopasowanych krzywych OS.....	48
Tabela 14. Roczne prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej kobiet i mężczyzn w Polsce (GUS 2015).....	51
Tabela 15. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z zespołem krótkiego jelita (MEDLINE poprzez Pubmed).	55
Tabela 16. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z zespołem krótkiego jelita (EMBASE).	55
Tabela 17. Wyniki badania użyteczności stanów zdrowia chorych z ZKJ (Shire data on file).	57
Tabela 18. Zależne od wieku użyteczności w populacji ogólnej w Polsce (Golicki 2015).....	58
Tabela 19. Oszacowanie utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych.	58
Tabela 20. Oszacowanie utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych.	59
Tabela 21. Dawkowanie i zużycie teduglutylu.	63
Tabela 22. Wnioskowana cena leku Revestive®.....	63
Tabela 23. Koszt terapii teduglutylidem (PPP/PPP+P).	64
Tabela 24. Koszt jednostkowy kwalifikacji i weryfikacji leczenia chorych z zespołem krótkiego jelita (PPP/PPP+P)	64
Tabela 25. Całkowity koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia chorych z zespołem krótkiego jelita (PPP/PPP+P)	64

Tabela 26. Koszt monitorowania leczenia chorych z zespołem krótkiego jelita (PPP/PPP+P) (NFZ 42/2016).....	65
Tabela 27. Oszacowanie wyceny ryczałtu diagnostycznego leczenia chorych z zespołem krótkiego jelita teduglutydem w ramach programu lekowego.....	65
Tabela 28. Koszty ryczałtu diagnostycznego w programie leczenia chorych na zespół krótkiego jelita teduglutydem (PPP/PPP+P).....	66
Tabela 29. Koszt żywienia pozajelitowego dorosłych w warunkach domowych (PPP/PPP+P) (NFZ 51/2014).....	67
Tabela 30. Średnie zużycie ŻP wyrażone w dniach/tydzień.	67
Tabela 31. Koszt żywienia pozajelitowego w warunkach domowych (PPP/PPP+P).	68
Tabela 32. Częstość zdarzeń niepożądanych (łagodne, umiarkowane, ciężkie).	68
Tabela 33. Wycena leczenia zdarzeń niepożądanych (łagodne, umiarkowane, ciężkie) (NFZ 55/2016, NFZ 62/2016).....	69
Tabela 34. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (łagodne, umiarkowane, ciężkie).....	71
<i>Tabela 35. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.</i>	<i>72</i>
<i>Tabela 36. Zestawienie wyników dla grupy ŻP w modelu ekonomicznym TED vs wyniki w STEPS/STEPS-2.....</i>	<i>76</i>
<i>Tabela 37. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla teduglutylidu – Embase.</i>	<i>77</i>
<i>Tabela 38. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla teduglutylidu – Pubmed.</i>	<i>78</i>
<i>Tabela 39. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla teduglutylidu – Cochrane Library </i>	<i>78</i>
Tabela 40. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnym (PPP/PPP+P, z uwzględnieniem RSS).....	82
Tabela 41. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnym (PPP/PPP+P, bez uwzględnienia RSS).....	82
Tabela 42. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia chorych z ZKJ.	84
Tabela 43. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: TED + ŻP vs ŻP (analiza podstawowa; z RSS)*.....	85
Tabela 44. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: TED + ŻP vs ŻP (analiza podstawowa, bez RSS)*.....	86
Tabela 45. Oszacowanie progowej ceny produktu Revestive® w CUA (PPP/PPP+P).	87
<i>Tabela 46. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie.....</i>	<i>90</i>
<i>Tabela 47. Zestawienie parametrów modelu przyjętych w analizie dodatkowej, przybliżającej populację zgodną z kryteriami włączenia do programu lekowego.</i>	<i>94</i>
<i>Tabela 48. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństwa dla parametrów modelu ekonomicznego w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA).....</i>	<i>97</i>
<i>Tabela 49. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: TED + ŻP vs ŻP (z RSS).....</i>	<i>100</i>
<i>Tabela 50. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: TED + ŻP vs ŻP (bez RSS).....</i>	<i>106</i>

Tabela 51. Wyniki dodatkowej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności: TED + ŻP vs ŻP (z RSS)*..	111
Tabela 52. Wyniki dodatkowej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności: TED + ŻP vs ŻP (bez RSS)*.	112
Tabela 53. Wyniki PSA (z RSS)*.	113
Tabela 54. Wyniki PSA (bez RSS).	115
Tabela 55. Wycena punktu rozliczeniowego dla świadczenia w zakresie gastroenterologii.	131
Tabela 56. Wycena punktu rozliczeniowego dla świadczenia w zakresie żywienia pozajelitowego w warunkach domowych.	133
Tabela 57. Walidacja wewnętrzna modelu – testowanie scenariuszy.....	134

3.6. Spis wykresów

Wykres 1. Schemat modelu zastosowanego w analizie.....	31
Wykres 2. Schemat modelu zastosowanego w analizie – drzewo decyzyjne.	34
Wykres 3. Dopasowanie alternatywnych modeli parametrycznych OS do empirycznej krzywej K-M (chorzy z autonomią pokarmową – PNO).	49
Wykres 4. Dopasowanie alternatywnych modeli parametrycznych OS do empirycznej krzywej K-M (chorzy bez autonomii pokarmowej - PN17).....	50
Wykres 5. Modele log-normalne OS przyjęte w analizie podstawowej.....	51
Wykres 6. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji.	56
Wykres 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych.....	79
Wykres 8. Zestawienie kosztów (z RSS) porównywanych strategii leczenia chorych z ZKJ.	82
Wykres 9. Zestawienie kosztów (bez RSS) porównywanych strategii leczenia chorych z ZKJ.	83
Wykres 10. Rozkład kohorty w poszczególnych stanach modelu w ramieniu TED + ŻP.	83
Wykres 11. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia chorych z ZKJ.	84
Wykres 12. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: TED + ŻP vs ŻP (analiza podstawowa, z RSS).	85
Wykres 13. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: TED + ŻP vs ŻP (analiza podstawowa; bez RSS).	86
Wykres 14. Wartości parametrów ICUR w kolejnych wariantach analizy wrażliwości (z RSS).	103
Wykres 15. Wartości parametrów ICUR w kolejnych wariantach analizy wrażliwości (bez RSS).	109
Wykres 16. Wykres rozrzutu wartości średnich dla wyników analizy kosztów-użyteczności (PPP, z RSS).....	114
Wykres 17. Wykres rozrzutu wyników inkrementalnych analizy kosztów-użyteczności (z RSS).	114
Wykres 18. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności terapii TED + ŻP względem ŻP (z RSS).	115
Wykres 19. Wykres rozrzutu wartości średnich dla wyników analizy kosztów-użyteczności (bez RSS).	116
Wykres 20. Wykres rozrzutu wyników inkrementalnych analizy kosztów-użyteczności (bez RSS). ...	117
Wykres 21. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności terapii TED + ŻP względem ŻP (bez RSS).	118