

Revestive[®] (teduglutyd)

w leczeniu dorosłych z zespołem krótkiego jelita

***Odniesienie do uwag Agencji Oceny Technologii Medycznych i
Taryfikacji, dotyczących analiz HTA***

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:

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

1. Analiza ekonomiczna (uzupełnienie)

Uzupełnienie analizy ekonomicznej przeprowadzono w następującym zakresie:

1. W związku ze zmianą wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającą z ukazania się obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 (M.P.2016.1030 z dnia 2016.11.03), wykonano:
 - Przeliczenia ceny zbytu netto produktu leczniczego Revestive, przy której kosztu uzyskania dodatkowego QALY jest równy zaktualizowanej wysokości progu, wynoszącej 130 002 zł,
 - W analizie podstawowej (pkt. 1.1.)
 - W wariantach analizie wrażliwości (pkt. 1.2.2.)
 - W wariantach dodatkowej analizie wrażliwości (pkt. 1.2.3.)
 - Przeliczenia probabilistycznej analizie wrażliwości (pkt. 1.2.4.)
2. W związku z uwagami AOTMiT dotyczącymi zakresu parametrów testowanych w ramach jedno-kierunkowej analizy wrażliwości, analizę wrażliwości uzupełniono o następujące warianty (pkt. 1.2.1. i 1.2.2.): minimalny i maksymalny czas żywienia pozajelitowego oraz użyteczności pochodzące z badania kanadyjskiego (*Lachaine 2016*).

1.1. 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 progu kosztowej efektywności technologii medycznych w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (130 002 zł/QALY).

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

Tabela 1. 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	[REDACTED]

1.2. Analiza wrażliwości

1.2.1. Zestawienie wariantów deterministycznej analizy wrażliwości

Tabela 2. 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 do 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 do 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 do 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)

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
		24-30 miesięcy: 100%	Podejście konserwatywne w celu przetestowania maksymalnego czasu leczenia teduglutylem potrzebnego do uzyskania autonomii
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 Model wykładniczy Model Weibulla	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>)
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

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Masa ciała pacjentów	62,4 kg	Oszacowanie minimalne: 59,8 kg	W oparciu o dolną granicę 95% CI dla oszacowania podstawowego (STEPS-2)
		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 redukcją 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	■	■	W oparciu o dolną granicę 95% CI dla oszacowania podstawowego (Shire data on file)
		■	W oparciu o górną granicę 95% CI dla oszacowania podstawowego (Shire data on file)

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Utrata użyteczności za dodatkowy dzień ŻP w tyg.	[redacted]	[redacted]	Minimalna różnica użyteczności między kolejnymi stanami z określoną liczbą dni na ŻP (<i>Shire data on file</i>)
		[redacted]	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 wyniku 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%	Zakres zmienności przyjęty zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2010
		koszty – 5%; wyniki – 0%	
		koszty – 0%; wyniki – 0%	
Horyzont analizy	50 lat	20 lat	Uznano, że jest to wystarczający zakres, aby wskazać tendencję zmiany ICUR w zależności od długości horyzontu czasowego
		35 lat	
Czas otrzymywania ŻP [lata]	6,3	5 (po zaokrągleniu w dół)	W oparciu o dolną granicę 95% CI dla oszacowania podstawowego, obliczoną przy założeniu normalności rozkładu w oparciu o średnią (6,3), SD (6,0) i liczbę pacjentów (N=86) w badaniu STEPS
		7 (po zaokrągleniu w dół)	W oparciu o górną granicę 95% CI dla oszacowania podstawowego (STEPS-2) dla oszacowania podstawowego, obliczoną przy założeniu normalności rozkładu w oparciu o średnią (6,3), SD (6,0) i liczbę pacjentów (N=86) w badaniu STEPS
Użyteczności stanów zdrowia	[redacted]	[redacted]	Alternatywne badanie użyteczności, opublikowane w okresie pomiędzy ukończeniem pierwotnej wersji analizy a oceną przez AOTMiT

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
	[REDACTED]	[REDACTED]	

1.2.2. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla CUA

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

Tabela 3. 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 do 6 mies. - min	██████████	766 446	██████████	5,726	4,629	1,096	██████████	█	██████████
odsetek odpowiedzi na leczenie TED do 6 mies. - max	██████████	766 446	██████████	6,415	4,629	1,786	██████████	█	██████████
odsetek odpowiedzi na leczenie do 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	██████████	█	██████████

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: log-logistyczny	██████	754 832	██████	5,847	4,557	1,290	██████	██	██████
model przeżycia całkowitego: wykładniczy	██████	600 974	██████	5,302	3,514	1,787	██████	██	██████
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 /	██████	766 446	██████	7,648	6,647	1,001	██████	██	██████

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] *
tydzień - min									
utrata użyteczności za dodatkowy dzień ŻP / tydzień - max	██████	766 446	██████	4,352	2,429	1,923	██████	██████	██████
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	██████	██████	██████
czas otrzymywania ŻP – min	██████	754 283	██████	5,994	4,550	1,443	██████	██████	██████
czas otrzymywania ŻP – max	██████	777 720	██████	6,145	4,703	1,443	██████	██████	██████
użyteczności w ZKJ – z badania kanadyjskiego	██████	766 446	██████	6,489	5,428	1,061	██████	██████	██████

* Cena zbytu netto, przy której ICUR = 130 002 zł/QALY

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

Tabela 4. 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 Revestivo® [zł]*
Wariant podstawowy	1 611 903	766 446	845 457	6,072	4,629	1,442	586 192		25 718,72
odsetek odpowiedzi na leczenie TED do 6 mies. - min	1 498 025	766 446	731 579	5,726	4,629	1,096	667 201	14%	22 985,09
odsetek odpowiedzi na leczenie TED do 6 mies. - max	1 725 142	766 446	958 695	6,415	4,629	1,786	536 741	-8%	27 717,58
odsetek odpowiedzi na leczenie do 6 mies. - źródło: <i>Jeppesen 2011</i>	1 477 704	774 185	703 520	5,664	4,583	1,081	650 635	11%	23 619,73
brak odpowiedzi na leczenie w ramieniu PBO	1 611 903	776 201	835 702	6,072	4,571	1,501	556 800	-5%	26 989,54
odsetek pacjentów z autonomią pokarmową - min	1 732 768	766 446	966 322	5,419	4,629	0,789	1 224 156	109%	13 398,54
odsetek pacjentów z autonomią pokarmową - max	1 525 710	766 446	759 264	6,537	4,629	1,908	397 958	-32%	35 206,61
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%	26 191,16
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%	22 823,14
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%	26 249,91
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%	24 658,86
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%	15 028,08
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%	29 759,37
model przeżycia całkowitego: log-logistyczny	1 603 040	754 832	848 208	5,847	4,557	1,290	657 419	12%	24 071,47

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: wykładniczy	1 485 630	600 974	884 656	5,302	3,514	1,787	494 946	-16%	26 132,97
model przeżycia całkowitego: Weibulla	1 491 083	608 120	882 963	4,931	3,562	1,369	645 165	10%	22 274,72
ryzyko zakończenia leczenia TED z powodu AEs - min	1 622 604	766 446	856 158	6,177	4,629	1,547	553 284	-6%	26 996,64
ryzyko zakończenia leczenia TED z powodu AEs - max	1 600 357	766 446	833 911	5,963	4,629	1,334	625 163	7%	24 351,66
charakterystyka pacjentów - badanie rejestrowe	1 563 206	730 195	833 011	5,603	4,337	1,266	657 806	12%	23 915,96
masa ciała - min	1 569 837	766 446	803 391	6,072	4,629	1,442	557 025	-5%	26 836,92
masa ciała - max	1 653 969	766 446	887 523	6,072	4,629	1,442	615 358	5%	24 689,97
wyjściowa liczba dni ŻP / tydzień - min	1 514 064	643 744	870 320	6,737	5,468	1,269	685 996	17%	22 249,63
wyjściowa liczba dni ŻP / tydzień - max	1 733 461	918 895	814 566	5,245	3,587	1,658	491 306	-16%	30 028,79
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%	25 541,31
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%	26 143,23
koszt AEs podczas leczenia TED - min	1 610 966	766 446	844 519	6,072	4,629	1,442	585 542	<1%	25 787,28
koszt AEs podczas leczenia TED - max	1 616 411	766 446	849 964	6,072	4,629	1,442	589 317	1%	25 389,04
ryczałt za diagnostykę w programie - min	1 611 291	766 446	844 845	6,072	4,629	1,442	585 768	<1%	25 763,46
ryczałt za diagnostykę w programie - max	1 612 515	766 446	846 069	6,072	4,629	1,442	586 616	<1%	25 673,98
użyteczność w stanie autonomii - min	1 611 903	766 446	845 457	5,547	4,099	1,448	583 714	<1%	25 776,92
użyteczność w stanie autonomii - max	1 611 903	766 446	845 457	6,570	5,160	1,411	599 299	2%	25 418,78
utrata użyteczności za dodatkowy dzień ŻP / tydzień - min	1 611 903	766 446	845 457	7,648	6,647	1,001	844 317	44%	21 526,11

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]*
utrata użyteczności za dodatkowy dzień ŻP / tydzień - max	1 611 903	766 446	845 457	4,352	2,429	1,923	439 616	-25%	30 291,15
brak korekty użyteczności o populację ogólną Polski	1 611 903	766 446	845 457	6,109	4,629	1,479	571 491	-3%	26 071,49
niewzględnienie utraty użyteczności z powodu AEs	1 611 903	766 446	845 457	6,553	5,283	1,270	665 845	14%	24 078,17
dyskontowanie 5% / 5%	1 611 903	766 446	845 457	5,246	4,020	1,226	689 480	18%	23 664,30
dyskontowanie 5% / 0%	1 611 903	766 446	845 457	9,341	7,042	2,299	367 680	-37%	33 868,88
dyskontowanie 0% / 0%	2 091 743	1 357 483	734 260	9,341	7,042	2,299	319 321	-46%	42 875,23
horyzont 20 lat	1 532 852	662 855	869 997	5,004	3,846	1,159	750 847	28%	21 227,28
horyzont 35 lat	1 602 583	754 232	848 350	5,926	4,520	1,405	603 619	3%	25 156,75
czas otrzymywania ŻP – min	1 602 622	754 283	848 338	5,994	4,550	1,443	587 735	<1%	25 518,58
czas otrzymywania ŻP – max	1 620 507	777 720	842 786	6,145	4,703	1,443	584 245	<1%	25 916,29
użyteczności w ZKJ – z badania kanadyjskiego	1 611 903	766 446	845 457	6,489	5,428	1,061	796 969	36%	22 091,77

* Cena zbytu netto, przy której ICUR = 130 002 zł/QALY

1.2.3. Wyniki dodatkowej analizy wrażliwości

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

Tabela 5. 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 Revestivo® [zł]
Lam 2016, bez utraty autonomii	TED + ŻP	██████	9,337	██████	3,882	██████	██████
	ŻP	██████	5,455	██████			
Lam 2016 + Ukleja 2014, bez utraty autonomii	TED + ŻP	██████	9,646	██████	4,143	██████	██████
	ŻP	██████	5,503	██████			
Lam 2016, z utratą autonomii	TED + ŻP	██████	8,576	██████	3,121	██████	██████
	ŻP	██████	5,455	██████			
Lam 2016 + Ukleja 2014, z utratą autonomii	TED + ŻP	██████	8,900	██████	3,397	██████	██████
	ŻP	██████	5,503	██████			

* wartości zaokrąglone, eksportowane z programu TreeAge Pro 2016.

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

Tabela 6. 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 Revestivo® [zł]
Lam 2016, bez utraty autonomii	TED + ŻP	1 028 549	9,337	389 702	3,882	100 378	84 025,59
	ŻP	638 847	5,455				
Lam 2016 + Ukleja 2014, bez utraty autonomii	TED + ŻP	973 327	9,646	330 606	4,143	79 796	93 052,97
	ŻP	642 721	5,503				
Lam 2016, z utratą autonomii	TED + ŻP	1 474 751	8,576	835 903	3,121	267 810	47 227,62
	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	52 153,92
	ŻP	642 721	5,503				

* wartości zaokrąglone, eksportowane z programu TreeAge Pro 2016.

1.2.4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

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

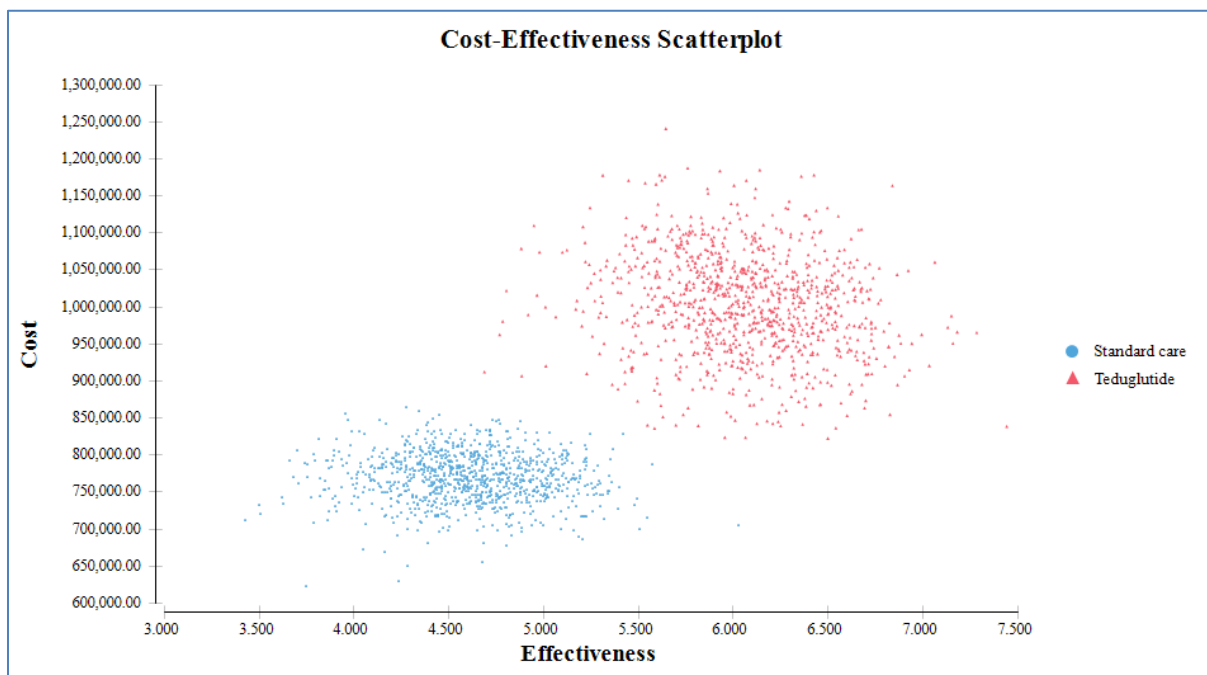
Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności dla 10 000 prób symulacji PSA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wyniki PSA (z RSS)*.

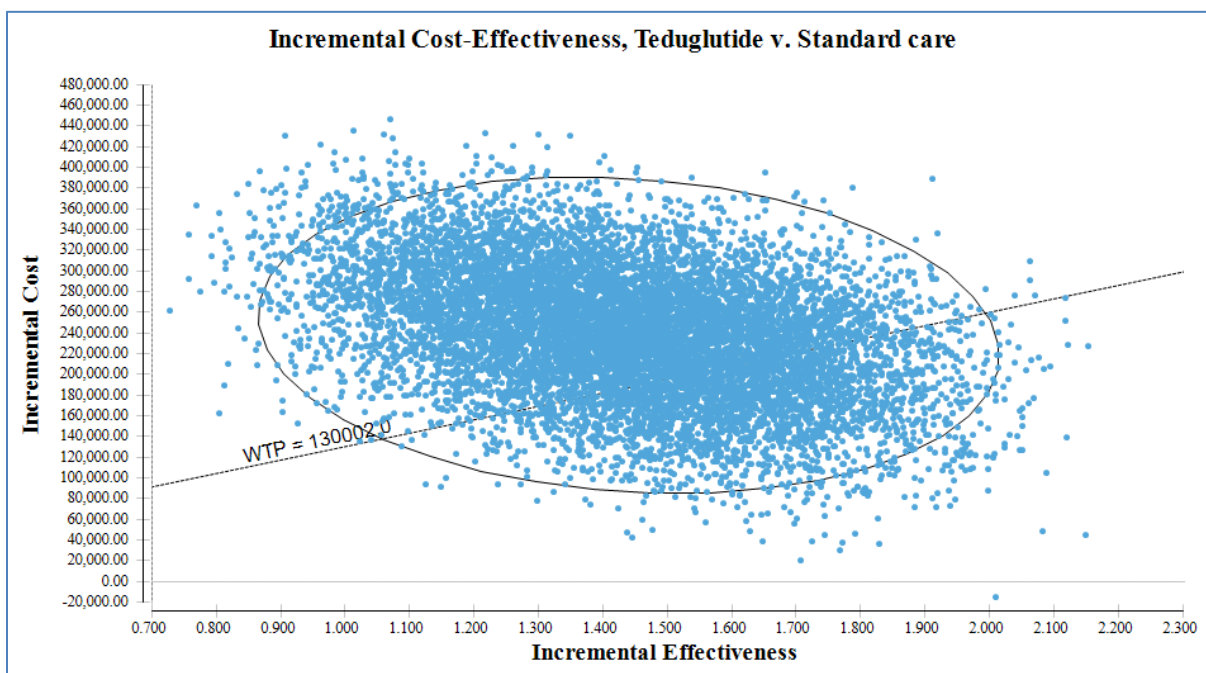
Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
TED + ŻP	████████	6,055	████████	1,440	████████
ŻP	████████	4,615			

* wartości zaokrąglone, eksportowane z programu TreeAge Pro 2016.

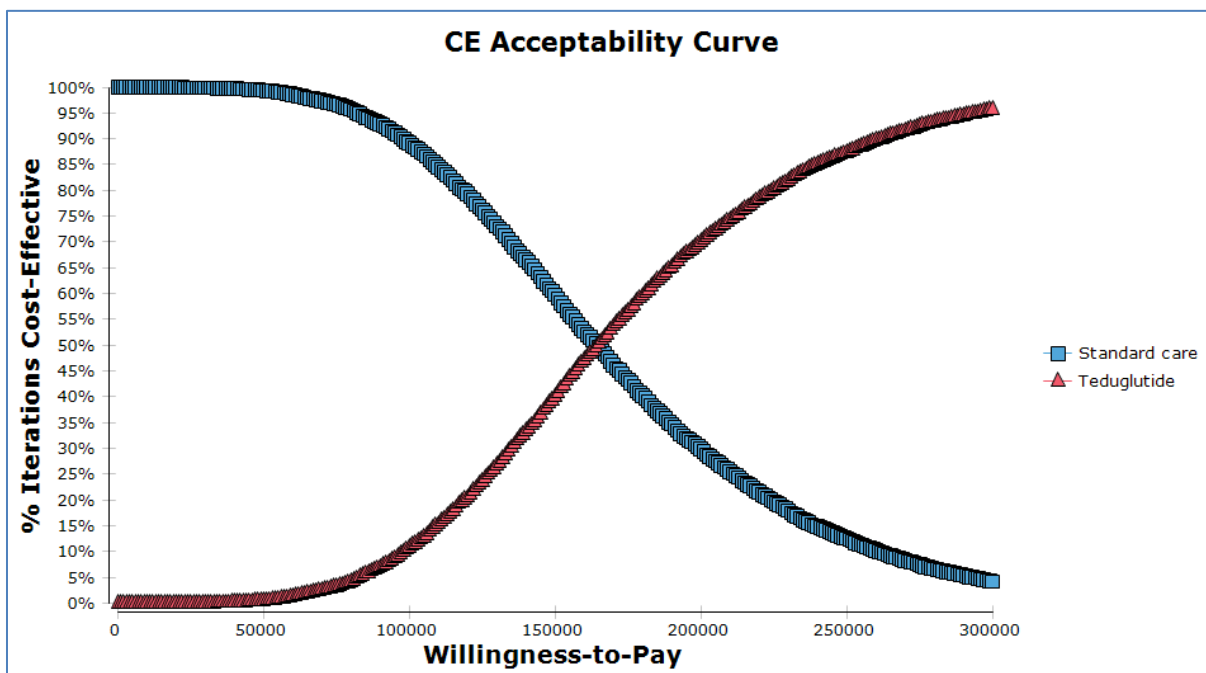
Wykres 1. Wykres rozrzutu wartości średnich dla wyników analizy kosztów-użyteczności (z RSS).



Wykres 2. Wykres rozrzutu wyników inkrementalnych analizy kosztów-żyteczności (z RSS).



Wykres 3. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności terapii TED + ŻP względem ŻP (z RSS).



Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (130 002 zł/QALY), strategia leczenia ZKJ z udziałem teduglutylu była efektywna kosztowo w 26,9% symulacji.

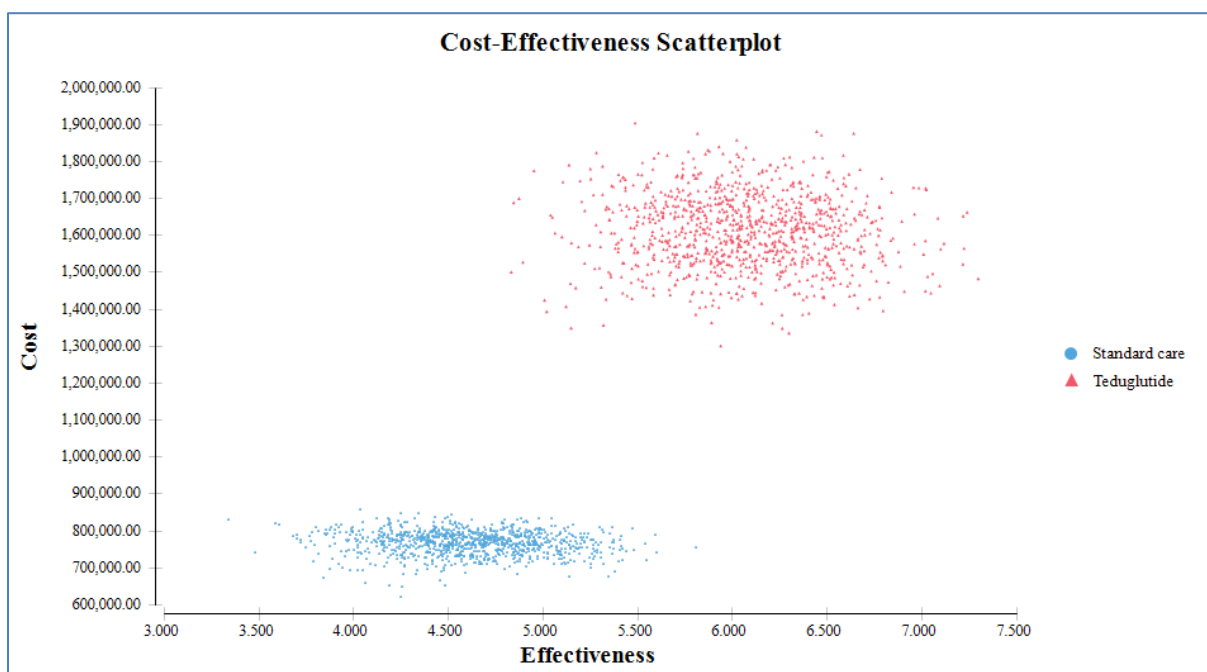
1.2.4.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

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

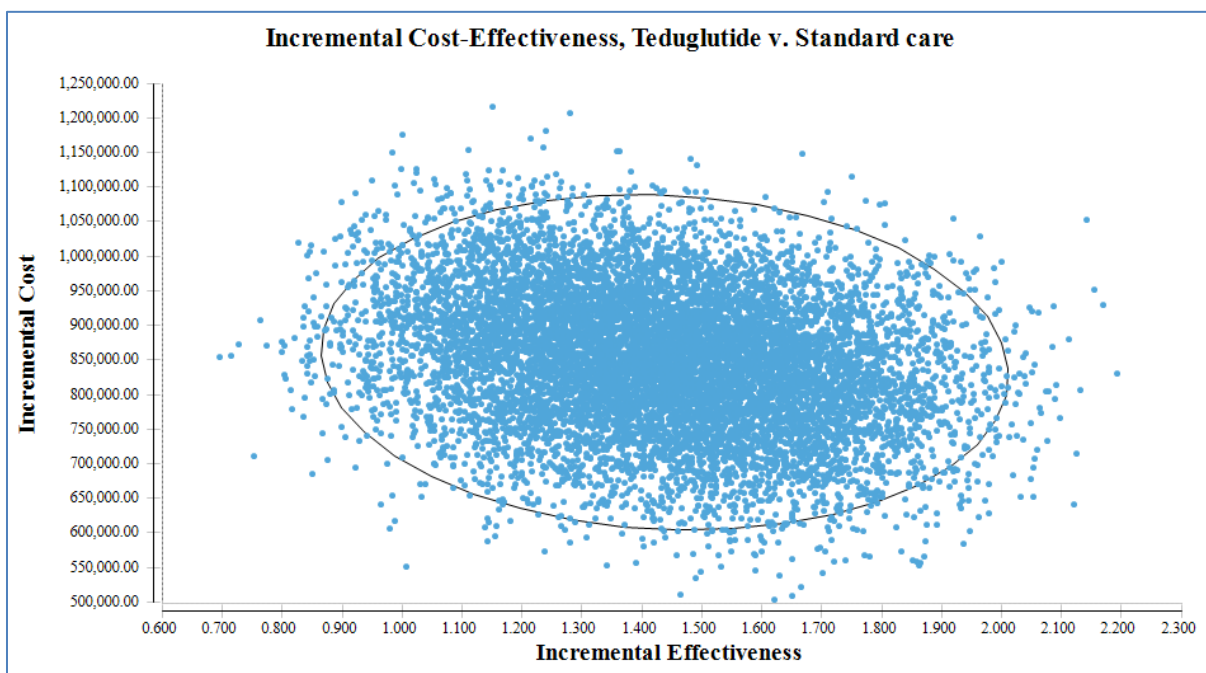
Tabela 8. Wyniki PSA (bez RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
TED + ŻP	1 611 181	6,054			
ŻP	764 545	4,616	846 636	1,438	588 698

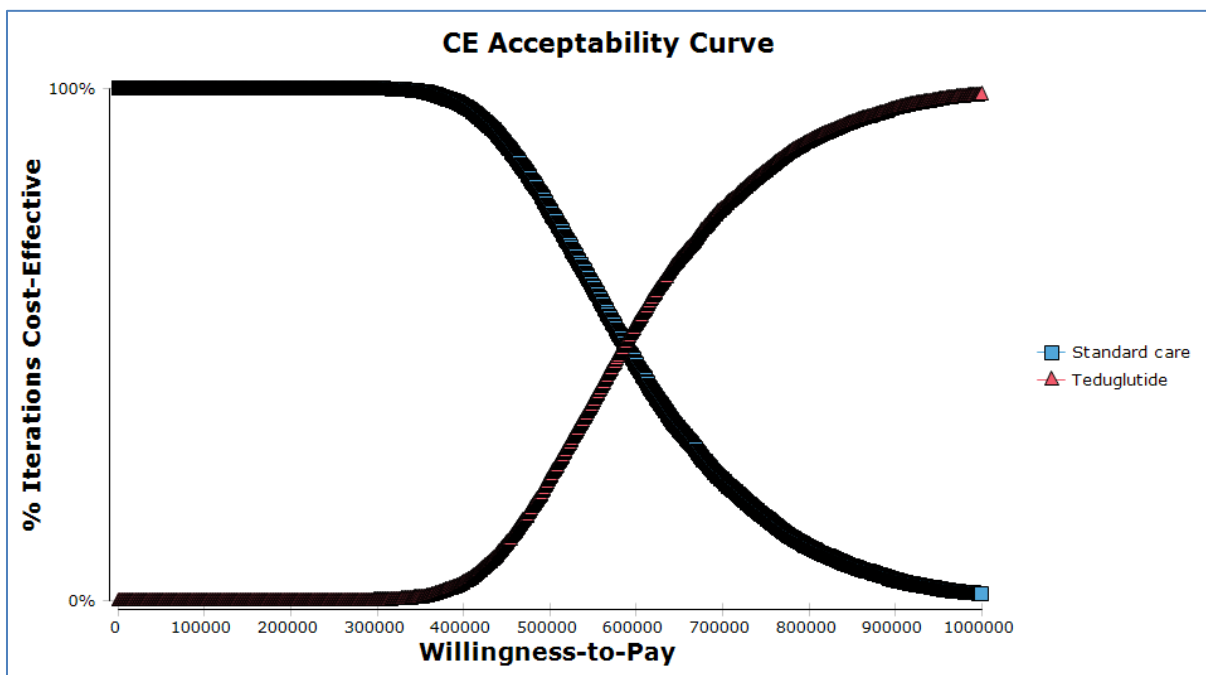
Wykres 4. Wykres rozrzutu wartości średnich dla wyników analizy kosztów-użyteczności (bez RSS).



Wykres 5. Wykres rozrzutu wyników inkrementalnych analizy kosztów-żyteczności (bez RSS).



Wykres 6. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności terapii TED + ŻP względem ŻP (bez RSS).



Strategia leczenia ZKJ z udziałem teduglutylidu nie była efektywna kosztowo w żadnej symulacji (prawdopodobieństwo kosztowej efektywności równe 0%) przy gotowości do zapłaty za QALY na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (130 002 zł/QALY).