



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku
Revestive (teduglutyd) w ramach
programu lekowego: „Leczenie chorych z zespołem
krótkiego jelita (ICD-10: K91.2)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.35.2016

Data ukończenia: 13 styczeń 2017 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Shire Polska Sp z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Shire Polska Sp z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ALT/AIAT	aktywność aminotransferazy alaninowej
AR	analiza racjonalizacyjna
AST/AspAT	aktywność aminotransferazy asparaginianowej
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BMI	Indeks masy ciała (ang. Body mass index)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CRP	białko ostrej fazy (ang. C-reactive protein)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EQ-5D	EuroQol 5 dimensions
ESPEN	Europejskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego i Metabolizmu (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism)
FCE	skumulowany wpływ na objętości płynów (ang. <i>fluid composite effect</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GLP-2	peptyd glukagonopodobny 2 (ang. <i>Glucagon-like peptide-2</i>)
GRS	<i>graded response score</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
INR	Czynnik oceniający sprawność zewnątrzpochodnego układu aktywacji protrombiny
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	Narodowa powszechna sieć nowotworowa (ang. National Comprehensive Cancer Network)
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
POLSPEN	Polskie Towarzystwo Żywienia Pozajelitowego, Dojelitowego i Metabolizmu
PSOLNPP	Polska Sieć Ośrodków Leczenia Niewydolności Przewodu Pokarmowego
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SBS-QoL	Skala oceny jakości życia u pacjentów z zespołem krótkiego jelita (Short Bowel Syndrome-Quality of Life scale)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SF-36	The Short Form (36) Health Survey
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAE	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment emergent adverse events)

Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TED	teduglutyd
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)
UTI	infekcje układu moczowego (ang. urinary tract infection)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej
ZKJ/SBS	zespół krótkiego jelita (ang. Short Bowel Syndrome, SBS).
ŻP/PN	żywnienie pozajelitowe
ŻPWD	żywnienie pozajelitowe w warunkach domowych
βHCG	gonadotropina kosmówkowa

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	20
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	24
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	25
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	25
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	29
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	34
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	34

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	34
4.3.	Komentarz Agencji	34
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	35
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	35
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	35
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	36
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	39
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	40
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	40
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	41
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	43
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	44
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	45
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	46
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	46
5.4.	Komentarz Agencji	47
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	48
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	48
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	48
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	52
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	53
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	54
6.4.	Komentarz Agencji	54
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	55
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	56
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	57
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	59
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	60
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	60
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	61
12.	Kluczowe informacje i wnioski	62
13.	Źródła.....	65
14.	Załączniki.....	68

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 12.10.2016 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.449.2016.6.MB IK:662632

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Revestive (teduglutyd) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg, 28 szt., kod EAN 5060374860018
 - Wnioskowane wskazanie:
u dorosłych pacjentów z zespołem krótkiego jelita w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem krótkiego jelita (ICD-10: K91.2)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- PLN
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

NPS Pharma Holdings Limited 5, Riverwalk Citywest Business Campus, Dublin 24 Irlandia

Wnioskodawca

Shire Polska Sp. z o.o.

ul. Postępu 12

02-676 Warszawa, Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 12.10.2016 r., znak PLA.4600.449.2016.6.MB IK:662632 (data wpływu do AOTMiT 13.10.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Revestive (teduglutyd) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg, 28 szt., kod EAN 5060374860018.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 18.11.2016 r., znak OT.4351.35.2016.JM.PEC.KP.2. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Następnie, na prośbę wnioskodawcy, zawiesił on postępowanie administracyjne, pismem z dnia 12.12.2016 r. znak: PLR.4600.1281.2016.MG. Uzupełnienia wraz z postanowieniem o podjęciu zawieszzonego postępowania przekazano Agencji w dniu 11.01.2017 r., pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.1281.2016.8.MKR z dnia 11.01.2017 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Revestive (teduglutyd) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z zespołem krótkiego jelita, ██████████, ██████████, Kraków 2016
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Revestive (teduglutyd) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z zespołem krótkiego jelita, ██████████, ██████████, Kraków 2016
- Analiza ekonomiczna dla leku Revestive (teduglutyd) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z zespołem krótkiego jelita, ██████████, ██████████, Kraków 2016
- Analiza wpływu na system ochrony i analiza racjonalizacyjna dla leku Revestive (teduglutyd) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z zespołem krótkiego jelita, ██████████, ██████████, Kraków 2016
- Odniesienie do uwag Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących analiz HTA (2 dokumenty).

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, to jest:

- analiza podstawowa analizy ekonomicznej nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii w populacji wskazanej we wniosku (§ 5 ust. 2 pkt 1a Rozporządzenia), z wyszczególnieniem: oszacowania kosztów stosowania technologii wnioskowanej. Tym samym analiza ekonomiczna nie spełnia § 5. ust 2 pkt. 2, 4-7, ust. 5, 7, 10-11 Rozporządzenia. W związku z powyższym ograniczeniem analiza wpływu na budżet nie spełnia § 6 ust. 1 pkt 5-10, ust. 2, 4 Rozporządzenia. W uzupełnieniach do analiz wnioskodawcy podano, że „*pojedyncza fiolka leku pokrywa dziennie zapotrzebowanie na lek pacjenta o masie ciała równej 100 kg. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Revestive, zalecana dawka to 0,05 mg/kg masy ciała raz na dobę i z całej fiolki odmierzana jest odpowiednia dla masy ciała chorego objętość roztworu. Objętości do wstrzyknięcia stanowią zatem jedynie część pełnej fiolki (u „średniego” pacjenta o masie ciała 62,4 kg wykorzystane jest ok 2/3 fiolki). Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy usunąć. W świetle obowiązujących przepisów, w powyższej sytuacji, wydaje się, że płatnik publiczny zrefunduje jedynie część leku faktycznie podaną choremu.*” Niniejsza argumentacja nie jest w pełni zgodna z interpretacją przedstawiciela NFZ, który wskazał, że w przypadku świadczenia podawanego w warunkach domowych (tak jak założono dla ocenianego produktu w analizie wnioskodawcy) świadczeniodawca ma prawo rozliczyć taką ilość leku, która została

wydana pacjentowi, czyli 1 fiołka dziennie i za taką też ilość NFZ zwróci mu pieniądze. Tym samym koszty leczenia teduglutydem z perspektywy NFZ oszacowano nieprawidłowo. Szczegółowe wyjaśnienia tej kwestii podano w rozdz. 5.2 i 6.3.1. niniejszej AWA.

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, z uwzględnieniem prawidłowo oszacowanego kosztu teduglutylu (patrz rozdz. 5.3.4. i 6.3.3 niniejszej AWA).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Revestive]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Revestive (teduglutyd) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg, 28 szt., kod EAN 5060374860018	
Kod ATC	A16AX08	
Substancja czynna	teduglutyd	
Wnioskowane wskazanie	u dorosłych pacjentów z zespołem krótkiego jelita w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem krótkiego jelita (ICD-10: K91.2)”	
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu Revestive to 0,05 mg/kg masy ciała raz na dobę. Objętość wstrzyknięcia w zależności od masy ciała przedstawiono poniżej.	
	Masa ciała	Objętość wstrzyknięcia
	38-41 kg	0,20 ml
	42-45 kg	0,22 ml
	46-49 kg	0,24 ml
	50-53 kg	0,26 ml
	54-57 kg	0,28 ml
	58-61 kg	0,30 ml
	62-65 kg	0,32 ml
	66-69 kg	0,34 ml
	70-73 kg	0,36 ml
	74-77 kg	0,38 ml
	78-81 kg	0,40 ml
	82-85 kg	0,42 ml
	86-89 kg	0,44 ml
90-93 kg	0,46 ml	
	Z powodu niejednorodności populacji chorych z ZKJ, w przypadku niektórych pacjentów należy rozważyć ściśle monitorowane zmniejszanie dawki dobowej w celu optymalizacji tolerancji leczenia. W przypadku pominięcia dawki należy przyjąć ją jak najszybciej tego samego dnia. Wynik leczenia należy ocenić po upływie 6 miesięcy. Leczenie ciągle zaleca się u pacjentów, u których odstąpiono od żywienia pozajelitowego.	
Droga podania	Podskórne wstrzyknięcie	
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Naturalnie występujący u ludzi glukagonopodobny peptyd 2 (ang. GLP-2) jest wydzielanym przez komórki L jelita peptydem, który wzmacnia przepływ krwi w jelitach i żyłach wrotnej, hamuje wydzielanie kwasu solnego w żołądku i zmniejsza motorykę jelit. Teduglutyd jest analogiem GLP-2. W kilku badaniach nieklinicznych wykazano, że teduglutyd wpływa na ochronę integralności błon śluzowych, stymulując naprawę i normalny wzrost jelit poprzez zwiększoną wysokość kosmków i głębokość krypt.	

Receptor dla GLP-2 został odnaleziony u ludzi w układzie pokarmowym na błonach komórek: enteroendokrynych, nerwowych jelit, miofibroblastów znajdujących się pod tkanką nabłonkową jelit.

Podstawowym efektem biologicznym cząsteczki GLP-2 jest kontrolowanie tempa przyswajania substancji odżywczych z jelit oraz utrzymanie morfologii, funkcji oraz ciągłości błony śluzowej jelit. W odpowiedzi na przyłączenie GLP-2 do swojego receptora następuje:

- wzrost okrężnicy;

- wzrost przepływu krwi przez jelita;
- hamowanie motoryki układu pokarmowego;
- zwiększenie proliferacji komórek krypt jelitowych (działanie troficzne);
- zahamowanie apoptozy komórek krypt jelitowych (działanie troficzne);
- zwiększenie wysokości kosmków jelitowych (działanie troficzne);

Działanie troficzne GLP-2 jest najsilniejsze w obrębie jelita cienkiego i słabsze w okrężnicy. Aktualnie dostępne dowody wskazują na silny wpływ cząsteczki GLP-2 na wzrost układu pokarmowego zwłaszcza w stanach patologicznych, obejmujących adaptację po resekcji części jelita (cienkiego lub okrężnicy).

W badaniach klinicznych wykazano wpływ teduglutylidu (analog GLP-2) na jelito cienkie :

- zwiększenie wysokości kosmków jelitowych (działanie troficzne);
- zwiększenie głębokości krypt jelitowych (działanie troficzne);
- wzrost indeksu mitotycznego (działanie troficzne).

Powyższe działania nie występowały w jelicie grubym. W związku troficznym działaniem TED na komórki jelita cienkiego należy brać pod uwagę możliwość działania rakotwórczego cząsteczki. Brakuje dowodów długoterminowego bezpieczeństwa stosowania analogów GLP-2 względem kancerogenezy w związku z czym zalecane jest prowadzenie dokładnego monitorowania pacjentów tymi cząsteczkami [Janssen 2012, Wallis 2009, Wallis 2007].

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Revestive]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	30.08.2012 r. (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Revestive jest wskazany do stosowania u pacjentów w wieku 1 roku życia i powyżej z zespołem krótkiego jelita (ang. Short Bowel Syndrome, SBS). Stan pacjentów po okresie adaptacji jelita po zabiegu chirurgicznym powinien być stabilny.
Status leku sierocego	TAK, zarejestrowane wskazanie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy Revestive znajduje się pod dodatkowym nadzorem (jest intensywniej monitorowany niż inne leki). Podmiot odpowiedzialny jest zobligowany do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Revestive we wnioskowanym wskazaniu nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	■ PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa

Proponowany instrument dzielenia ryzyka	
--	--

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	u dorosłych pacjentów z zespołem krótkiego jelita w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem krótkiego jelita (ICD-10: K91.2)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Leczenie powinno być przeprowadzone i nadzorowane przez wyspecjalizowane ośrodki żywienia pozajelitowego.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek \geq 18 lat; 2) objętość podawanego żywienia pozajelitowego $<$ 12 l/tydz; 3) 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 oceniane $>$ 24 miesiące od ostatniego zabiegu rekonstrukcyjnego; 4) brak możliwości dalszej rekonstrukcji chirurgicznej przewodu pokarmowego i zależność od żywienia pozajelitowego $>$ 12 miesiące od ostatniego zabiegu resekcyjnego lub rekonstrukcyjnego; 5) zoptymalizowana i ustabilizowana dożylna i do przewodu pokarmowego podaż płynów i pokarmów, tj. udokumentowany w historii choroby brak możliwości zmniejszenia objętości podawanego żywienia pozajelitowego na tydzień o co najmniej 20 %, w okresie nie krótszym niż 12 miesięcy; 6) stabilny stan po okresie adaptacji jelita po zabiegu chirurgicznym; 7) perspektywa wieloletniego przeżycia; 8) stan sprawności w skali Karnofsky'ego $>$ 60 pkt
Określenie czasu leczenia w programie	<p>Skuteczność leczenia teduglutylidem należy ocenić najpóźniej po upływie 6 miesięcy i następnie co 6 miesięcy do zakończenia leczenia.</p> <p>Skuteczność leczenia oznacza zmniejszenie objętości podawanego żywienia pozajelitowego o co najmniej 20%, w okresie 6 miesięcy, licząc w sposób skumulowany od początku leczenia.</p> <p>Leczenie teduglutylidem zostanie zakończone po okresie 2 miesięcy od zakończenia żywienia pozajelitowego przy potwierdzeniu autonomii pokarmowej. Czas terapii nie przekracza 2,5 roku.</p> <p>Brak skuteczności leczenia oznacza odstawienie leczenia teduglutylidem.</p>
Kryteria uniemożliwiające udział w programie	<ol style="list-style-type: none"> 1) BMI $<$ 16, 2) nadwrażliwość na teduglutyd lub tetracykliny, 3) wykryty lub podejrzany nowotwór złośliwy, 4) niezakończony okres obserwacji onkologicznej po radykalnym leczeniu przeciwnowotworowym, według kryteriów NCCN, 5) nowotwory przewodu pokarmowego, w tym również wątroby i dróg żółciowych w wywiadzie w trakcie ostatnich pięciu lat, 6) polipy jelita grubego, o ile nie zostały usunięte podczas kolonoskopii, 7) ciężka niewydolność wątroby *Child B i C), 8) istotne klinicznie zwężenie lub niedrożność przewodu pokarmowego, 9) obecność aktywnej choroby Crohna wymagającej leczenia immunosupresyjnego w okresie ostatnich 12 miesięcy, 10) enteropatia poradiacyjna 4 stopnia, 11) ciężkie klinicznie niestabilne choroby innych układów (np. układu oddechowego, endokrynologicznego, OIN, zakażenia), 12) ciężkie postaci chorób układowych, 13) ciąża i karmienie piersią.

Kryteria wyłączenia z udziału w programie	<ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie przeciwwskazań do leczenia teduglutydem, 2) toksyczność leczenia według klasyfikacji WHO >3 stopnia, 3) brak skuteczności terapii, 4) rozpoznanie choroby nowotworowej, 5) ciąża.
Kryteria zakończenia udziału w programie	<ol style="list-style-type: none"> 1) utrzymanie autonomii pokarmowej, po odstawieniu teduglutydem, 2) przekroczenie czasu trwania terapii 2,5 roku.
Badania przy kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> 1) pomiar masy ciała i BMI, 2) pomiar długości i konfiguracji przewodu pokarmowego z uwzględnieniem następujących badań: badanie kontrastowe przewodu pokarmowego lub obraz śródoperacyjny (z opisu operacji resekcyjnej), 3) morfologia krwi z rozmazem, stężenie i klirens kreatyniny, mocznik, aktywność AlAT i AspAT, stężenie bilirubiny, stężenie sodu i potasu oraz wapnia w surowicy, albumina, fosfataza a kaiczna, CRP (badania wykonane w ciągu ostatnich 2 tygodni), βHCG (w dniu włączenia do programu); 4) gastroskopia (wykonana w ciągu ostatnich 4 tygodni), kolonoskopia (wykonane w ciągu ostatnich 6 miesięcy), 5) USG jamy brzusznej (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni).
Monitorowanie leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) monitorowanie przebiegu leczenia odbywa się poprzez planowe wizyty co 2 miesiące do zakończenia programu, w tym <ol style="list-style-type: none"> a) βHCG (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: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie Na w moczu, b) 48-godzinna zbiórka moczu, 3) po odstawieniu teduglutylidu – wizyta kontrolna po 2 miesiącach, 4) kolonoskopia i USG jamy brzusznej w trakcie trwania programu, 1 raz w roku.
Zakończenie programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) Wizyta kontrolna 2 miesiące po odstawieniu teduglutylidu, w przypadku utrzymania autonomii pokarmowej, 2) Jeżeli po odstawieniu teduglutylidu pacjent traci autonomię pokarmową, następuje powrót do leczenia teduglutydem jako kontynuacja programu terapeutycznego, maksymalnie do 2,5 roku terapii.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowanie wskazanie jest zawężone w stosunku do badań klinicznych odnalezionych dla wnioskowanej technologii.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Zespół krótkiego jelita (ZKJ) to stan po wycięciu lub wyłączeniu z pasaży pokarmowego części lub całego jelita cienkiego, pro-wadzący do tak znacznego zmniejszenia wchłaniania, że odżywianie drogą przewodu pokarmowego nie pozwala na utrzymanie stanu zdrowia chorego. ZKJ jest jedną z postaci niewydolności jelit. [Szczeklik 2015]

Klasyfikacja

Typy ZKJ:

- typ I - całkowite wyłączenie jelita grubego (jejunostomia końcowa), minimalna długość jelita zapewniająca utrzymanie przy życiu wynosi ≥ 100 cm,
- typ II - jelito cienkie zespolone z poprzeczną, minimalna długość jelita zapewniająca utrzymanie przy życiu wynosi > 70 cm,
- typ III - wycięta zostaje jedynie część jelita cienkiego i odtworzona jego ciągłość, minimalna długość jelita cienkiego zapewniająca utrzymanie przy życiu ≥ 30 cm. [Szczeklik 2015]

Epidemiologia

W Polsce około 25 osób/mln wymaga żywienia pozajelitowego z powodu ZKJ (w USA około 40/mln). [Szczeklik 2015]


Rokowanie

Na końcowe rokowanie, wyleczenie i rehabilitację w przypadku chorych z ZKJ znamiennej wpływ ma czynnik etiologiczny – rozległość wycięcia jelita cienkiego oraz obecność przetoki jelitowej zewnętrznej lub wewnętrznej (Marciniak 2015). Szansa na całkowite zaprzestanie domowego żywienia pozajelitowego jest większa wśród chorych z typem II ZKJ (z zespoleniem czczo-okrężniczym, z ang. *jejuno-colonic anastomosis*, u których część okrężnicy pozostaje nienaruszona) i typem III ZKJ (z zespoleniem czczo-krętniczo-okrężniczym z ang. *jejuno-ileocolonic anastomosis*, u których zwykle nienaruszona pozostaje część jelita krętego i cała okrężnica) niż u pacjentów z typem I ZKJ (jejunostomią końcową) (Pironi 2012). Przyjmuje się, że permanentna konieczność stosowania żywienia pozajelitowego zachodzi, jeśli pozostawiono < 50-70 cm jelita cienkiego z zachowaniem ciągłości okrężnicy lub < 100-150 cm jelita cienkiego z całkowicie usuniętą okrężnicą [Messing 1999, Parish 2015].

Długotrwałe lub trwałe uzależnienie od ZP wiąże się ze zmniejszeniem jakości życia i licznymi powikłaniami, w tym infekcjami krwi związanymi z cewnikiem i sepsą, które są pierwotną przyczyną chorobowości i ponownych przyjęć pacjentów do szpitala. Ryzyko śmierci związanej z ZP zwiększa się wraz ze wzrostem czasu trwania zależności od ZP, ale przy właściwej opiece komplikacje związane z ZP są rzadko śmiertelne, a większość zgonów pacjentów otrzymujących długoterminowe ZP jest związane z chorobą podstawową bardziej niż podawaniem ZP [Naberhuis 2015].

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Liczebność populacji wnioskowanej zgodnie z opiniami ekspertów

Ekspert	Wskazanie	Liczba osób w Polsce	Liczba nowych przypadków w ciągu roku	Liczba lub odsetek osób, u których technologia wnioskowana byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Zespół krótkiego jelita	400	40	Nie dotyczy
	Zespół krótkiego jelita (spełniający wszystkie kryteria selekcji do programu lekowego)	40	4	40
	Zespół krótkiego jelita	300	50	Odsetek pacjentów: 15 % Liczba całkowita: 50
	Zespół krótkiego jelita (spełniający wszystkie kryteria selekcji do programu lekowego)	50	7-8	50

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- bazę informacji naukowej PubMed (zastosowano słowa kluczowe dotyczące populacji: short bowel syndrome i typu publikacji: guideline, recommendation, consensus)
- <http://www.g-i-n.net>
- <https://www.tripdatabase.com>
- www.uptodate.com

Dodatkowo przeszukano strony internetowe towarzystw zajmujących się tematyką żywienia pozajelitowego, tj.: POLSPEN oraz ESPEN.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29.12.2016 r., ograniczając się do wytycznych polskich, europejskich i amerykańskich. Do opracowania włączono 3 publikacje, dwie polskie (jedna dotycząca wytycznych żywienia pozajelitowego i jedna dotycząca wytycznych stosowania teduglutylu) oraz europejską organizację ESPEN.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>POLSPEN 2005 (żywienie pozajelitowe)</p>	<p>„Żywienie pozajelitowe (parenteralne) to podawanie źródeł białka, energii, elektrolitów, witamin, pierwiastków śladowych i wody drogą dożylną. Przed zakwalifikowaniem do leczenia żywieniowego w domu należy dokładnie ocenić wskazania i przeciwwskazania występujące u chorego.</p> <p>Żywienie pozajelitowe jest wskazane jest u chorych, których nie można w wystarczającym zakresie odżywić drogą przewodu pokarmowego. Warunki w domu chorego powinny być na tyle dobre, aby leczenie w domu było dla niego bezpieczne i właściwsze niż długotrwałe leczenie szpitalne. Chory lub opiekun chorego musi wyrazić zgodę i zostać przeszkolony w zakresie odpowiedniej metody leczenia żywieniowego. Chory lub opiekun chorego musi być poinformowany w zrozumiałym dla niego sposób o oczekiwanych wynikach leczenia, korzyściach i ryzyku związanym z prowadzeniem leczenia żywieniowego, odpowiedzialności (w tym, w uzasadnionych przypadkach, także o odpowiedzialności finansowej, np. za wypożyczony sprzęt), kosztach oraz alternatywnych metodach leczenia, a następnie wyrazić zgodę na udział w programie leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia żywieniowego w domu należy określić potrzeby żywieniowe chorego uwzględniając stan odżywienia, choroby współistniejące, aktywność ruchową, (...). Należy również określić przewidywany czas i metodę odżywiania, a także bezpośrednie i odległe cele leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia żywieniowego w domu należy opracować plan leczenia, który, w zależności od potrzeb, musi być modyfikowany i uzupełniany na bieżąco. Plan i jego modyfikacje muszą znajdować się w uzupełnianej na bieżąco dokumentacji chorego. Doraźne cele leczenia obejmują zmniejszenie dolegliwości związanych ze stanem chorobowym, poprawą stanu odżywienia i zwiększenie podaży drogą przewodu pokarmowego lub doustnie. Odległe cele leczenia obejmują utrzymanie lub poprawę stanu odżywienia, stanu klinicznego i poziomu rehabilitacji, umożliwiające samodzielne funkcjonowanie w społeczności. Osiągnięcie założonych celów leczenia powinno być oceniane w określonych odstępach czasu. Wynik tej oceny powinien znajdować się w dokumentacji chorego. Leczenie żywieniowe w domu stanowi zwykle kontynuację leczenia żywieniowego w szpitalu i w takim przypadku przygotowanie do niego musi się odbywać w warunkach szpitalnych. W wyjątkowych przypadkach całość lub część procedury przygotowania do leczenia żywieniowego w domu może odbywać się w trybie ambulatoryjnym. Skład podawanej mieszaniny odżywczej powinien być odpowiedni do choroby i zgodny z innymi stosowanymi lekami, dostosowany do drogi podawania oraz powinien pokrywać zapotrzebowanie chorego na substancje odżywcze. Skład mieszaniny odżywczej ustala lekarz prowadzący leczenie. Mieszanina odżywcza powinna być sprawdzona pod względem stabilności, czasu przechowywania i zgodności podawanych z nią leków. Chory lub jego opiekun powinien znać skład mieszaniny odżywczej oraz inne zlecone leki i sposób ich przyjmowania. Mieszanina odżywcza do żywienia pozajelitowego może być w całości przygotowywana w domu chorego lub częściowo przygotowywana przez szpital lub przemysł i uzupełniana w domu przez chorego lub jego opiekuna na podstawie napisanego programu przygotowywania mieszaniny. Wybierając sposób prowadzenia leczenia żywieniowego należy wybrać najbezpieczniejszą i najbardziej skuteczną drogę dostępu, zapewniającą pokrycie potrzeb żywieniowych chorego.”</p>
<p>panel ekspertów PSOLNPP 2016 (Polska)</p>	<p>Określenie kryteriów leczenia teduglutylem, które jest zbieżne z zapisami proponowanego programu lekowego.</p>
<p>ESPEN 2016 (Europa)</p>	<p>Pacjentom z ZKJ zaleca się spożywanie diety pełnoskładnikowej i kompensację niedożywienia hiperfagią (stopień zaleceń: niski). Chorym z ZKJ, u których zachowano ciągłość okrężnicy zaleca się spożywanie diety bogatej w węglowodany złożone oraz ubogotłuszczowej, podczas gdy w opinii ekspertów stosunek tłuszczu do węglowodanów w diecie wydaje się mniej istotny w przypadku chorych z usuniętą okrężnicą (stopień zaleceń: niski). Ponadto wśród chorych z ZKJ z zachowaną okrężnicą zaleca się stosowanie diety bogatej w trójglicerydy o pośredniej długości łańcucha, gdyż w porównaniu do diety zawierającej trójglicerydy długołańcuchowe charakteryzuje się ona większym zyskiem energetycznym (stopień zaleceń: niski). u chorych przyjmujących posiłki o obniżonej zawartości tłuszczu lub w których wyeliminowano trójglicerydy długołańcuchowe należy monitorować potencjalne ryzyko niedoboru niezbędnych kwasów tłuszczowych oraz witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (stopień zaleceń: niski). Nie zaleca się stosowania rozpuszczalnych włókien (np. pektyn) celem zwiększenia wchłaniania jelitowego (stopień zaleceń: niski). Dodatkowo nie zaleca się wykluczenia laktozy z diety osób z ZKJ, jeśli jej nietolerancja nie została udokumentowana klinicznie (stopień zaleceń: niski). W przypadku osób z skrajną postacią ZKJ z ryzykiem niedożywienia sugeruje się suplementację doustnymi izotonicznymi nutraceutykami (stopień zaleceń: niski). U pacjentów z przewlekłą niewydolnością jelit z niskim poziomem zależności od domowego żywienia pozajelitowego eksperci sugerują zastosowanie żywienia dojelitowego w połączeniu z podawaniem doustnym (stopień zaleceń: niski). U chorych z przewlekłą niewydolnością jelit leczonych dojelitowo zaleca się stosowanie polimerycznych izotonicznych diet dojelitowych (stopień zaleceń: niski). Nie zaleca się stosowanie suplementacji glutaminą, probiotykami lub innymi suplementami (stopień zaleceń: niski). Chorym z ZKJ zaleca się dowolne stosowanie soli i restrykcyjne przestrzeganie przyjmowania płynów w stosunku do posiłków (stopień zaleceń: niski). Pacjentom skrajnie odwodnionym lub ze zmniejszonym stężeniem sodu sugeruje się stosowanie izotonicznych, bogatych w sód, doustnych roztworów nawadniających (stopień zaleceń: niski). Zaleca się również ograniczenie doustnej podaży zarówno hipotonicznych (tj. woda, kawa, herbata lub alkohol), jak i hipertonicznych (tj. soki owocowe) roztworów o niskiej zawartości sodu, w celu zminimalizowania opróżniania u pacjentów z nadmiernym (ujemnym, net-secretion) wydalaniem i nadmiernym opróżnianiem z jejunostomią (stopień zaleceń: niski).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Rekomendowane jest również podawanie leków z grup antagonistów receptora H2 lub inhibitorów pompy protonowej w celu zmniejszenia mokrej masy kału i utraty sodu, zwłaszcza w ciągu pierwszych 6 miesięcy po zabiegu chirurgicznym, zwłaszcza u pacjentów z ZKJ, u których wydalanie przekracza 2 l/dzień (stopień zaleceń: umiarkowany). U niektórych chorych stosowanie takiego leczenia może być korzystne także w dłuższym okresie (stopień zaleceń: bardzo niski). U chorych z nadmiernym opróżnianiem z jejunostomią, u których kontrola poziomu płynów i elektrolitów jest utrudniona za pomocą konwencjonalnych metod leczenia sugeruje się podawanie oktreotydu, zwłaszcza w krótkim okresie po zabiegu resekcyjnym (stopień zaleceń: niski). Pacjentów tych należy ściśle monitorować w celu uniknięcia zatrzymania płynów, a także pod kątem występowania zdarzeń niepożądanych oraz potencjalnego negatywnego wpływu na proces adaptacji jelita w czasie długotrwałego stosowania (stopień zaleceń: niski). U chorych z ZKJ ze stomią zaleca się także stosowanie doustnego loperamidu (stopień zaleceń: umiarkowany), który jest preferowany w stosunku do opiatów tj. kodeina lub opium, gdyż nie wykazuje właściwości uzależniających lub uspokajających (stopień zaleceń: umiarkowany). W przypadku pacjentów z wysokim opróżnianiem stomii stosowanie loperamidu powinno być prowadzone w oparciu o obiektywne wyniki tej terapii (stopień zaleceń: umiarkowany). Pacjenci z ZKJ, u których występują zaburzenia motoryki, w tym tacy, u których rozszerzeniu uległa część pozostałego jelita cienkiego itd., i u których występuje nadmierny wzrost bakterii, korzyść może przynieść okazjonalne podawanie antybiotyków (stopień zaleceń: bardzo niski). Biorąc pod uwagę korzyści energetyczne płynące z fermentacji nagromadzonych węglowodanów przeprowadzonych przez bakterie nie zaleca się rutynowej antybiotykoterapii u chorych z ZKJ z zachowaną okrężnicą (stopień zaleceń: bardzo niski). Zaleca się informowanie pacjentów z przewlekłą niewydolnością jelit powstałą na skutek ZKJ o korzyściach i ryzyku związanym z terapią czynnikami wzrostu (stopień zaleceń: niski). Zaleca się, aby wśród pacjentów z ZKJ, u których możliwe jest zastosowanie tego typu leczenia terapią pierwszego wyboru był teduglutyd (stopień zaleceń: umiarkowany). Ocena skuteczności leczenia z zastosowaniem czynników wzrostu powinna przebiegać w oparciu o wystandaryzowany protokół z pomiarem poziomu płynów, elektrolitów i, jeśli to możliwe, bilansu energetycznego (stopień zaleceń: niski). Leki będące czynnikami wzrostu powinny być przepisywane przez lekarzy z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu ZKJ, którzy mają możliwość i zdolność obiektywnej oceny terapii, związanych z nią zdarzeń niepożądanych i efektywności kosztowej (stopień zaleceń: niski). Farmakoterapia w leczeniu ZKJ powinna być przepisywana w oparciu o indywidualne zapotrzebowanie pacjenta, określane na podstawie zdolności wchłaniania w jelicie, wiedzy o właściwościach fizykochemicznych leku. U chorych z ZKJ z ograniczoną zdolnością wchłaniania należy rozważyć dojelitową lub przezskórną drogę podania leków (stopień zaleceń: bardzo niski).</p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Otrzymano 4 odpowiedzi, z których 2 zostały dopuszczone do dalszych prac i zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	[REDAKTOWANE]	Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii
interwencje stosowane obecnie	„Jedyną interwencją medyczną stosowaną u pacjentów z ZKJ jest żywienie pozajelitowe w warunkach domowych. (ŻPWD). Jest podaż białka, energii (węglowodany, tłuszcze), elektrolitów, witamin, pierwiastków śladowych i wody drogą dożylną w ilościach dostosowanych do zapotrzebowania i stanu metabolicznego pacjenta, u osoby, której stan zdrowia umożliwia bezpieczne leczenie w warunkach domowych.”	„Nie ma w Polsce dostępnego leczenia mającego na celu stymulację wzrostu kosmków jelitowych u chorych w zespole krótkiego jelita. Chorzy z zespołem krótkiego jelita, którzy nie posiadają tzw. autonomii pokarmowej skazani są na całkowite żywienie pozajelitowe do końca życia (drogie, skomplikowane organizacyjnie, obciążone groźnymi powikłaniami).”
interwencje które mogą zostać zastąpione	„Jak wyżej – jest to żywienie pozajelitowe w warunkach domowych.”	„U chorych, którzy dzięki omawianej technologii medycznej osiągną autonomię pokarmową, będzie można zrezygnować ze stosowania całkowitego żywienia pozajelitowego koniecznego do końca życia.”
interwencja najtańsza	„Jak wyżej – jest to żywienie pozajelitowe w warunkach domowych.”	„Nie ma alternatywnego leczenia lekiem stymulującym wzrost kosmków jelitowych. U chorych bez autonomii pokarmowej konieczne jest stosowanie całkowitego żywienia pozajelitowego do końca życia. W Polsce nie jest dostępne i prawdopodobnie nie jest dostatecznie skuteczne – przeszczepianie jelita.”
interwencja najskuteczniejsza	„W chwili obecnej nie istnieje żadna technologia, którą można byłoby uznać za leczenie ZKJ. Żywienie pozajelitowe w warunkach domowych pozwala tych pacjentów jedynie utrzymać przy życiu.”	„Nie ma w Polsce innych leków stosowanych w w/w wskazaniu.”

Ekspert		Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii
interwencje zalecane przez wytyczne	„Nie ma takiej technologii.”	<p>„Wytyczne rekomendują wnioskowaną technologię medyczną.</p> <p>Referencje:</p> <p>1) M Kunecki i WSP. Kryteria leczenia teduglutydem chorych z zespołem krótkiego jelita – wytyczne panelu ekspertów Polskiej Sieci Ośrodków Leczenia Niewydolności Przewodu Pokarmowego. Część I – choroby rokujące uwolnienie od żywienia pozajelitowego. <i>Postępy Żywienia Klinicznego</i> 2016;2: 2-7</p> <p>2) Pironi L I wsp Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure Special Interest Group of ESPEN. <i>ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. Clin Nutr.</i> 2016 Apr;35(2):247-307.”</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28.12.2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 133), obecnie we wnioskowanym wskazaniu nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce żadne substancje czynne.

W Polsce żywienie pozajelitowe w warunkach domowym u osób dorosłych (kod 5.10.00.0000007) finansowane jest w ramach kontraktu z NFZ, zgodnie z ustawą z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tekst ujednolicony; 2016 r. poz. 1793) (MZ 27/08/2004) oraz zarządzenia Nr 88/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie (NFZ 88/2013/DSOZ).

Z danych uzyskanych od NFZ wynikają liczby dorosłych pacjentów stosujących żywienie pozajelitowe w warunkach domowych jak w tabeli poniżej.

Tabela 9. Zestawienie liczby dorosłych pacjentów otrzymujących żywienie pozajelitowe w warunkach domowych

Rok	2011	2012	2013	2014	2015	2016*
Liczba pacjentów	1	2	367	377	387	346

*dane za I-VII

Liczba dorosłych pacjentów stosujących żywienie pozajelitowe rosła w latach 2011-2015 i osiągnęła 387 osób. Do VII 2016 roku żywionych w ten sposób było 346 osób.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
najlepsze leczenie objawowe (leczenie standardowe – żywienie pozajelitowe)	<p>Jest ono technologią:</p> <ul style="list-style-type: none"> • możliwą do zastosowania w ocenianym wskazaniu (zalecaną wytycznymi praktyki klinicznej), • stanowiącą istniejącą praktykę kliniczną (Zmarzły 2015), • finansowaną ze środków publicznych. 	Komparator został wybrany poprawnie

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli chorzy z zespołem krótkiego jelita, których stan jest stabilny po okresie adaptacji jelita po zabiegu chirurgicznym;	niezgodna z kryteriami włączenia	Populacja szersza od populacji zgodnej z kryteriami selekcji do proponowanego programu lekowego.
Interwencja	teduglutyd podawany podskórnie w dawce zarejestrowanej (0,05 mg/kg masy ciała raz na dobę)	niezgodna z kryteriami włączenia	Brak uwag.
Komparatory	leczenie standardowe (żywienie pozajelitowe), placebo dla teduglutylu dodane do leczenia standardowego celem zaślepienia oceny porównawczej	niezgodne z kryteriami włączenia	Brak uwag.
Punkty końcowe	odpowiedź na leczenie (odsetek chorych, u których zmniejszeniu o $\geq 20\%$ uległa objętość żywienia pozajelitowego), zmiany bezwzględne i procentowe objętości żywienia pozajelitowego, liczba dni z podawaniem żywienia pozajelitowego, odsetek chorych z autonomią pokarmową (całkowitym uniezależnieniem się od żywienia pozajelitowego), zmiana podaży doustnej, diureza, skumulowany wpływ na objętości płynów (FCE, z ang. <i>fluid composite effect</i>) obejmujący zmniejszenia zapotrzebowania na ŻP, zmniejszania doustnej podaży płynów i zwiększenia dobowej diurezy, zmiany masy i składu ciała, jakość życia, stężenie cytruliny, utrzymywanie się efektu leczenia po zakończeniu podawania teduglutylu, bezpieczeństwo.	niezgodne z kryteriami włączenia	Pominięto przeżycie całkowite, które wg polskich wytycznych HTA jest istotnym klinicznie punktem końcowym.
Typ badań	badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej; 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	badania wtórne, w tym m.in.: przeglądy systematyczne i niesystematyczne, opracowania poglądowe, monografie, notatki	Brak uwag.
Inne kryteria	język polski, angielski, francuski lub niemiecki	-	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w trzech bazach danych (Pubmed, Embase oraz Cochrane). Jako datę wyszukiwania podano 22.06.2016 r.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w trzech bazach danych (Pubmed, Embase oraz Cochrane) z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 15.11.2016 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które spełniałyby kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją porównujące teduglutyd z placebo (Jeppesen 2011, STEPS (Jeppesen 2012, Jeppesen 2013)) oraz ich otwarte fazy wydłużone (O'Keefe 2013 (Gilroy 2010), STEPS-2 (Schwartz 2016, Schwartz 2013, Jeppesen 2014, Jeppesen 2014a). Ponadto w analizie uwzględniono 5 badań bez randomizacji (Compher 2011, Compher 2015, Compher 2015a, Iturrino 2015 i Zyczynski 2015), których nie opisano w niniejszej AWA ze względu na dostępność badań z wyższego poziomu wiarygodności.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Jeppesen 2011	<ul style="list-style-type: none"> - wielośrodkowe, - dwa ramiona, - randomizowane, - podwójnie zaślepiony, - superiority, - 24 tygodnie, - interwencje: teduglutyd 0,1 mg/kg/dzień, teduglutyd 0,05 mg/kg/dzień, placebo 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy obu płci w wieku ≥ 18 lat, • ZKJ z powodu resekcji jelita, • zależność od żywienia pozajelitowego (płynów, elektrolitów lub składników odżywczych) przyjmowanego ≥ 3 razy w tygodniu przez okres ≥ 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ciąża lub karmienie piersią, • BMI < 18 lub > 27 kg/m², • aktywna choroba Crohna w standardowej ocenie badacza, • enteropatia poradiacyjna, sklerodermia, celiakia, sprue oporna na leczenie lub tropikalna, cukrzyca, • uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatniego roku, • nieprawidłowa czynność wątroby: ALT i AST $> 2 \times$ GGN, bilirubina całkowita $> 1,25 \times$ GGN lub fosfataza alkaliczna $> 2,5 \times$ GGN, • nieprawidłowa czynność nerek: stężenie kreatyniny w osoczu lub azotu mocznikowego we krwi $> 1,5 \times$ GGN, • stężenie sodu w moczu < 20 mmol/dzień, • jakakolwiek hospitalizacja w ciągu miesiąca przed włączeniem do badania, • wcześniejsze stosowanie teduglutylu lub potencjalne uczulenie na teduglutyd lub jego składniki, • stosowanie infl ksymbabu, hormonu wzrostu lub czynników wzrostu, tj. natywne GLP-2 lub innych terapii biologicznych w trakcie ostatnich 12 tygodni, • stosowanie kortykosteroidów systemowych, metotreksatu, cyklosporyny, takrolimusu, sirolimusu, oktreotydu, dożylniej glutaminy lub innych leków eksperymentalnych w trakcie ostatnich 30 dni, • stosowanie leków hamujących perystaltykę jelit lub przeciwbiegunkowych (loperamidu, difenoksylationu, kodeiny i innych opiatów), antagonistów receptora H₂, inhibitorów pompy protonowej, żywic jonowymiennych, doustnej glutaminy, diuretyków i doustnych roztworów nawadniających powinno być stabilne w trakcie ≥ 4 tyg. przed rozpoczęciem badania i w jego trakcie. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>teduglutyd 0,1 mg: 32 teduglutyd 0,05 mg: 35 placebo: 16</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>GRS (graded response score), biorący pod uwagę poziom odpowiedzi i czas jej utrzymania</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie – zmniejszenie zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe o $\geq 20\%$ w 20. i 24. tygodniu • zmiana zapotrzebowania na ŻP • zmiana podaży energii pokrywanej żywnością pozajelitową • zmniejszenie liczby dni żywienia pozajelitowego w ciągu tygodnia o ≥ 1 dzień • zmiana skumulowanego wpływu na objętość płynów (FCE) • zmiana podaży doustnej płynów, diurezy, masy i składu ciała, stężenia cytruliny w osoczu, morfologii jelita • ocena jakości życia <ul style="list-style-type: none"> • ocena bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
STEPS (Jeppesen 2012, Jeppesen 2013)	<ul style="list-style-type: none"> - wielośrodkowe, - dwa ramiona, - randomizowane, - podwójnie zaślepione, - superiority, - 24 tygodnie, - interwencje: teduglutyd 0,05 mg/kg/dzień, placebo 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy obu płci w wieku ≥ 18 lat, • ZKJ z powodu resekcji jelita (uraz, nowotwór, choroba Crohna, choroba naczyniowa czy skręt jelit), • zależność od żywienia pozajelitowego (płynów, elektrolitów lub składników odżywczych) przyjmowanego ≥ 3 razy w tygodniu przez okres ≥ 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania, • pacjenci z chorobą Crohna musieli wykazywać remisję kliniczną w ciągu ≥ 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI < 15 kg/m², • nowotwór w ciągu ostatnich 5 lat, • nieswoiste zapalenie jelit leczone przewlekłą ogólnoustrojową terapią immunosupresyjną, która została rozpoczęta lub zmieniona w ciągu ostatnich 3 miesięcy, bądź leczone lekami biologicznymi w ciągu ostatnich 6 miesięcy, nieswoiste zapalenie jelit wymagające przewlekłej ogólnoustrojowej terapii immunosupresyjnej w celu kontroli objawów, • nieleczone zmiany przednowotworowe lub nowotworowe, zmiany w biopsji kolonoskopowej lub polipektomii, poważne zabiegi chirurgiczne dotyczące jelit lub inne zaplanowane w czasie trwania badania, przewlekłe zapalenie trzustki lub pęcherzyka żółciowego, • upośledzenie układu odpornościowego (np. AIDS, ciężki złożony niedobór odporności), nadwrażliwość lub alergie, • trwające enteropatia poradiacyjna lub popromienne uszkodzenie tkanki jelit, celiakia, sprue oporna na leczenie lub tropikalna, pseudoniedrożność jelit, • poważne niekontrolowane choroby psychiatryczne, • istotne, aktywne, niekontrolowane i nieleczone choroby ogólnoustrojowe (np. sercowo-naczyniowe, oddechowe, endokrynne, schorzenia nerek, wątroby czy centralnego układu nerwowego, zakażenia), • uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatniego roku, • wcześniejsze stosowanie teduglutylidu, • stosowanie natywnych GLP-2 lub ludzkiego czynnika wzrostu w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem, • > 4 hospitalizacje spowodowane przez ZKJ w ciągu 12 miesięcy lub hospitalizacja w ciągu 30 dni przed skryningiem, • nadwrażliwość lub alergie na teduglutyd lub jego składniki lub GLP-2, • u chorych z zachowaną okrężnicą wymagane było wykonanie kolonoskopii w celu wykluczenia polipów lub aktywnej choroby jelit <p><u>Liczba pacjentów</u> teduglutyd: 43 placebo: 43</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>liczba odpowiadających (pacjenci z >20 % redukcją w objętości żywienia pozajelitowego w tygodniach 20 i 24 w porównaniu do początku badania)</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana zapotrzebowania na ŻP • zmniejszenie liczby dni z ŻP w tygodniu ≥ 1 dzień • zmiana skumulowanego wpływu na objętość płynów (FCE) • zmiana doustnej podaży płynów, diurezy, masy ciała, stężenia cytruliny w osoczu • ocena parametrów życiowych, laboratoryjnych, stanu fizycznego i EKG • ocena jakości życia według kwestionariusza SBS-QoL • ocena bezpieczeństwa

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 1.5.1 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 1.7.1 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

Tabela 11. Wyniki oceny jakości badań RCT włączonych do oceny efektywności klinicznej teduglutylidu według narzędzia „risk of bias” Cochrane Collaboration według autorów AKL wnioskodawcy

Element oceny		Jeppesen 2011	STEPS
Procedura randomizacji	Ryzyko błędu	brak możliwości oceny	brak możliwości oceny
	Uzasadnienie	brak opisu metody alokacji chorych do wyróżnionych grup	brak opisu metody alokacji chorych do wyróżnionych grup
Utajnienie procesu randomizacji	Ryzyko błędu	niskie	niskie
	Uzasadnienie	randomizacja za pomocą interaktywnego systemu głosowego	randomizacja za pomocą interaktywnego systemu głosowego
Zaślepienie chorych i personelu medycznego	Ryzyko błędu	niskie	niskie
	Uzasadnienie	zaślepienie pacjentów oraz badaczy, utrzymywane za pomocą placebo dopasowanego pod względem wyglądu do teduglutylidu	zaślepienie pacjentów oraz badaczy, za pomocą placebo w grupie kontrolnej, nie przedstawiono szczegółów dotyczących utrzymania zaślepienia
	Ryzyko błędu	niskie	niskie
Zaślepienie oceny punktów końcowych	Uzasadnienie	badanie opisane jako próba podwójnie zaślepienia ocena objętości ŻP oraz ocena fizykalna i bezpieczeństwa wykonywane przez niezależnych badaczy, z uwagi na znane zdarzenia niepożądane związane z terapią analogami GLP-2, do których należy teduglutyd (obrzęk stomii)	badanie opisane jako próba podwójnie zaślepienia; w celu uniknięcia zniesienia zaślepienia ocena i modyfikacja objętości PŻ oraz ocena fizykalna i bezpieczeństwa wykonywane przez niezależnych badaczy, z uwagi na znane zdarzenia niepożądane związane z terapią analogami GLP-2, do których należy teduglutyd (reakcje w miejscu iniekcji, zmiany w obrębie stomii)
	Ryzyko błędu	wysokie	niskie
Niekompletne dane w ocenie punktów końcowych	Uzasadnienie	badanie ukończyło 77% i 94% chorych odpowiednio w grupie teduglutylidu w dawce 0,05 mg/kg/dzień i placebo; odnotowano wysoki odsetek chorych wycofanych z grupy teduglutylidu, który nie różnił się istotnie statystycznie w porównaniu do grupy kontrolnej; nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w przyczynach wykluczeń, (w grupie teduglutylidu główne to decyzja chorego i zdarzenia niepożądane); zaznaczyć należy, że w badaniu oceniano małe liczebne grupy, liczące odpowiednio 35 i 16 chorych	badanie ukończyło 91% chorych w grupach teduglutylidu i placebo, różnica pomiędzy grupami w odsetku chorych przerywających badanie była nieistotna statystycznie, przyczyny wykluczeń były porównywalne
	Ryzyko błędu	brak możliwości oceny	brak możliwości oceny
Selektywna prezentacja wyników	Uzasadnienie	brak protokołu badania	brak protokołu badania
	Ryzyko błędu	niskie	niskie
Inne czynniki	Uzasadnienie	nie zidentyfikowano	nie zidentyfikowano

Autorzy AKL wnioskodawcy wskazali na brak możliwości oceny ryzyka w badaniach Jeppesen 2011 oraz STEPS w przypadku procedury randomizacji, ze względu na brak opisu metody alokacji chorych do wyróżnionych grup oraz w przypadku selektywnej prezentacji wyników ze względu na brak protokołów badań. Dodatkowo określili oni jako wysokie ryzyko błędu niekompletnych danych w ocenie punktów końcowych, powołując się na wysoki odsetek chorych wycofanych z grupy teduglutylidu oraz ocenę mało liczebnych grup.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

Za największe ograniczenie analizy klinicznej wnioskodawcy należy uznać, zauważoną również przez jej autorów, niezgodność populacji we włączonych badaniach z populacją docelową zgodną z proponowanym programem lekowym. W badaniu Jeppesen 2011 występował znaczny (powyżej 20 %) odsetek pacjentów, który przyjmował

powyżej 12 l żywienia pozajelitowego na tydzień. W badaniu STEPS również byli tacy pacjenci, jednakże ich odsetek jest nieznan. Części pacjentów w obu badaniach przy enterostomii pozostało mniej niż 120 cm jelita cienkiego. Kryteria włączenia w badaniach nie uwzględniały zoptymalizowanej i ustabilizowanej dożylniej i do przewodu pokarmowego podaży płynów i pokarmów, stabilnego stanu po okresie adaptacji, perspektywy wieloletniego przeżycia oraz stanu sprawności w skali Karnofsky'ego.

Zgodnie z polskimi wytycznymi klinicznie istotnym punktem końcowym jest przeżycie całkowite, które nie było oceniane we włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy badaniach.

Wątpliwości budzi również użycie modelu efektów stałych w przypadku metaanaliz dla kilku punktów końcowych, pomimo różnic w badaniach do niej włączonych.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono dwa wiarygodne badania RCT z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, dostarczające danych na temat efektywności klinicznej teduglutylu w okresie 24 tygodni leczenia; dane długoterminowe pochodziły z otwartych faz wydłużonych obu badań, w których mogli uczestniczyć chorzy po zakończeniu badań z randomizacją; w jednej z wydłużonych faz, STEPS-2, wyróżniono podgrupę chorych otrzymujących teduglutyl przez okres do 120 tygodni, który był najbardziej zbliżony do czasu leczenia w proponowanym projekcie lekowym – należy jednak uwzględnić, że teduglutyl jest zaliczany do grupy leków sierocych, stosowanych w terapii chorób rzadkich;
- w uwzględnionych badaniach RCT zastosowano różne protokoły modyfikacji objętości podawanej mieszaniny odżywczej w trakcie stosowania teduglutylu; zastosowana w badaniu STEPS modyfikacja objętości żywienia pozajelitowego przewidywała wcześniejszą i większą redukcję, przyjęta została na podstawie wyników wcześniejszego badania Jeppesen 2011;
- ograniczone dane kliniczne zwłaszcza w kontekście skuteczności długoterminowej, występowania autonomii pokarmowej oraz utrzymywania się efektu teduglutylu, wymagały ujęcia opisów przypadków, a także danych nieopublikowanych w pełnym tekście (m.in. posterów i doniesień konferencyjnych) – jak wspomniano, należy jednak uwzględnić, że teduglutyl jest zaliczany do grupy leków sierocych, stosowanych w terapii chorób rzadkich; opis długoterminowej terapii teduglutylem (wyniki do 42. miesiąca obserwacji) oparto jedynie na ograniczonych danych przedstawionych w doniesieniu konferencyjnym i posterze (STEPS-3); ponadto dane na temat utrzymywania się efektu stosowania teduglutylu po zakończeniu leczenia, w tym przede wszystkim autonomii pokarmowej, były ograniczone, niemniej odnaleziono w ramach wspomnianego szerokiego przeglądu systematycznego opisy przypadków wskazują na występowanie takiego efektu, co zostało potwierdzone również doświadczeniami i opinią polskich ekspertów klinicznych (Kunecki 2016);
- długookresowe dane na temat częstości występowania autonomii pokarmowej pochodziły z badań bez grupy kontrolnej, należy jednak zaznaczyć, że kryteria programu lekowego obejmują zapis o udokumentowanym braku możliwości zmniejszenia objętości żywienia pozajelitowego w okresie ostatnich 12 miesięcy bez zastosowania teduglutylu;
- kryteria włączenia populacji w odnalezionych badaniach z randomizacją, jak również próbach klinicznych bez randomizacji nie obejmowały ściśle kryteriów określonych przez zespół ekspertów klinicznych w programie lekowym, które powinny selekcjonować pacjentów z większym prawdopodobieństwem wystąpienia autonomii pokarmowej, niemniej porównanie charakterystyk pacjentów włączonych do badań RCT z charakterystykami chorych, którzy osiągnęli autonomię pokarmową wskazuje, że wyniki uzyskane w badaniach RCT są wynikami konserwatywnymi; włączenie do badań wyłącznie chorych o charakterystykach zbliżonych do odnotowanych w podgrupie pacjentów osiągających całkowitą niezależność od ŻP (a więc jednocześnie zbliżonych do podgrupy polskich pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego) prawdopodobnie zwiększyłoby odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie i prawdopodobieństwo wystąpienia autonomii pokarmowej;
- w części badań bez randomizacji nie podano informacji o stosowanej dawce leku, jednak uwzględniono je w niniejszej analizie, gdyż przedstawiają dane na temat efektywności praktycznej; wszystkie badania tego typu zostały opublikowane po dacie dopuszczenia teduglutylu do obrotu, założyć można zatem, że zastosowano w dawkowanie zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TED w okresie zgodnym z projektem programu lekowego, czyli 2,5 roku pochodzą tylko z jednego badania (STEPS i STEPS-2). Podczas gdy wyniki dla drugiego badania (Jeppesen 2011) są dostępne tylko dla jednorocznego okresu stosowania TED.

W badaniach okres optymalizacji i stabilizacji ŻP/dożylnego obejmował 12-16 tygodni, podczas gdy projekt programu lekowego wskazuje, że okres ten powinien być nie krótszym niż 12 miesięcy.

W badaniach obserwowano istotne statystycznie różnice między ich ramionami w charakterystyce pacjentów. W badaniu STEPS różnice te wykazano dla odsetków pacjentów z pozostałą okrężnicą, a w badaniu Jeppesen 2011 dla energii ŻP (kJ/dzień).

W badaniach okres optymalizacji i stabilizacji ŻP/dożylnego obejmował 12-16 tygodni, podczas gdy projekt programu lekowego wskazuje, że okres ten powinien być nie krótszym niż 12 miesięcy.

W badaniu STEPS obserwowano wysoki odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (ok 30% vs 5% w badaniu Jeppesen 2011). Autorzy badania stwierdzili, że może to być wyjaśnione składem FCE, czyli złożonego efektu płynów (w badaniu Jeppesen 2011 w grupie placebo w 24 tyg. nie obserwowano różnic istotnych statystycznie w zmianie przyjęcia doustnych płynów lub objętości wydalanego moczu podczas 48 h ocen, dlatego też redukcja objętości ŻP była tej samej wielkości, co FCE). W badaniu STEPS, w którym modyfikacje protokołu zachęcały do wczesnej i bardziej agresywnej redukcji ŻP, obserwowano również istotnie statystycznie większą redukcję ŻP w grupie placebo, a następnie istotny wzrost przyjmowania doustnych płynów, żeby utrzymać stałą produkcję uryny i nawodnienia.

Według autorów badania STEPS jego ograniczeniem jest to, że nie stratyfikowano w nim pacjentów pod kątem otrzymywania tylko dożylnych płynów i elektrolitów, w związku z czym nie wiemy czy ci pacjenci mogą mieć inną odpowiedź na leczenie niż ci, którzy wymagali ŻP. Chociaż niektórzy pacjenci otrzymywali tylko ŻP a inni tylko żywienie dożylnie na wejściu do badania, badacze mogli zmienić skład ŻP podczas badania, według indywidualnych, klinicznych potrzeb pacjentów. W badaniu nie wymagano, żeby pacjenci dokumentowali szczegóły dotyczące przyjmowanego żywienia, np. stosowania doustnych roztworów nawadniających, w związku z czym nie jest możliwe wskazanie czy mogło mieć to wpływ na różnice w odpowiedzi. Natomiast w badaniu Jeppesen 2011 wykonano randomizację pacjentów ze stratyfikacją dla trzech grup i objętości pozajelitowej na trzech poziomach konsumpcji: 1) żywienie składające się z dożylnych płynów i elektrolitów (3-7 razy/tydzień), 2) żywienie obejmujące płyny i składniki odżywcze 3-5 razy na tydzień, 3) żywienie obejmujące płyny i składniki odżywcze 6-7 razy na tydzień. Mimo to ani w analizie ani w publikacji źródłowej nie przedstawiono wyników dla tych podgrup. Tym samym nie wiemy czy są różnice w odpowiedzi na TED między tymi grupami.

Autorzy badania STEPS zaznaczyli, że nie wyjaśniło ono czy czas podawania TED (przed lub po posiłku) ma wpływ na jego skuteczność. Biorąc pod uwagę, że natywny GLP-2 hamuje motorykę żołądka, istnieje możliwość, że TED może wywoływać wcześniej sytość. W tym przypadku korzystny wpływ na absorpcję substancji odżywczych i/lub płynów mogłoby, hipotetycznie, być trochę zmniejszone przez kolejne zmniejszenie spożycia doustnego.

Badania nie zaprojektowano także, aby móc określić wpływ wcześniejszego lub późniejszego podawania TED na chorobę czy też ocenę wpływu przerwania leczenia na stan kliniczny pacjenta. Nie wiadomo także czy istnieje potrzeba reterapii lub podtrzymania terapii TED. Nie obserwowano także pacjentów, u których przerwano leczenie TED pod kątem utrzymywania się jego efektu.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki badań randomizowanych

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)
		TED	PLC	
Uzyskanie autonomii pokarmowej	Jeppesen 2011	2/35 (5,7 %)	0/16 (0 %)	2,36 (0,12;46,54)
	STEPS	0/43 (0 %)	0/43 (0 %)	NE
Odpowiedź na leczenie według kwestionariusza SBS-QoL	STEPS	11/35 (31,4 %)	11/35 (31,4 %)	1 (0,5;2), p=1
	Jeppesen 2011	16/35 (46 %)	1/16 (6 %)	7,31 (1,06;50,48), p=0,043

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)
		TED	PLC	
Odpowiedź na leczenie w 20 tygodniu badania	STEPS	27/43 (63 %)	13/43 (30 %)	2,08 (1,25;3,46), p=0,005
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań Jeppesen 2011, STEPS, I ² =3 %			2,58 (1,54;4,32), p<0,001
Odpowiedź na leczenie w 24. tygodniu badania	STEPS	30/39 (77 %)	18/39 (39 %)	1,67 (1,14;2,44), p=0,008
Zmniejszenie liczby dni żywienia pozajelitowego w tygodniu o ≥ 1 dzień	STEPS	21/39 (53,8 %)	9/39 (23,1 %)	2,33 (1,23;4,44), p=0,01

*NE-not estimable (niemożliwe do obliczenia)

W żadnym z badań nie wykazano istotnie statystycznej przewagi teduglutylu nad placebo w kontekście uzyskania autonomii pokarmowej oraz odpowiedzi na leczenie według kwestionariusza SBS-QoL, specyficznego dla zespołu jelita krótkiego. Istotną statystycznie przewagę teduglutylu nad placebo wykazano w przypadku odpowiedzi na leczenie w 20 tygodniu badań, 24 tygodniu badania STEPS oraz w tymże badaniu w zmniejszeniu liczby dni żywienia pozajelitowego w tygodniu o co najmniej 1.

Tabela 13. Wyniki jakości życia wg kwestionariusza SBS-QoL

Punkt końcowy	Badanie	mediana, N		Różnica, p
		TED	PLC	
wynik ogółem (mediana)	STEPS	-5,9, 35	-1,7, 35	-4,2*; p = 0,2286
podskala 1 [#] (mediana)	STEPS	-6,1, 35	-1,5, 35	-4,6*; p = 0,3124
podskala 2 ^{##} (mediana)	STEPS	-2,1, 35	-1,4, 35	-0,7; p = 0,2620

podskala obejmująca ocenę: ogólnego dobrostanu (ang. well-being), codziennej aktywności, aktywności zawodowej/możliwości wykonywania pracy, sposobu spędzania wolnego czasu, kontaktów społecznych, poziomu energii życiowej, zdrowia fizycznego, ruchliwości, czynności związanych z samoopieką, życia emocjonalnego, snu oraz zmęczenia/osłabienia;

podskala obejmująca ocenę: bólu, diety i nawyków związanych z pićm (ang. drinking habits), zaburzeń układu pokarmowego, biegunki/iłościi wydalanego stolca, zaburzeń mięśniowych/szkieletowych, innych objawów/dyskomfortu.

Żadna z różnic median zmian wyników poszczególnych części kwestionariusza SBS-QoL w badaniu STEPS nie była istotna statystycznie.

Ponadto w badaniu Jeppesen 2011 podano, że ogólne wyniki oceny jakości życia (mierzonej kwestionariuszem SF-36, EuroQol EQ-5D i IBDQ) wskazały brak znacznego efektu leczenia na parametry jakości życia. Wyników jednak nie zamieszczono w publikacji źródłowej.

Tabela 14. Wyniki dodatkowej analizy skuteczności

Punkt końcowy	Badanie	średnia (SD), N		Różnica (95% CI) [jednostka miary]
		TED	PLC	
Zmiana tygodniowego zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe	Jeppesen 2011	-2,5 (bd), 35	-0,9 (1,4), 16	-1,6 (-3,4;0,2), p=0,08
	STEPS	-4,4 (3,8), 43	-2,3 (2,7), 43	-2,1 (-3,49;-0,71), p=0,003
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań Jeppesen 2011, STEPS I ² =bd			-1,91 (-3,01;-0,81), p=0,0007
Zmiana dobowego zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe	Jeppesen 2011	-354 (334), 35	-128 (202), 16	-226 (-403,34;-48,66), p=0,012
Zmiana doustnej podaży płynów w ciągu dnia	Jeppesen 2011	-20 (840), 35	-59 (793), 16	39 (-449,5;527,5), p=0,876
	STEPS	-26,5 (76,2), 43	227,3 (83,6), 43	-253,8 (-287,61; -219,99), p<0,001
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań Jeppesen 2011, STEPS, I ² =27 %			-252,4 (-286,07;-218,62), p<0,0001
Zmiana dobowej diurezy	Jeppesen 2011	367 (485), 35	116 (bd), 16	251 (62,79;439,21), p<0,01*
	STEPS	151,35 (42,8), 43	32,3 (58,8), 43	119,05 (97,31;140,79), p<0,0001
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań Jeppesen 2011, STEPS, I ² =bd			120,79 (99,19;142,38), p<0,0001

Punkt końcowy	Badanie	średnia (SD), N		Różnica (95% CI) [jednostka miary]
		TED	PLC	
Zmiana skumulowanego wpływu objętości płynów (FCE)	Jeppesen 2011	bd, 35	-0,8 (6,2), 16	-816 ml/dzień (SD=982), p=0,03
	STEPS	-5,4 (6), 39	-1,1 (4,3), 39	-4,3 l/tydz. (-6,51;-2,09), p<0,0006
Zmiana podaży energii w żywieniu pozajelitowym	Jeppesen 2011	-912 (1333), 35	-243 (450), 16	-669 (-1342,07;4,07), p=0,0514
Zmiana masy ciała	Jeppesen 2011	1,2 (2,8), 27	0,2 (3,1), 16	1 (-0,8;2,8), p=0,277
	STEPS	1 (3,7), 43	-0,6 (2,8), 43	1,6 (0,21;2,99), p=0,0237
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań Jeppesen 2011, STEPS, I ² =0 %			1,38 (0,28;2,48), p=0,014
Tłuszczowa masa ciała	Jeppesen 2011	-0,34 (2,38), 27	-0,63 (1,88), 14	0,29 (-1,15; 1,73), p = 0,6924
Beztłuszczowa masa ciała	Jeppesen 2011	0,82 (2,17), 27	-0,52 (1,18), 14	1,34 (0,11; 2,57), p = 0,0321
Całkowita zawartość mineralna kości	Jeppesen 2011	0,009 (0,048), 27	-0,016 (0,05), 15	0,03 (-0,01; 0,06), p = 0,1110
Zmiana stężenia cytruliny w surowicy	Jeppesen 2011	10,9 (11,3), 26	1,9 (5,0), 16	9 (3,12;14,88), p=0,0027
	STEPS	20,6 (17,5), 43	0,7 (6,3), 43	19,9 (14,34;25,46), p<0,001
	Metaanaliza (Random Effect) badań Jeppesen 2011, STEPS, I ² =86 %			14,49 (3,81;25,18), p=0,008**

*obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie wartości p podanej w badaniu

** obliczenia własne Agencji, według autorów AKL: 14,38 (3,70; 25,06), p = 0,0083

Wykazano istotną statystycznie przewagę teduglutylu nad placebo w kontekście zmiany tygodniowego zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe, zmiany doustnej podaży płynów w ciągu dnia oraz zmiany masy ciała w badaniu STEPS oraz w metaanalizie badań Jeppesen 2011 i STEPS, zmiany dobowego zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe oraz beztłuszczowej masy ciała w badaniu Jeppesen 2011 oraz w zmianie skumulowanego wpływu objętości płynów (FCE), zmianie dobowej diurezy i zmiany stężenia cytruliny w badaniach Jeppesen 2011 oraz STEPS, jak również w metaanalizie tych badań w dwóch ostatnich punktach.

Wyniki faz przedłużonych badań randomizowanych

Tabela 15. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie teduglutylidem w wydłużonych fazach badań Jeppesen 2011 (O'Keefe 2013) i STEPS (STEPS-2)

Wydłużona faza	Podgrupa	N	Okres leczenia TED w fazie wydłużonej	Całkowity okres leczenia TED [†]	Odpowiedź na leczenie, n (%)
O'Keefe 2013 [™]	Chorzy kończący badanie Jeppesen 2011 i otrzymujący ≥ 1 dawkę leku w fazie wydłużonej				
	TED/TED	25	7 mies.	12 mies.	17 [§] (68%)
	PBO/TED ^{§§}	6	7 mies.	7 mies.	5 (83%) [†]
	Chorzy kończący wydłużoną fazę O'Keefe 2013				
	TED/TED	20	7 mies.	12 mies.	17 (85%) [†]
STEPS-2 [®]	Chorzy otrzymujący leczenie przez 12 miesięcy w fazie wydłużonej STEPS-2 (Schwartz 2013[§])				
	TED/TED	34	12 mies. [®]	≥ 12 mies.	30 (88%) [†]
	PBO/TED	34	12 mies. [®]	12 mies.	16 (47%) [†]
	NT/TED	6	12 mies. [®]	12 mies.	4 (67%) [†]
	łącznie	74	12 mies. [®]	≥ 12 mies.	50 (68%)
	Populacja ogółem (Schwartz 2016)				
	TED/TED	37	24 mies.	≤ 30 mies.	33 (89%)
	PBO/TED	39	24 mies.	≤ 24 mies.	18 (46%)
	NT/TED	12	24 mies.	≤ 24 mies.	6 (50%)
	łącznie	88	24 mies.	≤ 24-30 mies.	57 (65%)*
	Chorzy kończący wydłużoną fazę STEPS-2 (Schwartz 2016[¶])				
	TED/TED	30	24 mies.	30 mies.	28 ^{##} (93%)

	PBO/TED	29	24 mies.	24 mies.	16 (55%)
	NT/TED	6	24 mies.	24 mies.	4 (67%)
	łącznie	65	24 mies.	24-30 mies.	48 (74%)*

* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych;

^ w trakcie etapu z randomizacją i fazie wydłużonej;

^^ dane dotyczą okresu obserwacji od momentu rozpoczęcia leczenia TED w fazie z randomizacją;

\$ w tym 12 chorych z odpowiedzią odnotowaną na końcu badania *Jeppesen 2011*, u których odpowiedź na leczenie utrzymała się w 52. tygodniu fazy wydłużonej *O'Keefe 2013*;

\$\$ dane przedstawiono w doniesieniu *Gilroy 2010*;

& plakat dostarczony przez wnioskodawcę;

£ dane dotyczą okresu obserwacji od momentu ostatniej wizyty przed rozpoczęciem leczenia TED w fazie z randomizacją dla podgrupy TED/TED lub od rozpoczęcia leczenia TED w badaniu *STEPS-2* dla podgrupy PBO/TED i NT/TED;

€ data odcięcia danych: 31 maja 2012 r.;

dane przedstawiono również na plakacie *Jeppesen 2014a*, dostarczonym przez wnioskodawcę;

w tym 21/22 chorych z odpowiedzią na leczenie odnotowaną w fazie z randomizacją badania *STEPS*, u których odpowiedź na leczenie utrzymywała się w fazie wydłużonej; u 1 chorego odpowiedź z fazy z randomizacją nie została zachowana na końcu wydłużonej fazy.

W fazie wydłużonej *O'Keefe 2013* odpowiedź na leczenie raportowano u 68 % pacjentów leczonych wcześniej teduglutylem i u 83 % leczonych wcześniej placebo wśród tych, którzy ukończyli badanie *Jeppesen 2011* i otrzymali co najmniej 1 dawkę w fazie wydłużonej. Wśród kończących fazę wydłużoną odpowiedź raportowano u 85 % pacjentów.

Tabela 16. Liczba i odsetek chorych, którzy uzyskali autonomię pokarmową w trakcie leczenia teduglutylem w wydłużonych fazach badań *Jeppesen 2011* (*O'Keefe 2013*) i *STEPS* (*STEPS-2*).

Wydłużona faza	Podgrupa	N	Okres leczenia TED w fazie wydłużonej	Całkowity okres leczenia TED [^]	Uzyskanie autonomii pokarmowej, n (%)
<i>O'Keefe 2013</i> ^{^^}	Chorzy kończący badanie <i>Jeppesen 2011</i> i otrzymujący ≥ 1 dawkę leku w fazie wydłużonej				
	TED/TED	25	7 mies.	12 mies.	3 [€] (12%*)
<i>STEPS-2</i> [€]	Chorzy otrzymujący leczenie przez 12 miesięcy w fazie wydłużonej <i>STEPS-2</i> (<i>Schwartz 2013</i>[£])				
	łącznie	88	12 mies. [#]	≥ 12 mies.	12 ^{##} (14%)
	Chorzy kończący wydłużoną fazę <i>STEPS-2</i> (<i>Schwartz 2016</i>)				
	TED/TED	30	24 mies.	30 mies.	10 (33%)
	PBO/TED	29	24 mies.	24 mies.	2 (7%)
	NT/TED	6	24 mies.	24 mies.	1 (17%)
	łącznie	65*	24 mies.	24-30 mies.	13 ^{††} (20%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w trakcie etapu z randomizacją i fazie wydłużonej;

^^ dane dotyczą okresu obserwacji od momentu rozpoczęcia leczenia TED w fazie z randomizacją;

€ chorzy otrzymywali wyjściowo 5,4 l/dzień, 3,5 l/dzień i 12,0 l/dzień ŻP; okres stosowania ŻP wynosił u nich 25, 2 i 6,5 lat;

& plakat dostarczony przez wnioskodawcę;

data odcięcia danych: 16 października 2012 r.;

uzyskanie autonomii pokarmowej nastąpiło najwcześniej po 28-tygodniach stosowania teduglutylu, a najpóźniej po 114 tygodniach terapii;

£ dane dotyczą okresu obserwacji od momentu ostatniej wizyty przed rozpoczęciem leczenia TED w fazie z randomizacją dla podgrupy TED/TED lub od rozpoczęcia leczenia TED w badaniu *STEPS-2* dla podgrupy PBO/TED i NT/TED;

† dane przedstawiono również na plakacie *Jeppesen 2014a*, dostarczonym przez wnioskodawcę;

†† uzyskanie autonomii pokarmowej nastąpiło po 28-127 tygodniach leczenia teduglutylem (najdłuższy okres stosowania ŻP wynosił 15,5 lat u pacjentki z wyjściowym zapotrzebowaniem na mieszaninę odżywczą wynoszącym 13,4 l/tydz., która otrzymywała lek przez 115 tygodni).

W fazie wydłużonej *O'Keefe 2013* u 12 % raportowano autonomię pokarmową. W badaniu *STEPS-2* 33 % chorych, którzy wcześniej otrzymywali teduglutyl, 7 %, którzy otrzymywało placebo oraz 17 %, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki badań randomizowanych

Tabela 17. Ocena bezpieczeństwa terapii teduglutydem w badaniach randomizowanych

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)
		TED	PLC	
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	Jeppesen 2011	33/35 (94,3 %)	15/16 (93,8 %)	1,01 (0,87;1,17), p=0,941
	STEPS	35/42 (83,3 %)	34/43 (79,1 %)	1,05 (0,86;1,29), p=0,615
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań Jeppesen 2011, STEPS, I ² =0 %			1,04 (0,9;1,19), p=0,624
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Jeppesen 2011	13/35 (37,1 %)	5/16 (31,3 %)	1,19 (0,51;2,77), p=0,689
	STEPS	15/42 (35,7 %)	12/43 (27,9 %)	1,05 (0,68;2,4), p=0,442
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań Jeppesen 2011, STEPS, I ² =0 %			1,25 (0,75;2,06), p=0,392
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia	Jeppesen 2011	6/35 (17,1 %)	1/16 (6,3 %)	2,74 (0,36;20,94), p=0,331
	STEPS	2/42 (4,8 %)	3/43 (7,0 %)	0,68 (0,12;3,88), p=0,667
	Metaanaliza (Fixed Effect) badań Jeppesen 2011, STEPS, I ² =10 %			1,33 (0,38;4,68), p=0,652
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia	Jeppesen 2011	6/35 (17,1 %)	1/16 (6,3 %)	2,74 (0,36;20,94), p=0,331
Zastoinowa niewydolność serca	Jeppesen 2011	1/35 (2,9 %)	0/35 (0 %)	3,09 (0,12;78,41), p=0,495
Rozdęcie brzuszne	Jeppesen 2011	1/35 (2,9 %)	0/35 (0 %)	3,09 (0,12;78,41), p=0,495
Zaparcie	Jeppesen 2011	2/35 (5,7 %)	0/35 (0 %)	5,3 (0,25;114,47), p=0,288
Krwawienie z hemoroidów	Jeppesen 2011	1/35 (2,9 %)	0/35 (0 %)	3,09 (0,12;78,41), p=0,495
Astenia	Jeppesen 2011	1/35 (2,9 %)	0/35 (0 %)	3,09 (0,12;78,41), p=0,495
Wzrost poziomu leku	Jeppesen 2011	1/35 (2,9 %)	0/35 (0 %)	3,09 (0,12;78,41), p=0,495
Wzrost poziomu leków	Jeppesen 2011	1/35 (2,9 %)	0/35 (0 %)	3,09 (0,12;78,41), p=0,495
Śpiączka	Jeppesen 2011	1/35 (2,9 %)	0/35 (0 %)	3,09 (0,12;78,41), p=0,495
Zaburzenia smaku	Jeppesen 2011	1/35 (2,9 %)	0/35 (0 %)	3,09 (0,12;78,41), p=0,495
Hipersomnia	Jeppesen 2011	1/35 (2,9 %)	0/35 (0 %)	3,09 (0,12;78,41), p=0,495
Ból brzucha	STEPS	13/42 (31,0%)	10/43 (23,3%)	1,33 (0,66; 2,70), p = 0,4276
Nudności	Jeppesen 2011	1/35 (2,9 %)	0/35 (0 %)	3,09 (0,12;78,41), p=0,495
	STEPS	12/42 (28,6%)	8/43 (18,6%)	1,54 (0,70; 3,37), p = 0,2854
Zdarzenia niepożądane związane ze stomią	STEPS	10/42 (23,8%)	3/43 (7,0%)	3,41 (1,01; 11,54), p = 0,0483
Wzdęcie brzucha	STEPS	9/42 (21,4%)	1/43 (2,3%)	9,21 (1,22; 69,58), p = 0,0313
Zakażenia związane z wkłuciem centralnym	STEPS	7/42 (16,7%)	7/43 (16,3%)	1,02 (0,39; 2,67), p = 0,9616
Obrzęki obwodowe	STEPS	7/42 (16,7%)	2/43 (4,7%)	3,58 (0,79; 16,27), p = 0,0982
Zakażenia dróg moczowych	STEPS	6/42 (14,3%)	4/43 (9,3%)	1,54 (0,47; 5,06), p = 0,4804
Wzdęcie brzucha	STEPS	5/42 (11,9%)	3/43 (7,0%)	1,71 (0,44; 6,69), p = 0,4435
Wymioty	Jeppesen 2011	1/35 (2,9 %)	0/35 (0 %)	3,09 (0,12;78,41), p=0,495
	STEPS	5/42 (11,9%)	4/43 (9,3%)	1,28 (0,37; 4,44), p = 0,6976
Zmęczenie	STEPS	4/42 (9,5%)	3/43 (7,0%)	1,37 (0,32; 5,73), p = 0,6709
Gorączka	STEPS	4/42 (9,5%)	4/43 (9,3%)	1,02 (0,27; 3,83), p = 0,9721
Biegunka	STEPS	3/42 (7,1%)	5/43 (11,6%)	0,61 (0,16; 2,41), p = 0,4847
Wzrost masy ciała	STEPS	3/42 (7,1%)	3/43 (7,0%)	1,02 (0,22; 4,79), p = 0,9762
Duszność	STEPS	3/42 (7,1%)	0/43 (0,0%)	7,16 (0,38; 134,58), p = 0,1883
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	STEPS	3/42 (7,1%)	0/43 (0,0%)	7,16 (0,38; 134,58), p = 0,1883

W analizie bezpieczeństwa istotna statystycznie różnica występowała na niekorzyść teduglutylu w porównaniu z placebo w przypadku dwóch punktów końcowych: AE związanych ze stomią oraz wzdęcie brzucha. Dla pozostałych raportowanych zdarzeń niepożądanych nie zaobserwowano różnic znamiennej statystycznie.

Wyniki faz przedłużonych badań randomizowanych

Tabela 18. Ocena bezpieczeństwa terapii teduglutylidem (zgony) u chorych uczestniczących w wydłużonych fazach badań Jeppesen 2011 (O'Keefe 2013) i STEPS (STEPS-2).

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji w fazie wydłużonej	Całkowity okres leczenia TED	n/N (%)
Zgony	Jeppesen 2011 (O'Keefe 2013)	28 tyg.	52 tyg.	0/25 (0%)*
	STEPS-2 (Schwartz 2016)	96 tyg.	≤ 120 tyg.	3/88 (3%)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu STEPS-2 raportowano 3 zgony, a w Jeppesen 2011 żadnego.

Tabela 19. Ocena bezpieczeństwa terapii teduglutylidem u chorych uczestniczących w wydłużonych fazach badań Jeppesen 2011 (O'Keefe 2013) i STEPS (STEPS-2).

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji w fazie wydłużonej	Całkowity okres leczenia TED	n/N (%)
Ogółem AEs występujące w trakcie leczenia	Jeppesen 2011 (O'Keefe 2013)	28 tyg.	52 tyg.	23/25 (92%)
	STEPS-2 (Schwartz 2016)*	96 tyg.	≤ 120 tyg.	84/88 (95%)
Ciężkie (serious) AEs	Jeppesen 2011 (O'Keefe 2013)	28 tyg.	52 tyg.	bd.^
	STEPS-2 (Schwartz 2016)*	96 tyg.	≤ 120 tyg.	56/88 (64%)
Ciężkie (serious) AEs związane z leczeniem	Jeppesen 2011 (O'Keefe 2013)	28 tyg.	52 tyg.	1/25 (4%)*
	STEPS-2 (Schwartz 2016)*	96 tyg.	≤ 120 tyg.	9/88 (10%)*^
Zakończenie leczenia z powodu AEs	Jeppesen 2011 (O'Keefe 2013)	28 tyg.	52 tyg.	1/25 (4%)*
	STEPS-2 (Schwartz 2016)*	96 tyg.	≤ 120 tyg.	16/88 (18%)*
Zakończenie leczenia	STEPS-2 (Schwartz 2016)	96 tyg.	≤ 120 tyg.	23/88 (26%)*#

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ autorzy podali jedynie, że SAEs odnotowano u 27/52 (52%) chorych przyjmujących teduglutyd w dawkach 0,05 lub 0,10 mg/kg/dzień, spośród których SAEs u 5 pacjentów uznano za związane z leczeniem (O'Keefe 2013);

W obu badaniach występowanie AE w trakcie leczenia odnotowywano u przeszło 90 % pacjentów.

Tabela 20. Ocena bezpieczeństwa terapii teduglutylidem w dawce 0,05 mg/kg/dzień w trakcie 52 tygodni okresu obserwacji w badaniu Jeppesen 2011 (O'Keefe 2013).

Zdarzenie niepożądane występujące w trakcie leczenia	n/N (%)	Rodzaj zdarzenia niepożądanego	n/N (%)
Ogółem	23/25 (92%)	nd.	nd.
Zaburzenia serca	3/25 (12%)	bd.	bd.
Zaburzenia układu pokarmowego	17/25 (68%)	dolegliwości brzuszne	1/25 (4%)
		wzdęcie brzucha (abdominal distension)	4/25 (16%)
		ból brzucha	7/25 (28%)

		biegunka	1/25 (4%)
		wzdęcia (<i>flatulence</i>)	1/25 (4%)
		nudności	5/25 (20%)
		wymioty	2/25 (8%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	13/25 (52%)	astenia	2/25 (8%)
		siniak w miejscu iniekcji	2/25 (8%)
		rumień w miejscu iniekcji	1/25 (4%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	3/25 (12%)	bd.	bd.
Zakażenia i infekcje pasożytnicze	21/25 (84%)	bakteremia odcewnikowa	1/25 (4%)
		sepsa odcewnikowa	5/25 (20%)
		zapalenie śluzówki nosa i gardła	6/25 (24%)
		zapalenie zatok	2/25 (8%)
		zakażenie dróg moczowych	5/25 (20%)
Urazy, zatrucia, powikłania zabiegów medycznych	7/25 (28%)	stłuczenie	1/25 (4%)
		powikłania przetoki jelitowej	3/25 (12%)
Konieczność wykonania dodatkowych badań	10/25 (40%)	bd.	bd.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	6/25 (24%)	odwodnienie	2/25 (8%)
		hipokaliemia	2/25 (8%)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	9/25 (36%)	ból stawów	2/25 (8%)
		ból pleców	1/25 (4%)
		skurcze mięśni	2/25 (8%)
		obrzęk obwodowy	1/25 (4%)
Zaburzenia układu nerwowego	10/25 (40%)	zawroty głowy	2/25 (8%)
		ból głowy	7/25 (28%)
Zaburzenia psychiatryczne	4/25 (16%)	bd.	bd.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	3/25 (12%)	bd.	bd.
Zaburzenia piersi i układu rozrodczego	0/25 (0%)	nd.	nd.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	8/25 (32%)	przekrwienie dróg oddechowych	0/25 (0%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	5/25 (20%)	bd.	bd.
Operacje chirurgiczne i inne zabiegi medyczne	3/25 (12%)	ekstrakcja zęba	3/25 (12%)
Zaburzenia naczyniowe	3/25 (12%)	bd.	bd.
Inne [^]	0/25 (0%)	nd.	nd.

[^] trudna sytuacja rodzinna.

W 52-tygodniowej obserwacji w badaniu Jeppesen 2011 zdarzenia niepożądane wystąpiły u 92 % pacjentów. Do najczęstszych należały: zakażenia i infekcje pasożytnicze (84 %), zaburzenia układu pokarmowego (68 %) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (52 %).

Tabela 21. Ocena bezpieczeństwa terapii teduglutydem w dawce 0,05 mg/kg/dzień w trakcie ≤ 120 tygodni okresu obserwacji w badaniu STEPS (STEPS-2).

Zdarzenie niepożądane występujące u ≥ 10% pacjentów w trakcie leczenia	n/N (%)
Ból brzucha	30/88 (34%)
Sepsa odcewnikowa	25/88 (28%)
Epizody spadku masy ciała	22/88 (25%)
Astenia (<i>asthenic conditions</i>)	20/88 (23%)

Zdarzenie niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w trakcie leczenia	n/N (%)
Zaburzenia gorączkowe (<i>febrile disorders</i>)	18/88 (20%)
Nudności	17/88 (19%)
Zakażenia dróg moczowych	16 /88 (18%)
Reakcje związane z miejscem wprowadzenia cewnika	15/88 (17%)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	15/88 (17%)
Wzdęcie brzucha (<i>abdominal distension</i>)	14/88 (16%)
Biegunka	13/88 (15%)
Ból mięśniowo-szkieletowy	13/88 (15%)
Pow kłania przetoki jelitowej [^]	12/36 (33%)
Odwodnienie	12/88 (14%)
Przewodnienie (<i>fluid overload</i>)	12/88 (14%)
Bóle głowy	10/88 (11%)
Reakcje nadwrażliwości	9/88 (10%)
Skurcze mięśni	9/88 (10%)
Wzdęcia (<i>flatulence</i>)	9/88 (10%)
Wymioty	9/88 (10%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] zdarzenie raportowane wyłącznie u chorych z przetoką jelitową (n = 36).

W trakcie obserwacji trwającej maksymalnie 120 tygodni w badaniu STEPS/STEPS-2 do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: ból brzucha (34 %), sepsa odcewnikowa (28 %), epizody spadku masy ciała (25 %).

Tabela 22. Ocena bezpieczeństwa terapii teduglutydem w dawce 0,05 mg/kg/dzień w trakcie ≤ 120 tygodni okresu obserwacji w badaniu STEPS (STEPS-2).

Ciężkie zdarzenia niepożądane występujących u ≥ 2 pacjentów w trakcie leczenia	n/N (%)	Rodzaj zdarzenia niepożądanego	n/N (%)
Zakażenia i infekcje pasożytnicze	34/88 (39%)	zakażenie cewnika żyły głównej	8/88 (9%)
		bakteremia odcewnikowa	4/88 (5%)
		sepsa odcewnikowa	4/88 (5%)
		sepsa	4/88 (5%)
		zakażenia związane z cewnikiem (<i>catheter-related infection</i>)	3/88 (3%)
		zapalenia płuc	3/88 (3%)
		zakażenie w miejscu wprowadzenia cewnika (<i>catheter site infection</i>)	2/88 (2%)
		nieżyt żołądka i jelit	2/88 (2%)
Zaburzenia układu pokarmowego	9/88 (10%)	choroba Crohna	2/88 (2%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	8/88 (9%)	gorączka (<i>pyrexia</i>)	5/88 (6%)
Urazy, zatrucia, powikłania zabiegów medycznych	8/88 (9%)	pow kłania przetoki jelitowej [^]	2/36 (6%)
Zaburzenia naczyniowe	6/88 (7%)	zakrzepica żyły podobojczykowej	2/88 (2%)

Ciężkie zdarzenia niepożądane występujących u ≥ 2 pacjentów w trakcie leczenia	n/N (%)	Rodzaj zdarzenia niepożądanego	n/N (%)
Konieczność wykonania dodatkowych badań	2/88 (2%)	wzrost stężenia bilirubiny we krwi	2/88 (2%)

^ zdarzenie raportowane wyłącznie u chorych z przetoką jelitową (n = 36).

W badaniu STEPS/STEPS-2 w trakcie obserwacji trwającej maksymalnie 120 tygodni najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były zakażenia i infekcje pasożytnicze (39 %).

Tabela 23. Przypadki nowotworzenia w trakcie ≤ 120 tygodni okresu obserwacji w badaniu STEPS (STEPS-2); TED 0,05 mg/kg/dzień (Schwartz 2016).

Przypadek nowotworzenia	Charakterystyka
1.	48-letni chory z podgrupy NT/TED z rakiem gruczołowym o nieznannej etiologii z przerzutami do wątroby, zdiagnozowanym 11 miesięcy po rozpoczęciu terapii teduglutydem. W wywiadzie odnotowano chorobę Hodgkina leczoną z zastosowaniem chemioterapii i radioterapii w obrębie jamy brzusznej 20 lat przed rozpoczęciem leczenia teduglutydem. Podawanie leku przerwano 13 dni przed zgonem. W opinii badaczy wcześniejsza historia choroby i jej leczenie stanowiła czynnik ryzyka neoplazji, jednak samo zdarzenie było związane z zastosowaniem teduglutylidu.
2.	64-letni chory z podgrupy PBO/TED z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, zdiagnozowanym 3 miesiące po rozpoczęciu terapii teduglutydem. W wywiadzie długotrwałe palenie tytoniu (około 30 papierosów/dzień przez 30 lat) oraz ekspozycję na azbest. Terapia teduglutydem została przerwana po postawieniu diagnozy (5 miesięcy przed zgonem), a samo zdarzenie nie zostało uznane za związane z leczeniem.
3.	74-letni chory z podgrupy TED/TED z rakiem płaskonabłonkowym płuca, zdiagnozowanym > 1 roku po rozpoczęciu terapii teduglutydem. W wywiadzie palenie tytoniu (10 papierosów/dzień przez 5 lat; palenia zaprzestano przed 25 laty). Zdarzenie nie zostało uznane za związane z leczeniem, a chory został wykluczony z dalszego udziału w badaniu.

Jeden z trzech przypadków nowotworzenia w badaniu STEPS-2 został uznany za powiązany z leczeniem teduglutydem.

Tabela 24. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa terapii teduglutydem; badanie STEPS-3 (doniesienie Iyer 2014).

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
		Populacja ogółem (N = 14)	
≥ 1 TEAE	bd.	14 [^] (100%)	3 (21,4%*)
≥ 1 ciężkie (<i>serious</i>) TEAE	bd.	5 ^{^^} (35,7%*)	0 (0%)
Zakończenie leczenia z powodu AEs	bd.	0 (0%)	0 (0%)
Zgon z powodu AE	bd.	0 (0%)	0 (0%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w tym: astenia (n = 3), biegunka (n = 3) i AEs występujące u 2 chorych każde: ból brzucha, niepokój, łagodny nowotwór układu pokarmowego, sepsa odcewnikowa, reakcje związane z miejscem wprowadzenia cewnika, zaburzenia uwagi i poznawcze, duszność, przewodnienie, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nadwrażliwość, nadciśnienie tętnicze, zakażenie dolnych dróg oddechowych, ból mięśniowo-szkieletowy, alergia sezonowa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie wirusowe, zmniejszenie masy ciała;

^^ w tym: migotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, ostra (*acute*) niewydolność serca, kardiomiopatia, zakażenie cewnika w żyłę główną, kardiomiopatia niedokrwienna, duszność (n = 1); zastoinowa niewydolność serca, restenoza w stencie (*in-stent arterial restenosis*), zapalenie płuc (n = 1); zakażenie dróg moczowych (n = 1); złamanie kończyny górnej (n = 1); kwasica mleczanowa (n = 1).

W badaniu STEPS-3 co najmniej 1 zdarzenie niepożądane zaistniało w trakcie leczenia u wszystkich pacjentów, jednakże za związane z leczeniem zostało ono uznane u 21,4 %. Co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane zaistniało w trakcie leczenia raportowano u 35,7 % pacjentów, jednakże nie zostały one uznane za związane z leczeniem. Nie raportowano zakończenia leczenia bądź zgonu z powodu AE.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL leku Revestive do bardzo częstych działań niepożądanych (występujące u co najmniej 1/10 pacjentów) należą: infekcja układu oddechowego, ból głowy, ból brzucha i wzdęcia, wymioty, nudności, żołądkowo-jelitowe powikłania stomii (zgodnie z informacją z ChPL są one postrzegane raczej jako przejaw skuteczności niż działanie niepożądane), obrzęk obwodowy, reakcja w miejscu wstrzyknięcia.

Długookresowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa TED u pacjentów z ZJK w rutynowej praktyce klinicznej

(np. wystąpienia nowotworów czy polipów jelita grubego, niedrożności jelit, niewydolności serca czy innych objawów przeciążenia objętościowego), są aktualnie zbierane w ramach międzynarodowego, dziesięcioletniego rejestru, którego pierwsze wyniki będą dostępne w grudniu 2028 r. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01990040?term=teduglutide&rank=22>

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

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania teduglutylidu u pacjentów z zespołem jelita krótkiego, autorzy AKL wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. European Medicines Agency) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. Food and Drug Administration).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania teduglutylidu.

Na stronach *European Medicines Agency* (EMA) podano, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi dla teduglutylidu były bóle brzucha i obrzmienia (ból i opuchlizna brzucha, 49%), infekcje dróg oddechowych (zakażenie gardła, zatok, dróg oddechowych lub płuc, 28%), nudności (mdłości, 27%), zaczerwienienie, ból lub obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (21%), ból głowy (17%), wymioty (14 %) i obrzęki obwodowe (obrzęk rąk i/lub stóp, 10%). Około 38% leczonych pacjentów ze stomią (sztuczny odbył) doświadczył żołądkowo-jelitowych powikłań stomii. Większość tych reakcji była łagodna lub umiarkowana. Zaznaczono, że preparat Revestive nie może być podawany osobom uczulonym na teduglutylid, lub jakkolwiek ze składników preparatu. Leku nie można również stosować u osób z chorobą nowotworową lub jej podejrzeniem, a także chorych którzy w przeciągu 5 ostatnich lat mieli nowotwór żołądka, jelit lub wątroby (EMA 2015).

Analitik Agencji nie odnalazł dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa poza wymienionymi powyżej.

4.3. Komentarz Agencji

Odnalezione przez wnioskodawcę przeglądy (Burness 2013, Dibb 2013, Naberhuis 2015, Wilhelm 2014) wskazują na podobne wnioski co przegląd autorów AKL wnioskodawcy, ze względu na podobne badania do nich włączone. Przeglądy te wskazują na uzyskiwanie odpowiedzi na leczenie, jak również autonomii pokarmowej u części pacjentów oraz na podobną częstość zdarzeń niepożądanych w grupach interwencji oraz kontrolnej. Analitik Agencji nie odnalazł innych przeglądów systematycznych, które zostałyby pominięte przez autorów AKL wnioskodawcy.

Populacje w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy różnią się pod wieloma względami od populacji docelowej określonej w proponowanym programie lekowym, jak również między sobą. Z tego wynika również zróżnicowanie wyników badań w kontekście zarówno odpowiedzi na leczenie, jak również uzyskania autonomii pokarmowej. Ze względu na różnice między populacjami włączonymi do badań, a populacją wnioskowaną, uznawanie skuteczności wnioskowanej technologii jest obarczone niepewnością, a wyniki analizy ekonomicznej przedstawione w kolejnym rozdziale, które zostały oparte o wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy należy traktować z ostrożnością.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

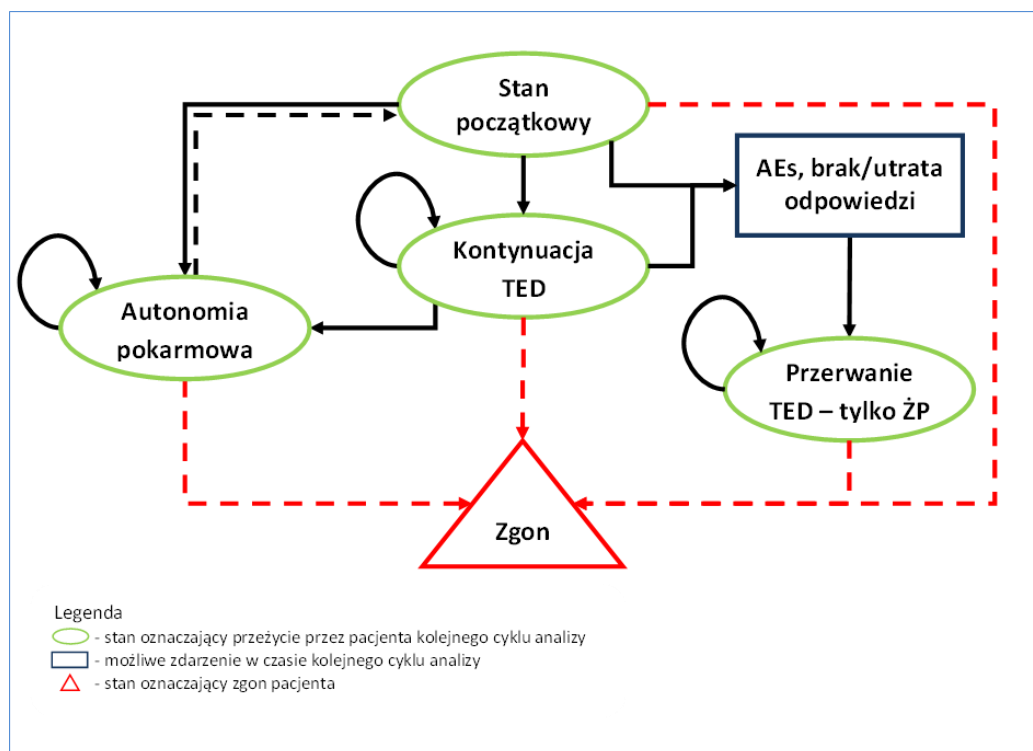
Celem analizy była „ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych teduglutylidu (produkt leczniczy Revestive), stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z zespołem krótkiego jelita, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem krótkiego jelita (ICD-10: K91.2)”,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

Teduglutyd (TED) podawany wraz z żywnością pozajelitową (ŻP) porównano z ŻP, utożsamionym z leczeniem standardowym.

Wykonano analizę kosztów użyteczności, ze względu na wykazane w badaniach klinicznych różnice między porównywanymi technologiami w ocenianych punktach końcowych (patrz rozdz. 4.2. niniejszej AWA).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej, które były tożsame, ze względu na brak dopłat pacjenta. Uwzględniono dożywno horyzont czasowy (odpowiadający 50 lat).

Model ekonomiczny wykonano *de novo* w programie TreeAge Pro 2016.



Wykres 1. Schemat modelu zastosowanego w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

W modelu uwzględniono następujące stany zdrowotne:

- stan początkowy – obejmujący etap leczenia TED do pierwszej oceny efektywności w programie lekowym (najpóźniej po upływie 6 miesięcy terapii TED);
- kontynuacja leczenia TED – stan przedstawiający chorych otrzymujących leczenie TED 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 (czyli 2,5 roku terapii) lub (jeśli wystąpią wcześniej): uzyskania autonomii pokarmowej, utraty skuteczności, wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub zgonu;

- autonomia pokarmowa – stan przedstawiający chorych, którzy dzięki zastosowaniu TED mogą na stałe odstawić ŻP i powrócić do normalnego odżywiania się;
- 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.

W modelu przyjęto 6-miesięczny cykl oraz zastosowano korektę połowy cyklu.

„Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu.” W deterministycznej analizie testowano minimalne i maksymalne wartości 95% przedziału ufności dla wartości zastosowanych w analizie podstawowej, dane z innych badań oraz założenia wnioskodawcy. W probabilistycznej analizie (metoda Monte Carlo) testowano wyniki przy losowo wybranych wartościach niepewnych parametrów, do których przypisano wcześniej odpowiednie rozkłady prawdopodobieństw.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W analizie podstawowej dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zaczerpnięto głównie z badania STEPS i jego fazy przedłużonej – STEPS-2, opisanego w AKL wnioskodawcy.

Założono, że prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na ŻP występuje tylko w okresie odpowiadającym maksymalnej długości czasu leczenia TED w programie (czyli 2,5 roku). W opinii autorów AE wnioskodawcy takie podejście jest konserwatywne, gdyż „nie należy oczekiwać takiej samoistnej poprawy u chorych z ZKJ otrzymujących ŻP w warunkach standardowej praktyki klinicznej”.

Prawdopodobieństwo utrzymania autonomii pokarmowej po zakończeniu leczenia TED przyjęto w oparciu o dane kliniczne (kilku pacjentów) i opinie polskich ekspertów.

Prognozę przeżycia całkowitego (OS) poza horyzont badania STEPS/STEPS-2 przeprowadzono w oparciu o publikację Amiot 2013, w której podano krzywe Kapłana-Meiera dla 268 chorych na ZKJ w okresie 10 lat obserwacji. Dane OS dla podgrupy chorych przejściowo zależnych od ŻP (n=144) przyjęto jako konserwatywne przybliżenie śmiertelności pacjentów z autonomią pokarmową, natomiast wyniki OS dla podgrupy z ciągłą zależnością od ŻP (n=124) – dla pozostałych stanów modelu. W analizie uwzględniono także umieralność naturalną populacji polskiej, zależną od wieku i płci, według tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego, aby uniknąć przeszacowania odsetków przeżyć w modelu w końcowych latach życia.

Do publikacji Amiot 2013 włączano pacjentów od początku ŻP, natomiast zgodnie z kryteriami selekcji do programu lekowego będą kwalifikowani pacjenci zależni od ŻP przez co najmniej 1 rok, dlatego autorzy AE wnioskodawcy przesunęli krzywe OS w celu naliczania prawdopodobieństwa zgonu dla określonej liczby lat od rozpoczęcia ŻP, którą zaczerpnięto z badania STEPS.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące koszty leczenia ZKJ:

- TED stosowanego w ramach wnioskowanego programu leczenia (substancji czynnej i jej podania diagnostyki, monitorowania leczenia),
- ŻP w warunkach domowych,
- leczenia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem TED oraz ŻP w warunkach domowych.

Kosz ocenianej interwencji i warunków RSS przyjęto zgodnie z danymi wnioskodawcy. Wyceny jednostkowe świadczeń oparto o obowiązujące zarządzenia Prezesa NFZ i internetowy informator.

„Pojedyncza fiołka leku jest przeznaczona dla pacjenta o masie ciała równej 100 kg (= 5 mg/0,05 mg/kg m.c.).” W analizie w oparciu o przyjęte dawkowanie i średnią masę ciała pacjenta wyliczono ilość wykorzystywanej objętości roztworu do jednorazowego podania leku (0,31 ml roztworu (62,4 kg × 0,5 ml/100 kg)). „Oznacza to, że pozostała zawartość fiołki nie jest wykorzystywana.”

W koszcie kwalifikacji i weryfikacji leczenia uwzględniono świadczenia umożliwiające przeprowadzenie badań przy kwalifikacji, a następnie okresowej ocenie skuteczności leczenia TED oraz wydanie leku pacjentowi. Częstość wykonywanej oceny przyjęto zgodnie z zapisami programu lekowego (co 6 miesięcy). Założono, że w okresie półrocznym lek wydawany jest 2 razy co 2 miesiące podczas wizyt ambulatoryjnych oraz 1 raz co 6 miesięcy podczas wizyt oceniających skuteczności leczenia.

Przyjęto, że koszt podania leku wynosi zero, gdyż pacjenci podają go sobie sami, po odpowiednim przeszkoleniu, w warunkach domowych.

„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.”

Zużycie ŻP określono na podstawie badania STEPS. Przyjęto, *„że w momencie odstawienia TED z powodu braku / utraty odpowiedzi lub nieuzyskania autonomii w maksymalnym okresie leczenia, zużycie ŻP powraca do wartości wyjściowej.”*

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano w oparciu o niepublikowane dane z badania STEPS/STEPS-2 i wybrane świadczenia (grupy JGP), w ramach których możliwe jest ich leczenie.

Użyteczności stanów zdrowia

Autorzy AE wnioskodawcy w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleźli badań dotyczących użyteczności stanów zastosowanych w modelu. Z tego względu wykorzystali dane niepublikowane z badania oceniającego zależności między jakością życia chorych z ZKJ a wielkością zapotrzebowania na ŻP. Badanie wykonano przy pomocy kwestionariusza EQ-5D na 100 osobach z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii, którzy ocenili każdy ze stanów, tj.: stan autonomii pokarmowej oraz siedem stanów z wymaganą liczbą dni w tygodniu (w zakresie od 1 do 7) na ŻP) w ramach bezpośrednich wywiadów z użyciem wizualnej skali analogowej (VAS) oraz techniki handlowania czasem (TTO).

W modelu wnioskodawcy nie wyróżniono oddzielnych stanów zdrowotnych dla poszczególnych ilości dni na ŻP w tygodniu. W związku z czym obliczono średnią utratę użyteczności wynikającą z dodatkowego dnia ŻP w tygodniu. W tym celu do danych niepublikowanych dopasowano linię trendu (wybrano funkcję liniową z najlepszym dopasowaniem o równaniu $y = -0,0687x + 0,8442$ ($R^2 = 0,9919$)). *„Iloczyn tej wartości oraz liczby dni ŻP/tydzień dla danego stanu zdrowotnego stanowił całkowite zmniejszenie użyteczności w tym stanie wynikające z ŻP. Wartość tę odejmowano następnie od użyteczności bazowej (■ dla stanu autonomii pokarmowej), uzyskując użyteczność danego stanu z obecnością ŻP.”*

„Dodatkowo, w celu uniknięcia przeszacowania użyteczności w końcowych latach życia chorych, oszacowane wartości użyteczności były korygowane zgodnie z danymi dla polskiej populacji ogólnej”.

Uwzględniono także utratę użyteczności w związku z wystąpieniem ciężkich zdarzeń niepożądanych, oszacowaną na podstawie częstości ich wystąpienia w badaniu STEPS/STEPS-2 oraz ich dekrementów odnalezionych w wyniku przeglądu literatury.

Dyskontowanie

W związku z faktem, że horyzont czasowy przekraczał rok w analizie zastosowano dyskontowanie. Przyjęto wysokość rocznej stopy dyskontowania na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych zgodnie z polskimi wytycznymi HTA.

Tabela 25. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.

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

Parametr modelu		Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
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% (ŻP)	STEPS (Jeppesen 2012)
Prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi w trakcie leczenia TED		0,011563 / cykl 6-miesięczny	STEPS-2 (Schwartz 2016)
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi po zakończeniu leczenia TED u pacjentów bez autonomii pokarmowej		0	Założenie (powrót do wyjściowego zapotrzebowania (liczby dni/tyg.) na ŻP u chorych, którzy do 30 mies. nie uzyskują autonomii pokarmowej)
Odsetek chorych, uzyskujących autonomię pokarmową po max. 30 miesiącach leczenia		23,3% (TED) 0% (ŻP)	STEPS-2 (Schwartz 2016) STEPS (Jeppesen 2012)
Struktura czasu do uzyskania autonomii pokarmowej w trakcie leczenia TED (przez ≤ 30 miesięcy)		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	Założenie (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 zakończenia leczenia TED z powodu zdarzeń niepożądanych		4,8% (0-6 mies.) 2,8% / cykl (6-30 mies.)	STEPS (Jeppesen 2012) STEPS-2 (Schwartz 2016)
Prawdopodobieństwo zakończenia ŻP z powodu zdarzeń niepożądanych		7% (0-6 mies.), 0% w kolejnych cyklach	STEPS (Jeppesen 2012), założenie wnioskodawcy
Prawdopodobieństwo zgonu		0 (0-6 mies.) 0,00682 / cykl (6-30 mies.)	STEPS (Jeppesen 2012) STEPS-2 (Schwartz 2016)
Parametry modelu przeżycia całkowitego (po 30 mies.)	Chorzy z autonomią pokarmową	model log-normalny z parametrami: $\mu = 8,690573^*$, $\sigma = 1,214349$	Amiot 2013 (dopasowanie parametryczne do danych OS z publikowanych krzywych Kaplana-Meiera)
	Chorzy bez autonomii pokarmowej	model log-normalny z parametrami: $\mu = 7,866212^*$, $\sigma = 1,446023$	
Umieralność ogólna		zmienna tabelaryczna (patrz tab. 14 AE wnioskodawcy)	GUS 2015
Użyteczności stanów zdrowia			
Użyteczność w stanie autonomii pokarmowej		█ (do 65 r.ż.) 0,815 (65-74 r.ż.) 0,730 (>75 r.ż.)	Dane niepubl kowane wnioskodawcy (użyteczność nieskorygowana) Golicki 2015 (użyteczność w populacji ogólnej Polski)
Utrata użyteczności za każdy dodatkowy dzień ŻP w tygodniu		█	na podstawie danych niepubl kowanych wnioskodawcy
Utrata użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych		W okresie leczenia TED: █ W okresie stosowania wyłącznie ŻP: █	Częstość zdarzeń na podstawie STEPS (0-6 mies.) i STEPS-2 (>6 mies.); Utrata użyteczności dla poszczególnych zdarzeń wg Sullivan 2011 i NICE ID680
Koszty i zużyte zasoby			
Koszt teduglutylidu / 6 miesięcy leczenia	wariant z RSS	█	

Parametr modelu		Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
	wariant bez RSS		Dane wnioskodawcy, ChPL Revestive (dawkowanie), STEPS-2 (Schwartz 2016) (średnia masa ciała)
Koszt leczenia zdarzeń 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	zarządzenia NFZ 55/2016 i 62/2016, niepublikowane dane z badania STEPS/STEPS-2 (częstość wystąpienia zdarzeń)
Koszt osobodnia ŻP		222,19 zł	Zarządzenie NFZ 51/2014 (wycena osobodnia), informator o umowach NFZ (wycena punktu rozliczeniowego)
Koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia / cykl 6-miesięczny		858,00 zł (0-6 mies.) 533,00 zł (6-30 mies.)	Zarządzenie NFZ 42/2016, informator o umowach, zapisy programu lekowego (częstość świadczeń)
Kwota ryczałtu za diagnostykę (monitorowanie leczenia) / cykl 6-miesięczny		1 032,39 zł	Zarządzenie NFZ 62/2016, zapisy programu lekowego (zakres badań)
Parametry ogólne modelu			
Roczna stopa dyskontowania	Koszty	5,0%	Wytyczne HTA 2010
	Wyniki	3,5%	

* wartości parametru w skali 1 dnia.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wyniki z analizy wnioskodawcy. Warto zauważyć, że **oszacowano je niepoprawnie, ponieważ nieprawidłowo wyliczono koszty TED z perspektywy NFZ**. Zgodnie z interpretacją przedstawiciela NFZ zapisów Zarządzenia nr 66/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) w sytuacji, gdy świadczenie wykonywane jest w trybie leczenia w warunkach domowych (jak założono w analizie) rozliczaniu podlegają wydane świadczeniobiorcy leki. Ilość wydanych pacjentowi leków musi wynikać ze schematu dawkowania (opisu programu) dla odpowiedniego parametru, czyli np.: masy ciała, dawki indywidualnej. Tym samym, gdy przeciętnemu pacjentowi o masie ciała 62,4 kg (jak przyjęto w analizie) zostanie wydana do domu 1 fiolka leku na dobę, z której wykorzystana ok 2/3 fiolki dziennie¹, świadczeniodawca ma prawo rozliczyć wydaną ilość leku, czyli 1 fiolkę na dobę, za taką też ilość NFZ zwróci mu pieniądze (w tej sytuacji nie ma znaczenia niewykorzystana ilość leku). Natomiast w analizie wnioskodawcy przyjęto, że NFZ będzie płacił tylko za podaną ilość leku, czyli 2/3 fiolki dziennie (co jest poprawnym podejściem, ale w przypadku gdy lek podawany jest w trybie leczenia ambulatoryjnego lub hospitalizacji, czyli tym nierozpatrywanym w niniejszej analizie). Takie założenie wnioskodawcy zaniża zużycie i koszty TED.

W uzupełnieniu do analizy wnioskodawcy poinformowano, że „pozostała część leku nie podana pacjentowi będzie tracona (wastage). Wnioskodawca bierze pod uwagę konieczność zwrotu kosztu tej niewykorzystanej części opakowania leku Revestive, np. w mechanizmie instrumentu dzielenia ryzyka. Jednakże, koszt ten wykracza poza przyjętą w analizach perspektywę płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców, zatem nie został w nich uwzględniony”.

Prawidłowe wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono w rozdz. 5.3.4. obliczenia własne Agencji.

Ponadto warto zwrócić uwagę, że poniższe oszacowania w wariantcie z RSS zawierają nieprawidłowo wyliczony koszt Revestive w pierwszym cyklu modelu, ponieważ pomimo, że [redacted] (niniejszą kwestię szczegółowo opisano w rozdz. 5.3.2. niniejszej AWA).

¹ Zgodnie z ChPL Revestive roztwór przygotowany w fiolce powinien być zastosowany natychmiast po przygotowaniu, maksymalnie można go przechowywać 3 h, tym samym nie ma możliwości wykorzystania niezużytej części fiolki kolejnego dnia.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej bez RSS / z RSS

Parametr	TED+ŻP	ŻP
Koszt leczenia [zł]	1 611 903 / [redacted]	766 446
Koszt inkrementalny [zł]	845 457 / [redacted]	
Efekt [QALY]	6,072	4,629
Efekt inkrementalny [QALY]	1,442	
ICUR [zł/QALY]	586 192 / [redacted]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie teduglutylidu wraz z żywnieniem pozajelitowym w miejsce żywienia pozajelitowego jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania ocenianej interwencji z komparatorem wyniósł 586 192 zł/QALY przy nieuwzględnieniu RSS oraz [redacted] zł/QALY przy uwzględnieniu RSS z perspektywy NFZ (tożsamej z perspektywą wspólną). Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Revestive (5 mg x 28 fiolek), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi:

- 25 718,72 zł przy nieuwzględnieniu RSS,
- [redacted], w sytuacji uwzględnienia RSS.

Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z faktem, że analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badania kliniczne, dowodzące wyższości teduglutylidu stosowanego wraz z ŻP (terapia dodana) nad ŻP, dotychczas refundowanym w danym wskazaniu, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

² 130 002 zł/QALY

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 27. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez RSS / z RSS

Nr	Testowany parametr	Testowana wartość parametru	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [QALY/zł]	Zmiana ICUR (%)	Cena progowa Revestive [zł]
Analiza podstawowa			845 457 / █████	1,442	586 192 / █████	-	25 718,72/ █████
1	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie TED po 6 mies.	48,3%	731 579 / █████	1,096	667 201 / █████	14 / █	22 985,09 █████
2		77,2%	958 695 / █████	1,786	536 741 / █████	-8 / █	27 717,58 █████
3	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie TED i ŻP po 6 mies.	45,7% (TED), 6,3% (ŻP)	703 520 / █████	1,081	650 635 / █████	11 / █	23 619,73 █████
4	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na ŻP po 6 mies.	0%	835 702 / █████	1,501	556 800 / █████	-5 / █	26 989,54 █████
5	Prawdopodobieństwo uzyskania autonomii pokarmowej po leczeniu TED przez max. 30 mies.	11,9%	966 322 / █████	0,789	1 224 156 / █████	109 / █	13 398,54 █████
6		31,3%	759 264 / █████	1,908	397 958 / █████	-32 / █	35 206,61 █████
7	Rozkład czasu do uzyskania autonomii pokarmowej podczas leczenia TED przez max. 30 mies.	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%	831 179 / █████	1,448	574 094 / █████	-2 / █	26 191,16 █████
8		24-30 miesięcy: 100%	945 420 / █████	1,409	671 003 / █████	14 / █	22 823,14 █████
9	Prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi w trakcie leczenia TED (po 6 mies.)	0	850 261 / █████	1,486	572 071 / █████	-2 / █	26 249,91 █████
10		0,034911 / cykl 6 miesięczny	835 819 / █████	1,356	616 174 / █████	5 / █	24 658,86 █████
11	Prawdopodobieństwo utraty autonomii pokarmowej po zakończeniu leczenia TED	48% po 1 roku od uzyskania autonomii	1 006 530 / █████	0,929	1 083 762 / █████	85 / █	15 028,08 █████
12	Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi po zakończeniu leczenia TED u chorych, którzy nie uzyskali autonomii pokarmowej	52%	816 594 / █████	1,645	496 342 / █████	-15 / █	29 759,37 █████
13	Krzywe OS u chorych z autonomią (PN0) i bez autonomii pokarmowej (PN1-7)	Model log-logistyczny	848 208 / █████	1,290	657 419 / █████	12 / █	24 071,47 █████
14		Model wykładniczy	884 656 / █████	1,787	494 946 / █████	-16 / █	26 132,97 █████
15		Model Weibulla	882 963 / █████	1,369	645 165 / █████	10 / █	22 274,72 █████
16	Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia TED z powodu zdarzeń niepożądanych	0% (0-6 mies.), 0,2% / cykl (6-30 mies.)	856 158 / █████	1,547	553 284 / █████	-6 / █	26 996,64 █████
17		11,2% (0-6 mies.),	833 911 / █████	1,334	625 163 / █████	7 / █	24 351,66 █████

		5,7% / cykl (6-30 mies.)					
18	Charakterystyka wyjściowa pacjentów (wiek / masa ciała / struktura płci)	na podstawie rejestru BR 2016	833 011 /	1,266	657 806 /	12 /	23 915,96
19	Masa ciała pacjentów	59,8 kg	803 391 /	1,442	557 025 /	-5 /	26 836,92
20		65,0 kg	887 523 /	1,442	615 358 /	5 /	24 689,97
21	Wyjściowa liczba dni ŻP / tydzień	4,78	870 320 /	1,269	685 996 /	17 /	22 249,63
22		7	814 566 /	1,658	491 306 /	-16 /	30 028,79
23	Redukcja liczby dni ŻP w tygodniu po uzyskaniu odpowiedzi	1,22	846 821 /	1,434	590 480 /	1 /	25 541,31
24		2,17	842 193 /	1,462	576 125 /	-2 /	26 143,23
25	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych podczas leczenia TED	466,94 zł / cykl 6 mies.	844 519 /	1,442	585 542 /	<1 /	25 787,28
26		2 855,65 zł / cykl 6 mies.	849 964 /	1,442	589 317 /	1 /	25 389,04
27	Koszt ryczałtu za diagnostykę w programie	825,91 zł / cykl 6-mies.	844 845 /	1,442	585 768 /	<1 /	25 763,46
28		1 238,87 zł / cykl 6-mies.	846 069 /	1,442	586 616 /	<1 /	25 673,98
29	Użyteczność (nieskorygowana) w stanie autonomii pokarmowej	0,777	845 457 /	1,448	583 714 /	<1 /	25 776,92
30		0,863	845 457 /	1,411	599 299 /	2 /	25 418,78
31	Utrata użyteczności za dodatkowy dzień ŻP w tyg.	-0,04	845 457 /	1,001	844 317 /	44 /	21 526,11
32		-0,10	845 457 /	1,923	439 616 /	-25 /	30 291,15
33	Korekta o użyteczność w populacji ogólnej Polski	nie uwzględniono	845 446 /	1,479	571 491 /	-3 /	26 071,49
34	Utrata użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	nie uwzględniono	845 457 /	1,270	665 845 /	14 /	24 078,17
35	Roczna stopa dyskontowania	koszty – 5%; wyniki – 5%	845 457 /	1,226	689 480 /	18 /	23 664,30
36		koszty – 5%; wyniki – 0%	845 457 /	2,299	367 680 /	-37 /	33 868,88
37		koszty – 0%; wyniki – 0%	734 260 /	2,299	319 321 /	-46 /	42 875,23
38	Horyzont analizy	20 lat	869 997 /	1,159	750 847 /	28 /	21 227,28
39		35 lat	848 350 /	1,405	603 619 /	3 /	25 156,75
40	Czas otrzymywania ŻP	5 lat	848 338 /	1,443	587 735 /	<1 /	25 518,58
41		7 lat	842 786 /	1,443	584 245 /	<1 /	25 916,29
42	Użyteczność stanów zdrowia	na podstawie badania Lachaine 2016 (0,74 dla autonomii i -0,0433 dla utraty użyteczności za dodatkowy dzień ŻP w tyg.)	845 457 /	1,061	796 969 /	36 /	22 091,77

Deterministyczna analiza wrażliwości wykazała, że TED stał się technologią użyteczną kosztowo, tylko w wariancie z RSS, przy zastosowaniu: maksymalnej wartości prawdopodobieństwa uzyskania autonomii pokarmowej po leczeniu TED przez max. 30 miesięcy (wariant 6), prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi po zakończeniu leczenia TED u chorych, którzy nie uzyskali autonomii pokarmowej (wariant 12), maksymalnej wyjściowej liczby dni ŻP na tydzień (wariant 22), maksymalnej wartości utraty użyteczności za dodatkowy dzień ŻP w tygodniu (wariant 32), 5% rocznej stopy dyskontowej dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych (wariant 36), 0% rocznej stopy dyskontowej dla kosztów i wyników zdrowotnych (wariant 37).

Przy testowaniu pozostałych parametrów z uwzględnieniem RSS oraz wszystkich parametrów bez RSS (opisanych w tabeli powyżej) TED pozostawał technologią nieużyteczną kosztowo, tak jak w analizie podstawowej.

Największy wpływ na wyniki analizy ekonomicznej miały parametry, takie jak: minimalna wartość prawdopodobieństwa uzyskania autonomii pokarmowej po leczeniu TED przez max. 30 miesięcy (wariant 5) i uwzględnienie możliwości utraty autonomii pokarmowej po zakończeniu leczenia TED (wariant 11). Parametry te powodowały wzrost współczynnika ICUR o odpowiednio 109% bez RSS i [] z RSS (wariant 5) oraz 85% bez RSS i [] z RSS (wariant 11) w porównaniu z analizą podstawową.

Tabela 28. Dodatkowa analiza wrażliwości na podstawie badań niższej wiarygodności bez RSS / z RSS

Testowany parametr	Testowana wartość parametru	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [QALY/zł]	Zmiana ICUR (%)	Cena progowa Revestive [zł]
Analiza podstawowa		845 457 / []	1,442	586 192 / []	-	25 718,72 / []
charakterystyka początkowa pacjentów i parametry dotyczące skuteczności klinicznej	badanie Lam 2016 (bez utraty autonomii)	389 702 / []	3,882	100 378 / []	-83 / -	84 025,59 / []
	badanie Lam 2016 (z utratą autonomii)	835 903 / []	3,121	267 810 / []	-54 / []	47 227,62 / []
	badanie Lam 2016 i Ukleja 2014 (bez utraty autonomii)	330 606 / []	4,143	79 796 / []	-86 / -	93 052,97 / []
	badanie Lam 2016 i Ukleja 2014 (z utratą autonomii)	785 327 / []	3,3887	231 158 / []	-60 []	52 153,92 / []

Ponadto wyniki dodatkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej przy uwzględnieniu badań jednoramiennych, które obejmowały pacjentów z objętością ŻP ≤12 l/tydzień wskazały, że TED był technologią nieużyteczną kosztowo w wariancie bez RSS, w którym była możliwość utraty autonomii pokarmowej (zarówno dla wariantu opartego na danych z badania Lam 2016, jak i danych z badań Lam 2016 i Ukleja 2014). W wariancie bez RSS, w którym pacjenci nie mogli utracić autonomii oraz w wariancie z RSS bez względu na możliwość/niemożliwość utraty autonomii TED był użyteczny kosztowo lub dominujący w porównaniu z ŻP. Niniejsze wyniki są jednak w dużym stopniu niepewne „ze względu na niską jakość dowodów z badań bez randomizacji i grupy kontrolnej oraz trudne do oszacowania ryzyko utraty autonomii pokarmowej po odstawieniu TED” (małe próby, krótki okres obserwacji, niepewny opis protokołu badawczego).

Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że TED nie był efektywny kosztowo w żadnej symulacji w wariancie bez RSS „(prawdopodobieństwo kosztowej efektywności równe 0%)” oraz był efektywny kosztowo w 26,9% symulacji w wariancie z RSS, przy gotowości do zapłaty za QALY na poziomie obecnego proggu opłacalności technologii medycznych w Polsce (130 002 zł/QALY).

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Warto jednak zwrócić uwagę, że w modelu ekonomicznym wykorzystano dane z badań klinicznych, które nie do końca były zgodne z populacją kwalifikującą się do projektu programu lekowego.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd przeprowadzono prawidłowo, jednak ostatecznie do analizy włączono dane niepublikowane uzyskane od wnioskodawcy.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	Jako powód podano brak innych danych. Nie odniesiono się do danych z RCT, w którym mierzono jakość życia kwestionariuszem EQ-5D.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	-

Ograniczenia wnioskodawcy

- „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 sierociego.
- 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. 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. (...).
- 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.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Struktura modelu wnioskodawcy jest poprawna i odzwierciedla podstawowe stany zdrowia.

W analizie wnioskodawcy zasadnie wybrano technikę analityczną oraz porównano się z właściwym komparatorem, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną w ZJK.

Zastosowany horyzont czasowy pozwala na uwzględnienie różnic w generowanych efektach i kosztach. Warto jednak zwrócić uwagę na niepewne założenie dotyczące utrzymywania się autonomii pokarmowej do końca życia pacjenta, które ma istotny wpływ na wyniki analizy. Założenie to przyjęto w oparciu o polskie wytyczne kliniczne (opracowane na podstawie opinii ekspertów) oraz ograniczone dane kliniczne (trzech pacjentów, którzy utrzymali autonomię rok i jednego, który ją podtrzymywał 7 lat po odstawieniu leczenia). Parametr ten testowano w analizie wrażliwości (48% pacjentów traci autonomię jednorazowo po roku od jej uzyskania), powodował on wzrost ICUR o 85% bez RSS i ██████ w wariancie z RSS (patrz tab. 27 wariant 11). Należy zauważyć, że w wariancie tym pacjenci mogą wielokrotnie wracać do programu, przy czym „skuteczność reterapii jest identyczna jak w przypadku terapii pierwszorazowej teduglutylidem.” Takie podejście nie jest jednoznacznie określone w zapisach programu lekowego, który informuje, że „jeżeli po odstawieniu teduglutylidu pacjent traci autonomię pokarmową, następuje powrót do leczenia teduglutylidem jako kontynuacja programu terapeutycznego, maksymalnie do 2,5 roku terapii”. W związku z czym nie wiadomo dokładnie czy pacjent może być leczony w programie tylko taką liczbę powtórzeń, która nie spowoduje, że łączna terapia przekroczy 2,5 roku czy też zgodnie z założeniem wnioskodawcy może być leczony wielokrotnie za każdym razem maksymalnie 2,5 roku.

W analizie w stanie autonomii pokarmowej nie uwzględniono żadnych kosztów. Natomiast zgodnie z projektem programu lekowego „leczenie teduglutylidem zostanie zakończone po okresie 2 miesięcy od zakończenia żywienia pozajelitowego przy potwierdzeniu autonomii pokarmowej”. Tym samym w stanie tym powinno się doliczyć dwumiesięczne koszty leczenia, co powoduje zwiększenie ICUR (o 65,0% w wariancie bez RSS i ██████ w wariancie z RSS).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane kosztowe są aktualne zarówno na dzień złożenia wniosku, jak i dzień jego oceny. Ograniczenia uwzględnionych informacji dotyczących efektywności klinicznej oraz użyteczności wynikają głównie z braku specyficznych danych dla wnioskowanej populacji oraz danych długookresowych.

Dane dotyczące skuteczności zaczerpnięto w większości z RCT i jego przedłużenia, w którym pacjenci byli leczeni przez 2,5 roku. Warto zauważyć, że badanie to obejmowało inną populację pacjentów niż ta wnioskowana, np. z większą objętością ŻP, którzy nie mieli zoptymalizowanej i ustabilizowanej podaży płynów i pokarmów zgodnie z definicją podaną w zapisach programu lekowego (tj. udokumentowany w historii choroby brak możliwości zmniejszenia objętości podawanego ŻP na tydzień o co najmniej 20%, w okresie nie krótszym niż 12 miesięcy). Należy zauważyć, że badanie nie obejmowało pacjentów z ŻP <3 l/tydz., którzy spełniają kryteria włączenia do programu. Tym samym nie wiemy czy uzyskany w badaniu efekt będzie odpowiadał pacjentom spełniającym kryteria selekcji do wnioskowanego programu lekowego. Parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa testowano w analizie wrażliwości, powodowały one zmianę ICUR w zakresie od -32% do +109% w wariancie bez RSS i ██████ w wariancie z RSS (dla odpowiednio maksymalnego i minimalnego prawdopodobieństwa uzyskania autonomii pokarmowej podczas leczenia TED przez maksymalnie 30 miesięcy) (patrz tab. 27 niniejszej AWA).

Ponadto nie ma wiarygodnych danych długookresowych, które wskazywałyby, że u pacjentów, którzy osiągnęły autonomię pokarmową, po zakończeniu leczenia TED utrzymują ją (założenie wnioskodawcy), co istotnie wpływa na wyniki analizy.

Nie można było zweryfikować częstości występowania zdarzeń niepożądanych między porównywanymi grupami, w związku z brakiem dostępu do danych niepublikowanych z badań STEPS/STEPS-2. Jak podano w uzupełnieniu do analiz w modelu ekonomicznym wykorzystano częstości rozumiane jako liczba epizodów w przeliczeniu na jednostkę czasu. Wyniki z badania STEPS, w tym liczby niektórych zdarzeń niepożądanych w porównywanych grupach podano na stronie <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00798967?sect=X4301#othr>, jednak są one w większości inne od tych zastosowanych w modelu ekonomicznym (np. w modelu przyjęto miesięczne prawdopodobieństwo wystąpienia wzdęć³ równe 0,008 dla TED vs 0,054 dla ŻP, podczas gdy wyniki z badania wskazywały na odpowiednio: 14 zdarzeń w grupie TED i 2 w ŻP podczas 24 tygodni obserwacji). W związku z czym istnieje niepewność, co do poprawności zastosowanych danych dotyczących bezpieczeństwa, a przez to także wyliczeń dekrementów użyteczności czy kosztów zdarzeń niepożądanych.

Przeżycie pacjentów z ZKJ prognozowano na podstawie krzywych OS najlepiej dopasowywanych do dostępnych 10-letnich danych, ale estymacje na kolejne lata nie w pełni odzwierciedlały umieralność. Dlatego też autorzy analizy wnioskodawcy uwzględnili dodatkowe dane, tak aby oszacowane ryzyko zgonu w modelu nie było niższe od tego z populacji ogólnej. Takie postępowanie powodowało, że odsetki przeżyć, szczególnie w końcowych latach życia, odpowiadały tym z polskiej populacji generalnej. O ile takie podejście można uznać za poprawne

³ W ciągu pierwszych 6 miesięcy.

w kontekście pacjentów uzyskujących autonomię pokarmową (mając oczywiście na uwadze ograniczenie, co do jej długości utrzymywania się), o tyle wydaje się niepewne dla pacjentów bez autonomii, gdyż mogą oni umrzeć z powodu dodatkowych komplikacji (np. nawracającej posocznicy, infekcji żyły centralnej cewnika, cholestazy związanej z ŻP). Warto też zauważyć, że założenie wnioskodawcy odnośnie przyjęcia poszczególnych krzywych OS z badania Amiot 2013 dla pacjentów z/bez autonomii jest dużym uproszczeniem. W analizie retrospektywnej Amiot 2013 uwzględniono szerszą populację pacjentów niż ta spełniająca kryteria selekcji do programu lekowego (np. odnośnie przyjmowanej objętości ŻP czy też w grupie niezależnej od ŻP pacjenci mieli wyższy poziom cytruliny po okresie adaptacji). Wykluczono z niej pacjentów przyjmujących m.in. teduglutyd. Ponad połowa pacjentów z niezależnością od ŻP uzyskała ją w ciągu 12 miesięcy od przywrócenie ciągłości przewodu pokarmowego, natomiast zgodnie z programem pacjenci powinni być zależni od ŻP >12 miesiące od ostatniego zabiegu resekcyjnego lub rekonstrukcyjnego. Warto zauważyć, że alternatywne modele parametryczne dla OS testowane w analizie wrażliwości, powodowały zmianę ICUR w zakresie od -16% do +12% w wariancie bez RSS oraz [REDACTED] w wariancie z RSS.

W żadnym RCT włączonym do AKL wnioskodawcy nie wykazano różnic istotnych statystycznie w jakości życia (w tym mierzonej kwestionariuszem EQ-5D) pomiędzy porównywanymi technologiami. W analizie ekonomicznej nie podano dlaczego nie wykorzystano ww. danych do szacowania użyteczności. Zamiast tego zastosowano niepublikowane dane o użyteczności, dostarczone przez wnioskodawcę, uzyskane wśród brytyjskiej populacji ogólnej. Takie postępowanie wiąże się z niepewnością, gdyż wartości użyteczności mierzone wśród pacjentów z ZJK mogłyby być inne od tych otrzymanych w populacji generalnej. Ponadto autorzy wnioskodawcy wprowadzili w modelu warunek, który pozwolił na to, żeby zaczerpnięta z badania użyteczność nie przewyższała wartości dla ogólnej populacji polskiej w zależności od wieku. Autorzy analizy wnioskodawcy poinformowali, że nie mogli zaadaptować użyteczności z danych niepublikowanych do preferencji społeczeństwa polskiego (polskiego zestawu użyteczności stanów zdrowia), ponieważ nie mieli dostępu do danych indywidualnych.

W modelu zastosowano także wartości utraty użyteczności w związku z wystąpieniem ciężkich zdarzeń niepożądanych z dwóch, różnych publikacji (oszacowanych wśród brytyjskiej populacji). Z powodu braku dostępu do jednej z nich (NICE ID680) nie można było zweryfikować poprawności zastosowanych wartości dekrementów dla niektórych zdarzeń niepożądanych.

Niepewne parametry dotyczące użyteczności testowano w analizie wrażliwości i powodowały one zmianę ICUR w zakresie od -25% do 44% (dla odpowiednio minimalnej i maksymalnej wartości utraty użyteczności za dodatkowy dzień ŻP w tygodniu) bez względu na zastosowany RSS.

W wariancie z RSS nieprawidłowo wyliczono koszt Revestive w pierwszym cykl modelu, [REDACTED]

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W analizie wnioskodawcy poinformowano o przeprowadzeniu walidacji wewnętrznej, w wyniku której nie wykazano błędów, związanych z prowadzeniem danych i strukturą modelu. Do analizy załączono raport z przeprowadzonej walidacji.

Walidacja konwergencji i zewnętrzna nie były możliwe do wykonania, gdyż nie odnaleziono innych badań ekonomicznych ani badań długookresowych.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji zidentyfikowali nieprawidłowość polegającą na pominięciu korekty połowy cyklu w kosztach początkowych w stanie leczenie początkowe TED, co powodowało zmniejszenie ICUR (o 20,3% bez RSS oraz [REDACTED] w wariancie z RSS).

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z odnalezieniem w analizie wnioskodawcy nieprawidłowości, takich jak:

- zaniżenie zużycia leku, czyli liczby fiolek wykorzystywanych na jedno podanie (zgodnie z interpretacją przedstawiciela NFZ rozliczaniu podlegają wydane świadczeniobiorcy leki, czyli 1 fiołka na 1 podanie), a tym samym kosztów TED z perspektywy NFZ (szczegółowe wyjaśnienie tej kwestii zaprezentowano w roz. 5.2.),
- pominięcie korekty połowy cyklu w kosztach w stanie leczenia początkowego,
- pominięcie 2-miesięcznych kosztów leczenia w stanie autonomia pokarmowa, zgodnie z zapisami programu lekowego,

przeprowadzono oszacowania własne Agencji. W tabeli poniżej podano wyniki skorygowane o ww. błędy.

Warto zwrócić uwagę, że poniższe oszacowania w wariancie z RSS zawierają nieprawidłowo wyliczony koszt Revestive w pierwszym cykl modelu, [redacted] (niniejszą kwestię szczegółowo opisano w roz. 5.3.2. niniejszej AWA). Poniższych obliczeń nie korygowano, ze względu na fakt, że były one [redacted]

Tabela 30. Obliczenia analityka Agencji

Analiza podstawowa	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Revestive [zł]
wnioskodawcy	845 457 / [redacted]	1,442	586 192 / [redacted]	[redacted]
analityka Agencji	2 058 392 / [redacted]	1,442	1 427 172 / [redacted]	[redacted]

Według obliczeń analityka Agencji TED stosowany z ŻP w porównaniu do samego ŻP pozostaje technologią nieużyteczną kosztowo bez względu na zastosowanie RSS. Oszacowany ICUR dla porównania ocenianej interwencji z komparatorem wyniósł 1 427 172 zł/QALY przy nieuwzględnieniu RSS oraz [redacted] przy uwzględnieniu RSS z perspektywy NFZ (tożsamej z perspektywą wspólną). Współczynnik ICUR zwiększył się o 143,5% bez RSS i o [redacted] w porównaniu z obliczeniami wnioskodawcy.

Progowa ceny zbytu netto leku Revestive (5 mg x 28 fiolek) wynosi:

- [redacted] przy nieuwzględnieniu RSS,
- [redacted] przy uwzględnieniu RSS.

5.4. Komentarz Agencji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zarówno autorów analizy wnioskodawcy, jak i analityka Agencji nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych dotyczących przedmiotowej technologii medycznej. W związku z czym nie było możliwości porównania ich założeń czy wniosków z ocenianą analizą.

Według wnioskodawcy teduglutyd podawany wraz z ŻP jest technologią droższą i skuteczniejszą bez względu na zastosowanie RSS. Warto zwrócić uwagę na ograniczenia dostępnych danych głównie klinicznych, które wpływają na niepewność uzyskanego efektu zdrowotnego.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy była ocena wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Revestive (teduglutyd, TED) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem krótkiego jelita (ICD-10 K91.2)”.

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego w 4 letnim horyzoncie czasowym obejmującym okres 01.07.2017 – 30.06.2021.

W analizie wnioskodawcy rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. W scenariuszu istniejącym założono, iż TED nie będzie finansowany ze środków publicznych, a pacjenci będą otrzymywać żywienie pozajelitowe. W scenariuszu nowym założono, iż TED będzie finansowany ze środków publicznych w ramach wnioskowanego programu lekowego (bezpłatnie dla pacjenta) i będzie stosowany równocześnie z żywieniem pozajelitowym. Jednocześnie założono, iż w scenariuszu nowym leczenie za pomocą TED będzie wdrożone u wszystkich pacjentów kwalifikujących się do przedmiotowego programu lekowego w momencie podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Maksymalny czas trwania leczenia TED wynosi:

- 2 miesiące od momentu uzyskania autonomii pokarmowej (zaprzestania żywienia pozajelitowego);
- maksymalnie do 2,5 roku aktywnego leczenia.

Produkt leczniczy TED ma utworzyć odrębną grupę limitową.

W analizie uwzględniono wariant podstawowy, minimalny i maksymalny, które różniły się między innymi wielkością populacji kwalifikującej się do leczenia TED. Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy wrażliwości, w której testowano wpływ zmiany wartości następujących parametrów: masa ciała pacjentów, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oraz udział chorych z odpowiedzią na leczenie TED.

W analizie AWB wnioskodawcy oszacowania kosztów oraz efektów zdrowotnych zostały przeprowadzone tak samo jak w AE. W związku z tym wszelkie ograniczenia AE (przedstawione w rozdz. 5.2 niniejszej AWA) dotyczą również AWB.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Nie odnaleziono polskich danych epidemiologicznych dotyczących populacji docelowej przedmiotowego programu lekowego. W związku z powyższym w AWB wnioskodawcy liczebność populacji oszacowano na podstawie:

- prognozowanej liczebności chorych otrzymujących żywienie pozajelitowe w warunkach domowych w Polsce;
- procentowego udziału pacjentów z ZKJ w grupie chorych żywionych pozajelitowo;
- procentowego udziału pacjentów spełniających warunki kwalifikacji do przedmiotowego programu lekowego wśród chorych z ZKJ.

Przy prognozowaniu liczebności populacji chorych leczonych za pomocą żywienia pozajelitowego wykorzystano dane NFZ z lat 2012-2015 dotyczące pacjentów otrzymujących żywienie pozajelitowe. W następnym kroku, do ustalenia procentowego udziału chorych z ZKJ wśród pacjentów leczonych pozajelitowo, wykorzystano informacje z odnalezionych badań retrospektywnych, głównie rejestrów chorych leczonych żywieniem pozajelitowym (publikacje: *Bakker 1999, Wanden-Berghe 2015, Hortencio 2015, Winkler 2015, de Francesco 1995, Neelis 2016*

oraz Uzzan 2016). Na kolejnym etapie oszacowań liczebności populacji docelowej określono ilość chorych żywionych pozajelitowo w warunkach domowych spełniających kryteria włączenia do przedmiotowego programu lekowego. Na tym etapie wykorzystano informacje zebrane w trakcie prowadzenia badania rejestrowego w 4 polskich ośrodkach żywienia pozajelitowego (nieopublikowane badanie BR 2016 załączone do AWB wnioskodawcy).

Koszty

W analizie AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty medyczne: koszty TED, inne koszty przedmiotowego programu lekowego (m.in.: kwalifikacja, monitorowanie), koszty żywienia pozajelitowego, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych powiązanych z TED i żywieniem pozajelitowym.

W analizie AWB wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów związanych z podawaniem TED. Przyjęto założenie, iż pacjent (po uprzednim przeszkoleniu) będzie samodzielnie przygotowywał i podawał sobie lek w warunkach domowych.

Koszt TED oszacowano na podstawie danych wnioskodawcy. „TED podawany jest w dawce zależnej od masy ciała chorych. Masa ciała pacjentów z ZKJ została zaczerpnięta z badania STEPS-2. Ponieważ w badaniu STEPS nie odnotowano istotnej zmiany masy ciała względem wartości początkowej, przyjęto, że wartość 62,4 kg stanowi też wartość wyjściową dla badania STEPS. (...) Objętość pojedynczej fiołki zawierającej 5 mg teduglutylu leku wynosi 0,5 ml, co odpowiada stężeniu 10 mg/ml. Oznacza to, że pojedyncza fiołka jest przeznaczona dla pacjenta o masie ciała równej 100 kg (=5mg / 0,05 mg / kg m.c.). Znając średnią masę ciała chorego z ZKJ, oszacowano proporcjonalnie ilość wykorzystywanej objętości roztworu do jednorazowego podania. W analizie kosztów przyjęto, że średnia dzienna objętość do wstrzyknięcia wynosi 0,31 ml roztworu (= 62,4 kg × 0,5 ml / 100 kg).” Na podstawie powyżej przedstawionych założeń oszacowano koszt dziennej dawki TED dla pacjenta. Szerszy komentarz w tej sprawie przedstawiono w rozdziale 5.2 oraz 6.3.1 niniejszej AWA.

Koszt kwalifikacji i weryfikacji skuteczności leczenia TED oszacowano w oparciu o dane z zarządzenia Prezesa NFZ nr 42/2016/DGL. Wycenę świadczenia przyjęto w wysokości 6,25 pkt., tj. na poziomie wyceny analogicznego świadczenia w programach lekowych, w których przewidziano okresową ocenę skuteczności leczenia. Założono, iż świadczenie będzie wykonywane 2 razy w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia TED (w momencie kwalifikacji oraz przy ocenie skuteczności terapii), a następnie co 6 miesięcy w celu potwierdzenia odpowiedzi na leczenie.

Koszty monitorowania stanu pacjenta w trakcie realizacji programu lekowego oszacowano w oparciu o dane z zarządzenia Prezesa NFZ nr 42/2016/DGL i będzie rozliczane jako świadczenie „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” wycenionego na 2 pkt. W projekcie przedmiotowego programu lekowego wskazano, iż powinno się ono odbywać co 2 miesiące. Jednocześnie jako monitorowanie uznano również opisane powyżej wizyty realizowane w ramach oceny skuteczności terapii TED. W związku z tym wizyty „czysto” monitorujące będą się odbywały cztery razy w roku.

Koszty badań diagnostycznych wykonywanych każdego roku w trakcie realizacji leczenia z pomocą TED oszacowano na podstawie wycen jednostkowych poszczególnych badań (na podstawie zarządzenia NFZ 62/2016) i wyceniono je na 39,71 pkt/rok.

Koszt żywienia pozajelitowego oszacowano na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ nr 51/2014/DSOZ oraz danych z badań STEPS/STEPS-2 dotyczących wielkości zużycia ŻP u pacjentów przed i po zastosowaniu TED. Przyjęto, iż pacjenci nieodpowiadający na leczenie TED otrzymują ŻD 5,77 dnia/tydzień, natomiast pacjenci odpowiadający na leczenie TED otrzymują ŻD 4,27 dnia/tydzień.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano uwzględniając częstotliwości ich występowania zarówno w ramieniu TED jak i komparatora w badaniu STEPS (dane nieopublikowane, przedstawione w modelu centralnym firmy Shire). Następnie dla każdego zdarzenia dopasowano rodzaj świadczenia, w ramach którego możliwe jest jego leczenie i wyceniono zgodnie z zarządzeniami Prezesa NFZ 55/2016 i NFZ 62/2016. Na podstawie zsumowanej częstotliwości poszczególnych zdarzeń oraz wyceny świadczeń obliczono łączne koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przypadające na 6-miesięczny cykl.

Skuteczność leczenia

Zgodnie z założeniami przedmiotowego programu lekowego, czas leczenia TED jest uzależniony od uzyskania i utrzymania odpowiedzi na leczenie, uzyskania autonomii pokarmowej oraz jest ograniczona czasowo do 2,5 lat aktywnego leczenia. „W celu wyznaczenia liczby pacjentów na poszczególnych etapach leczenia i choroby w każdym roku horyzontu BIA, wykorzystano model farmakoekonomiczny skonstruowany na potrzeby analizy ekonomicznej teduglutylu”.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Poniżej podano liczebności populacji w wariantach podstawowym, a w nawiasach w wariantach skrajnych (odpowiednio minimalnym i maksymalnym).

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (VII.2017- VI. 2018)	II rok (VII.2018- VI.2018)	III rok (VII.2019- VI.2020)	IV rok (VII.2020- VI.2021)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	54	56	59	62
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	34 (27; 42)	29 (23; 36)	4 (3; 5)	4 (3; 5)

Szczegółowe założenia, na podstawie których otrzymano powyższe wyniki przedstawiono w rozdz. 6.3.1 niniejszej AWA.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)				Perspektywa NFZ (z RSS)			
	I rok VII.2017- VI. 2018	II rok VII.2018- VI. 2019	III rok VII.2019- VI. 2020	VI rok VII.2020- VI. 2021	I rok VII.2017- VI. 2018	II rok VII.2018- VI. 2019	III rok VII.2019- VI. 2020	VI rok VII.2020- VI. 2021
Scenariusz istniejący								
Koszty TED	0	0	0	0	0	0	0	0
Koszty pozostałe	3 711 095	3 723 380	3 985 608	4 097 424	3 711 095	3 723 380	3 985 608	4 097 424
Koszty sumaryczne	3 711 095	3 723 380	3 985 608	4 097 424	3 711 095	3 723 380	3 985 608	4 097 424
Scenariusz nowy								
Koszty TED	29 492 386	20 714 545	8 887 670	2 743 578				
Koszty pozostałe	3 599 917	3 263 806	3 096 394	3 183 936	3 599 916	3 263 806	3 096 394	3 183 935
Koszty sumaryczne	33 092 303	23 978 351	11 984 064	5 927 514				
Koszty inkrementalne								
Koszty TED	29 492 386	20 714 545	8 887 670	2 743 578				
Koszty pozostałe	-111 178	-459 574	-889 214	-913 488	-111 178	-459 574	-889 214	-913 489
Koszty sumaryczne	29 381 208	20 254 971	7 998 456	1 830 090				

Według obliczeń wnioskodawcy objęcie finansowaniem TED w ramach przedmiotowego programu lekowego spowoduje dodatkowe koszty z perspektywy NFZ w wysokości:

- w wariantach bez RSS: 29,4 mln zł w I roku, 20,3 mln zł w II roku, 8 mln zł w III roku oraz 1,8 mln zł w IV roku analizy;
- w wariantach z RSS: [] w I roku, [] w II roku, [] w III roku oraz [] w IV roku analizy.

Przyczyny znacznego spadku wydatków w kolejnych latach AWB wyjaśniono w rozdz. 6.3.1. niniejszej AWA.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Przedmiotowy problem zdrowotny (ZKJ) jest klasyfikowany jako choroba rzadka, w związku z czym ilość dostępnych danych epidemiologicznych jest mocno ograniczona. Oszacowania liczebności populacji oparto o dostępne dane refundacyjne (sprawozdania NFZ), rejestry chorych leczonych pozajelitowo oraz informacje z prowadzonego w Polsce badania rejestrowego. W trakcie szacowania populacji uwzględniono kryteria włączenia do przedmiotowego programu lekowego.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	?	Wnioskodawca nie przedstawił bezpośredniego uzasadnienia dla przyjęcia 4 letniego horyzontu czasowego AWB. Odwołano się natomiast do zapisów wytycznych AOTMiT w których zapisano, iż „Zazwyczaj stosowany jest przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych”. W związku z zapisami przedmiotowego PL określającymi maksymalny czas aktywnego leczenia TED na 2,5 roku, przyjęty horyzont czasowy należy uznać za prawidłowy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE/TAK	W AWB wnioskodawcy uwzględniono nieprawidłowy sposób rozliczania kosztu TED. Szczegółowy komentarz znajduje się w rozdz. 5.2 oraz 6.3.1 niniejszej AWA. W trakcie szacowania kosztów poszczególnych świadczeń uwzględniano aktualnie obowiązujące zarządzenia Prezesa NFZ.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Jako komparator we wszystkich trzech analizach HTA wskazano żywienie pozajelitowe.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	Udostępnione dane NFZ nie pozwalają na odpowiedź na niniejsze pytanie.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	W załączonym do przedmiotowego wniosku refundacyjnego przedstawiono proponowane wielkości dostaw dla lat 2016 i 2017. Horyzont czasowy AWB obejmuje okres 01.VII.2017 – 31.VI.2021. Zadeklarowana dla roku 2017 wie kość dostaw pokrywa zapotrzebowanie wynikające z oszacowanej wielkości populacji docelowej.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, czyli będzie bezpłatny dla pacjenta.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca wskazał, że nie zachodzą okoliczności z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, a w związku z brakiem technologii, która oferuje uzyskanie podobnego/dodatkowego efektu zdrowotnego zachodzą okoliczności art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy o refundacji.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	Przeprowadzono analizę wariantów skrajanych (testowano liczebność populacji docelowej). Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości oceniano wpływ zmiany wartości następujących parametrów: masa ciała pacjentów, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oraz udział chorych z odpowiedzią na leczenia TED w scenariuszu nowym.

Autorzy AWB wnioskodawcy nie przedstawili ograniczeń przedmiotowej analizy.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Model finansowy zbudowano prawidłowo. Głównym ograniczeniem modelu wnioskodawcy było przyjęcie nieprawidłowej metody szacowania kosztów leczenia wnioskowaną technologią lekową (szczegółowe informacje na temat sposobu obliczania kosztu jednorazowej dawki TED przedstawiono w rozdz. 6.1.2 niniejszej AWA).

Autorzy przyjęli założenie, iż płatnik publiczny będzie finansował jedynie część leku podaną docelowo pacjentowi. Jednocześnie konstrukcja modelu wskazuje, iż w trakcie przygotowywania preparatu do podania nie powstają żadne niewykorzystane resztki (ang. *waste*). Zgodnie z ChPL leku Revestive w trakcie przygotowywania pojedynczej porcji leku wykorzystywana jest cała zawartość fiolki (dla pacjentów o masie ciała ≤ 100 kg). Bezpośrednio przed podaniem leku należy pozbyć się nadmiaru preparatu dopasowując jego porcję do masy ciała pacjenta. Dodatkowo w ChPL leku Revestive wskazano, iż może on zostać podany maksymalnie do 3 godz. od przygotowania roztworu - w związku z tym nie ma fizycznej możliwości zachowania niewykorzystanej części do późniejszego użycia.

Powstawanie niewykorzystanych resztek w trakcie przygotowywania porcji leku do podania oraz związane z tym koszty nie zostały w żaden sposób uwzględnione w konstrukcji modelu. W związku z powyższym, przyjęty sposób obliczania kosztów TED jest zaniżony.

Jednocześnie należy wskazać, iż przyjęty przez wnioskodawcę sposób finansowania preparatów refundowanych w ramach programów lekowych (opisany w Zarządzeniu nr 66/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 30.06.2016 r) jest realizowany w odniesieniu do programów lekowych, w których podanie leków pacjentowi odbywa się w ramach świadczeń ambulatoryjnych lub szpitalnych. W przypadku przedmiotowego programu lekowego, zgodnie z założeniami wnioskodawcy, podanie leku będzie następowało w warunkach domowych. W takiej sytuacji NFZ (zgodnie z wcześniej wskazanym zarządzeniem oraz zgodnie z prowadzoną przez AOTMiT korespondencją z NFZ) finansuje ilość leku wydawaną świadczeniobiorcy.

W ramach obliczeń własnych AOTMiT przeprowadzono oszacowania przy założeniu, iż w trakcie przygotowywania pojedynczej dawki leku zużywane będzie jedna fiolka leku i będzie to w pełni finansowane przez płatnika publicznego (NFZ).

Należy zwrócić uwagę na dużą różnicę pomiędzy ilością pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku (zakres 54-62 pacjentów w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego) a liczbą pacjentów leczonych TED w scenariuszu nowym (zakres 34-4 pacjentów w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego).

Wspomniana różnica wynika z zawartych w projekcie zasad realizacji przedmiotowego programu lekowego, w którym warunkiem kontynuacji leczenia TED jest uzyskanie i utrzymanie odpowiedzi na leczenie. Informacje o odsetku pacjentów uzyskujących i utrzymujących odpowiedź na leczenie TED, a także o odsetku pacjentów uzyskujących autonomię pokarmową, zaczerpnięto z uwzględnionych w analizie klinicznej badań STEPS i STEPS-2. Dodatkowo pacjenci mogą być leczeni wnioskowaną technologią lekową nie dłużej niż 2,5 roku. Ostatnie założenie tłumaczy zdecydowany spadek liczebności pacjentów leczonych TED w 3 i 4 roku analizowanego horyzontu czasowego.

Opisane powyżej mechanizmy tłumaczą również skokowe zmiany poziomu wydatków następujące między I/II i III/IV rokiem analizowanego horyzontu czasowego.

W trakcie szacowania wielkości populacji docelowej oraz określania przepływu pacjentów w trakcie realizacji programu lekowego, wnioskodawca nie zaokrąglął liczby pacjentów do wartości całkowitych. Otrzymane w trakcie obliczeń niecałkowite wartości liczby pacjentów były wykorzystywane w trakcie obliczania wyników AWB. Powyższe podejście, w połączeniu z wykonywaniem obliczeń dla cykli o długości 6 miesięcy spowodowały wystąpienie niewielkich różnic pomiędzy liczebnościami populacji zamieszczonymi w wersji papierowej AWB i załączonym modelem. Należy zaznaczyć, iż wszystkie wyniki przedstawione w AWB wnioskodawcy odnoszą się do wielkości populacji obliczanych w modelu.

W otrzymanych przez AOTMiT opiniach ekspertów klinicznych wskazano, iż do leczenia TED każdego roku może się kwalifikować od 4 do 8 nowych pacjentów. Jest to wartość wyższa niż wynikająca z przeprowadzonych przez wnioskodawcę oszacowań, uwzględniających do 3 nowych pacjentów włączanych co roku do przedmiotowego programu lekowego. W przypadku potwierdzenia się prognoz przedstawionych w opiniach ekspertów klinicznych, nastąpiłby wzrost wydatków płatnika publicznego względem przedstawionych w AWB oszacowań wnioskodawcy (zwłaszcza w 3 i 4 roku przyjętego horyzontu czasowego AWB).

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 34. Analiza wariantów skrajnych: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)				Perspektywa NFZ (z RSS)			
	I rok VII.2017- VI. 2018	II rok VII.2018- VI. 2019	III rok VII.2019- VI. 2020	VI rok VII.2020- VI. 2021	I rok VII.2017- VI. 2018	II rok VII.2018- VI. 2019	III rok VII.2019- VI. 2020	VI rok VII.2020- VI. 2021
Koszty inkrementalne								
Wariant podstawowy	29 381 208	20 254 971	7 998 456	1 830 090				
Wariant minimalny	19 623 383	13 528 071	5 342 080	1 222 297				
Wariant maksymalny	42 610 775	29 375 240	11 599946	2 654130				

Według obliczeń wnioskodawcy objęcie finansowaniem TED w ramach przedmiotowego programu lekowego spowoduje dodatkowe koszty z perspektywy NFZ w wysokości:

- w wariantcie bez RSS:
 - od 19,7 mln zł do 42,6 mln zł w I roku analizy;
 - od 13,5 mln zł do 29,4 mln zł w II roku analizy;
 - od 5,3 mln zł do 11,6 mln zł w III roku analizy;
 - od 1,2 mln zł do 2,7 mln zł w IV roku analizy;
- w wariantcie z RSS:
 - od [redacted] do [redacted] w I roku analizy;
 - od [redacted] do [redacted] w II roku analizy;
 - od [redacted] do [redacted] w III roku analizy;
 - od [redacted] do [redacted] w IV roku analizy;

Dodatkowo w AWB wnioskodawcy w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ następujących parametrów: masa ciała pacjentów, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oraz udział chorych z odpowiedzią na leczenie TED w scenariuszu nowym. Uzyskane wyniki nie wykraczały poza zakres uzyskany w analizie wariantów skrajnych.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W obliczeniach własnych AOTMiT uwzględniono odmienny niż w analizach wnioskodawcy, sposób rozliczania kosztów TED. W poniższych obliczeniach przyjęto, iż płatnik będzie rozliczał ilość leku wydaną świadczeniobiorcy. Szczegółowy komentarz znajduje się w rozdz. 5.2 oraz 6.3.1 niniejszej AWA.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania AOTMiT

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)				Perspektywa NFZ (z RSS)			
	I rok VII.2017-VI. 2018	II rok VII.2018-VI. 2019	III rok VII.2019-VI. 2020	VI rok VII.2020-VI. 2021	I rok VII.2017-VI. 2018	II rok VII.2018-VI. 2019	III rok VII.2019-VI. 2020	VI rok VII.2020-VI. 2021
Scenariusz istniejący								
Koszty TED	0	0	0	0	0	0	0	0
Koszty pozostałe	3 711 095	3 723 380	3 985 608	4 097 424	3 711 095	3 723 380	3 985 608	4 097 424
Koszty sumaryczne	3 711 095	3 723 380	3 985 608	4 097 424	3 711 095	3 723 380	3 985 608	4 097 424
Scenariusz nowy								
Koszty TED	47 263 439	33 196 386	14 243 061	4 396 760				
Koszty pozostałe	3 599 916	3 263 806	3 096 394	3 183 936	3 599 917	3 263 806	3 096 394	3 183 935
Koszty sumaryczne	50 863 355	36 460 192	17 339 455	7 580 696				
Koszty inkrementalne								
Koszty TED	47 263 439	33 196 386	14 243 061	4 396 760				
Koszty pozostałe	-111 178	-459 574	-889 214	-913 488	-111 178	-459 574	-889 214	-913 489
Koszty sumaryczne	47 152 261	32 736 812	13 353 847	3 483 271				

Według obliczeń AOTMiT objęcie finansowaniem TED w ramach przedmiotowego programu lekowego spowoduje dodatkowe koszty z perspektywy NFZ w wysokości:

- w wariantcie bez RSS: 47,2 mln zł w I roku, 32,7 mln zł w II roku, 13,4 mln zł w III roku oraz 3,5 mln zł w IV roku analizy;
- w wariantcie z RSS: [] w I roku, [] w II roku, [] w III roku oraz [] w IV roku analizy.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do finansowania wnioskowanej technologii medycznej. Bez względu na niepewności wynikające z przyjętych przez wnioskodawcę założeń (które omówiono w rozdz. 6.3.1. niniejszej AWA) objęcie refundacją TED we wnioskowanej populacji spowoduje dodatkowe koszty z perspektywy NFZ najprawdopodobniej w wysokości od kilkudziesięciu (1 i 2 rok programu lekowego) do kilku (3 i 4 rok programu lekowego) milionów złotych rocznie.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawcy było „przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków (...), których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet finansowania w Polsce produktu Revestive (teduglutyd) w populacji chorych z zespołem krótkiego jelita”.

W ramach tej analizy zaproponowano rozwiązanie polegające na wprowadzeniu generycznego odpowiednia leku rytuksymab (MabThera; grupa limitowa 1035.0), trastuzumab (Herceptin; grupa limitowa 1082.0). Wybór ww. produktu leczniczego wynikał z terminu wygaśnięcia ochrony patentowej dla tej substancji (listopad 2013 dzięki czemu oszczędności będą mogły być generowane w latach obejmujących przyjęty w AWB horyzont czasowy: 01.06.2017-31.06.2021 r.

Zgodnie z art 13 pkt 6 ustawy o refundacji leków przyjęto założenie, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. W związku z czym wprowadzenie tańszych generycznych odpowiedników spowoduje 25% redukcję ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej.

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) z uwzględnieniem dwóch okresów rozliczeniowych:

- I - obejmujący okres 01.07.2017-31.06.2019 r.;
- II - obejmujący okres 01.07.2019-31.06.2021 r.

Roczne koszty refundacji leku Mabthera przyjęto zgodnie z komunikatami DGL (uwzględniono okres 01.01.2015-31.03.2016). Założono, że roczne zużycie przedmiotowego leku nie zmieni się w kolejnych latach przyjętego horyzontu analizy.

Tabela 36. Wyniki analizy racjonalizacyjnej – uwalniane środki

Perspektywa NFZ	I okres rozliczeniowy (2 lata)	II okres rozliczeniowy (2 lata)
Łączne koszty refundacji leku Mabthera [zł]	519 238 660	519 238 660
Łączne koszty refundacji po wprowadzeniu preparatów generycznych leku Mabthera [zł]	389 428 996	389 428 996
Oszczędności [zł]	129 904 665	129 904 665

Oszacowane oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników generycznych dla leku Mabthera kompensują dodatkowe wydatki budżetowe związane z finansowaniem leczenia produktem Revestive u pacjentów z ZKJ w wszystkich rozważanych scenariuszach obejmujących uwzględnienie lub nie zaproponowanego RSS oraz przyjęty przez AOTMiT sposób szacowania kosztu TED (rozdz. 6.3.3 niniejszej AWA).

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Oceniany projekt programu lekowego jest nowo utworzonym programem.

Zapisy programu lekowego nie określają dokładnie momentu zakończenia programu. Poinformowano w nim, że „*jeżeli po odstawieniu teduglutylu pacjent traci autonomię pokarmową, następuje powrót do leczenia teduglutylem jako kontynuacja programu terapeutycznego, maksymalnie do 2,5 roku terapii*”. W związku z czym nie jest jasne czy pacjent może być leczony łącznie maksymalnie 2,5 roku bez względu na liczbę wejść do programu czy też może być każdorazowo leczony maksymalnie 2,5 roku. Proponuje się doprecyzowanie zapisów, np. na podstawie polskich wytycznych Kunecki 2016, w których wskazano, że „*istnieje możliwość powrotu do leczenia teduglutylem, jednakże całkowity czas leczenia w programie ma nie przekraczać 2,5 roku*”.

W kryteriach uniemożliwiających udział w programie podano, m.in.: „*ciężkie kliniczne niestabilne choroby innych układów (np. układu oddechowego, endokrynologicznego, OUN, zakażenia)*”. Natomiast w ChP Revestive poinformowano, że lek ten nie był badany u pacjentów z jednocześnie występującymi ciężkimi, klinicznie niestabilnymi chorobami (np. układu krwionośnego, oddechowego, nerek, zakażenia, endokrynologicznymi, wątroby lub OUN). W związku z czym proponuje się dopisać do projektu programu lekowego wszystkie przykłady wymienione w ChPL Revestive.

W badaniach przy kwalifikacji proponuje się dodać:

- wykonanie pomiaru stężenia cytruliny, którego wyniki są m.in. brane pod uwagę przy włączaniu pacjenta do programu;
- badania potrzebne do określenia ciężkiej niewydolności wątrobowej w skali Child, która stanowi jedno z kryteriów uniemożliwiających udział w programie (oprócz uwzględnionych już w programie pomiarów bilirubiny i albuminy): czas protrombinowy/INR i badania w kierunku wykrycia encefalopatii wątrobowej.

W badaniach przy kwalifikacji i monitorowaniu leczenia proponuje się dodać:

- ocenę jakości życia, która pozwoli na zebranie danych rzeczywistych w polskiej praktyce klinicznej.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu Revestive (teduglutyd) we wskazaniu leczenie chorych z ZKJ przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 6-8 grudnia 2016 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego teduglutide. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne, w tym 1 z ograniczeniem i 2 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwrócono głównie uwagę na status sierocy leku, korzyść z jego stosowania, pomimo braku dowodów naukowych wysokiej jakości i danych długookresowych, brak alternatywnych terapii. Ponadto w rekomendacji pozytywnej, warunkowej ograniczono leczoną populację (zgodnie z tą włączaną do badań klinicznych) oraz zaproponowano m.in. obniżenie ceny produktu Revestive. Rekomendacje negatywne wydano z powodu niezłożenia wniosku refundacyjnego przez podmiot odpowiedzialny. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 37. Rekomendacje refundacyjne dla produktu Revestive

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2016	Leczenie dorosłych pacjentów z ZKJ	Produkt leczniczy Revestive nie może być rekomendowany do stosowania w obrębie szkockiego NHS, z powodu niezłożenia wniosku refundacyjnego przez podmiot odpowiedzialny.
CADTH 2015	Leczenie dorosłych pacjentów z ZKJ, zależnych od ŻP	Produkt leczniczy Revestive jest rekomendowany do finansowania ze środków publicznych pod następującymi warunkami i kryteriami : a) kryteria: terapia TED powinna być ograniczona do pacjentów, którzy spełniają kryteria włączenia do badań klinicznych: <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat, • ZKJ jako wynik dużego wycięcia jelit (np. w wyniku uszkodzenia, skrętu, choroby naczyń, nowotworu, choroby Crohna), • resekcja powoduje zależność od ŻP przez ≥ 12 miesięcy, • ŻP wymagane ≥ 3 razy w tygodniu, aby zaspokoić potrzeby kaloryczne i płynno-elektrolitowe w związku z zaburzeniami wchłaniania, • częstość i objętość ŻP ustabilizowana przez ≥ 1 miesiąc. Terapia powinna być przerwana, jeżeli 20% redukcji objętości ŻP nie osiągnięto w ciągu 24 tygodni leczenia TED. b) warunki: <ul style="list-style-type: none"> • znacznie obniżona cena, • terapia powinna być prowadzona przez specjalistów z doświadczeniem w ZJK. Rekomendację wydano w oparciu o dwa RCT (CL04 i CL20), w których TED związany był z lepszym wynikiem odpowiedzi niż placebo. W badaniu CL20 wykazano, że TED był związany z istotną statystycznie wyższą redukcją objętości ŻP oraz redukcją liczby dni/tydzień ŻP niż placebo. ICUR dla TED zawierał się w przedziale 1 588 364 \$ i 1 666 666 \$ na QALY w porównaniu ze standardową opieką wskazując, że przy jego aktualnej cenie bez znaczących ograniczeń $\geq 80\%$, stanowi to bardzo niską wartość. Istnieją znaczne niepewność co do wpływu TED na wyniki kliniczne z powodu małych rozmiarów prób, wydłużonej (<i>exploratory</i>) fazy badania CL04 i niezgodności między wynikami badania CL04 a CL20, a także braku ustalenia efektu leczenia w długookresowych wynikach w badaniach porównawczych.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
GB 2015, IQWiG 2014	Leczenie dorosłych pacjentów z ZKJ. Po zabiegu powinien być oczekiwany okres adaptacji jelit, a pacjent powinien być w fazie stabilnej	Produkt leczniczy Revestive dodano do leków finansowanych ze środków publicznych. TED zatwierdzono jako produkt sierocy w chorobie rzadkiej, tym samym uznano jego dodatkową korzyść. Następnie G-BA określiła zakres dodatkowej korzyści jako niski. Ocenę korzyści wykonano z powodu tego, że sprzedaż leku z ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego (cena apteczna+VAT) w ciągu 12 miesięcy kalendarzowych przekroczyła kwotę 50 mln €.
HAS 2015, 2014	Leczenie dorosłych pacjentów z ZKJ. Pacjenci powinni być w stanie stabilnym po okresie adaptacji jelita po zabiegu chirurgicznym	Produkt leczniczy Revestive jest rekomendowany do wpisania na listę leków refundowanych ze środków publicznych, a recepty mogą być przepisywane przez lekarzy z akredytowanych ośrodków żywienia pozajelitowego i po wdrożeniu wszystkich środków niezbędnych do uzyskania refundacji w ŻP. Komisja chce mieć dane dotyczące długotrwałego wpływu TED na pacjentów leczonych we Francji, w tym: częstości wycofywania ŻP, częstości powikłań ŻP, przeżycia, tolerowania leku, szczególnie pod względem występowania nowotworów układu pokarmowego. Biorąc pod uwagę skuteczność leku w zmniejszaniu ŻP, pomimo ograniczonego poziomu dowodów naukowych oraz braku alternatywnego leczenia i długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, produkt Revestive dostarcza umiarkowanej poprawy rzeczywistej korzyści (ASMR III) u chorych z ZJK na ŻP przez kilka miesięcy, gdy opcje adaptacji i wyrównania hiperfagii nie pozwalały na wycofanie ŻP. Rzeczywistą korzyść określono jako ważną. Zaproponowana stawka zwrotu: 65%. Komisja zwróciła uwagę, że podmiot odpowiedzialny nie spełnił zaleceń odnośnie harmonizacji opakowania leku, tak aby umożliwić leczenie przez 30 dni (30 fiolek/ampułko-strzykawek w opakowaniu zamiast dotychczasowych 28).
AWMSG 2012	Leczenie osób w wieku ≥ 1 rok z ZKJ	Produkt leczniczy Revestive nie może być rekomendowany do stosowania w obrębie walijskiego NHS, z powodu niezłożenia wniosku refundacyjnego przez podmiot odpowiedzialny.

Aktualnie produkt leczniczy Revestive jest oceniany przez angielski NICE (datę publikacji rekomendacji wyznaczono na wrzesień 2017 r.).

<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10048>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 38. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA


Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	refundacja indywidualna	brak ograniczeń refundacji	nie
Belgia	brak refundacji	brak refundacji	nie
Bułgaria	brak refundacji	brak refundacji	nie
Chorwacja	brak informacji		
Cypr	brak refundacji	brak refundacji	nie
Czechy	brak refundacji	brak refundacji	nie
Dania	brak refundacji	brak refundacji	nie
Estonia	brak refundacji	brak refundacji	nie
Finlandia	brak refundacji	brak refundacji	nie
Francja	100%	brak ograniczeń refundacji	tak
Grecja	brak refundacji	brak refundacji	nie
Hiszpania	brak refundacji	brak refundacji	nie
Holandia	brak refundacji	brak refundacji	nie
Irlandia	brak refundacji	brak refundacji	nie
Islandia	brak refundacji	brak refundacji	nie
Liechtenstein	brak refundacji	brak refundacji	nie
Litwa	brak refundacji	brak refundacji	nie
Luksemburg	brak refundacji	brak refundacji	nie
Łotwa	brak refundacji	brak refundacji	nie
Malta	brak refundacji	brak refundacji	nie
Niemcy	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Norwegia	refundacja indywidualna	brak ograniczeń refundacji	nie
Portugalia	brak refundacji	brak refundacji	nie
Rumunia	brak refundacji	brak refundacji	nie
Słowacja	brak refundacji	brak refundacji	nie
Słowenia	brak refundacji	brak refundacji	nie
Szwajcaria	brak refundacji	brak refundacji	nie
Szwecja	refundacja indywidualna	brak ograniczeń refundacji	nie
Węgry	brak refundacji	brak refundacji	nie
Wielka Brytania	refundacja indywidualna	brak ograniczeń refundacji	nie
Włochy	brak refundacji	brak refundacji	nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Revestive jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych, brak informacji dla Chorwacji). Najczęściej refundacji jest indywidualna (4 kraje) i w dwóch krajach poziom refundacji wynosi 100 %. W jednym kraju (Francja) stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach dzielenia ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów



11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 39. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p>Prof. dr hab. Jarosław Reguła, Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii</p>	<p>„Zastosowanie teduglutylidu stanowi olbrzymią szansę dla powrotu do tzw. autonomii pokarmowej oznaczającej rezygnację z kłopotliwego, kosztownego i obciążonego ryzykiem powikłań leczenia pozajelitowego. Lek stymuluje wzrost kosmków jelitowych u chorych z tzw. krótkim jelitem (czyli chorzy po przebytych operacjach resekcyjnych jelita cienkiego, w którym pozostawiony odcinek jelita jest za krótki aby zapewnić możliwość wchłaniania składników odżywczych drogą naturalną). Oznacza to, że u części chorych wzrost kosmków jest na tyle skuteczny, że ich możliwość wchłaniania pokarmu jest na tyle zwiększona, że wystarcza aby zrezygnować z leczenia pozajelitowego. Chorzy tacy powinni otrzymać szansę ratunku, inaczej są skazani na żywieniu pozajelitowe do końca życia.</p> <p>Uwzględniając kryteria Programu i założone cele liczba potencjalnych chorych kwalifikujących się do leczenia jest w skali kraju bardzo mała (ok 40 osób).”</p>	<p>„Nie widzę argumentów przeciwko tej terapii poza oczywiście kosztami (jak przy każdym leczeniu), ale leczenie jest ograniczone czasowo (maksimum 2,5 roku) a liczba chorych jest mała. Porównując wydatki na inne cele, gdzie koszty są również b. duże i są finansowane, uważam, że w tym przypadku (uwzględniając tzw. sprawiedliwość społeczną) – ponoszenie kosztów leczenia ze środków publicznych jest w pełni uzasadnione.”</p>	<p>„Uważam, że wnioskowana technologia stosowana zgodnie z zapisami Programu - powinna być finansowana ze środków publicznych.”</p>
	<p>„W przypadku chorych z zespołem krótkiego jelita (ZKJ), u których nie stwierdza się ciężkich powikłań i małą/średnią zależność od żywienia pozajelitowego (ZP), lek daje możliwość osiągnięcia autonomii przewodu pokarmowego, co w praktyce jest równoznaczne z zakończeniem przewlekłego stosowania żywienia pozajelitowego w warunkach domowych (ZPWD), a to przekłada się na: możliwość uniknięcia powikłań ZPWD, przywrócenie pełnej sprawności pacjentów z ZKJ i ich powrotu do aktywności zawodowej, poprawę jakości życia pacjentów, obniżenie kosztów NFZ związanych z domowym żywieniem pozajelitowym i hospitalizacjami tych pacjentów</p>	<p>(-)</p>	<p>„Moim zdaniem refundacja leku w opisanych wskazaniach jest całkowicie uzasadniona. Teduglutide jest analogiem GLP-2 o bardzo dobrze udokumentowanym działaniu poprawiającym wydolność przewodu pokarmowego u chorych z zespołem krótkiego jelita. WE wszystkich badaniach randomizowanych III fazy przy podaży dawki 0,05 mg/kg/dobę, zaobserwowano zmniejszenie objętości tygodniowej podawanych pacjentowi płynów dożylnych od 20 % do całkowitego odstawienia pozajelitowego. Efekt po podaniu leku zdecydowanie przewyższał placebo (46 % vs 6 %), średnia redukcja zależności płynowej wyniosła 2,5 litra. W przypadku 16 spośród 134 pacjentów w badaniu STPE leczenie doprowadziło do przywrócenia autonomii pokarmowej. Klinicznie znaczące efekty leczenia stwierdzano nie wcześniej aniżeli po 8 tygodniach.”</p>

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Tabela 40. Opinie przedstawicieli organizacji pacjenckich dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Przedstawiciel organizacji reprezentującej pacjentów	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p>„1) Poprawa wchłaniania poprzez wzrost kosmków w pozostawionym jelicie. 2) Zmniejszona podaż mieszanin żywieniowych. 3) Zmniejszenie liczby zakażeń cewnika, poprzez zmniejszenie częstotliwości podłączeń. 4) Poprawa komfortu życia ludzi bardzo ciężko chorych.”</p>	(-)	<p>„Jestem pacjentką na żywieniu pozajelitowym od 20 lat. Dzięki terapii jestem w stanie w miarę normalnie funkcjonować. Jednakże na możliwość poprawy jakości życia lek jest bardzo dużym ułatwieniem, ale cena leku jest zaporowa dla zwykłych ludzi.”</p>
	<p>„Proponowany program lekowy dotyczący zespołu krótkiego jelita w unikatowy sposób przyczynia się do poprawy stanu zdrowia Pacjenta z Zespołem Krótkiego Jelita. Jednocześnie w znaczący sposób umożliwia podniesienie jakości życia Pacjentów poprzez możliwość ograniczania ilości preparatów żywieniowych, stosowanych w terapii. Ma to bezpośredni wpływ na zmniejszenie ilości komplikacji związanych z żywieniem pozajelitowym. Dodatkowo Pacjent, który w mniejszym stopniu zależny jest od dożylniej suplementacji wartości odżywczych, może w większym stopniu uczestniczyć w życiu społecznym jak również zawodowym. Ten fakt ma ogromne znaczenie również dla rodziny i bezpośredniego otoczenia, w którym na co dzień funkcjonuje Pacjent.</p>	(-)	<p>„Własne stanowisko bazuje w dużej mierze na osobistych doświadczeniach związanych z koniecznością stosowania żywienia pozajelitowego od ponad 8 lat. Doceniam fakt dostępności żywienia pozajelitowego w warunkach domowych i wypracowany system opieki nad Pacjentami z zespołem krótkiego jelita, jednocześnie mam świadomość w jak istotny sposób wpływa ono i możliwych komplikacji wynikających z przewlekłego stosowania terapii. Z jednej strony jest to procedura ratująca życia a z drugiej strony terapia żywieniowa towarzyszy Pacjentom niejednokrotnie przez 20-30 lat. Proponowany program lekowy pozwala nie tylko wydłużyć przeżywalność Pacjentów z zespołem krótkiego jelita ale znaczący sposób poprawia on jakość codziennego funkcjonowania. Z dostępnej mi wiedzy na tą chwilę nie ma alternatywy dla tego rozwiązania co czyni go jeszcze bardziej pożądanym. Finansowanie leku ze środków publicznych pozwoliłoby włączyć do programu określoną zgodnie z kryteriami grupę Pacjentów, którzy mają największą szansę na całkowite bądź częściowe uniezależnienie się od żywienia pozajelitowego.”</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu lekowego Revestive (teduglutyd) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg, 28 szt., kod EAN 5060374860018., w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem krótkiego jelita (ICD-10: K91.2)”. Pismo ze zleceniem zostało przekazane do Agencji pismem z dnia 12.10.2016 r., znak PLA.4600.449.2016.6.MB IK:662632 w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji.

Problem zdrowotny

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

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

Alternatywne technologie medyczne

Autorzy analiz wnioskodawcy za komparator uznali najlepsze leczenie objawowe (leczenie standardowe – żywienie pozajelitowe), argumentując to faktem, że jest ono technologią: możliwą do zastosowania w ocenianym wskazaniu (zalecaną wytycznymi praktyki klinicznej), stanowiącą istniejącą praktykę kliniczną, finansowaną ze środków publicznych.

Wybór komparatora jest zgodny z wytycznymi klinicznymi, opiniami ekspertów oraz danymi NFZ.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją porównujące teduglutyd z placebo (Jeppesen 2011, STEPS oraz ich otwarte fazy wydłużone (O’Keefe 2013, STEPS-2. Ponadto w analizie uwzględniono 5 badań bez randomizacji (Compher 2011, Compher 2015, Compher 2015a, Iturrino 2015 i Zyczynski 2015), których nie opisano w niniejszej AWA ze względu na dostępność badań z wyższego poziomu wiarygodności.

W żadnym z badań randomizowanych nie wykazano istotnie statystycznej przewagi teduglutylu nad placebo w kontekście uzyskania autonomii pokarmowej oraz odpowiedzi na leczenie według kwestionariusza SBS-QoL, specyficznego dla zespołu jelita krótkiego. Istotną statystycznie przewagę teduglutylu nad placebo wykazano w przypadku odpowiedzi na leczenie w 20 tygodniu badań, 24 tygodniu badania STEPS oraz w tymże badaniu w zmniejszeniu liczby dni żywienia pozajelitowego w tygodniu o co najmniej 1. Populacje w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy różnią się pod wieloma względami od populacji docelowej określonej w proponowanym programie lekowym i z tego względu uznawanie skuteczności wnioskowanej technologii jest obarczone niepewnością, a wyniki analizy ekonomicznej, które zostały oparte o wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy należy traktować z ostrożnością.

Analiza bezpieczeństwa

W jednym badaniu (STEPS-2) raportowano trzy zgony, jeden z powodu nowotworu, który został powiązany z leczeniem oraz dwa niezwiązane z leczeniem. W badaniu tym raportowano również 2 inne przypadki nowotworzenia, które nie zostały powiązane z leczeniem.

W analizie bezpieczeństwa istotna statystycznie różnica występowała na niekorzyść teduglutylu w porównaniu z placebo w przypadku dwóch punktów końcowych: zdarzeń niepożądanych związanych ze stomią oraz wzdęciem brzucha. Ponadto do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały ból brzucha oraz nudności, a w przedłużonych fazach badań zaburzenia układu pokarmowego, zakażenia i infekcje pasożytnicze oraz sepsa odcewnikowa.

Nie ma dostępnych dowodów naukowych pozwalających na wiarygodną ocenę profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii lekowej w długoterminowej obserwacji.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produkt leczniczy Revestive stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z ZKJ, w ramach wnioskowanego programu lekowego, którego głównym celem jest uzyskanie trwałej autonomii pokarmowej (brak konieczności stosowania ŻP). TED

podawany wraz z ŻP porównano z ŻP. Wykonano analizę kosztów użyteczności z perspektywy NFZ i wspólnej (tożsamej z perspektywą NFZ) w dożywotnym horyzoncie czasowym (50 lat).

Według oszacowań analizy wnioskodawcy współczynnik ICUR wyniósł 586,19 tys. zł/QALY bez RSS oraz [REDACTED] z RSS z perspektywy NFZ, tym samym terapia TED podawana wraz z ŻP zamiast samego ŻP była nieopłacalna. Cena progowa produktu Revestive wyniosła 25,72 tys. zł bez RSS oraz [REDACTED] z RSS.

Warto zauważyć, że w analizie wnioskodawcy założono, że NFZ będzie płacił za zużytą ilość leku (ok 2/3 fiołki dziennie). Takie postępowanie nie jest zgodne z interpretacją przedstawicieli NFZ aktualnie obowiązujących zapisów, według którego w przypadku świadczenia realizowanego w warunkach domowych (jak przyjęto w analizie wnioskodawcy), świadczeniodawca ma prawo rozliczyć wydaną ilość leku pacjentowi (czyli 1 fiołkę na dobę) i za taką też ilość NFZ zwróci mu pieniądze. W związku z powyższym analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne, w których uwzględnili prawidłowe koszty TED z perspektywy NFZ. Ponadto w obliczeniach własnych uwzględnili także dwumiesięczne koszty TED w stanie uzyskania autonomii pokarmowej zgodnie z zapisami projektu programu lekowego oraz korektę połowy cyklu w kosztach początkowych w stanie leczenie początkowe TED.

Według oszacowań analityków Agencji współczynnik ICUR wyniósł 1,43 mln zł/QALY bez RSS oraz [REDACTED] z RSS z perspektywy NFZ. Cena progowa produktu Revestive wyniosła 5,40 tys. zł bez RSS oraz [REDACTED] z RSS.

Ograniczeniami powyższych oszacowań były: niepewne założenie dotyczące utrzymywania się autonomii pokarmowej do końca życia pacjenta (które ma istotny wpływ na wyniki analizy), dane kliniczne uwzględnione w modelu pochodzą z trochę innej populacji niż ta spełniająca kryteria kwalifikacji do programu lekowego, niepewne dane dotyczące zdarzeń niepożądanych i użyteczności. Warto zwrócić uwagę, że w modelu nieprawidłowo wyliczono 6-miesięczne koszty TED w wariancie z RSS [REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy była ocena wpływu na budżet NFZ podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Revestive w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem krótkiego jelita (ICD-10 K91.2)”.

W analizie wnioskodawcy rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. W scenariuszu istniejącym założono, iż TED nie będzie finansowany ze środków publicznych, a pacjenci będą otrzymywać ŻP. W scenariuszu nowym założono, iż TED będzie finansowany ze środków publicznych w ramach wnioskowanego programu lekowego (bezpłatnie dla pacjenta) i będzie stosowany równocześnie z ŻP.

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami liczba pacjentów spełniająca warunki kwalifikacji do przedmiotowego programu lekowego wynosiłaby w kolejnych latach horyzontu czasowego AWB: 54, 56, 59 i 62 osoby, natomiast liczba pacjentów aktywnie leczonych TED wynosiłaby odpowiednio: 34, 29, 4 i 4 osoby.

Według obliczeń wnioskodawcy w wariancie podstawowym finansowanie TED w ramach przedmiotowego programu lekowego spowoduje dodatkowe koszty z perspektywy NFZ w wysokości odpowiednio:

- w wariancie bez RSS: 29,4 mln zł w I roku, 20,3 mln zł w II roku, 8 mln zł w III roku oraz 1,8 mln zł w IV roku analizy;
- w wariancie z RSS: [REDACTED] w I roku, [REDACTED] w II roku, [REDACTED] w III roku oraz [REDACTED] w IV roku analizy;

Według obliczeń AOTMiT, w których przy szacowaniu kosztu TED przyjęto, iż płatnik będzie rozliczał ilość leku wydaną świadczeniobiorcy, finansowanie TED w ramach przedmiotowego programu lekowego spowoduje dodatkowe koszty z perspektywy NFZ w wysokości odpowiednio:

- w wariancie bez RSS: 47,2 mln zł w I roku, 32,7 mln zł w II roku, 13,4 mln zł w III roku oraz 3,5 mln zł w IV roku analizy;
- w wariancie z RSS: [REDACTED] w I roku, [REDACTED] w II roku, [REDACTED] w III roku oraz [REDACTED] w IV roku analizy.

Głównym ograniczeniem modelu wnioskodawcy było przyjęcie nieprawidłowej metody szacowania kosztów leczenia wnioskowaną technologią lekową. W otrzymanych przez AOTMiT opiniach ekspertów klinicznych wskazano, iż do leczenia TED każdego roku może się kwalifikować od 4 do 8 nowych pacjentów. Jest to wartość

wyższa niż wynikająca z przeprowadzonych przez wnioskodawcę oszacowań, uwzględniających do 3 nowych pacjentów włączanych co roku do przedmiotowego programu lekowego. W przypadku potwierdzenia się prognoz przedstawionych w opiniach ekspertów klinicznych, nastąpiłby wzrost wydatków płatnika publicznego względem przedstawionych w AWB oszacowań wnioskodawcy (zwłaszcza w 3 i 4 roku przyjętego horyzontu czasowego AWB).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Proponuje się doprecyzowanie czasu długości leczenia w programie, tak żeby było wiadome czy całkowity czas leczenia w programie ma nie przekraczać maksymalnie 2,5 roku czy też każdorazowe leczenie ma wynosić 2,5 roku (pacjent ma możliwość powrotu do programu, gdy utraciła autonomię po odstawieniu TED).

Proponuje się dodać w badaniach:

- przy kwalifikacji: wykonanie pomiaru stężenia cytruliny, którego wyniki są m.in. brane pod uwagę przy włączaniu pacjenta do programu i badania potrzebne do określenia ciężkiej niewydolności wątrobowej w skali Child, która stanowi jedno z kryteriów uniemożliwiających udział w programie (oprócz uwzględnionych już w programie pomiarów bilirubiny i albuminy): czas protrombinowy/INR i badania w kierunku wykrycia encefalopatii wątrobowej.
- przy kwalifikacji i monitorowaniu leczenia: ocenę jakości życia, która pozwoli na zebranie danych rzeczywistych w polskiej praktyce klinicznej.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (niemiecka, francuska, kanadyjska), w tym 1 z ograniczeniem i 2 rekomendacje negatywne (szkocka, walijska) dotyczące ocenianej technologii lekowej. W rekomendacjach pozytywnych zwrócono głównie uwagę na status sierocy produktu Revestive, korzyść z jego stosowania, pomimo braku dowodów naukowych wysokiej jakości i danych długookresowych, brak alternatywnych terapii. Ponadto w rekomendacji pozytywnej, warunkowej ograniczono leczoną populację (zgodnie z tą włączaną do badań klinicznych) oraz zaproponowano m.in. obniżenie ceny leku. Rekomendacje negatywne wydano z powodu niezłożenia wniosku refundacyjnego przez podmiot odpowiedzialny.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Burness 2013 Burness CB, McCormack PL. Teduglutide: a review of its use in the treatment of patients with short bowel syndrome. *Drugs*. 2013;73(9):935-47.
- 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
- Dibb 2013 Dibb M, Teubner A, Theis V, Shaffer J, Lal S. Review article: the management of long-term parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Mar;37(6):587-603.
- 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.
- 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
- 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 2012 Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, Iyer K, Seidner DL, O'Keefe SJ, Forbes A, Heinze H, Joellsson 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.
- Naberhuis 2015 Naberhuis JK, Tappenden KA. Teduglutide for Safe Reduction of Parenteral Nutrient and/or Fluid Requirements in Adults: A Systematic Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015 Apr 16. pii: 0148607115582063. [Epub ahead of print]
- 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.
- 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 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
- Wilhelm 2014 Wilhelm SM, Lipari M, Kulik JK, Kale-Pradhan PB. Teduglutide for the Treatment of Short Bowel Syndrome. *Ann Pharmacother*. 2014;48(9):1209-1213. [Epub ahead of print]

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.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMSG 2012 All Wales Medicines Strategy Group. Statement of Advice. Teduglutide (Revestive®) Shire Pharmaceuticals Ltd December 2012

CADTH 2015 CADATH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Teduglutide (Revestive – Shire Pharma Canada ULC/ NPS Pharma Holdings Ltd.) Indication: For the treatment of adult patients with Short Bowel Syndrome (SBS) who are dependent on parenteral support. July 27, 2016

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.

GB 2015 Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Teduglutid. 19. Februar 2015

HAS 2014 Haute Autorite de Sante. BRIEF SUMMARY OF THE TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION REVESTIVE (teduglutide), synthetic GLP-2 analogue. Moderate improvement in the treatment of patients with short bowel syndrome who have been receiving parenteral nutrition for several months. December 2014

HAS 2015 Haute Autorite de Sante. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. Avis 2 décembre 2015. Teduglutide REVESTIVE 5 mg, poudre et solvant pour solution injectable, Boîte de 28 flacons de 5 mg de poudre + 28 seringues préremplies de 0,5 mL de solvant + 6 pistons (CIP : 3400927722097)

IQWiG 2014 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Teduglutid – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Dossierbewertung. 26.11.2014

Kunecki 2016 Kunecki M, Kłęk S, Sobocki J, Matysiak K, Karwowska K, Urbanowicz K. Kryteria leczenia teduglutylem chorych z zespołem krótkiego jelita - wytyczne panelu ekspertów Polskiej Sieci Ośrodków Leczenia Niewydolności Przewodu Pokarmowego. Część I - chorzy rokujący uwolnienie od żywienia pozajelitowego. *Postępy Żywności Klinicznej* 2016;2(39): 2-7.

NICE Short bowel syndrome - teduglutide [ID885]. In development [GID-TA10048] Expected publication date: September 2017 <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10048>

POLSPEN 2005 Pertkiewicz M, Korta T., Książek J., Łyszkowska M., Matczuk M., Spodaryk M., Kamocki Z.K., Zalewski B.J., Kalaciński J., Orawczyk T., Karwowska K, Skowrońska-Piekarska U., Kunkel M., Ciszewska-Jędrasik M., Majewska K., Urbanowicz K., Kłęk S., Milewicz M, Kawecki K., Paluszkiwicz P., Bogucki K., Cebulski W., Rudzki S., Standardy żywienia pozajelitowego i żywienia dojelitowego, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005.

SMC 2016 Scottish Medicines Consortium. Statement of Advice: teduglutide (Revestive®) 5mg powder and solvent for solution for injection (No: 1139/16)

Pozostałe publikacje

Amiot 2013 Amiot A., et al., Determinants of home parenteral nutrition dependence and survival of 268 patients with non-malignant short bowel syndrome. *Clinical Nutrition* 32 (2013) 368e374

Bakker 1999 Bakker H, Bozzetti F, Staun M, Leon-Sanz M, Hebuterne X, Pertkiewicz M, Shaffer J, Thul P. Home parenteral nutrition in adults: a european multicentre survey in 1997. ESPEN-Home Artificial Nutrition Working Group. *Clin Nutr.* 1999;18(3):135-40.

BR 2016 Badanie rejestrowe. Populacja chorych z zespołem krótkiego jelita w Polsce. Aestimo, 2016

de Francesco 1995 De Francesco A, Fadda M, Malfi G, De Magistris A, Da Pont MC, Balzola F. Home parenteral nutrition in Italy: data from the Italian National Register. *Clin Nutr.* 1995;14 Suppl 1:6-9.

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 Główny Urząd Statystyczny, Trwanie życia. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx>

Hortencio 2015 Hortencio TD, Arendt BM, Teterina A, Jeejeebhoy KN, Gramlich LM, Whittaker JS, Armstrong D, Raman M, Nogueira RJ, Allard JP. Changes in Home Parenteral Nutrition Practice Based on the Canadian Home Parenteral Nutrition Patient Registry. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015 Sep 25. pii: 0148607115609289.

Informator umowach o Wyszukiwanie świadczeń - Informator o umowach – NFZ <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/search.aspx>

Janssen 2012		P. Janssen, A. Rotondo, F. Mulé, J. Tack, Review article: a comparison of glucagon-like peptides 1 and 2, <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2013; 37: 18–36;
Neelis 2016		Neelis EG, Roskott AM, Dijkstra G, Wanten GJ, Serlie MJ, Tabbers MM, Damen G, Olthof ED, Jonkers CF, Kloeze JH, Ploeg RJ, Imhann F, Nieuwenhuijs VB, Rings EH. Presentation of a nationwide multicenter registry of intestinal failure and intestinal transplantation. <i>Clin Nutr.</i> 2016 Feb;35(1):225-9.
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 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 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: ambulatoryjny opieka specjalistyczna
NFZ 66/2016/DGL		Zarządzenie Nr 66/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
NICE ID680		NICE ID690: Crohn's disease (moderate to severe) – vedolizumab. Submission documents http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag461
Sullivan 2011		Sullivan P.W., Slejko J.F., Sculpher M.J., Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. <i>Med Decis Making</i> 2011, 31(6):800-4
Uzzan 2016		Uzzan M, Kirchgessner J, Poupon J, Corcos O, Pinget I, Joly F. Antioxidant trace elements serum levels in long-term parenteral nutrition (PN): Prevalence and infectious risk associated with deficiencies, a retrospective study from a tertiary home-PN center. <i>Clin Nutr.</i> 2016 May 23. pii: S0261-5614(16)30102-9.
Wallis 2007		K. Wallis, J. R. F. Walters A. Forbes, Review article: glucagon-like peptide 2 – current applications and future directions, <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 25, 365–372;
Wallis 2009		K. Wallis, J.R.F. Walters and S. Gabe, Short bowel syndrome: the role of GLP-2 on improving outcome, <i>Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care</i> 2009, 12:526–532
Wanden-Berghe 2015		Wanden-Berghe C, Cuerda Compes JC, Burgos Peláez R, Gómez Candela C, Virgili Casas N, Pérez de la Cruz A, Moreno Villares JM, Carabaña Pérez F, Garde Orbaiz C, Martínez Faedo C, Penacho Lázaro MÁ, Gonzalo Marín M, García Luna PP, Matía Martín P, Sanz Paris A, Luengo Pérez LM, Martín Folgueras T, García Zafra MV, Hernández Á, Campos Martín C, Suárez Llanos JP, Zugasti A, Apezetxea Celaya A, Urgeles Planella JR, Laborda González L, Sánchez-Vilar Burdiel O, Joaquín Ortiz C, Martínez Costa C, Vidal Casariego A, Leyes García P, Ponce González MA, Gil Martínez MC, Sánchez Martos EÁ, del Olmo García MD, Díaz Guardiola P; Grupo NADYA-SENPE. A Home and Ambulatory Artificial Nutrition (NADYA) group report, Home Parenteral Nutrition in Spain, 2013. <i>Nutr Hosp.</i> 2015;31(6):2533-8.
Winkler 2015		Winkler MF, DiMaria-Ghalili RA, Guenter P, Resnick HE, Robinson L, Lyman B, Ireton-Jones C, Banchik LH, Steiger E. Characteristics of a Cohort of Home Parenteral Nutrition Patients at the Time of Enrollment in the Sustain Registry. <i>JPEN J Parenter Enteral Nutr.</i> 2015 May 13. pii: 0148607115586575.
Wytyczne 2010	HTA	Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
Wytyczne 2015	HTA	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Revestive (teduglutyd) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z zespołem krótkiego jelita, [REDACTED], Kraków 2016
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Revestive (teduglutyd) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z zespołem krótkiego jelita, [REDACTED], Kraków 2016
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Revestive (teduglutyd) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z zespołem krótkiego jelita, [REDACTED], Kraków 2016
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony i analiza racjonalizacyjna dla leku Revestive (teduglutyd) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z zespołem krótkiego jelita, [REDACTED], Kraków 2016
- Zał. 5. Odniesienie do uwag Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących analiz HTA (2 dokumenty).