



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu
środka spożywczego specjalnego
przeznaczenia żywieniowego
Nutilis Clear
we wskazaniu:**

Terapia dysfagii u dorosłych pacjentów
po udarze mózgu oraz z aspiracją
o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS.

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.4.2018

Data ukończenia: 12 Kwietnia 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Nutricia 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 2016 poz. 1764) 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: Nutricia 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 2016, poz. 1764 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 2016, poz. 922 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

ACSLPA	Alberta College of Speech-Language Pathologists and Audiologists
ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHA	American Heart Association
AK	analiza kliniczna
ANZSGM	Australian and New Zealand Society for Geriatric Medicine
AR	analiza racjonalizacyjna
ASA	American Stroke Association
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
BSC	najlepsza terapia wspomagająca, terapia paliatywna (ang. best supportive care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
COR	Skala (Klasa Rekomendacji – Class of Recommendation)
CSBPR	Canadian Stroke Best Practice Recommendations
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DGEM	German Society for Clinical Nutrition
DHA	Danish Health Authority
DoD	Department of Defense
EAN	European Academy of Neurology
EAT-10	test przesiewowy, diagnostyka objawów dysfagii
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ERABI	Evidence-Based Review of Moderate to Severe Acquired Brain Injury
ESPEN	The European Society of Clinical Nutrition and Metabolism
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FEES	fiberoptic endoscopic examination of swallowing – endoskopowe badanie polykania
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
i.m.	domięśniowo (łac. Intramusculare)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LOE	Skala (Poziom Dowodu - Level of Evidence)
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MNA-SF	Short-Form Mini Nutritional Assessment

MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	National Institutes of Health
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
NSF	National Stroke Foundation
ONS	doustne suplementy pokarmowe
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
p.o.	doustnie (łac. per os)
PAS	skala penetracji-aspiracji (ang. Penetration-Aspiration Scale)
PEG	przeżytkowa gastrostomia endoskopowa
PICOS	populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka (ang. population, intervention, comparison, outcome, study design)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	risk difference
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 (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka ang. (risk sharing scheme)
s.c.	podskórnice (ang. subcutaneous)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SEM	Standardowy błąd średniej (ang. standard error of the mean)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
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
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.)
VA	Department of Veterans Affairs
VFES	videoendoscopic evaluation of swallowing
VFS	badanie wideofluoroskopowe
VMBS/MBS	Videofluoroscopic Modified Barium Swallow Studies

V-VST	test polykania stosowany w diagnostyce dysfagii (ang. Volume-Viscosity Swallowing Test)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WFN	World Federation of Neurology
WGO	World Gastroenterology Organisation
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WSO	World Stroke Organization
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
XG	produkt do zagęszczania pokarmu na bazie gumy ksantanowej (ang. xanthan gum)

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	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	12
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	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	30
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	31
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	34
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	35
4.3. Komentarz Agencji	35
5. Ocena analizy ekonomicznej	38
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	38
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	38
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	42
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	44
5.2.2. Wyniki analizy progowej	45
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	45
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	46
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu	47
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	47
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	48
5.4. Komentarz Agencji	48
6. Ocena analizy wpływu na budżet	49
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	49
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	49
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51

6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	52
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	54
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	55
6.4.	Komentarz Agencji	56
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	58
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	59
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	60
10.	Kluczowe informacje i wnioski	61
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	64
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	65
13.	Źródła.....	66
14.	Załączniki.....	69

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 2018.01.31
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.64.2018.2.MB

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

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

Wnioskowana technologia:

- Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

Nutilis Clear, produkt do szybkiego zagęszczania płynów, proszek 175 g, kod EAN: 5016533647815

- Wnioskowane wskazanie:

Terapia dysfagii u dorosłych pacjentów po udarze mózgu oraz z aspiracją o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS.

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

- Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępny w aptece na receptę we wskazanym określonym stanie klinicznym.
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Nutilis Clear, produkt do szybkiego zagęszczania płynów, proszek 175 g, kod EAN: 5016533647815 –
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny:

NUTRICIA POLSKA Sp. z o. o.
ul. Bobrowiecka 8
00-728 Warszawa

Wnioskodawca:

NUTRICIA POLSKA Sp. z o. o.
ul. Bobrowiecka 8
00-728 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 31.01.2018 r., znak PLR.4600.64.2018.2.MB (data wpływu do AOTMiT 01.02.2018) 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 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Nutilis Clear, produkt do szybkiego zagęszczania płynów, proszek, 175 g, EAN: 5016533647815, w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: terapia dysfagii u dorosłych pacjentów po udarze mózgu oraz z aspiracją o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 07.03.2018 r., znak OT.4330.4.2018.PW_PK.3. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 03.04.2018 r. pismem z dnia 03.04.2018 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego: „Nutilis Clear w terapii dysfagii u dorosłych pacjentów po udarze mózgu oraz z aspiracją o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS”, [REDACTED] Warszawa, 2017;
- Analiza kliniczna: „Nutilis Clear w terapii dysfagii u dorosłych pacjentów po udarze mózgu oraz z aspiracją o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS”, [REDACTED] Warszawa, 2017;
- Analiza ekonomiczna: „Nutilis Clear w terapii dysfagii u dorosłych pacjentów po udarze mózgu oraz z aspiracją o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS”, [REDACTED] Warszawa, 2017;
- Analiza wpływu na budżet: „Nutilis Clear w terapii dysfagii u dorosłych pacjentów po udarze mózgu oraz z aspiracją o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS”, [REDACTED] Warszawa, 2017;
- Analiza racjonalizacyjna: „Nutilis Clear w terapii dysfagii u dorosłych pacjentów po udarze mózgu oraz z aspiracją o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS”, [REDACTED] Warszawa, 2017;
- Uzupełnienie wymagań minimalnych: „Odpowiedź na pismo OT.4330.4.2018.PW_PK.3 z dnia 07.03.2018 r.”, wraz z załącznikiem.

Ostatecznie, uzupełnione przez wnioskodawcę analizy spełniały wymagania określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych (szczegóły patrz Rozdział 12).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Nutilis Clear to produkt na bazie gumy ksantanowej, do zagęszczania płynów (napojów i pokarmów), ma postać białego, bezwonno, neutralnego w smaku proszku.

Nutilis Clear szybko gęstnieje. Po dodaniu do napojów lub pokarmów pozwala zachować ich przejrzystość. Produkt nie zawiera laktozy i glutenu.

Nutilis Clear jest odporny na działanie amylazy – enzymu trawiącego skrobię zawartego w ślinie, dlatego posiłek zachowuje odpowiednią konsystencję w trakcie jedzenia i picia.

Wskazania: do postępowania dietetycznego w dysfagii – trudności z przełykaniem.

Przeciwwskazania: Produkt nie jest przeznaczony do stosowania pozajelitowego. Stosować pod nadzorem lekarza. Stosować wyłącznie do zagęszczania napojów i pokarmów. Produkt nieodpowiedni do stosowania jako jedyne źródło pożywienia. Nie stosować u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Należy zachować szczególną ostrożność w stosowaniu u pacjentów wymagających diety niskosodowej.

Sposób użycia: Używać wyłącznie miarki załączonej do opakowania. Umyć ręce. Używać czystych naczyń. Upewnić się, że wieczko puszkowe jest czyste. Dodać zaleconą ilość proszku do szklanki lub miski. Powoli dodawać płyn, ciągle mieszając. Mieszać, aż proszek całkowicie się rozpuści. W celu zagęszczenia przetartych pokarmów, dodawać proszek, aż do uzyskania wymaganej konsystencji. Przygotować porcję do spożycia i spożyć w ciągu 2 godzin.

Dawkowanie: w zależności od stopnia dysfagii zalecane jest stosowanie różnej ilości preparatu Nutilis Clear. Przed zaleceniem preparatu należy określić stopień trudności z przełykaniem u chorego.

- Dysfagia w stopniu lekkim – pokarmy i napoje o konsystencji syropu: 1 miarka Nutilis Clear na 200 ml płynu.
- Dysfagia w stopniu umiarkowanym – pokarmy i napoje o konsystencji kremu: 2 miarki Nutilis Clear na 200 ml płynu.
- Dysfagia w stopniu ciężkim – pokarmy i napoje o konsystencji budyniu: 3 miarki Nutilis Clear na 200 ml płynu.

Puszka, 175 g proszku. Składniki odżywcze: Węglowodany 57,6 g/100 g. Tłuszcz 0g. Białko 0,8g/100g. Błonnik 28 g/100 g. Sól 3,8 g/100 g. Składniki mineralne. Wartość energetyczna 280 kcal/100 g (1230 kJ/100 g).

Składniki: maltodekstryna, guma ksantanowa, guma guar.

Źródło: <https://nutriciamedyczna.pl/produkt/nutilis-clear> (data dostępu: 11.04.2018 r.)

Produkt został dopuszczony do obrotu na terytorium RP przez GIS dnia 09.11.2015 r.

Komentarz Agencji:

Należy zauważyć, że w skład preparatu Nutilis Clear wchodzi maltodekstryna, która może powodować wzrost indeksu glikemicznego, co może być istotne w przypadku diabetyków (szczegółowo do tego problemu odniesiono w się w ramach komentarza do analizy klinicznej).

3.1.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Dotychczas wnioskowany lek nie był przedmiotem oceny Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 1. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Nutilis Clear, produkt do szybkiego zagęszczania płynów, proszek, 175 g, kod EAN: 5016533647815 – [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	ryczałt
Grupa limitowa	Nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Wnioskodawca nie zaproponował RSS.

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 2. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Terapia dysfagii u dorosłych pacjentów po udarze mózgu oraz z aspiracją o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Analitycy nie zgłaszają uwag względem kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności. Wnioskodawca nie zaproponował RSS. W związku jednak z niepewnością związaną z oszacowaniem wielkości populacji docelowej, dziennym zużyciem oraz czasem stosowania wnioskowanej technologii zasadne wydaje się rozważanie RSS polegającego na mechanizmie cappingu dotyczącego maksymalnych kosztów, który zabezpieczyłby budżet płatnika publicznego przed niekontrolowanym wzrostem wydatków.

Należy zauważyć, że obecnie w Polsce możliwy jest zakup wnioskowanego preparatu po cenie znacznie niższej niż cena wnioskowana w ramach wniosku refundacyjnego (wnioskowana cena detaliczna wynosi [REDACTED] PLN za opakowanie 175g, natomiast, zgodnie z informacjami odnalezionymi na portalu Ceneo.pl możliwy jest zakup ocenianego preparatu w cenie poniżej 54 PLN).

Źródło: https://www.ceneo.pl/43417970?se=cH4BY-QFfK6urufNH0RZG8suYNmaiX-8&qclid=Cj0KCQjwh7zWBRCiARIsAId9b4qoKv2BOfLA3sZgOvF-lhkRiCvz13jfuo2EKclERY5VLxG6Vjn1cr8aAnkWEALw_wcB

3.2. Problem zdrowotny

DYSFAGIA

Definicja

Dysfagia (ang. dysphagia) to zaburzenia połykania, inaczej nazywa się trudnością w formowaniu kęsa pokarmowego oraz uczucie jego nieprawidłowego przechodzenia przez przełyk. Charakterystyczny objaw dysfagii to uczucie zalegania kęsa za mostkiem, rozpierania, gniecienia w klatce piersiowej i uczucie zatrzymywania się pokarmu w czasie podróży przez przełyk. Takim objawom może towarzyszyć ból związany z przełykaniem (odynofagia), brak możliwości uformowania kęsa pokarmowego oraz upośledzenie odruchów połykowych.

Klasyfikacja i obraz kliniczny

1) Klasyfikacja według kodu ICD-10:

- R - Objawy, cechy chorobowe oraz nieprawidłowe wyniki badań klinicznych i laboratoryjnych niesklasyfikowane gdzie indziej
 - R13 – Dysfagia

Dysfagia przedprzełykowa – pojawia się uczucie trudności w formowaniu kęsa pokarmowego i przesuwania go w kierunku gardła, a także trudności z zainicjowaniem aktu połykania. Towarzyszą temu takie objawy jak: kaszel, wylewanie się pokarmu przez nos, krztuszenie się, co może spowodować zachłyśnięcie. Dysfagia w tych fazach charakteryzuje się także drapaniem w gardle, kichaniem, łzawieniem i suchym pojawiającym się w trakcie posiłku kaszlem. Ta dysfagia dotyczy zaburzeń w połykaniu płynów jak i pokarmów stałych.

Dysfagia przełykowa – pojawia się uczucie przeszkody w trakcie połykania, rozpieranie lub gniecienie w klatce piersiowej, a także wymioty, kaszel i odkrztuszanie. Czasem może się także pojawić ból podczas połykania. W przypadku zwężenia przełyku trudności początkowo zwykle dotyczą połykania pokarmów stałych, a wraz z rozwojem choroby występuje upośledzenie połykania płynów, a nawet śliny.

Etiologia i patogeneza

Połykanie to akt trójfazowy, w którym bierze udział jama ustna, gardło i przełyk. Faza ustna ma charakter dowolny, natomiast gardłowa i przełykowa – odruchowy, który zaczyna się przez drażnienie receptorów w jamie ustnej, poprzez nerw trójdzielny, językowo-gardłowy i błędny do ośrodka połykania, znajdującego się w tworze siatkowatym pnia mózgu. Przyczyny dysfagii w zależności od lokalizacji dzieli się na:

- 1) górną (przedprzełykowa lub ustno-gardłowa)
- 2) dolną (przełykowa)

Wyróżnia się także dysfagię czynnościową.

Dysfagia przedprzełykowa – zaburzenia połykania dotyczą fazy ustnej i gardłowej. Charakterystyczne są zaburzenia zdolności do formowania kęsa pokarmowego i przesuwania go w kierunku gardła, a także trudność z rozpoczęciem ruchów połykowych.

Przyczyny to:

- miejscowe zmiany strukturalne (ok.20%):
 - zapalenia – błony śluzowej jamy ustnej, gardła i migdałków, ropnie, kiła,
 - nowotwory – języka, gardła, dna jamy ustnej, naciekające z tkanek otaczających,
 - ucisk z zewnątrz – powiększenie węzłów chłonnych, wole,
 - ciężkie zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa,
 - stany po zabiegach chirurgicznych krtani, twarzoczaszki i szyi ,
 - ciało obce;
- zaburzenia nerwowo-mięśniowe (ok. 80%):
 - choroby ośrodkowego układu nerwowego (ostre niedokrwienie mózgu pochodzenia naczyniowego, zespół opuszkowy i rzekomooopuszkowy, wiał rdzenia, guzy mózgu, choroby zwyrodnieniowe układu nerwowego),
 - zespoły pozapiramidowe (choroba Parkinsona, pląsawica Huntingtona, dyskinezy późne),
 - neuropatie obwodowe (cukrzyca, sarkoidoza, zespół Sjögrena, amyloidoza, błonica),
 - miastenia i zespoły miasteniczne,

- miopatie (dystrofia oczno-gardłowa, miopatie mitochondrialne itd.).

Dysfagia neurogenna może być wynikiem zmian zlokalizowanych na różnych piętrach układu nerwowego: nadjądrowym, jąder nerwów czuciowych i ruchowych, nerwów obwodowych oraz procesów patologicznych złącza nerwowo-mięśniowego. Najczęstszymi przyczynami dysfagii neurogennej są choroby naczyń mózgowych (udar niedokrwinienny, krwawienie śródmózgowe, zator), których pochodzenie może być korowe, podkorowe lub opuszkowe.

Dysfagia przełykowa – zaburzenia połykania dotyczą fazy przełykowej.

Przyczyny to:

- zwężenia przełyku – dysfagia pojawia się, gdy szerokość światła wynosi 12 mm:
 - rak przełyku i wpustu,
 - powikłania choroby refluksowej przełyku,
 - uchyłki przełyku, w tym uchyłek Zenkera,
 - zwężenia po oparzeniach substancjami żrącymi, polekowe, po radioterapii nowotworów w okolicy przełyku,
 - ciała obce,
 - pierścień Schatzkiego,
 - po gojących się odleżynach powstałych w wyniku długotrwałego drenażu nosowo-żołądkowego;
- zaburzenia motoryki (ok 15%):
 - achalazja,
 - rozlany kurcz przełyku,
 - przełyk korkociągowaty,
 - układowe choroby tkanki łącznej,
 - choroba Chagasa,
 - cukrzyca,
 - leki (blokery kanału wapniowego, azotany);
- choroby narządów otaczających przełyk (ucisk na przełyk):
 - wada zastawki mitralnej serca,
 - guzy śródpiersia i oskrzeli,
 - wole zamostkowe,
 - przepukliny okołoprzełykowe,
 - przebyte zabiegi kardiochirurgiczne i torakochirurgiczne.

Diagnostyka

Dysfagia jest objawem alarmowym, który wymaga szybkiej diagnostyki, aby wykluczyć choroby nowotworowe (rak przełyku, wpust żołądka).

Rozpoznanie obejmuje:

- 1) Badanie podmiotowe – przydatne przy ustalaniu poziomu, na którym znajduje się przeszkoda, może być podawane przez pacjenta miejsce zatrzymywania się kęsa pokarmowego; np. uczucie pełności i rozpierania na wysokości dolnej części mostka może świadczyć o achalazji. Większe zaburzenia w połykaniu pokarmów stałych niż płynów świadczą najczęściej na przeszkodę mechaniczną, a takie same zaburzenia połykania w stosunku do pokarmów stałych i płynów – na dysfagię przedprzełykową bądź zaburzenia motoryki przełyku. Dysfagia przedprzełykowa charakteryzuje się także cofaniem pokarmów, kaszlem i krztuszeniem. Istotne znaczenie ma czas trwania i częstotliwość objawów np. narastające i występujące od niedawna mogą świadczyć o nowotworze przełyku. Ból w trakcie połykania zazwyczaj towarzyszy zaburzeniom motoryki (np. choroba refluksowa przełyku). Jest także charakterystyczny w zapaleniach i owrzodzeniach błony śluzowej przełyku wywołanych lekami lub zakażeniem. Niezbędne jest również uwzględnienie objawów neurologicznych, ponieważ dysfagia przedprzełykowa jest najczęściej symptomem chorób układu nerwowego.
- 2) Badania pomocnicze:
 - endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego – niezbędne badanie w dysfagii przełykowej, z miejsc zmienionych makroskopowo zaleca się pobrać materiał do badania histopatologicznego.
 - RTG po doustnym podaniu środka cieniującego – pomocne w diagnostyce przyczyn dysfagii przedprzełykowej (konieczne – fluoroskopowe badanie) oraz zaburzeń motoryki przełyku.
 - manometria przełyku – badanie uzupełniające, diagnostyka zaburzeń czynnościowych dolnego zwieracza przełyku.

- pH-metria przełyku – niezbędna do wykluczenia choroby refluksowej przełyku.

Źródło: Szczeklik 2017

Epidemiologia (dysfagia po udarze mózgu)

W badaniu Arnold 2015 dysfagię zdiagnozowano u 20,7% pacjentów po udarze mózgu. W przypadku pacjentów z dysfagią po udarze mózgu zapadalność odpowiada chorobowości z uwagi na fakt, iż chorzy z wywiadem w kierunku zdarzeń naczyniowo-mózgowych mogą odzyskać zdolność prawidłowego połykania po 6-8 tygodniach.

Źródło: Arnold 2015, Greenberger 2012

Rokowania i konsekwencje kliniczne

Dysfagia niezależnie od etiologii prowadzi do poważnych następstw klinicznych w postaci niedożywienia, odwodnienia i zachłystowych zapaleń płuc. Niedożywanie pociąga za sobą poważne konsekwencje zdrowotne, wiąże się z niekorzystnym rokowaniem, obniżoną odpornością, zwiększoną podatnością na infekcje, niegojące się rany i odleżyny oraz pogorszeniem sprawności fizycznej i poznawczej. Odwodnienie może prowadzić do nasilenia objawów chorób współistniejących, osłabienia fizycznego i poznawczego funkcjonowania, zaburzeń świadomości. Bezpośrednie i pośrednie następstwa odwodnienia mogą się przyczyniać do zwiększenia niepełnosprawności i śmiertelności. Szczególnie poważne zagrożenie u chorych z dysfagią neurogeną stanowią zapalenia płuc. Są one wiodącą przyczyną zgonów we wczesnym okresie udaru i silnym negatywnym czynnikiem rokowniczym. Obecność zapalenia płuc we wczesnym okresie udaru wiąże się z ponad sześciokrotnie wyższym ryzykiem zgonu wewnątrzszpitalnego oraz ponad trzykrotnie wyższym ryzykiem zgonu i ciężkiej niepełnosprawności do roku od udaru w porównaniu z chorymi bez tego powikłania. Zapalenia płuc stanowią także najczęstszą przyczynę zgonów chorych po udarze w ośrodkach opieki długoterminowej. Także w innych chorobach neurologicznych zachłystowe zapalenia płuc stanowią poważny problem będąc główną przyczyną zgonów u chorych z chorobą Parkinsona, parkinsonizmem atypowym, stwardnieniem rozsianym i otępieniem.

Źródło: Czernuszenko 2016

UDAR

Udar mózgu to nagłe wystąpienie ogniskowych lub uogólnionych zaburzeń czynności mózgu, trwających dłużej niż 24h (krócej niż 24h, ale ognisko niedokrwienne udokumentowano jednoznacznie za pomocą badań neuroobrazowych) i spowodowanych wyłącznie przyczynami naczyniowymi, związanymi z mózgowym przepływem krwi. Standaryzowany względem wieku współczynnik rozpowszechnienia udaru mózgu u osób powyżej 65 r.ż. stanowi 46-73/1000. Udar mózgu jest schorzeniem dynamicznym i stan neurologiczny w pierwszych godzinach lub dniach może się sukcesywnie pogarszać lub samoistnie poprawiać. Możliwym powikłaniem udaru jest niedożywanie, które może być wynikiem zaburzeń połykania i wskazane jest wtedy żywienie przez zgłębnik dożołądkowy lub żywienie dojelitowe.

Klasyfikacja

1) Klasyfikacja według kodu ICD-10:

- I – Choroby układu krążenia
 - I.60-I.69 – Choroby naczyń mózgowych
 - I.60. – Krwotok podpajęczynówkowy
 - I.61. – Krwotok śródczaszkowy
 - I.62. – Inne krwotoki śródczaszkowe nieurazowe
 - I.63. – Zawał mózgu
 - I.64. – Udar mózgu, nieokreślony jako krwotoczny lub zawałowy

Źródło: Szczeklik 2017

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Tabela 3. Liczba dorosłych pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10: I60, I61, I62, I63 i I64 (choroby naczyń mózgowych; wraz z podkodami) w latach 2013 – 2017 (z podziałem na lata) z rozbiem na płeć oraz informacją dotyczącą średniego wieku pacjentów.

Rok	Liczba pacjentów (mężczyźni)	Śr. wieku	Liczba pacjentów (kobiety)	Śr. wieku	Liczba pacjentów (suma)
2013	91 771	64	98 854	63	190 625
2014	90 375	62	95 360	64	185 735
2015	89 228	62	93 319	63	182 547
2016	88 075	62	90 544	64	178 619
2017	86 458	62	88 930	64	175 388
Łącznie (2013-2017)	445 907	-	467 007	-	912 914

Tabela 4. Liczba dorosłych pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) wg klasyfikacji ICD-10: R13 (dysfagia)

Rok	Liczba pacjentów (mężczyźni)	Liczba pacjentów (kobiety)	Liczba pacjentów (suma)
2013	5 962	6 943	12 905
2014	6 826	7 728	14 554
2015	7 281	8 278	15 559
2016	7 769	8 659	16 428
2017	8 138	9 013	17 151
Łącznie (2013-2017)	35 976	40 621	76 597

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących terapii dysfagii, w dniu 8 marca 2018 r. przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN; <https://ptneuro.pl/>);
- World Federation of Neurology (WFN; <https://www.wfneurology.org/>);
- European Academy of Neurology (EAN; <https://www.ean.org/>);
- Guidelines International Network (GIN; <http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC; <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org/>);
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE; https://kce.fgov.be/language_selection);
- National Guideline Clearinghouse (NGC; <https://www.guideline.gov/>);
- New Zealand Guidelines Group (NZGG; <https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>);
- Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF) (<http://www.awmf.org/>);
- Haute Autorité de santé (HAS) (<https://www.has-sante.fr/>);
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- UpToDate (<https://www.uptodate.com/home>);

- DynaMed Plus (<http://www.dynamed.com>);
- World Gastroenterology Organisation (<http://www.worldgastroenterology.org/>);
- World Stroke Organization (<http://www.world-stroke.org/>);
- Stroke Association (<https://www.stroke.org.uk/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ; <https://www.ahrq.gov/>).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 23 rekomendacje kliniczne dotyczących dysfagii. Część wytycznych wyróżniło, iż dysfagia jest częstym powikłaniem po udarze (NICE 2016, ANZSGM 2010, NIH 2013, SIGN 2010, AHA/ASA 2018). Większość publikacji jako leczenie dysfagii wyodrębniło modyfikację diety pacjenta, jednak tylko 4 z nich wyszczególniły, iż do tego zalecane są produkty zagęszczające pokarm (WGO 2014, SIGN 2010, ESPEN2018), ale polskie rekomendacje (PTN 2017) dokładnie zaznaczyły, że preparaty na bazie gumy ksantanowej są najbardziej korzystne, dzięki ich właściwościom (nie zmienia smaku, zachowuje stabilność zagęszczenia w miarę upływu czasu i pod wpływem kontaktu ze śliną). Kilka wytycznych miało jednak zastrzeżenia do modyfikacji konsystencji potraw, ponieważ przytoczone przez ekspertów badania wskazują, iż w takich potrawach jest zmniejszona ilość składników odżywczych (DGEM 2013, NHS 2016, AHA/ASA 2018, DHA 2016), a wytyczne ESPEN 2017 zalecają równowagę w przyjmowaniu płynów i składników odżywczych. Dwie z rekomendacji odnoszą swoje wytyczne jedynie do formy dysfagii ustno-gardłowej (DHA 2016, NICE 2016). 11 rekomendacji (DGEM 2013, PTN 2017, AHA/ASA 2018, ACSLPA 2013, ANZSGM 2010, DHA 2016, CSBPR 2016, VA/DoD 2010, NGC 2013, ERABI 2014, SPA 2012) zaleca w terapii dysfagii dokładną higienę jamy ustnej, która może zredukować niepotrzebne infekcje i stany zapalne w jamie ustnej. Rekomendacja amerykańska (NIH 2013) nie ma w swoich wytycznych alternatywnej metody żywienia pacjentów z dysfagią tzn. gastrostomii. Natomiast cztery rekomendacje (NICE 2016, NIH 2013, ESPEN 2017, NSF 2010) wyróżniają stymulację nerwowo-mięśniową, która jest dosyć kontrowersyjną metodą leczenia dysfagii.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
PTN 2017 (Polska)	<p>Wytyczne wyszczególniają, iż leczeniem pacjentów z dysfagią powinien się zajmować zespół terapeutyczny (lekarz, pielęgniarka, dietetyk i logopeda). U wszystkich pacjentów z dysfagią należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocenić i monitorować stan odżywienia • oceniać (jakościowo i ilościowo) spożyte pokarmy i płyny w celu wczesnej identyfikacji pacjentów wymagających wspomaganie lub leczenia żywieniowego • prowadzić staranną higienę jamy ustnej, by zredukować ryzyko zachłystowych zapaleń płuc • stosować procedury antyrefluksowe oraz bezpieczne karmienie, tj. pozycja siedząca w czasie posiłku i po nim, dostosowanie tempa karmienia i rozmiaru kęsa do możliwości i stanu pacjenta, obserwacja zmęczenia oraz objawów wskazujących na aspirację • ustalić zalecenia dotyczące bezpiecznej dla chorego konsystencji pokarmu oraz płynu (w razie potrzeby zagęszczonego) na podstawie szczegółowej oceny funkcji połykania (ocena neurologopedy i/lub wideofluoroscopia lub wideoendoskopowe badanie połykania). <p>Sposób żywienia osób z dysfagią musi uwzględniać dwa czynniki: bezpieczeństwo połykania (konsystencje posiłków) oraz funkcjonalność/efektywność połykania (pokrycie zapotrzebowania na energię). Pierwszą opcją żywienia pacjentów z dysfagią jest adaptacja konsystencji pokarmów. W celu zagęszczania płynów zarówno gorących jak i zimnych służą dostępne na rynku preparaty na bazie gumy ksantanowej lub skrobi modyfikowanej. Jednak w ostateczności można wykorzystać także zwykłą skrobię, która jednak zmienia smak napoju, nie zachowuje stabilności zagęszczenia w miarę upływu czasu i pod wpływem kontaktu ze śliną. Natomiast pacjenci odnoszą korzyść z adaptacji pokarmów stałych do formy miękkiej, rozdrobnionej lub purée. Alternatywą jest medyczne leczenie żywieniowe.</p>
PTN 2012 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w udarze mózgu. Eksperci wyróżnili, iż u pacjentów z dysfagią odżywianie przez zglębn k nosowo-żołądkowy (ale nie z użyciem przezskórnej gastrostomii endoskopowej – PEG) w pierwszych dniach udaru jest korzystniejsze niż podawanie płynów pozajelitowo.</p>
AHA/ASA 2018 (Stany Zjednoczone)	<p>Pacjenci zakwalifikowani do grupy I wg skali COR oraz B-R wg skali LOE z dysfagią powinni w ciągu 7 dni po udarze rozpocząć żywienie enteralne (dojelitowe). U pacjentów z grup IIA (skala COR) i C-EO (skala LOE) zalecane jest początkowo stosowanie nosogastryki we wczesnej fazie udaru oraz przeprowadzenie gastrostomii u pacjentów, u których przewidywana jest dłuższa niezdolność do przełykania (>2-3 tygodnie). U pacjentów z grup IIA (COR) oraz B-R (LOE) niedożywionych lub zagrożonych niedożywieniem należy rozważyć suplementację diety. Eksperci wskazują, że uzasadnione by było u pacjentów z grupą IIB (COR) oraz B-NR (LOE) rozpoczęcie wdrażania zasad higieny jamy ustnej w celu zmniejszenia ryzyka zapalenia płuc. Z przetoczonych w wytycznych badaniach wynika, że odpowiednio dobrane i intensywne zasady higieny jamy ustnej mogą zmniejszyć ryzyko zachłystowego zapalenia płuc.</p>

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
WGO 2014 (Świat)	Wytyczne wyszczególniają 3 odrębne terapii dysfagii: leczenie dysfagii ustno-gardłowej, dysfagii przełykowej oraz terapii kaskadowej. Celem leczenia dysfagii ustno-gardłowej jest poprawa przepływu/drożności żywności i napojów oraz zapobieganie aspiracji. Podstawowym czynnikiem w podejściu do leczenia jest określenie przyczyny dysfagii oraz ryzyka aspiracji. W dysfagii ustno-gardłowej podstawową terapią jest rehabilitacja polykania, modyfikacje dietetyczne, alternatywne wsparcie żywieniowe (gastrostomia itd.) oraz zabiegi chirurgiczne. Modyfikacje dietetyczne zawierają takie metody jak: bardziej miękkie jedzenie w połączeniu z suplementami, modyfikowanie konsystencji żywności (zagęszczanie) , dodawanie kwasu cytrynowego do żywności poprawia odruchy polykania (zwiększona stymulacja smakowa). W dysfagii przełykowej w zależności od stanu chorobowego wykorzystywane są takie metody leczenia jak: miękkie jedzenie, dieta eliminacyjna, cholinolityki, blokery kanału wapniowego, pompa protonowa, zwężenie żołądka, leki przeciwwirusowe i endoskopowa miotomia. Terapia kaskadowa charakteryzuje się konkretnym schematem postępowania w zależności od stanu chorobowego.
SIGN 2010 (Szkocja)	Wg wytycznych celem terapii dysfagii jest powrót do normalnego przyjmowania doustnego pokarmu i tym samym mniejsza zależność od karmienia pozaustnego. Metody leczenia dysfagii to modyfikacja diety, ćwiczenia wzmacniające mięśnie i techniki kompensacyjne, ale niezbędna jest wstępna analiza fizjologii polykania. Istotną jest także zmiana konsystencji jedzenia i w tym celu można dodać środek zagęszczający w celu utrzymania stabilności do żywności. W przypadku długotrwałego (> 4 tygodni) żywienia dojelitowego zaleca się karmienie przez endoskopową gastrostomię (PEG). Alternatywą jest jeszcze sonda nosowo-żołądkowa.
WSO 2014 (Świat)	Wytyczne wspominają, iż wystąpienia dysfagii należy zapobiegać u pacjentów po udarze. Wszyscy tacy pacjenci powinni mieć wykonaną ocenę czynnościową w celu określenia potrzeb rehabilitacyjnych oraz otrzymać zindywidualizowany plan rehabilitacji. Pacjenci po udarze powinni zostać ocenieni pod względem funkcji polykania w celu ustalenia możliwości wystąpienia dysfagii, przed podaniem żywności, napojów czy leków.
NHS 2016 (Wielka Brytania)	Wytyczne przedstawiają trzy podejścia do terapii trudności z polykaniem: zmiana fizjologii polykania (manewry), zmiana konsystencji diety lub połączenie obydwu tych metod. Metody te są korzystne w zmniejszaniu aspiracji oraz dalszych konsekwencji. Występuje jednak ryzyko, iż zagęszczenie płynów i zmiana tekstury żywności mogą nie być spójne. Gotowe produkty tego typu są drogie. Jeśli nie można zapewnić karmienia doustnego, należy rozważyć alternatywę, ponieważ zauważono, że osoby stosujące dietę z modyfikowaną teksturą, zagęszczoną mają zmniejszone spożycie energii i białka w stosunku do normalnej diety. Inną możliwością terapii dysfagii jest nosogastryka bądź gastrostomia.
DGEM 2013 (Niemcy)	Ocena występowania dysfagii u pacjentów po udarze powinna być przeprowadzona najszybciej w miarę możliwości. Pacjentów z ciężką dysfagią należy karmić przez rurkę. Pacjenci, którzy mają trudności z polykaniem są narażeni na aspirację i zapalenie płuc oraz niedożywienie. Przeszkórną endoskopową gastrostomią i sondą nosowo-żołądkową. Większość świadomych pacjentów po udarze z dysfagią powinno mieć dodatkowo spożycie doustne pokarmów. Zalecane przez ekspertów jest także promowanie higieny jamy ustnej i zdolność polykania. Dysfagia często występuje tylko w przypadku niektórych konsystencji, dlatego forma jedzenia musi być dostosowana indywidualnie do pacjenta o bezpiecznej konsystencji (np. zagęszczenie płynu). Zmiana tekstury diety zmniejsza ryzyko aspiracji, jednak taka dieta ma tendencję do posiadania zmniejszonej ilości składników odżywczych i spożycia płynów w porównaniu do normalnej diety.
ANZSGM 2010 (Australia i Nowa Zelandia)	Plan leczenia dla pacjentów z dysfagią musi być zindywidualizowany w zależności od wyników badań, przyczyny oraz prognozy dla pacjenta. Niezwykle ważny w leczeniu jest aspekt żywieniowy i nawodnienia. Modyfikacja diety jest ustalana na podstawie zdolności polykania pacjenta. Rehabilitacja polykania może być korzystna i zazwyczaj obejmuje edukację (pacjenta i opiekuna) w zakresie bezpiecznych metod polykania oraz wykorzystania manewrów terapeutycznych, a także higieny jamy ustnej. Pacjenci, którzy mają trudności z polykaniem płynów, mogą je zagęszczać. Jednak karmienie może być powolne i niewystarczające, więc należałoby wprowadzić żywienie dojelitowe. Alternatywą do modyfikacji diety, higieny jamy ustnej, rehabilitacji polykania czy podawania antybiotyków, kiedy jest to wskazane, jest endoskopowa gastrostomia lub nosogastryka, ale nie mogą one zapobiec aspiracji.
NIH 2013 (USA)	Wytyczne zalecają rehabilitację (ćwiczenia wzmacniające język, stymulacja termiczno-dotykowa itd.) w terapii dysfagii. Inne metody leczenia to korekty postawy czy zmiana diety (konsystencja, objętość, temperatura, smak). Eksperti wyróżniają także stymulację nerwowo-mięśniową, która jest kontrowersyjną metodą leczenia dysfagii. Na podstawie przetoczonych badań w wytycznych stymulacje te mają równie pozytywny wpływ na leczenie w porównaniu do tradycyjnych technik.
NICE 2016 (Wielka Brytania) - National clinical guideline for stroke	Wytyczne odnoszą się jedynie do leczenia dysfagii ustno-gardłowej endoskopowym laserem z dwutlenkiem węgla. Eksperti na podstawie aktualnych dowodów uważają, iż nie są one wystarczające i taka procedura powinna być wykorzystywana na podstawie ustaleń specjalistów, badań, opinii multidyscyplinarnego zespołu, zgody pacjenta i indywidualnie do każdego pacjenta. Aktualnie zalecanym leczeniem jest rehabilitacja, dylatacja przełyku oraz podawanie środków zwiotczających mięśnie, a ewentualnie endoskopowa miotomia.
NICE 2016 (Wielka Brytania) – Interventional procedures guidance	Wytyczne wyszczególniają następujące metody leczenia dysfagii: ćwiczenia-rehabilitacja, akupunktura, leki, stymulacja nerwowo-mięśniowa, stymulacja termiczna i magnetyczna oraz interwencje behawioralne (modyfikacja diety, ćwiczeni). Mimo, iż leczenie ma na celu poprawę polykania i zmniejszenia ryzyka aspiracji, to nie ma dostatecznych badań dot. wpływu terapii na niepełnosprawność czy śmierć. Zalecana jest specjalistyczna ocena polykania po udarze i dostarczenie pacjentowi odpowiedniego odżywienia i nawodnienia za pomocą alternatywnych środków. Pacjenci z dysfagią powinni otrzymywać posiłki i płyny w takiej postaci, aby było to dla nich bezpieczne np. dzięki modyfikacji konsystencji. Alternatywna forma żywienia pacjentów z dysfagią to gastrostomia.
DHA 2016 (Dania)	Wytyczne obejmują jedynie dysfagię ustno-gardłową. Zalecane metody leczenia tego typu dysfagii to higiena jamy ustnej, ćwiczenia językowe oraz działania dotyczące jedzenia i picia (ćwiczenia, pomoc przy posiłkach). Pacjentów z podejrzeniem dysfagii należy poddawać systematycznym badaniom klinicznym i oceniać umiejętność polykania za pomocą FEES oraz VFES.

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
ACSLPA 2013 (Kanada)	Wytyczne wyszczególniają 3 formy terapii dysfagii: techniki kompensacyjne, rehabilitacja i edukacja. Niezmiernie ważne jest opracowanie planu zarządzania leczeniem, w tym preferencji żywieniowych, alergii, stylu życia, ale także istotny jest sposób przyjmowania pożywienia, najbezpieczniejsza konsystencja, strategia żywienia, pozycja podczas jedzenia oraz higiena jamy ustnej. Techniki kompensacyjne mają charakter natychmiastowy, ale także przejściowy. Takie techniki to m.in.: techniki behawioralne (np. stymulacja), techniki protetyczne oraz techniki środowiskowe (np. modyfikacja konsystencji). Rehabilitacja powoduje trwałe zmiany w fizjologii mechanizmu połykania. Na tę formę terapii dysfagii składają się: ćwiczenia poprawiające funkcje związane z połykaniem (mięśni twarzoczaszki), ćwiczenia poprawiające zdolność i siłę generowania nacisku języka, ćwiczenia mające na celu poprawę przejścia bolusa oraz ćwiczenia poprawiające zamykanie dróg oddechowych.
ESPEN 2018 (Europa)	Rekomendacje dotyczą żywienia klinicznego ogólnie w neurologii. Ekspersi wyszczególniają, że wszyscy pacjenci z udarem mózgu powinni być badani pod kątem niedożywienia przy przyjęciu do szpitala, by wyodrębnić grupę, która najbardziej skorzysta z leczenia żywieniowego. Doustne suplementy pokarmowe – ONS są zalecane u pacjentów, którzy mogą jeść, a zostali zakwalifikowani jako niedożywieni bądź zagrożeni niedożywieniem. Według ekspertów zmodyfikowana tekstura jedzenia i zagęszczanie płynów mogą zmniejszyć częstość występowania zapalenia płuc z aspiracją u pacjentów po udarze z dysfagią. Takie żywienie należy wprowadzić po wstępnej ocenie funkcji połykania. W zmodyfikowanej teksturze diety należy zachować równowagę w przyjmowaniu płynów i składników odżywczych. Środki zagęszczające według wytycznych powinny być wybierane na podstawie preferencji pacjenta, czy preferuje smakowo produkt na bazie skrobi czy gumy (np. ksantanowej) . Dla pacjentów z przedłużoną ciężką dysfagią po udarze trwającą ponad 7 dni oraz dla pacjentów bez świadomości zalecane jest karmienie dojelitowe. Dodatkowo eksperci zalecają także ćwiczenia połykania, wzmocnienie mięśni itd. Wyróżniono także w metodach leczenia stymulację elektryczną nerwowo-mięśniową jako samodzielna terapia lub w połączeniu z ćwiczeniami behawioralnymi.
CSBPR 2016 (Kanada)	Wytyczne dotyczą rehabilitacji po udarze. Ekspersi zalecają, by pacjentów po udarze badać przesiewowo pod kątem deficytów przełykania przez wykwalifikowany personel medyczny np. logopedę. Jeśli pacjent ma nieprawidłowe wyniki to powinien być pod stałą opieką logopedy, fizjoterapeuty, dietetyka oraz doświadczonego klinicystę ds. dysfagii oraz zaleca się stworzenie indywidualnego planu leczenia. Dalsze zalecenia to wykonanie badania VSS, VFSS lub MBS. Rekomendacje wyszczególniają w leczeniu dysfagii techniki kompensacyjne, terapię wspomagającą połykanie, terapię regeneracyjną oraz edukacja rodziny pacjenta. Ekspersi rekomendują, aby zachęcać pacjentów do samodzielnego żywienia pod warunkiem edukacji higieny jamy ustnej. Istotna jest także modyfikacja tekstury pokarmów i płynów . Jeśli pacjent nie może bezpiecznie połykać bądź zbyt mało przyjmuje składników odżywczych to zalecane jest wspomaganie dojelitowe.
ESSD 2012 (Europa)	Wytyczne dotyczą diagnostyki oraz leczenia dysfagii u pacjentów po udarze. Rekomendacje wyszczególniają, że odpowiednia diagnostyka powinna prowadzić do właściwych procedur opieki, rehabilitacji itd. Pacjenci z dysfagią powinni być przebadani pod względem stanu odżywienia i należy to robić regularnie podczas terapii. Dietetycy powinni brać udział w tworzeniu schematu leczenia. Zalecenia żywieniowe powinny być systematycznie wdrażane, w tym modyfikacja tekstury pokarmów i płynów oraz edukacja pacjentów w zakresie możliwych opcji i racjonalnego żywienia. Do minimalnych zaleceń należy także modyfikacja bolusa oraz korekty postawy w zakresie połykania. Wszyscy pacjenci otrzymujący zmodyfikowaną dietę lub żywienie dojelitowe wymagają ponownej oceny połykania i stanu odżywienia zwykle w pierwszym tygodniu, a maksymalnie 2-3 miesiącu w ciągu pierwszego roku, a następnie co 6 miesięcy.
VA/DoD 2010 (USA)	Wytyczne dotyczą ogólnie rehabilitacji udarowej. Zaleca się, aby wszyscy pacjenci ze zdiagnozowanym udarem powinni być badani pod kątem problemów z połykaniem. Wszystkich pacjentów należy ocenić pod względem stanu odżywienia i nawodnienia i regularnie powinno być to sprawdzane. Pacjenci z rozpoznaną dysfagią powinni otrzymać kompleksowy plan leczenia, w tym odpowiednia dieta pod nadzorem dietetyka, techniki rehabilitacyjne połykania, dostosowanie do preferencji żywieniowych pacjenta, pomoc w karmieniu itd. Optymalną procedurą diagnostyczną jest badanie VFSS oraz FEES. Jeśli odżywianie nie będzie zachowane na odpowiednim poziomie, konieczna będzie gastrostomia. W leczeniu dysfagii bardzo ważna jest edukacja pacjentów w zakresie higieny jamy ustnej. Program leczenia pacjentów z dysfagią powinien być zindywidualizowany oraz może obejmować m.in. modyfikację tekstury jedzenia i płynów , edukacja w zakresie pozycji i manewrów odpowiednich do połykania, szkolenie opiekunów. Pacjenci z przewlekłą dysfagią powinni być regularnie monitorowani.
NSF 2010 (Australia)	Ekspersi zalecają przeprowadzenie badań przesiewowych w celu wykrycia problemów z połykaniem u pacjentów po udarze. Pacjenci z niewłaściwym połykaniem powinni zostać skierowani do logopedy w celu dalszej oceny. Bardzo często w celu dokładniejszej oceny zalecane jest badanie VMBS lub/i FEES. Rekomendacje wyszczególniają następujące możliwości terapeutyczne: techniki kompensacyjne, w tym manewry terapeutyczne, ustalenie odpowiedniej pozycji, modyfikacja jedzenia i płynów . Zalecane są także terapie takie jak: ćwiczenia usprawniające mięśnie (ćwiczenie Shakera), stymulacja termiczna i elektryczna. Pacjenci, którzy przyjmują zmodyfikowaną dietę powinni być pod stałym nadzorem w zakresie przyjmowania pokarmów i tolerancję pacjenta. Zalecane jest szkolenie z zakresu żywienia i techniki połykania dla opiekunów pacjentów z dysfagią oraz dla całego personelu medycznego.
NGC 2013 (USA)	Wytyczne dotyczą opieki po udarze. Ocena możliwości połykania pacjentów po udarze jest rekomendowana (wytyczne NICE). Terapia połykania może zawierać: techniki kompensacyjne, ćwiczenia i porady dotyczące postawy w trakcie jedzenia. Rehabilitacja powinna być prowadzona 3 razy w tygodniu, jeśli stan pacjenta na to pozwala oraz tak długo jak obserwuje się poprawę funkcji połykania. Istotna jest także higiena jamy ustnej u pacjentów z dysfagią oraz edukacja w tym zakresie. Możliwa jest modyfikacja żywności i płynów oraz niezbędne jest monitorowanie pacjenta oraz wsparcie żywieniowe.

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
ERABI 2014 (Kanada)	Wytyczne dotyczą dysfagii i interwencji żywieniowych u pacjentów po urazach mózgu. Pacjenci po udarze powinni być poddani badaniom przesiewowym w zakresie funkcji połykania przez wyszkolony interdyscyplinarny zespół. Zaleca się, aby pacjenci z nieprawidłowym wynikiem byli kierowani do logopedy, fizjoterapeuty, dietetyka lub innego specjalisty ds. dysfagii w celu dalszej diagnostyki oraz ustalenia zindywidualizowanego schematu leczenia. U pacjentów z wysokim ryzykiem aspiracji należy wykonać badanie MBS. Leczenie dysfagii wg wytycznych obejmuje ćwiczenia w zakresie połykania, techniki kompensacyjne, w tym utrzymanie pozycji w trakcie jedzenia, modyfikowanie tekstury jedzenia i płynów , leczenie wspomagające. Pacjenci powinni być zachęceni do samodzielnego jedzenia, aby zmniejszyć ryzyko zapalenia płuc. Zalecana jest także edukacja pacjentów w zakresie higieny jamy ustnej.
SPA 2012 (Australia)	Rekomendacje odnoszą się jedynie do dysfagii, nie ma wyszczególnienia terapii dla pacjentów po udarze. Eksperci zalecają, aby przed podaniem posiłku, leków powinno się wykonać badanie przesiewowe w kierunku funkcji połykania. Pacjenci, u których wynik będzie nieprawidłowy powinni zostać skierowani do specjalisty w celu przeprowadzenia dokładniejszej oceny i ewentualnie przeprowadzona ocena instrumentalna. W ramach terapii wykorzystywane są: strategie kompensacyjne takie jak: modyfikacja tekstury żywności i płynów , edukacja pozycji w trakcie jedzenia, techniki terapeutyczne oraz zmiany w otoczeniu. Skuteczną interwencją dla pacjentów z dysfagią jest poprawa i utrzymanie higieny jamy ustnej. Zalecane jest multidyscyplinarne leczenie pacjentów z dysfagią ze względu na złożoność choroby.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 opinie, z których jedna decyzją Prezesa AOTMiT została uwzględniona w niniejszej AWA. Dopuszczoną do AWA opinię przedstawiono poniżej

Tabela 6. Opinia eksperta ankietowanego przez Agencję

Dr hab. n. med. Grzegorz Kozera – Kierownik Kliniki Neurologii, Bydgoszcz	
Argumenty za finansowaniem ocenianej technologii	„Udar mózgu jest kluczowym problemem społecznym i medycznym XXI wieku, gdyż stanowi jedną z głównych przyczyn chorobowości i długotrwałej niepełnosprawności oraz drugą pod względem częstości przyczynę zgonów na świecie. Ocenia się, że jeden na sześciu mieszkańców Ziemi dozna w ciągu swojego życia udaru mózgu. Ponad 1/3 pacjentów z udarem mózgu umiera w ciągu 6 miesięcy od zachorowania, a 2/3 chorych, którzy przeżyli pozostaje trwale niepełnosprawnymi psychofizycznie. Jedną z częstszych form niepełnosprawności poudarowej są zaburzenia połykania (dysfagia). W ostrej fazie udaru mózgu dysfagię stwierdza się u ok. 50% chorych, w fazie przewlekłej u 25%. Skutkuje to niedożywieniem, diagnozowanym u blisko 2/3 osób po przebytym udarze mózgu, opóźnia proces rekonwalescencji i jest przyczyną dodatkowych powikłań. W przypadku łagodnych umiarkowanych postaci dysfagii poprawa funkcji połykania może być kompensowana przy zastosowaniu pokarmów o zmodyfikowanej konsystencji, tj. po ich zagęszczeniu.”
Argumenty przeciw finansowaniu ocenianej technologii	-
Stanowisko własne	„Zaburzenia połykania stanowią częsty i istotny problem kliniczny u pacjentów po udarze mózgu. Zastosowanie pokarmów o zmodyfikowanej konsystencji przyczynia się do przyspieszenia rehabilitacji dysfagii i zmniejszenia częstości powikłań. Dlatego popieram wniosek o sfinansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii we wskazaniu podanym na początku formularza. Jednocześnie nadmieniam, że brak jest badań pozwalających na ustalenie kryteriów doboru preparatu.”
Potencjalne problemy ze stosowaniem wnioskowanych technologii	„Brak istotnych potencjalnych problemów – produkt bezpieczny, łatwy w użyciu.”
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Zagęszczacze do pokarmów, przetoka odżywcza PEG, zgłębnik nosowo-żołądkowy, żywienie pozajelitowe.”
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	„Przedłużenie zastosowania, pomimo ustąpienia dysfagii, poza tym bez uwag.”
Grupy pacjentów, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii.	„Chorzy po udarze mózgu bez zaburzeń połykania oraz osoby z dysfagią o znacznym nasileniu lub żywieni pozajelitowo lub przez przetokę odżywcza.”
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	„Chorzy z udarem mózgu w tylnym obszarze unaczynienie oraz chorzy ze współistniejącym otępieniem w stopniu znacznym lub zaawansowanym chorobą/zespołem Parkinsona.”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2018 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.13) w przedmiotowym wskazaniu, tj. dysfagii, obecnie nie jest refundowany żaden środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Najlepsze leczenie wspomagające (BSC) – brak zagęszczania pokarmów</p>	<p>„Refundowane opcje leczenia pacjentów z dysfagią, obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> – rehabilitację – karmienie inne niż doustne, z zastosowaniem: (przezskórnej gastrostomii endoskopowej, klasycznej gastrostomii, zgłębnika nosowo-żołądkowego, zgłębnika nosowo-jelitowego, jejunostomii, mikrojejunostomii (NFZ 71/2016/DSOZ, NFZ 73/2016/DSOZ). <p>Karmienie inne niż doustne nie może stanowić głównego komparatora dla produktu Nutilis Clear, gdyż stosowane jest głównie u pacjentów z dysfagią o wyższym stopniu zaawansowania.</p> <p>Z kolei rehabilitacja stanowi interwencję, która powinna być stosowana równolegle z innymi metodami terapii dysfagii, w tym również u pacjentów, u których stosuje się modyfikację konsystencji pokarmów. Rehabilitacja jest działaniem wspomagającym, mającym na celu usprawnienie połykania. Zatem rehabilitacja również nie może stanowić bezpośredniego komparatora dla produktu Nutilis Clear.</p> <p>W warunkach polskich, komparator dla terapii obejmującej modyfikację konsystencji pokarmów z użyciem produktu Nutilis Clear może stanowić jedynie najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care, BSC).</p> <p>Najlepsze leczenie wspomagające w przypadku pacjentów z dysfagią może obejmować następujące oddziaływania terapeutyczne i obszary treningu:</p> <ul style="list-style-type: none"> – przyjmowanie właściwej postawy ciała przy spożywaniu posiłków, – stosowanie specjalnych technik połykania, – stosowanie specjalistycznego sprzętu ułatwiającego konsumpcję, – stosowanie specjalnych ćwiczeń oddechowych, głosowych lub usprawniających mięśnie biorące udział w procesie połykania i poprawiających koordynację. <p>Wszystkie powyższe działania mogą być ze sobą łączone i składają się na indywidualny program dostosowany do potrzeb i możliwości pacjenta – zależnie od jego dysfunkcji (Litwin 2009).”</p>	<p>Zasadny</p> <p>Zdaniem Agencji zasadne byłoby przeprowadzenie dodatkowego porównania z preparatami zagęszczającymi pokarm na bazie skrobi.</p>

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 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa		
Populacja	Dorośli pacjenci z dysfagią		-	Populacja szersza niż wnioskowana.
Interwencja	Nutilis Clear lub inny środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego o podobnym składzie (opartego m.in. o gumę ksantanową) i działaniu		-	-
Komparator	Dowolny	Dowolny (lub brak)	-	Obecnie w Polsce nie ma refundowanej technologii lekowej we wnioskowanym wskazaniu.
Punkty końcowe	-	-	Doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia	-
Typ badań	Opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, badania obserwacyjne lub opisowe: <ul style="list-style-type: none"> do eksperymentalnej analizy skuteczności włączano wyłącznie randomizowane kontrolowane badania kliniczne, do praktycznej analizy skuteczności włączano wyłącznie badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe; 	Opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania eksperymentalne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania pragmatyczne z randomizacją lub badania obserwacyjne	Artykuły przeglądowe i poglądowe, listy do redakcji, analizy post-hoc, opisy przypadków, serie przypadków — jedynie w analizie bezpieczeństwa, punkty końcowe — doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia; opracowania wtórne, protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania)	-
Inne kryteria	Publikacja w języku polskim lub angielskim, a w uzasadnionych przypadkach także w innych.		-	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) oraz rejestrów badań klinicznych: clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu. W procesie wyszukiwania wykorzystano również

z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych. Ostatnią aktualizację wyszukiwania wnioskodawca przeprowadził 14 grudnia 2017 roku.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz stosowanych operatorów logicznych.

W dniu 2 marca 2018 r. Agencja przeprowadziła wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez PubMed), Embase, The Cochrane Library (CENTRAL, The Cochrane Database of Systematic Reviews). W wyniku wyszukiwań własnych Agencja nie odnalazła dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (opublikowane po dacie złożenia wniosku do MZ).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono łącznie 5 badań:

- 1 randomizowane badania kliniczne: Leonard 2014;
- 2 prospektywne kontrolowane badania kliniczne bez randomizacji: Rofes (Rofes 2014, Rofes 2012a, Rofes 2012b), Steele 2015;
- 2 kontrolowane badania retrospektywne Vilardell 2016 i Vilardell 2014.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Leonard 2014 <u>Źródło finansowania:</u> Nestle Research Center; Nestle Health Science</p>	<p>Jednośrodkowe badanie z randomizacją <u>Typ hipotezy:</u> superiority, <u>Okres obserwacji:</u> czas potrzebny na połknięcie próbek pokarmu i wykonanie odpowiednich badań <u>Interwencje:</u> Grupa badana 1) próbka wodnego roztworu kontrastu zagęszczona preparatem zawierającym w składzie gumę ksantanową do konsystencji syropu (lepkość = 150-170cP; szybkość ścinania = 50s⁻¹, temp. = 20°C). Grupa kontrolna 1) niezagęszczona ciepla próbka o konsystencji wody (zawiera kontrast barowy; Liquid Varibar 40%; lepkość = 4-5 cP; szybkość ścinania = 50 s⁻¹, temp. = 20 °C); (2) próbka (1) zagęszczona preparatem zawierającym w składzie modyfikowaną skrobię do konsystencji syropu (lepkość = 290-330 cP; szybkość ścinania = 50 s⁻¹, temp. = 20 °C); <u>Liczba pacjentów:</u> 100</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci, u których prowadzono fluoroskopową ocenę funkcji połykania w Center for Voice and Swallowing of the University of California, Davis, w okresie między listopadem 2009 a grudniem 2010 roku <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek poniżej 18 r.ż.; ciężarne. 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> obecność aspiracji (pomiar techniką wideofluoroskopową). <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> wynik w skali PAS (pomiar techniką wideofluoroskopową).
<p>Vilardell 2016 <u>Źródło finansowania:</u> Fundacio La Marato de TV3; Nestle Health Science</p>	<p>Jednośrodkowe, kliniczno-kontrolne badanie retrospektywne <u>Typ hipotezy:</u> superiority <u>Okres obserwacji:</u> czas potrzebny na połknięcie próbek pokarmu i wykonanie odpowiednich badań <u>Interwencje:</u> Grupa badana: Badanie V-VST: (1) próbka wody zagęszczona preparatem zawierającym w składzie gumę ksantanową do konsystencji syropu (1,2 g/100 ml); (2) próbka wody zagęszczona preparatem zawierającym w składzie gumę ksantanową do konsystencji budyniu (6 g/100 ml). Badanie VFS: (1) próbka roztworu wodnego kontrastu zagęszczona preparatem zawierającym w składzie gumę ksantanową do konsystencji syropu (2,4 g/100 ml); (2) próbka roztworu wodnego kontrastu zagęszczona preparatem zawierającym w składzie gumę ksantanową do konsystencji budyniu (5,4 g/100 ml). Grupa kontrolna: Badanie V-VST: (1) niezagęszczona próbka wody w temperaturze pokojowej;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przewlekła dysfagia ustno-gardłowa u osób po udarze mózgu (> 3 miesięcy), które zostały skierowane na ocenę funkcji połykania do Gastrointestinal Physiology Laboratory of the Hospital de Mataro (Hiszpania); pacjenci diagnozowani w latach styczeń 2012-kwiecień 2013 (zagęszczenie pokarmów z użyciem produktu na bazie skrobi) oraz w latach czerwiec 2010 -październik 2011 (zagęszczenie pokarmów z użyciem produktu na bazie gumy ksantanowej). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak danych</p>	<p>Kliniczna ocena objawów dysfagii (pomiar z wykorzystaniem klinicznej oceny dysfagii przy pomocy badania przesiewowego V-VST):</p> <ul style="list-style-type: none"> skuteczność połykania, mierzona za pomocą następujących parametrów: <ul style="list-style-type: none"> szczelność ust; zaleganie pokarmu w jamie ustnej, zaleganie pokarmu w gardle, wielokrotne (cząstkowe) połykanie; bezpieczeństwo połykania, mierzone za pomocą następujących parametrów (jako złożony punkt końcowy oraz poszczególne składowe): <ul style="list-style-type: none"> zmiana jakości głosu, kaszel, obniżenie saturacji krwi o co najmniej 3% mierzone przy pomocy pulsoksymetru palcowego. <p>Instrumentalna ocena objawów dysfagii (pomiar techniką wideofluoroskopową z uwzględnieniem kolejności podawania próbek</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>(2) próbka zagęszczona preparatem zawierającym w składzie modyfikowaną skrobię do konsystencji syropu (4,5 g/100 ml); (3) próbka (1) zagęszczona preparatem zawierającym w składzie modyfikowaną skrobię do konsystencji budyniu (9 g/100 ml).</p> <p>Badanie VFS: (1) niezagęszczona ciekła próbka o konsystencji wody, przygotowana przez wymieszanie w równych objętościach wody i środka kontrastowego Gastrografin w temperaturze pokojowej; (2) próbka zagęszczona preparatem zawierającym w składzie modyfikowaną skrobię do konsystencji syropu (3,5 g/100 ml); (3) próbka zagęszczona preparatem zawierającym w składzie modyfikowaną skrobię do konsystencji budyniu (8 g/100 ml).</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Guma ksantanowa: 76 Skrobia modyfikowana: 46</p>		<p>zgodnie ze schematem badania przesiewowego V-VST):</p> <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność polykania mierzona za pomocą następujących parametrów: <ul style="list-style-type: none"> ○ zaleganie pokarmu w jamie ustnej, ○ zaleganie pokarmu w zagłębieniach i zachyłku gruszkowatym nosa (ang. vallecular and/or the pyriform sinus); <ul style="list-style-type: none"> • obecność aspiracji; • obecność penetracji; • wynik w skali PAS. <p>Zmienne opisujące mechanizm polykania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas odpowiedzi na polykanie; kinematyka kęsa pokarmowego w przełyku.
<p>Vilardell 2014 <u>Źródło finansowania:</u> Fundacio Consorci Sanitari del Maresme, Fundacio Salut, Fundacio La Marato de TV3, Centro de Investigacion Biomedica en Red de Enfermedades Hepaticas y Digestivas (CI-BERehd), Instituto de Salud Carlos III, Ministry of Economy and Competitiveness (Spain), Nestle Healthscience</p>	<p>Kliniczno-kontrolne badanie retrospektywne <u>Typ hipotezy:</u> superiority, <u>Okres obserwacji:</u> czas potrzebny na połknięcie próbek pokarmu i wykonanie odpowiednich badań, <u>Interwencje:</u> Grupa badana: Badanie VFS: (1) próbka roztworu wodnego kontrastu zagęszczona preparatem zawierającym w składzie gumę ksantanową do konsystencji syropu w objętości 5, 10, 20 ml; (2) próbka roztworu wodnego kontrastu zagęszczona preparatem zawierającym w składzie gumę ksantanową do konsystencji budyniu w objętości 5, 10, 20 ml.</p> <p>Grupa kontrolna: Badanie VFS: (1) niezagęszczona ciekła próbka o konsystencji wody w objętości 5, 10, 20 ml; (2) próbka zagęszczona preparatem zawierającym w składzie modyfikowaną skrobię do konsystencji syropu w objętości 5, 10, 20 ml; (3) próbka zagęszczona preparatem zawierającym w składzie modyfikowaną skrobię do konsystencji budyniu w objętości 5, 10, 20 ml.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Guma ksantanowa: 76 Skrobia modyfikowana: 84</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dysfagia ustno-gardłowa u osób po udarze mózgu; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • brak danych 	<p>Instrumentalna ocena objawów dysfagii (pomiar techniką wideofluoroskopową z uwzględnieniem kolejności podawania próbek zgodnie ze schematem badania przesiewowego V-VST):</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo polykania; • zaleganie pokarmu w jamie ustnej i gardle. <p>Zmienne opisujące mechanizm polykania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas odpowiedzi na polykanie; • kinematyka kęsa pokarmowego w przełyku.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Steele 2015 <u>Źródło finansowania:</u> Nestle Health Science</p>	<p>Prospektywne kontrolowane badania kliniczne bez randomizacji <u>Typ hipotezy:</u> superiority, <u>Okres obserwacji:</u> czas potrzebny na połknięcie próbek pokarmu i wykonanie odpowiednich badań, <u>Interwencje:</u> Grupa badana: Próbki pokarmu o trzech różnych konsystencjach, tj. próbki o modyfikowanej gęstości, do wartości 77 (syrop), 218 (syrop), 370cP[†] (budyń)[‡]; szybkość ścinania = 50s⁻¹. Grupa kontrolna: Próbka ciekła (brak modyfikacji konsystencji) <u>Liczba pacjentów:</u> 145</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek powyżej 50 r.ż.; • ryzyko wystąpienia dysfagii ustno-gardłowej związanej z obecnością schorzeń neurologicznych lub w związku z podeszłym wiekiem pacjenta. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wady wrodzone; • zabieg chirurgiczny w obrębie szyi; • chemo/radioterapia 	<p>Instrumentalna ocena objawów dysfagii (pomiar techniką wideofluoroskopową):</p> <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność połknięcia mierzona za pomocą następujących parametrów: <ul style="list-style-type: none"> ○ połknięcie całej próbki w więcej niż trzech połknięciach oceniano jako zaburzoną skuteczność połknięcia, ○ zaleganie pokarmu w jamie ustnej lub w obszarze ząchętka gruszkowatego nosa (ang. pyriform sinus) przekraczająca 25% objętości oceniano jako zaburzoną skuteczność połknięcia; • bezpieczeństwo połknięcia mierzone za pomocą następujących parametrów: <ul style="list-style-type: none"> ○ wynik w skali PAS wyższy niż 3 pkt oceniano jako zaburzone bezpieczeństwo połknięcia.
<p>Rofes 2014, Rofes 2012, Rofes 2012b <u>Źródło finansowania:</u> Espanol Ministerio de Ciencia e Innovacion (PS09/01012, INT 10/228); Nestle Health Science, Nestec Ltd.</p>	<p>Jednośrodkowe, prospektywne kontrolowane badania kliniczne bez randomizacji <u>Typ hipotezy:</u> superiority, <u>Okres obserwacji:</u> czas potrzebny na połknięcie próbek pokarmu i wykonanie odpowiednich badań <u>Interwencje:</u> Grupa badana Badanie V-VST: (1) próbka wody zagęszczona preparatem zawierającym w składzie gumę ksantanową do konsystencji syropu (1,2 g/100 ml); (2) próbka wody zagęszczona preparatem zawierającym w składzie gumę ksantanową do konsystencji budyniu (6 g/100 ml); (3) próbka wody zagęszczona preparatem zawierającym w składzie gumę ksantanową do konsystencji kremu (2,4 g/100 ml); (4) próbka wody zagęszczona preparatem zawierającym w składzie gumę ksantanową do konsystencji pomiędzy kremem a budyniem (ang. conservative spoon thick, 3,6 g/100 ml). Badanie VFS: (1) próbka roztworu wodnego kontrastu zagęszczona preparatem zawierającym w składzie gumę ksantanową do konsystencji syropu (2,4 g/100 ml); (2) próbka roztworu wodnego kontrastu zagęszczona preparatem zawierającym w składzie gumę ksantanową do konsystencji budyniu (5,4 g/100 ml);</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek powyżej 18 r.ż.; • zaburzenia połknięcia wywołane starzeniem się i/lub chorobami neurologicznymi. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na jakiegokolwiek leki; • poważna choroba układu oddechowego; • zabieg chirurgiczny w okresie trzech miesięcy poprzedzających włączenie do badania; • obecne lub przeszłe uzależnienie a alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych (w tym leków); • udział w innym badaniu klinicznym w okresie ostatnich czterech tygodni. 	<p>Kliniczna ocena objawów dysfagii (pomiar z wykorzystaniem klinicznej oceny dysfagii przy pomocy badania przesiewowego V-VST):</p> <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność połknięcia, mierzona za pomocą następujących parametrów: <ul style="list-style-type: none"> ○ szczelność ust; ○ zaleganie pokarmu w jamie ustnej, ○ zaleganie pokarmu w gardle, ○ wielokrotne (cząstkowe) połknięcie; • bezpieczeństwo połknięcia, mierzone za pomocą następujących parametrów (jako złożony punkt końcowy oraz poszczególne składowe): <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiana jakości głosu, ○ kaszel, ○ obniżenie saturacji krwi o co najmniej 2% mierzone przy pomocy pulsoksymetru palcowego; <p>Instrumentalna ocena objawów dysfagii (pomiar techniką wideofluoroskopową z uwzględnieniem kolejności podawania próbek zgodnie ze schematem badania przesiewowego V-VST):</p> <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność połknięcia, mierzona za pomocą następujących parametrów: <ul style="list-style-type: none"> ○ szczelność ust;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>(3) próbka roztworu wodnego kontrastu zagęszczona preparatem zawierającym w składzie gumę ksantanową do konsystencji kremu (3,7 g/100 ml);</p> <p>(4) próbka roztworu wodnego kontrastu zagęszczona preparatem zawierającym w składzie gumę ksantanową do konsystencji pomiędzy kremem a budyniem (ang. conservative spoon thick, 4,4 g/100 ml).</p> <p>Grupa kontrolna Badanie V-VST: (1) niezagęszczona próbka wody w temperaturze pokojowej; Badanie VFS: (1) niezagęszczona ciekła próbka o konsystencji wody, przygotowana przez wymieszanie w równych objętościach wody i środka kontrastowego Gastrografin w temperaturze pokojowej</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Pacjenci z dysfagią: 120 Zdrowi ochotnicy: 14</p>		<ul style="list-style-type: none"> ○ zaleganie pokarmu w jamie ustnej, ○ zaleganie pokarmu w gardle; • bezpieczeństwo połykania, mierzone za pomocą następujących parametrów: <ul style="list-style-type: none"> ○ obecność aspiracji; ○ obecność penetracji; • wynik w skali PAS. <p>Zmienne opisujące mechanizm połykania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas odpowiedzi na połykanie; • kinematyka kęsa pokarmowego w przełyku. <p>Zdarzenia niepożądane (AEs):</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo (dowolne AEs).

† - oryginalne jednostki lepkości dynamicznej (milipaskale) przeliczono na wartości wyznaczone w centyputach (cP) w celu umożliwienia porównania wyników między badaniami.

‡ - wartości lepkości dynamicznej próbek interpretowano na ogólnie przyjęte kategorie konsystencji pokarmów, zgodnie z danymi zamieszczonymi w Garcia 2005.

Szczegółowy opis badań pierwotnych włączonych do analizy głównej znajduje się w Rozdziale 21 „Aneks 10. Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji” AKL wnioskodawcy” oraz w Rozdziale 3.2.4. „Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych”

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego randomizowanego badania Leonard 2014 wg zaleceń Cochrane, ocenę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Leonard 2014 wg. zaleceń Cochrane na podstawie AK wnioskodawcy

Randomizacja	Nieznane ryzyko
Ukrycie kodu randomizacji	Nieznane ryzyko
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie ryzyko
Zaślepienie oceny efektów	Nieznane ryzyko
Niekompletne dane zaadresowane	niskie ryzyko
Selektywne raportowanie	niskie ryzyko
Ogólne ryzyko błędu	Nieznane ryzyko

W przypadku badań nierandomizowanych Rofes, Vilardell, Steele wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności w skali NOS, szczegóły tej oceny zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 11. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy w skali NOS na podstawie AK wnioskodawcy.

Pytanie	Rofes (Rofes 2014, Rofes 2012a, Rofes 2012b)	Vilardell (Vilardell 2016, Vilardell 2014)	Steele 2015
Dobór pacjentów			
Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik.	w pewnym stopniu reprezentuje średni rozkład problemów zdrowotnych (przyczyn dysfagii) u pacjentów – 1 pkt	w pewnym stopniu reprezentuje średni rozkład dysfagii u pacjentów po udarze mózgu – 1 pkt	w pewnym stopniu reprezentuje średni rozkład dysfagii u pacjentów po 50 r.ż. – 1 pkt
Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik.	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji – 1 pkt	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji – 1 pkt	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji – 1 pkt
W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	wiarygodna dokumentacja – 1 pkt	wiarygodna dokumentacja – 1 pkt	wiarygodna dokumentacja – 1 pkt
Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania.	nie – 0 pkt	nie – 0 pkt	nie – 0 pkt
Czynniki zakłócające			
Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem wszystkich czynników zakłócających – wszyscy pacjenci otrzymali wszystkie interwencje – 2 pkt.	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających (wiek, płeć, indeks Barthela, Charlsona, BMI, typ udaru, umiejscowienie udaru) – 1 pkt.	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem wszystkich czynników zakłócających – wszyscy pacjenci otrzymali wszystkie interwencje – 2 pkt.
Ocena efektów zdrowotnych			
Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	brak opisu – 0 pkt	brak opisu – 0 pkt	brak opisu – 0 pkt
Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	tak (w zakresie analizowanych punktów końcowych) – 1 pkt	tak (w zakresie analizowanych punktów końcowych) – 1 pkt	tak (w zakresie analizowanych punktów końcowych) – 1 pkt
Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	tak – 1 pkt	tak – 1 pkt	tak – 1 pkt
ŁĄCZNIE (maks. 9 pkt)	7 pkt	6 pkt	7 pkt

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Jedynie w badaniu Vilardell, które stanowi analizę retrospektywną, zidentyfikowano różnice pomiędzy analizowanymi grupami w przypadku porównania skuteczności preparatu zawierającego w składzie gumę ksantanową oraz preparatu zawierającego w składzie skrobię. Główne różnice między badanymi grupami w charakterystyce pacjentów obejmowały: czas od udaru do wizyty ewaluacyjnej, stan odżywienia pacjentów mierzony skalą MNA-SF (przy czym nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w stanie odżywienia pacjentów mierzonego BMI) oraz nasilenie objawów dysfagii mierzonych skalą EAT-10;
- Jedynie w badaniu Leonard 2014 kolejność podawania próbek podlegała randomizacji. W badaniach Vilardell i Rofes próbki pokarmu podawane były w kolejności zgodnej z protokołem testu przesiewowego V-VST. W publikacji Steele 2015 nie sprecyzowano protokołu badania (abstrakt konferencyjny);
- (...) krótki okres obserwacji we włączonych badaniach klinicznych, który uniemożliwia ocenę długofalowych efektów oraz bezpieczeństwa prowadzenia terapii opartej na modyfikacji konsystencji pokarmów z użyciem produktów zawierających gumę ksantanową (...);
- W odnalezionych badaniach oceniano jedynie krótkookresowe punkty końcowe, tym samym nie oceniano klinicznie istotnych punktów końcowych obejmujących m.in. występowanie zachyłstowego zapalenia płuc, częstość i długość hospitalizacji lub np. śmiertelność wśród pacjentów;
- (...) charakterystyczna metodyka odnalezionych badań prospektywnych, w których każda z interwencji podawana jest każdemu z pacjentów włączonych do badania jest odmienna od zazwyczaj stosowanej metodyki prowadzenia badań klinicznych. W związku z faktem, iż okres działania badanych interwencji ogranicza się do czasu potrzebnego na poknięcie pokarmu, tj. interwencja zapewnia stabilność konsystencji pokarmu co korzystnie wpływa na skuteczność i bezpieczeństwo połykania zaproponowana metodyka badań nie stanowi poważnego ograniczenia;
- (...) brak analizy ilościowej dla części z ocenianych punktów końcowych. (...) Przedstawienie ilościowej analizy wyników było niemożliwe dla pośrednich konsystencji pokarmu (konsystencja kremu oraz konsystencja między kremem a budyniem), które prowadzone były na zawężonej populacji badania Rofes;
- Jedno z badań (Stelle 2015) odnaleziono wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego. W związku z tym publikacja zawiera ograniczony zakres wyników badania oraz ograniczony opis metodologii badania”.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

- Wyniki włączonych do AKL badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej.
- W odnalezionych badaniach nie oceniano klinicznie istotnych punktów końcowych, takich jak występowanie zachyłstowego zapalenia płuc, częstość i długość hospitalizacji, śmiertelność wśród pacjentów. W związku z powyższym, wnioskodawca przeprowadził walidację surogatowych punktów końcowych na podstawie dostępnych przeglądów systematycznych oraz metaanaliz danych. W ten sposób wykazano związek aspiracji z częstością występowania zapalenia płuc w populacji pacjentów po udarze mózgu, a także związek dysfagii z częstością występowania zapalenia płuc oraz związek występowania zapalenia płuc ze śmiertelnością wśród pacjentów po udarze mózgu. Szczegóły walidacji przedstawiono w Rozdz. 3.2.5 AK wnioskodawcy: „Walidacja surogatowych punktów końcowych”.
- Wnioskodawca ocenił również heterogeniczność badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego. Wykazano występowanie heterogeniczności klinicznej w zakresie charakterystyki pacjentów, stosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych, poważnych różnic między włączonymi badaniami wpływających na ograniczenia analizy. Zdaniem wnioskodawcy, nie zidentyfikowano poważnych różnic między włączonymi badaniami wpływających na ograniczenia analizy. Wykazano także niską heterogeniczność metodyczną badań w odniesieniu do porównania modyfikacji konsystencji pokarmu z użyciem preparatu zawierającego gumę ksantanową z brakiem modyfikacji pokarmu.
- Brakujące wartości odchylenia standardowego wyznaczano na podstawie raportowanej w badaniu wartości SE, SEM lub *p-value* odpowiedniego testu. Zastosowano testy dla prób zależnych (występowanie aspiracji w badaniu Leonard 2014) lub prób niezależnych (pozostałe oszacowania), a w przypadku braku danych wyniki przedstawiano w postaci, w jakiej prezentowane były w publikacji.

- Niektóre dane odczytywano z wykresów, o ile nie zamieszczono ich w postaci liczbowej.
- Dane na temat punktów końcowych raportowane wyłącznie w postaci procentowej, zamieniano na liczbę pacjentów w zaokrągleniu do najbliższej liczby naturalnej (poprzez przemnożenie ułamka i liczby pacjentów w danej grupie).
- W zidentyfikowanych badaniach, do oceny znamiennej różnicy wykorzystano test statystyczny McNemara umożliwiający porównywanie dwóch prób zależnych, dla zmiennych nominalnych i dychotomicznych. Wyniki analiz dla zmiennych binarnych przedstawiono w postaci miary względnej OR i bezwzględnej RD (obie miary wraz z 95% przedziałem ufności oraz poziomem krytycznym testu p). Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej, SD, MD i 95% przedziału ufności. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Między włączonymi badaniami zidentyfikowano różnice kliniczne, które mogą prowadzić do wystąpienia heterogeniczności klinicznej (...);
- Stwierdzono heterogeniczność charakterystyki pacjentów pomiędzy analizowanymi badaniami klinicznymi. W badaniach Vilardell i Rofes większość badanych stanowili pacjenci po udarze mózgu, odpowiednio 100% i 55%. Do badania Steele 2015 rekrutowano osoby w podeszłym wieku i/lub z chorobami neurologicznymi. Z kolei w badaniu Leonard 2014 populacja pacjentów była bardziej zróżnicowana i obejmowała m.in. pacjentów z nowotworami głowy lub szyi, chorobami neurologicznymi, chorobą refluksową przełyku;
- Stwierdzono również heterogeniczność stosowanych interwencji pomiędzy analizowanymi badaniami klinicznymi. Wszystkie badania obejmowały porównanie obejmujące modyfikację pokarmu do konsystencji syropu z brakiem modyfikacji konsystencji pokarmu. W badaniu Steele 2015 stosowano pokarm o dwóch różnych lepkościach z zakresu konsystencji syropu. W dwóch badaniach (Steele 2015, Rofes) testowano dodatkowo skuteczność podania pokarmu o konsystencji modyfikowanej do poziomu kremu. Również w dwóch badaniach (Vilardell, Rofes) analizowano skuteczność podania pokarmu o konsystencji modyfikowanej do poziomu budyniu. W jednym badaniu (Rofes) stosowano również pokarm o konsystencji pomiędzy kremem a budyniem;
- (...) niską heterogeniczność ocenianych punktów końcowych zidentyfikowano pomiędzy badaniami Vilardell i Rofes. W badaniach oceniano skuteczność i bezpieczeństwo połykania, jednakże zidentyfikowano pewne różnice w zakresie parametrów, na podstawie których oceniano te punkty końcowe;
- (...) przeprowadzenie przeszukiwania systematycznego dla szerzej zdefiniowanej populacji docelowej oraz interwencji (...);
- (...) włączenie do analizy wszystkich produktów do modyfikacji konsystencji pokarmów zawierających gumę ksantanową pozwala na szerszą analizę dostępnych danych klinicznych, a także odpowiada polskiej sytuacji prawnej w zakresie definicji odpowiedników środka spożywczo specjalnego przeznaczenia medycznego;
- Nie odnaleziono również jakichkolwiek dowodów skuteczności praktycznej modyfikacji konsystencji pokarmów z użyciem preparatów zawierających w składzie gumę ksantanową w terapii dorosłych pacjentów z dysfagią. W celu zminimalizowania wpływu tego ograniczenia na wyniki analizy przeprowadzono walidację surogatowych punktów końcowych (...);
- Bezpieczeństwo terapii raportowano jedynie w badaniu Rofes 2014, w którym u pacjentów występowały w większości łagodne zdarzenia niepożądane.”;
- (...) ograniczenie stanowi różnica w lepkości ocenianych interwencji, w danych kategoriach konsystencji. W przypadku syropu przedział lepkości dynamicznej obejmuje płyny z zakresu 51-350 cP. Wartości dla ocenianych w badaniach próbek pokarmu modyfikowanych z użyciem gumy ksantanowej wynosiły: 77 cPa, 218 cPa (Steele 2015), 160 cPa (Leonard 2014), 238 cPa (Rofes), 300 cPa (Vilardell). Jeszcze większą rozpiętość lepkości dynamicznej próbek obserwowano w przypadku konsystencji budyniu. Zgodnie z literaturą o konsystencji budyniu mówimy w przypadku pokarmów o lepkości przekraczającej 1 750 cP”.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Wyniki analizy klinicznej dotyczą porównania modyfikacji konsystencji pokarmu z użyciem preparatu zawierającego gumę ksantanową (XG; do poziomu syropu, kremu oraz budyniu) z brakiem modyfikacji konsystencji pokarmu dla głównych punktów końcowych. W badaniach Rofes i Vilardell oceniano również punkty końcowe uwzględniające mechanizm połykania, których niezwalidowano w zakresie istotności klinicznej ze względu na brak danych (wyniki nieprzedstawione w niniejszej AWA, dostępne są w aneksie do AK wnioskodawcy w Rozdz. 22). Przedmiotem niniejszej oceny jest dysfagia po udarze, natomiast wnioskodawca do przeglądu systematycznego włączył badania obejmujące pacjentów z dysfagią/ryzykiem dysfagii w innych niż wnioskowany stanach klinicznych. Populacja objęta przeglądem systematycznym analizy wnioskodawcy jest szersza niż wnioskowana, toteż Agencja ograniczyła wyniki analizy klinicznej do odnalezionej próby RCT (niezależnie od przyczyny dysfagii), a w przypadku badań niższej wiarygodności – do prób klinicznych obejmujących wyłącznie chorych z dysfagią po udarze lub prób klinicznych zawierających analizę w podgrupach pacjentów z wnioskowanym wskazaniem. W badaniach Vilardell wszyscy włączeni pacjenci to chorzy z dysfagią po przebytym udarze, natomiast w badaniu Rofes 2014 takich pacjentów było tylko 66% (55/120) – pozostała grupa to chorzy z zaburzeniami połykania wywołanymi starzeniem się i/lub chorobami neurologicznymi. W publikacji Leonard 2014 brak jest informacji o liczbie pacjentów po udarze, podano jedynie odsetek pacjentów z dysfagią na skutek choroby neurologicznej - 20% (20/100). W przypadku wyników badań opublikowanych w postaci abstraktów konferencyjnych (Rofes 2012a, Rofes 2012b, Steele 2015, Vilardell 2014) niemożliwe było przedstawienie początkowej charakterystyki pacjentów z uwagi na brak odpowiednich danych. W publikacji Rofes 2014 nie przeprowadzono analizy w subpopulacjach z dysfagią po udarze, dlatego w ramach analizy klinicznej niniejszej AWA ograniczono się do badania RCT (Leonard 2014) oraz badań Vilardell.

Oddzielnie przedstawiono wyniki pomiarów prowadzonych metodami instrumentalnymi (VFS) oraz na drodze klinicznej oceny dysfagii z użyciem testu przesiewowego V-VST.

- **wideofluoroscopia VFS (ocena instrumentalna)**

Wideofluoroscopia polega na wykonaniu nagrania obrazu podczas połykania testowych pokarmów o różnych konsystencjach, znaczonej papką barytową. Badanie wiąże się z koniecznością ekspozycji na promienie rentgenowskie. Wideofluoroscopia umożliwia ocenę czynności jamy ustnej w czasie połykania i żucia, jak i mechanizmu wywołania aktu gardłowego połykania w odpowiedzi na pozycję kęsa oraz ruchy gardła dolnego, krtani, kości gnykowej, podstawy języka, bocznych ścian gardła i okolicy gardłowo-pierściennej. Technika umożliwia precyzyjną ocenę aspiracji treści pokarmowych (z wyjątkiem aspiracji śliny, która nie zawiera kontrastu).

Jednym ze sposobów postępowania podczas wideofluoroskopii jest zmiana lepkości pokarmu, wyeliminowanie rzadkich płynów i innych szczególnych konsystencji kęsa.

Metoda ta stanowi odmianę metody obejmującej RTG gardła i przełyku po doustnym podaniu środka cieniującego, w której zamiast nagrania obrazu podczas aktu połykania wykonuje się sekwencję zdjęć RTG.

[źródło: APD wnioskodawcy]

- **test przesiewowy V-VST (ocena kliniczna)**

Test z wieloma konsystencjami jest szczególnie polecany wobec barku szerokiego dostępu do instrumentalnej diagnostyki połykania (także jako test drugiego rzutu po wykonaniu prostszego testu z połykaniem wody). W trakcie badania choremu podaje się do połknięcia wzrastające objętości kolejno 5, 10 i 20 ml substancji testowej o różnych konsystencjach. Po podaniu każdej porcji substancji testowej obserwuje się, czy nie występują objawy wskazujące na zaburzenia bezpieczeństwa połykania – kaszel, zmiana jakości głosu lub spadek saturacji o 3% w stosunku do wartości wyjściowej i/lub objawy wskazujące na zaburzenia transportu -wyciekanie pokarmu z ust, zalegania w jamie ustnej lub gardle (na podstawie relacji chorego) lub więcej niż jedno przełknięcie konieczne do połknięcia porcji płynu. Badanie przeprowadza się kolejno z płynem zagęszczonym do konsystencji nektaru, płynem niezagęszczonym (wodą) i płynem zagęszczonym do konsystencji budyniu. Jeżeli stwierdza się nieprawidłowe objawy wskazujące na zaburzenia transportu lub bezpieczeństwa połykania podczas połykania nektaru lub zagęszczonego płynu nie kontynuuje się podawania większych objętości tej konsystencji i przechodzi się bezpośrednio do badania z konsystencją budyniu. Jeżeli trudności wystąpiły podczas połykania konsystencji nektaru omija się tym samym całkowicie konsystencję płynną.

Interpretacja testu: Wystąpienie kaszlu, zamiany jakości głosu lub spadku saturacji o 3% w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na obecność aspiracji danej objętości, danej konsystencji.

[źródło: <http://polykanie.reisspartners.pl/index.php/informacje-dla-lekarzy/41-przesiewowe-testy-polykania-nowe> (data dostępu: 20.03.2018 r.), Rofes 2012]

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki badania RCT - Leonard 2014

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu Leonard 2014 było występowanie aspiracji – szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Wyniki badania Leonard 2014 - występowanie aspiracji[#]

		Modyfikacja konsystencji pokarmu do syropu (n)		
		obecna aspiracja	brak aspiracji	suma
Brak modyfikacji konsystencji pokarmu (n)	obecna aspiracja	10	10	20
	brak aspiracji	1	2	3
	suma	11	12	23

[#]treść pokarmowa poniżej poziomu fałdów głosowych (punktacja w skali PAS: 6-8 pkt), na podstawie Rosenbek 1996

Wyniki badania Leonard 2014 w zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego, tj. braku występowania aspiracji u pacjentów, wykazały istotną statystycznie różnicę na korzyść modyfikacji konsystencji pokarmu do syropu w porównaniu z brakiem modyfikacji konsystencji pokarmu (**OR = 10 95%CI: (1,42; 433,98), p=0,01172**). Przy wyznaczeniu wartości ilorazu szans skorzystano ze wzoru dla prób zależnych (źródło: <https://cran.r-project.org/web/packages/exact2x2/vignettes/exactMcNemar.pdf>; obliczenia wnioskodawcy), a wartość p wyznaczono przy pomocy testu dokładnego McNemara dla małych prób. Poniżej przedstawiono wyniki OR i RD dla porównania modyfikacji konsystencji do syropu vs braku modyfikacji w zakresie występowania aspiracji, na podstawie badania Leonard 2014.

Tabela 13. Wyniki badania Leonard 2014 - występowanie aspiracji[#]

Modyfikacja (syrop), n/N (%)	Brak modyfikacji, n/N (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
11/100 (11,0%)	20/100 (20,0%)	0,49 (0,22; 1,10)*	-0,09 (-19,95; 0,95)

[#]treść pokarmowa poniżej poziomu fałdów głosowych (punktacja w skali PAS: 6-8 pkt), na podstawie Rosenbek 1996

*p<0,05 – wartość p dla testowania hipotezy zerowej z użyciem testu McNemara

Autorzy badania Leonard 2014 wskazali na istotną statystycznie przewagę modyfikacji konsystencji pokarmu XG do syropu w porównaniu z brakiem modyfikacji pokarmu (analiza danych zależnych) w odniesieniu do występowania aspiracji.

Wynik w skali PAS stanowił drugorzędowy punkt badania Leonard 2014.

Tabela 14. Wyniki badania Leonard 2014 - wynik w skali PAS

Modyfikacja konsystencji			Brak modyfikacji konsystencji			MD (95% CI)
N	śr.	SD	N	śr.	SD	
100	1,42	1,47	100	2,11	2,22	-0,69 (-1,21; -0,17)

Skala PAS: 1 - materiał nie przedostaje się do krtani; 2 - materiał przedostaje się do krtani, pozostaje powyżej fałdów głosowych i zostaje efektywnie usunięty; 3 - materiał przedostaje się do krtani, pozostaje powyżej fałdów głosowych i nie zostaje efektywnie usunięty; 4 - materiał dostaje się do krtani, wchodzi w kontakt z fałdami głosowymi i zostaje efektywnie usunięty; 5 - materiał dostaje się do krtani, wchodzi w kontakt z fałdami głosowymi i nie zostaje efektywnie usunięty; 6 - materiał dostaje się do krtani, przedostaje się poniżej fałdów głosowych i zostaje efektywnie usunięty; 7 - materiał dostaje się do krtani, przedostaje się poniżej fałdów głosowych i pomimo wysiłków w tym kierunku nie zostaje efektywnie usunięty; 8 - materiał dostaje się do krtani, przedostaje się poniżej fałdów głosowych, nie są podejmowane próby jego usunięcia [źródło: Rosenbek 1996, <http://polykanie.reisspartners.pl/index.php/informacje-dla-lekarzy/ilosciowa-ocena-zaburzen-polykania-w-badaniu-videoendoskopowym?showall=1>; data dostępu: 20.03.2018 r.]

W odniesieniu do wyniku w skali PAS uzyskano istotną statystycznie przewagę modyfikacji konsystencji pokarmu XG do syropu w porównaniu z brakiem modyfikacji konsystencji pokarmu.

Wyniki badań niższej wiarygodności (pacjenci z dysfagią po udarze) - Vilardell 2014 i 2016

Poniżej przedstawiono wyniki badania Vilardell 2014 i 2016 w zakresie punktów końcowych, które zostały zwalidowane pod względem istotności klinicznej. Wszystkie wyniki z wyjątkiem punktu końcowego „zaleganie pokarmu w jamie ustnej i/lub gardle” pochodzą z pracy Vilardell 2016.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – zmienne dichotomiczne [Vilardell 2014, Vilardell 2016].

Punkt końcowy		n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		Modyfikacja XG	Brak modyfikacji		
Ocena skuteczności prowadzona metodami instrumentalnymi (VFS)					
Aspiracja [#]	modyfikacja pokarmu do syropu	7/76 (9,2%)	9/76 (11,8%)	0,49 (0,22; 1,10)	-9,00 (-18,95; 0,95)
	modyfikacja pokarmu do budyniu	3/76 (3,9%)	9/76 (11,8%)	0,31 (0,08; 1,18)	-7,89 (-16,38; 0,59)
Penetracja [^]	modyfikacja pokarmu do syropu	7/76 (9,2%)	29/76 (38,2%)	0,16 (0,07; 0,41)	-28,95 (-41,66; -16,24)
	modyfikacja pokarmu do budyniu	6/76 (7,9%)	29/76 (38,2%)	0,14 (0,05; 0,36)	-30,26 (-42,75; -17,77)
Aspiracja lub penetracja	modyfikacja pokarmu do syropu	15/76 (19,7%)	15/76 (19,7%)	0,25 (0,12; 0,51)	-30,26 (-44,63; -15,90)
	modyfikacja pokarmu do budyniu	9/76 (11,8%)	38/76 (50,0%)	0,13 (0,06; 0,31)	-38,16 (-51,54; -24,77)
Bezpieczne połykanie (ogółem) ^{&}	modyfikacja pokarmu do syropu	54/76 (71,1%)	22/76 (28,9%)	6,02 (2,99; 12,15)	42,11 (27,69; 56,53)
	modyfikacja pokarmu do budyniu	68/76 (89,5%)	22/76 (28,9%)	20,86 (8,61; 50,53)	60,53 (48,21; 72,84)
Zaleganie pokarmu w gardle	modyfikacja pokarmu do syropu	7/76 (9,2%)	7/76 (9,2%)	1,00 (0,33; 3,00)	0,00 (-9,19; 9,19)
	modyfikacja pokarmu do budyniu	7/76 (9,2%)	7/76 (9,2%)	1,00 (0,33; 3,00)	0,00 (-9,19; 9,19)
Zaleganie pokarmu w jamie ustnej	modyfikacja pokarmu do budyniu	13/76 (17,1%)	7/76 (9,2%)	2,03 (0,76; 5,42)	7,89 (-2,78; 18,57)
Zaleganie pokarmu w jamie ustnej i/lub gardle [*]	modyfikacja pokarmu do budyniu	15/76 (19,7%)	13/76 (17,1%)	1,19 (0,52; 2,71)	2,63 (-9,69; 14,95)
	modyfikacja pokarmu do budyniu	18/76 (23,7%)	13/76 (17,1%)	1,50 (0,68; 3,34)	6,58 (-6,19; 19,35)
Cząstkowe (wielokrotne) połykanie	modyfikacja pokarmu do budyniu	18/76 (23,7%)	19/76 (25,0%)	0,93 (0,44; 1,95)	-1,32 (-14,96; 12,33)

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	
	Modyfikacja XG	Brak modyfikacji			
modyfikacja pokarmu do budyniu	19/76 (25,0%)	19/76 (25,0%)	1,00 (0,48; 2,08)	0,00 (-13,77; 13,77)	
Szczelność ust	3/76 (3,9%)	0/76 (0,0%)	7,29 (0,37; 143,51)	3,95 (-1,04; 8,93)	
Kliniczna ocena skuteczności					
Bezpieczne polykanie,	modyfikacja pokarmu do syropu	59/76 (77,6%)	42/76 (55,3%)	2,81 (1,39; 5,68)	22,37 (7,78; 36,95)
	modyfikacja pokarmu do budyniu	74/76 (97,4%)	42/76 (55,3%)	29,95 (6,85; 130,99)	42,11 (30,36; 53,85)
Zaleganie pokarmu w gardle	modyfikacja pokarmu do syropu	4/76 (5,3%)	2/76 (2,6%)	2,06 (0,37; 11,57)	2,63 (-3,55; 8,81)
	modyfikacja pokarmu do budyniu	9/76 (11,8%)	2/76 (2,6%)	4,97 (1,04; 23,83)	9,21 (1,10; 17,32)
Częstkowe (wielokrotne) polykanie	modyfikacja pokarmu do budyniu	14/76 (18,4%)	8/76 (10,5%)	1,92 (0,75; 4,89)	7,89 (-3,22; 19,01)

*Vilardell 2014

#treść pokarmowa poniżej poziomu fałdów głosowych (punktacja w skali PAS: 6-8 pkt), na podstawie Rosenbek 1996

^treść pokarmowa wchodząca do przedsionka krtani, ale nie poniżej poziomu fałdów głosowych (punktacja w skali PAS: 2-5 pkt), na podstawie Rosenbek 1996

®polykanie, w trakcie którego u pacjentów nie wystąpiła aspiracja ani penetracja mierzone przy użyciu metody wideofluoroskopowej.

Skala PAS: 1 - materiał nie przedostaje się do krtani; 2 - materiał przedostaje się do krtani, pozostaje powyżej fałdów głosowych i zostaje efektywnie usunięty; 3 - materiał przedostaje się do krtani, pozostaje powyżej fałdów głosowych i nie zostaje efektywnie usunięty; 4 - materiał dostaje się do krtani, wchodzi w kontakt z fałdami głosowymi i zostaje efektywnie usunięty; 5 - materiał dostaje się do krtani, wchodzi w kontakt z fałdami głosowymi i nie zostaje efektywnie usunięty; 6 - materiał dostaje się do krtani, przedostaje się poniżej fałdów głosowych i zostaje efektywnie usunięty; 7 - materiał dostaje się do krtani, przedostaje się poniżej fałdów głosowych i pomimo wysiłków w tym kierunku nie zostaje efektywnie usunięty; 8 - materiał dostaje się do krtani, przedostaje się poniżej fałdów głosowych, nie są podejmowane próby jego usunięcia [źródło: Rosenbek 1996, <http://polykanie.reisspartners.pl/index.php/informacje-dla-lekarzy/ilosciowa-ocena-zaburzen-polykania-w-badaniu-videoendoskopowym?showall=1>; data dostępu: 20.03.2018 r.]

W badaniach Vilardell ocenę skuteczności metodami instrumentalnymi (wideofluoroscopia) przeprowadzono dla aspiracji, penetracji, bezpiecznego polykania, zaleganie pokarmu w gardle/jamie ustnej, wielokrotnego polykania i szczelności ust. W odniesieniu do **aspiracji** nie wykazano istotnych statystycznie różnic między pokarmem modyfikowanym XG a kontrolą (brak modyfikacji), przy czym rzadziej raportowano występowanie aspiracji w grupie badanej niż w grupie komparatora zarówno przy zagęszczaniu pokarmu do konsystencji syropu (9,2% vs 11,8%), jak i budyniu (3,9% vs 11,8%). Natomiast, znamienne statystycznie różnice na korzyść modyfikacji pokarmu z zastosowaniem XG względem braku modyfikacji odnotowano w przypadku **penetracji** dla obu badanych stopni zagęszczania pokarmu – dla syropu (OR (95% CI): 0,16 (0,07; 0,41)) i budyniu (OR (95% CI): 0,14 (0,05; 0,36)). Podobnie, istotną statystycznie przewagę modyfikacji XG w porównaniu do kontroli uzyskano dla oceny aspiracji lub penetracji w odniesieniu do pokarmu o konsystencji syropu (OR (95% CI): 0,25 (0,12; 0,51)) i budyniu (OR (95% CI): 0,13 (0,06; 0,31)). Znamienność statystyczną na korzyść modyfikacji XG do syropu i budyniu uzyskano również w odniesieniu do **bezpieczeństwa polykania**, odpowiednio OR (95% CI): 6,02 (2,99; 12,15) i OR (95% CI): 20,86 (8,61; 50,53). W przypadku pozostałych ocenianych metodami instrumentalnymi dychotomicznych punktów końcowych, tj. **zalegania pokarmu w gardle/jamie ustnej, wielokrotnego polykania i szczelności ust**, nie udokumentowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami. W zakresie **klinicznej oceny skuteczności (test V-VST)** istotną statystycznie przewagę modyfikacji XG nad brakiem modyfikacji odnotowano w odniesieniu do **bezpiecznego polykania**, a różnice rosły w zależności od stopnia konsystencji spożywanego pokarmu: OR (95% CI): 2,81 (1,39; 5,68) (syrop), OR (95% CI): 29,95 (6,85; 130,99) (budyń). Kliniczna ocena wykazała również, iż znamienne statystycznie częściej raportowano **zaleganie pokarmu w gardle** w grupie badanej niż grupie kontrolnej, ale tylko

dla konsystencji na poziomie budyniu OR (95% CI): 4,97 (1,04; 23,83). W przypadku pozostałych punktów końcowych ocenianych testem V-VST, tj. zalegania pokarmu w gardle (konsystencja syropu) oraz cząstkowego (wielokrotnego) połknięcia, nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę skuteczności modyfikacji konsystencji pokarmu za pomocą XG w porównaniu do braku modyfikacji konsystencji w zakresie wyniku w skali PAS, na podstawie badania Vilardell 2016. Dane źródłowe dla tego punktu końcowego były przedstawione w postaci wykresu (odsetek pacjentów z danym wynikiem w skali PAS).

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – zmienne ciągle [Vilardell 2016]

Punkt końcowy	Średnia (SD) [pkt]		Różnica (95% CI) [pkt]	
	Modyfikacja XG (N=76)	Brak modyfikacji (N=76)		
Ocena skuteczności prowadzona metodami instrumentalnymi (VFS)				
Wynik w skali PAS*	modyfikacja pokarmu do syropu	2,25 (2,07)	3,15 (1,69)	-0,90 (-1,50; -0,30)
	modyfikacja pokarmu do budyniu	1,52 (1,15)	3,15 (1,69)	-1,63 (-2,09; -1,17)

*skala penetracji-aspiracji (ang. Penetration-Aspiration Scale).

Skala PAS: 1 - materiał nie przedostaje się do krtani; 2 - materiał przedostaje się do krtani, pozostaje powyżej fałdów głosowych i zostaje efektywnie usunięty; 3 - materiał przedostaje się do krtani, pozostaje powyżej fałdów głosowych i nie zostaje efektywnie usunięty; 4 - materiał dostaje się do krtani, wchodzi w kontakt z fałdami głosowymi i zostaje efektywnie usunięty; 5 - materiał dostaje się do krtani, wchodzi w kontakt z fałdami głosowymi i nie zostaje efektywnie usunięty; 6 - materiał dostaje się do krtani, przedostaje się poniżej fałdów głosowych i zostaje efektywnie usunięty; 7 - materiał dostaje się do krtani, przedostaje się poniżej fałdów głosowych i pomimo wysiłków w tym kierunku nie zostaje efektywnie usunięty; 8 - materiał dostaje się do krtani, przedostaje się poniżej fałdów głosowych, nie są podejmowane próby jego usunięcia [źródło: Rosenbek 1996, <http://polykanie.reisspartners.pl/index.php/informacje-dla-lekarzy/ilosciowa-ocena-zaburzen-polykania-w-badaniu-videoendoskopowym?showall=1>; data dostępu: 20.03.2018 r.]

Modyfikacja pokarmu z wykorzystaniem preparatu zawierającego gumę ksantanową do konsystencji syropu i budyniu wiązało się z istotnym statystycznie obniżeniem wyniku w skali PAS u pacjentów odpowiednio o 0,90 pkt i 1,63 pkt.

Wyniki skuteczności preparatów modyfikujących konsystencję zawierających w składzie gumę ksantanową u pacjentów z dysfagią związaną z chorobami neurologicznymi/podeszłym wiekiem/innymi (populacja szersza niż wnioskowana), przedstawione są w AK wnioskodawcy w Rozdz. 6 i 22 (Aneks 11).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniach Vilardell nie oceniano bezpieczeństwa stosowania produktów do modyfikacji konsystencji zawierających w składzie gumę ksantanową. Jedyne zidentyfikowane dane w tym zakresie zostały przedstawione w publikacji Rofes 2014 obejmującej chorych z zaburzeniami połknięcia wywołanymi starzeniem się i/lub chorobami neurologicznymi. W tej próbie klinicznej wszystkim pacjentom podawano próbki pokarmu o modyfikowanej konsystencji.

W badaniu Rofes 2014 odnotowano 37 łagodnych zdarzeń niepożądanych, które dotyczyły 34 (25,4%) pacjentów, w tym u 30 chorych z dysfagią i 4 zdrowych ochotników. Wśród raportowanych zdarzeń niepożądanych obserwowano głównie reakcje ze strony układu pokarmowego: luźny stolec (33), nudności (1), wymioty (1) i wzdęcia (1). Większość zdarzeń niepożądanych została oceniona przez autorów publikacji jako łagodne i niezwiązane z zastosowanym leczeniem. Odnotowano również jeden przypadek ciężkiego zdarzenia niepożądanego dotyczącego bronchoaspiracji. Jak wskazali autorzy publikacji, zdarzenie to nie było związane z badaną interwencją, lecz z zastosowaną procedurą badawczą.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W niniejszej AWA uwzględniono dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa stosowania preparatów do modyfikacji konsystencji pokarmów na podstawie pracy pogładowej Cichero 2017. Dodatkowo przedstawiono doniesienia o negatywnym wpływie maltodekstryny na mikroflorę jelita (Nickerson 2012, Nickerson 2014, Nickerson 2015) oraz dane kliniczne na temat objawów ze strony układu pokarmowego, po spożyciu

maltodekstryny (**Kishimoto 2013**). Przedstawiono także badanie **Kirrane 2009**, w którym to raportowano zgon pacjenta spowodowany hipoglikemią w związku z fałszywie podniesionym poziomem glukozy odczytanym z glukometru, prawdopodobnie po doustnym podaniu maltodekstryny. Najważniejsze informacje z powyższych opracowań znajdują się w Komentarzu Agencji (Rozdział 4.3.)

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

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa na stronach GIS, URPL, EMA, FDA, DrugLib i WHO. Jedynie w bazie danych FDA zidentyfikowano 1 ostrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu SimplyThick, który, podobnie jak oceniany produkt, służy do modyfikacji konsystencji pożywienia i w składzie zawiera m.in. gumę ksantanową. Ostrzeżenie zostało opublikowane po raz pierwszy w 2011 roku, a następnie było aktualizowane w 2012 roku (FDA 2012). Zgodnie z treścią tego dokumentu, Agencja ostrzega rodziców, opiekunów i personel medyczny przed możliwością wystąpienia stanu zagrażającego życiu wśród noworodków (w każdym wieku) karmionych produktem SimplyThick. FDA od maja 2011 roku zidentyfikowała 22. noworodków karmionych SimplyThick, u których wystąpiło martwicze zapalenie jelit (MZJ); 7. spośród tych noworodków zmarło. Na tej podstawie stwierdzono, iż niezbędne są dalsze badania w celu ustalenia związku między konsumpcją preparatu SimplyThick a możliwością wystąpienia MZJ. Wyniki raportu przeprowadzonego na zlecenie FDA wykazały, że prawie dwa tuziny noworodków, które zachorowały na MZJ po spożyciu preparatu SimplyThick, nie urodziło się przedwcześnie (pozostałe 21 noworodków ze zdiagnozowanym MZJ było wcześniakami).

4.3. **Komentarz Agencji**

Wnioskodawca nie zidentyfikował żadnego opracowania wtórnego dotyczącego skuteczności i/lub bezpieczeństwa produktów do modyfikacji konsystencji pokarmów zawierających w składzie gumę ksantanową, które spełniałyby predefiniowane kryteria selekcji do przeglądu systematycznego. W wyniku przeszukania stron internetowych agencji HTA wnioskodawca odnalazł dodatkowo jedną publikację spełniającą kryteria włączenia i wykluczenia - CADTH 2016, w której to porównano skuteczność preparatów służących do modyfikacji konsystencji pokarmu zawierających w składzie gumę ksantanową oraz modyfikowaną skrobię w terapii pacjentów z dysfagią.

CADTH 2016 to tzw. krótki raport (ang. Rapid Response Report) opracowany w celu dostarczenia informacji jednostkom odpowiedzialnym za planowanie i realizację opieki zdrowotnej w Kanadzie (brak systematycznego przeglądu literatury). Przegląd literatury obejmował przeprowadzenie strategii wyszukiwania w bazach PubMed, The Cochrane Library, bazy University of York Centre for Reviews and Dissemination (CRD) oraz baz kanadyjskiej agencji HTA oraz głównych międzynarodowych Agencji HTA, a także celowane przeszukiwanie stron internetowych. Nie stosowano filtrów i zawężeń wyszukiwania w zakresie typu badania. Jeśli było to możliwe, zawężano wyszukiwanie do badań prowadzonych na ludziach. Wyszukiwanie obejmowało publikacje w języku angielskim wydane pomiędzy 1 stycznia 2011 r. a 5 maja 2016 r. Podsumowania wyników dokonano wyłącznie na podstawie danych zawartych w abstraktach publikacji. Odnaleziony raport HTA nie dostarcza informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych interwencji w porównaniu do komparatora. Do raportu włączono jedno komparatywne badanie kliniczne bez randomizacji – Vilardell 2016 (uwzględnione w niniejszej AK). Wykazano, że zarówno preparat zawierający w składzie skrobię modyfikowaną, jak i preparat zawierający gumę ksantanową poprawiają skuteczność i bezpieczeństwo połykania u pacjentów z dysfagią po przebyłym udarze. W przypadku pacjentów stosujących preparat do modyfikacji konsystencji pożywienia zawierający skrobię, częściej obserwowano zaleganie pokarmu w jamie ustnej i/lub gardle zarówno w przypadku próbek zagęszczonych do konsystencji syropu jak i budyniu w porównaniu z próbką niezagęszczoną. Nie odnotowano takich zdarzeń u pacjentów otrzymujących próbki modyfikowane preparatem zawierającym gumę ksantanową.

Podsumowanie i wnioski z AK

Analiza kliniczna obejmuje 5 badań pierwotnych (9 publikacji): 1 badanie RCT (Leonard 2014), 2 prospektywne kontrolowane badania bez randomizacji (Rofes 2014, Rofes 2012, Rofes 2012b, Steele 2015) oraz 2 badania retrospektywne z grupą kontrolną (Vilardell 2016 i Vilardell 2014).

Przegląd systematyczny w ramach AK wnioskodawcy obejmuje populację szerszą (dysfagia na skutek m.in. choroby neurologicznej/starzenia się) niż wnioskowana (dorośli pacjenci z dysfagią po udarze mózgu oraz z aspiracją o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS). Celem powyższego podejścia było zwiększenie czułości wyszukiwania w związku ze spodziewaną niewielką liczbą badań klinicznych. Według wnioskodawcy, takie założenie jest konserwatywne, ponieważ populacja docelowa charakteryzuje się lepszą odpowiedzią na leczenie

niż populacja włączona do analizy. Zdaniem Agencji, nie ma wiarygodnych przesłanek potwierdzających powyższe założenie. Agencja ograniczyła przedstawienie wyników analizy klinicznej do jedynej odnalezionej próby RCT (Leonard 2014; m.in. pacjenci z nowotworami głowy lub szyi, chorobami neurologicznymi, chorobą refluksową przełyku), a w przypadku prób klinicznych niższej wiarygodności – do badań obejmujących wyłącznie chorych z dysfagią po udarze (Vilardell 2016 i Vilardell 2014; w pozostałych badaniach włączonych do przeglądu nie przeprowadzono analizy w podgrupach pacjentów z wnioskowanym wskazaniem). Należy jednak podkreślić, że jedyne odnalezione randomizowane badanie kliniczne obejmuje populację szerszą niż wnioskowana, co stanowi ograniczenie niniejszej analizy. Ze względu na brak innych badań spełniających kryteria selekcji do przeglądu w zakresie bezpieczeństwa, przedstawiono wyniki próby Rofes 2014 (chorzy z zaburzeniami połykania wywołanymi starzeniem się i/lub chorobami neurologicznymi). Wszystkie przedstawione w niniejszej AWA wyniki AK zostały zwalidowane w zakresie istotności klinicznej.

W randomizowanym badaniu klinicznym Leonard 2014 istotną statystycznie przewagę modyfikacji konsystencji pokarmu do postaci syropu z zastosowaniem gumy ksantanowej (XG) w porównaniu z brakiem modyfikacji konsystencji pokarmów u dorosłych pacjentów z dysfagią zaobserwowano w odniesieniu do ocenianych instrumentalnie (wideofluoroscopia VFS) **aspiracji i zmiany wyniku w skali PAS**.

W retrospektywnych badaniach z próbą kontrolną (Viradell) odnotowano istotną statystycznie przewagę modyfikacji konsystencji pokarmu w porównaniu z brakiem modyfikacji konsystencji pokarmów u dorosłych pacjentów z dysfagią w zakresie ocenianych instrumentalnie (wideofluoroscopia VFS) **penetracji, zmiany wyniku w skali PAS** oraz występowania **bezpiecznego połykania** (ogółem). W tym samym badaniu, w ramach klinicznej oceny wyników (test przesiewowy V-VST) istotność statystyczną na korzyść ocenianej technologii wykazano w odniesieniu do **bezpiecznego połykania** (ogółem). Z drugiej strony, znamienne statystycznie częściej raportowano zaleganie pokarmu w gardle w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, ale tylko dla konsystencji na poziomie budyniu. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic w przypadku ocenianych za pomocą wideofluoroskopii VFS aspiracji, zalegania pokarmu w gardle, zalegania pokarmu w jamie ustnej, zalegania pokarmu w gardle i/lub jamie ustnej, cząstkowym/wielokrotnym połykaniu i szczelności ust. Test przesiewowy V-VST nie wykazał różnic istotnych statystycznie w zakresie zalegania pokarmu w gardle (konsystencja syropu) oraz cząstkowym/wielokrotnym połykaniu.

Nie odnaleziono jakichkolwiek dowodów skuteczności praktycznej spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów do modyfikacji konsystencji zawierających w składzie gumę ksantanową raportowano jedynie w badaniu klinicznym Rofes 2014, w którym to odnotowano 37 łagodnych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u 34 (25,4%) pacjentów, w tym u 30 pacjentów z dysfagią i u 4 zdrowych ochotników (większość zdarzeń obejmowało reakcje nadwrażliwości ze strony układu pokarmowego).

Uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej badania wskazują na przewagę interwencji polegającej na zagęszczaniu pokarmu preparatem zawierającym w składzie gumę ksantanową w porównaniu z brakiem modyfikacji konsystencji pokarmu w odniesieniu do występowania aspiracji (także penetracji), u pacjentów z dysfagią. Aspiracja może być przyczyną zagrażającego życiu zachłystowego zapalenia płuc. Inne poważne powikłania nieleczzonej dysfagii to odwodnienie, niedożywienie, a w skrajnych przypadkach - zgon.

Wnioskowanie na podstawie przedstawionych badań jest ograniczone ze względu na krótki okres obserwacji włączonych badań, który uniemożliwia ocenę długofalowych efektów oraz bezpieczeństwa prowadzenia terapii opartej na modyfikacji konsystencji pokarmów z użyciem produktów zawierających gumę ksantanową. Ponadto, w odnalezionych badaniach oceniano jedynie krótkookresowe punkty końcowe, tym samym nie oceniano klinicznie istotnych punktów końcowych obejmujących m.in. występowanie zachłystowego zapalenia płuc, częstości i długości hospitalizacji lub np. śmiertelności wśród pacjentów. Należy również podkreślić, że między włączonymi badaniami zidentyfikowano różnice kliniczne, które mogą prowadzić do wystąpienia heterogeniczności klinicznej. W randomizowanym badaniu Leonard 2014 populacja pacjentów była bardziej zróżnicowana i obejmowała m.in. pacjentów z nowotworami głowy lub szyi, chorobami neurologicznymi czy chorobą refluksową przełyku.

Według wnioskodawcy włączenie do analizy wszystkich produktów do modyfikacji konsystencji pokarmów zawierających gumę ksantanową pozwala na szerszą analizę dostępnych danych klinicznych, a także odpowiada polskiej sytuacji prawnej w zakresie definicji odpowiedników środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego. Agencja zaznacza jednak, że preparat Nutilis Clear może różnić się składem od preparatów ocenianych w badaniach klinicznych (oceniana technologia oprócz XG zawiera w składzie również maltodekstrynę i gumę guar). Na przykład w badaniu Vilardell zastosowano preparat ThickenUp Clear, który nie zawiera gumy guar oraz może mieć nieco inne proporcje poszczególnych składników. Warto podkreślić, że włączone badania różniły się także lepkością ocenianych interwencji w danych kategoriach konsystencji.

Należy zwrócić uwagę, że tylko w badaniu niższej wiarygodności Vilardell zidentyfikowano różnice pomiędzy analizowanymi grupami w przypadku porównania skuteczności preparatu zawierającego w składzie gumę ksantanową oraz preparatu zawierającego w składzie skrobię. Główne różnice między badanymi grupami w charakterystyce pacjentów obejmowały: czas od udaru do wizyty ewaluacyjnej, stan odżywienia pacjentów mierzony skalą MNA-SF (przy czym nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w stanie odżywienia pacjentów mierzonego BMI) oraz nasilenie objawów dysfagii mierzonych skalą EAT-10. Co więcej, brak jest jakichkolwiek dowodów na przewagę XG nad preparatem zawierającym skrobię w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych, takich jak aspiracja i penetracja. Chociaż preparaty na bazie skrobi nie stanowią komparatora w niniejszej analizie, to należy mieć na uwadze, że takie środki są powszechnie stosowane do zagęszczania pokarmów przez pacjentów z dysfagią i z pewnością stanowią tańszą alternatywę. Preparaty XG uchodzą za środki „nowej generacji” w praktyce zagęszczania pokarmów spożywanych przez pacjentów z dysfagią, brakuje jednak wiarygodnych badań klinicznych dokumentujących ich przewagę nad preparatami zawierającymi skrobię. W pracy poglądowej Cichero 2017 opisano zalety i wady stosowanych preparatów do zmiany konsystencji pokarmów. Zagęszczacze pokarmu są powszechnie stosowane w terapii dysfagii już od ponad 20 lat. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że skrobia ma tendencję do „zbijania” pokarmu, co stanowi potencjalne ryzyko zakrztuszenia, jeśli nie jest odpowiednio wymieszana. Ponadto, lepkość pokarmu zagęszczonego skrobią różni się w zależności od temperatury oraz zwiększa się wraz z upływem czasu. Zagęszczacze na bazie skrobi reagują z amylazą ślinową, co przekłada się na częściową utratę lepkości w jamie ustnej. Zwraca się jednak uwagę, że nadmierna lepkość pokarmu nie jest korzystna u pacjentów z dysfagią, ponieważ zbyt gęste pokarmy mogą nie być prawidłowo przesuwane w trakcie połykania i pozostać w gardle, gdzie są wdychane po połknięciu. Z uwagi na powyższe, powstało zapotrzebowanie na opracowanie zagęszczaczy nowej generacji na bazie gum, takich jak guma ksantanowa, guma guar, guma arabska, karagen. Nowe preparaty szybko reagowały z pokarmem, a lepkość utrzymywała się niezależnie od temperatury. Co więcej, w przeciwieństwie do skrobi zagęszczacze na bazie gum nie są rozkładane w jamie ustnej, tylko na końcu procesu trawienia przez mikroflorę jelita grubego. Preparaty na bazie gum w mniejszym stopniu niż skrobia zmieniają smak zagęszczonego posiłku, co przekłada się na lepszy compliance. Pomimo wymienionych zalet preparatów zawierających w składzie gumy, zwrócono uwagę na możliwe wady tych produktów. Ze względu na miejsce rozkładu (jelito grube) zagęszczacze zawierające w składzie gumy nie są zalecane dla noworodków, u których raportowano przypadki MZJ, w tym zgonów (FDA 2012). Badania wskazują, że białka mogą reagować z gumą ksantanową powodując wzrost lepkości, a płyny bogate w jony wapnia mogą gęstnieć wolniej niż woda. Biorąc pod uwagę, że bardzo często zagęszczanym produktem jest na przykład mleko, istnieje ryzyko nieumyślnego nadmiernego zagęszczenia pokarmu przy dodaniu większej ilości zagęszczacza w celu przyspieszenia procesu.

Powszechnie wiadomo, że preparaty zagęszczające pokarm mają silne właściwości wiążące wodę. Z tego względu, zwrócono uwagę na ryzyko odwodnienia u podatnych pacjentów. Przeprowadzone badania na ludziach i zwierzętach wykazały jednak, że absorpcja wody z takich pokarmów przekracza 95%, ale jest wydłużona w czasie (Cichero 2017). Alternatywną hipotezą tłumaczącą potencjalne ryzyko odwodnienia jest doświadczanie uczucia pełności po konsumpcji bardzo gęstych pokarmów. Pacjentom z dysfagią często towarzyszy również niedożywienie, a guma ksantanowa może zmniejszać biodostępność składników pokarmowych absorbowanych z zagęszczonego pożywienia (DGEM 2013, NHS 2016, AHA/ASA 2018, DHA 2016). Należy jednak zaznaczyć, że niedożywienie i odwodnienie są głównie spowodowane trudnościami w połykaniu, a środki spożywcze zagęszczające pokarm mają na celu zwiększenie ogólnej konsumpcji w tej grupie chorych. Badania sugerują także, że bardzo lepkie pokarmy zmniejszają biodostępność rozkruszonych leków podawanych z posiłkiem. Mimo że rozkruszanie leków nie jest rekomendowane, to jednak taka praktyka jest często raportowana w literaturze.

W składzie preparatu Nutilis Clear znajduje się również maltodekstryna, która ma wysoki indeks glikemiczny (106-136), co może stanowić ograniczenie w przypadku pacjentów z objawami cukrzycy. Z drugiej strony, obecne w preparacie gumy zmniejszają absorpcję glukozy, trudno jest zatem wnioskować na temat sumarycznego efektu po konsumpcji Nutilis Clear w tej grupy pacjentów, w szczególności, że dane kliniczne i komunikaty bezpieczeństwa nie adresują tego problemu. W publikacji Kirrane 2009 raportowano zgon pacjenta spowodowany hipoglikemią w związku z fałszywie podniesionym poziomem glukozy odczytanym z glukometru, prawdopodobnie po doustnym podaniu maltodekstryny. W literaturze pojawiło się też kilka doniesień o negatywnym wpływie maltodekstryny na mikroflorę jelita w kontekście ryzyka chorób autoimmunologicznych i przewlekłych chorób zapalnych (Nickerson 2012, Nickerson 2014, Nickerson 2015). Inne doniesienia wskazują na możliwość wystąpienia objawów ze strony układu pokarmowego, takich jak bulgotanie, gazy czy biegunka po spożyciu maltodekstryny (Kishimoto 2013). Autorzy badania zwrócili jednak uwagę, że objawy były łagodne, przejściowe i ustępowały bez leczenia. Chociaż maltodekstryna jest popularnym środkiem dodawanym do wielu produktów spożywczych, to należy mieć na uwadze, że pacjent z dysfagią stosujący preparat Nutilis Clear będzie prawdopodobnie narażony na większe dawki maltodekstryny niż przeciętny konsument.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem produktu Nutilis Clear jako środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępnego w aptece na receptę u dorosłych pacjentów z dysfagią po udarze mózgu oraz z aspiracją o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS.

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z dysfagią po udarze mózgu, u których zidentyfikowano aspirację po podaniu płynu oraz brak aspiracji po podaniu płynu o zmienionej konsystencji (zwiększonej lepkości), tj. pacjenci z dysfagią po udarze mózgu oraz z aspiracją o nasileniu 10–14 pkt w skali GUSS.

Interwencja

Nutilis Clear – preparat zagęszczający w formie proszku, przeznaczony dla pacjentów z dysfagią, który ułatwia bezpieczne połykanie pokarmów i napojów poprzez modyfikację ich konsystencji. Produkt jest odporny na działanie amylazy zawartej w ślinie, dzięki czemu w trakcie jedzenia posiłek zachowuje swoją konsystencję (nie rozwarstwa się). Produkt dostępny jest w opakowaniu o masie 175 g.

Założono, że średnie dzienne zużycie Nutilis Clear wynosi 37,96 grama, zawartość opakowania produktu (175 g) pokrywa w przybliżeniu 4,6 dnia stosowania produktu. Odmienne zużycie wnioskowanego produktu testowano w ramach analizy wrażliwości.

Komparator

BSC – najlepsza terapia wspomagająca. W Polsce w rozważanej grupie pacjentów nie jest refundowana żadna alternatywna technologia medyczna.

Pacjenci z dysfagią, u których możliwe jest prowadzenie żywienia drogą doustną, objęci są wieloprofilową opieką medyczną opartą na rehabilitacji, ćwiczeniach, a także stosowaniu odpowiedniej pozycji oraz manewrów podczas połykania pokarmów. Elementem tej terapii może być również modyfikacja konsystencji pokarmów.

Komentarz Agencji:

Zdaniem Agencji zasadne byłoby przeprowadzenie porównania z preparatami zagęszczającymi pokarm opartymi na skrobi. Przedstawione w niniejszej analizie porównanie ocenia stosowanie wnioskowanego produktu w stosunku do braku stosowania jakichkolwiek technologii zagęszczania pokarmu.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dwóch wersjach: z użyciem modelu statycznego (8-tygodniowy horyzont czasowy) oraz modelu dynamicznego (roczny horyzont czasowy).

Dyskontowanie

Ze względu na horyzont czasowy wynoszący poniżej 1 roku nie uwzględniono dyskontowania.

Koszty

W analizie uwzględniono koszty zagęszczania pokarmów (koszty produktu Nutilis Clear) oraz koszty leczenia zapalenia płuc.

Koszty monitorowania leczenia uwzględniono jedynie w modelu dynamicznym.

Koszty kwalifikacji do leczenia uznano za koszty nieróżnicujące, zatem nie uwzględniono ich w niniejszej analizie.

Model

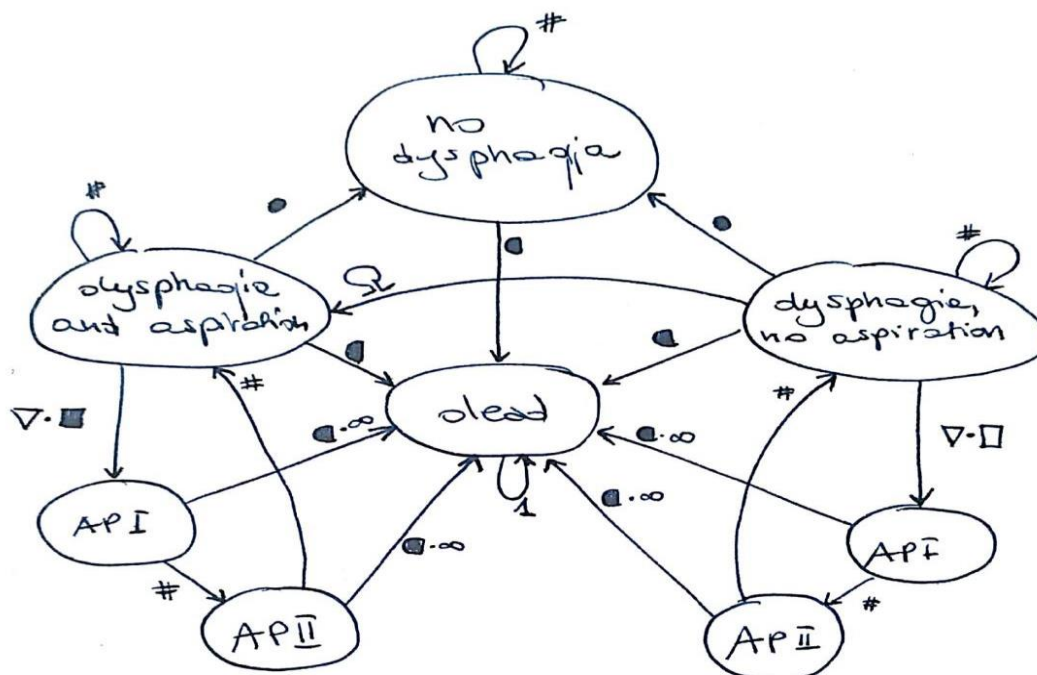
W ramach niniejszej analizy autorzy AE wnioskodawcy przedstawili wyniki z wykorzystaniem dwóch rodzajów modeli: modelu statycznego oraz dynamicznego.

Podstawą modelowania jest obserwacja, iż u pacjentów z aspiracją ryzyko wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc jest wyższe niż u pozostałych pacjentów. Przyjęto założenie, że oceniana interwencja poprzez modyfikację konsystencji pokarmów poprawia skuteczność i bezpieczeństwo połykania oraz redukuje występowanie aspiracji u pacjentów. Niezależnie od typu modelu uwzględniano założenie, że terapia zagęszczająca nie wpływa na długość trwania dysfagii, uwzględniono natomiast efekt polegający na zmniejszaniu prawdopodobieństwa zachłystowego zapalenia płuc.

Model statyczny: jako podstawę tego modelu przyjęto założenie, że dysfagia związana z udarem ma charakter przemijający i za publikacją Greenberg 2012 przyjęto, że trwa 8 tygodni (taki jest również horyzont czasowy w modelu statycznym). Oszacowania przygotowano w oparciu o średni okres trwania dysfagii u pacjentów po udarze. Celem modelu statycznego jest czytelna, uproszczona ocena kosztów i efektów przy możliwie niewielkiej liczbie założeń i przy pomocy prostych mechanizmów.

W modelu dynamicznym koszty i efekty zdrowotne modelowano na podstawie naturalnego przebiegu dysfagii u pacjentów po udarze mózgu z uwzględnieniem ryzyka rozwinięcia zachłystowego zapalenia płuc oraz zgonu. Analiza ta charakteryzuje się wyższą złożonością a tym samym lepszym odwzorowaniem rzeczywistego przebiegu dysfagii u pacjentów przy konieczności wykorzystania większej liczby parametrów, które wymagają oszacowania. Model dynamiczny wymagał dodatkowych założeń. Analiza wyników badań Smithard 1997 oraz Barer 1989 wykazała, iż po upływie jednego tygodnia od udaru liczba pacjentów z dysfagią zmniejszyła się do 43%. Po upływie 6 miesięcy zaburzenia połykania dotyczyły jedynie 5% pacjentów, u których pierwotnie diagnozowano dysfagię. W związku z tymi danymi założono, że niemal u wszystkich pacjentów po udarze mózgu objawy dysfagii ustępują w trakcie pierwszego roku od wystąpienia udaru (na podstawie tego założeniu uwzględniono roczny horyzont czasowy). Model dynamiczny odzwierciedla zatem dynamikę przemijania dysfagii u pacjentów po udarze mózgu, tym samym w sposób bardziej pełny odpowiada rzeczywistej strukturze użyteczności i kosztów w terapii dysfagii.

Na poniższym schemacie przedstawiono strukturę wykorzystanego modelu farmakoekonomicznego.



Długość cyklu w modelu wynosi jeden tydzień i pozwala na odzwierciedlenie zarówno dynamiki przemijania dysfagii, jak i czasu trwania terapii obejmującej leczenie zachłystowego zapalenia płuc (główne powikłanie występowania aspiracji). W modelu uwzględniono następujące stany zdrowotne:

- brak dysfagii (no dysphagia): obejmuje wszystkich pacjentów, u których ustąpiły objawy dysfagii;
- dysfagia z aspiracją (dysphagia and aspiration): obejmuje pacjentów z dysfagią, u których występuje aspiracja;
- dysfagia bez aspiracji (dysphagia, no aspiration): obejmuje pacjentów z dysfagią, u których nie występuje aspiracja;
- zachłystowe zapalenie płuc u pacjentów z aspiracją (AP I, AP II; lewa strona schematu): obejmuje pacjentów z aspiracją, u których wystąpiło zachłystowe zapalenie płuc;
- zachłystowe zapalenie płuc u pacjentów bez aspiracji (AP I, AP II; prawa strona schematu): obejmuje pacjentów bez aspiracji, u których wystąpiło zachłystowe zapalenie płuc;
- zgon (dead).

W modelu założono, iż u pacjenta z dysfagią i aspiracją może dojść do ustąpienia dysfagii (przejście do stanu brak dysfagii), może rozwinąć się zachłystowe zapalenie płuc (zwiększone ryzyko z uwagi na występowanie aspiracji) lub może nastąpić zgon pacjenta. W przypadku pacjenta, u którego nie występuje aspiracja (dzięki stosowaniu Nutilis Clear), może dojść do ustąpienia objawów dysfagii, wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc lub zgonu (struktura przejść jak u pacjenta z aspiracją).

W modelu dla uproszczenia wykluczono możliwość przejścia do stanu „brak dysfagii” ze stanów oznaczających zachłystowe zapalenie płuc. Tym samym zachłystowe zapalenie płuc nie występuje u pacjentów w ostatnim tygodniu występowania u nich dysfagii.

Dodatkowo w modelu uwzględniono możliwość nasilenia objawów dysfagii u pacjenta, tj. wystąpienia sytuacji, w której Nutilis Clear początkowo wykazywał skuteczność w eliminowaniu aspiracji, jednakże na skutek pogłębienia zaburzeń połykania u pacjenta może wystąpić aspiracja pomimo stosowania Nutilis Clear, tj. zmiana diagnozy w skali GUSS z zakresu do 10 pkt.

W modelu założono, iż pacjenci, u których ustąpiła dysfagia, pozostają w stanie brak dysfagii lub przechodzą do stanu zgon, zgodnie z przyjętymi wartościami ryzyka. Innymi słowy — w modelu wykluczono możliwość nawrotu dysfagii.

Ponadto, zgodnie z zaleceniami wytycznych klinicznych, w modelu uwzględniono cykliczne monitorowanie natężenia dysfagii i aspiracji u pacjentów. Tak więc model obejmuje także sytuację, w której u części pacjentów nadal stosowana będzie terapia (i ponoszone będą jej koszty) aż do kolejnej wizyty kontrolnej, mimo iż objawy dysfagii ustąpiły w okresie między wizytami. Kolejne wizyty kontrolne zaplanowano zgodnie z zaleceniami klinicznymi, przy czym maksymalna długość okresu między wizytami kontrolnymi nie może przekraczać 120 dni, tj. 4 miesiące, co odpowiada maksymalnemu okresowi, na jaki lekarz jest uprawniony wystawić pacjentowi receptę na stosowanie ŚSSPŻ.

Analiza wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkową deterministyczną (wartości skrajnych) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości testowano wpływ założeń związanych z prawdopodobieństwem wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc oraz użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia.

Dodatkowo w ramach modelu statycznego przetestowano wpływ założeń związanych ze zużyciem preparatu Nutilis Clear, długością stosowania ocenianej technologii oraz kosztami leczenia zachłystowego zapalenia płuc.

W ramach modelu dynamicznego przetestowano założenie związane z możliwością postawienia fałszywie dodatniej diagnozy dysfagii na podstawie badania przesiewowego GUSS. Dodatkowo zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących techniki analitycznej (wykonano analizę kosztów efektywności – każdemu stanowi zdrowia poza stanem zgon przypisano wartość użyteczności równą 1, stan zgon wartość równą 0), dożywnotnego horyzontu czasowego, ryzyka zgonu pacjentów po udarze, braku monitorowania, odmiennych kosztów leczenia zachłystowego zapalenia płuc oraz odmiennego zużycia ocenianej technologii.

Wartości parametrów uwzględnione w analizie podstawowej oraz w ramach analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 5.1.2 Dane wejściowe do modelu.

Ograniczenia analizy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

„Jednym z ograniczeń analizy użyteczności kosztów jest konieczność przyjęcia wielu wartości użyteczności, często z osobnych badań lub z badań, które zostały przeprowadzone stosunkowo dawno. Należy jednak zaznaczyć, że wiele spośród przyjętych użyteczności nie różnicuje wyników dla obu ramion analizy. Dodatkowo, aby zminimalizować możliwość przyjęcia błędnych założeń dot. wartości użyteczności, przeprowadzono przegląd systematyczny oraz analizę wrażliwości, w której testowano przyjęcie innych wartości.

Modelowanie prowadzono w oparciu o naturalny przebieg dysfagii z uwagi na fakt, iż stosowanie Nutilis Clear nie wpływa na czas trwania objawów, lecz minimalizuje ryzyko wystąpienia aspiracji dzięki modyfikacji konsystencji pokarmów. Modyfikacja konsystencji pokarmów korzystnie wpływa na poprawę skuteczności oraz bezpieczeństwa połykania u pacjentów po udarze mózgu. Występowanie aspiracji związane jest ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia u pacjenta zachłystowego zapalenia płuc, które z kolei wpływa na zwiększenie ryzyka zgonu. Zatem w modelowaniu skupiono się na uwzględnieniu wpływu stosowania Nutilis Clear na ograniczenie częstości występowania zachłystowego zapalenia płuc u pacjentów po udarze mózgu. Ograniczenie analizy stanowi nieuwzględnienie innych możliwych powikłań, takich jak np. problem niedożywienia wśród pacjentów po udarze, które może być dodatkowo pogłębione wystąpieniem dysfagii. Na drodze przeglądu literatury nie odnaleziono jednak dowodów istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania niedożywienia lub innych powikłań udaru mózgu u pacjentów z aspiracją oraz bez aspiracji.

Średnie zużycie Nutilis Clear szacowano w oparciu o dane badania Garcia 2005, w którym przedstawiono udział poszczególnych konsystencji w terapii pacjentów z dysfagią ogółem. Zatem dane te odnoszą się do populacji zdefiniowanej szerzej. Pacjenci z dysfagią oraz z aspiracją o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS zgodnie z wynikami badania przesiewowego stanowią grupę o średnim nasileniu dysfagii oraz z umiarkowanym ryzykiem aspiracji – zatem założono, że średnie zużycie w tej grupie może być zbliżone do średniego zużycia produktu w populacji pacjentów z dysfagią ogółem. W celu zminimalizowania wpływu tego ograniczenia zużycie Nutilis Clear testowano w ramach analizy wrażliwości.

W modelu uwzględniono cykliczne monitorowanie natężenia dysfagii i aspiracji u pacjentów. W sytuacji rzeczywistej oczekuje się, że odstępy pomiędzy kolejnymi wizytami kontrolnymi będą ustalane indywidualnie w zależności od stanu pacjenta oraz dynamiki ustępowania u niego objawów dysfagii. Częstotliwość oceny stanu zdrowia pacjenta, w tym natężenia dysfagii i poziomu aspiracji w ramach wizyt monitorujących, ustalono zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej w celu zminimalizowania ograniczeń analizy ekonomicznej.

Parametry kliniczne modelu szacowano na podstawie badań klinicznych o możliwie najwyższej jakości dowodów. Korzystano z wyników badań prospektywnych oraz analiz retrospektywnych danych rejestrów klinicznych. Do wszystkich badań klinicznych pacjenci włączani byli konsekwentnie. Specyfika przedstawionego modelu ekonomicznego, tj. fakt, iż mechanizmami kieruje naturalny przebieg choroby, sprawia, iż jakość włączonych badań stanowi znikome ograniczenie analizy – większość badań prowadzona była na licznych grupach pacjentów. Parametry różnicujące w modelu przyjęto jako wartości ryzyka względnego wystąpienia danego zdarzenia, wszystkie wartości były istotne statystycznie, co również korzystnie wpływa na minimalizację ograniczeń analizy.

Dawkowanie Nutilis Clear oparto na średnim udziale danego poziomu zagęszczenia pokarmów w preskrypcjach lekarskich. Ograniczenie analizy stanowi fakt, iż w rzeczywistości możliwa jest sytuacja, w której pacjent, w miarę poprawy jego stanu w czasie będzie mógł przyjmować pokarmy o niższej lepkości (tj. np. jeśli początkowo zalecane było spożywanie pokarmów zagęszczonych do poziomu kremu, wraz z upływem czasu i poprawą stanu pacjenta wykazaną w trakcie wizyty monitorującej może zostać podjęta decyzja o zredukowaniu stopnia zagęszczenia spożywanych pokarmów do poziomu syropu), co będzie wpływać na obniżenie kosztów stosowania Nutilis Clear”.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie danych wykorzystanych do modelowania w niniejszej analizie ekonomicznej.

Tabela 17. Dane wejściowe i przyjęte założenia do modelu statycznego.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Analiza wrażliwości	Źródło
Dotyczące skuteczności/bezpieczeństwa			
Ryzyko wystąpienia zachyłstowego zapalenia płuc u pacjentów bez aspiracji	1,75%	Tak (min: 0,05%; max: 6,37%)	DePippo 1994
Ryzyko wystąpienia zachyłstowego zapalenia płuc u pacjentów z aspiracją	12,20%	Tak (min: 6,08%; max: 20,05%)	DePippo 1994
Dotyczące użyteczności			
Użyteczność stanu zdrowia, w którym u pacjenta obserwuje się aspirację	0,15	Nie	Dennis 2005
Użyteczność stanu zdrowia, w którym u pacjenta nie obserwuje się aspiracji	0,337	Tak (min: 0,288; max: 0,388)	Ramaekers 2011, Wildi 2004
Spadek użyteczności wywołany wystąpieniem zachyłstowego zapalenia płuc	0,13	Tak (min: 0,11; max: 0,16)	Mangen 2017
Dotyczące kosztów			
Tygodniowy koszt Nutilis Clear - perspektywa NFZ [PLN]		Tak ()	dane wnioskodawcy, ustawa
Tygodniowy koszt Nutilis Clear - perspektywa wspólna płatników (NFZ+ pacjent) [PLN]		Tak ()	dane wnioskodawcy, ustawa
Tygodniowe koszty komparatora (z każdej perspektywy) [PLN]	0	Nie	Nie dotyczy
Koszty leczenia zachyłstowego zapalenia płuc [PLN]	1924	Tak (1300)	Obwieszczenie prezesa NFZ

Tabela 18. Dane wejściowe i przyjęte założenia do modelu dynamicznego (podano wartości z modelu farmakoekonomicznego ze względu na niezgodność danych z modelu z danymi w tabelach 18, 19, 20, 25, 27, 28 odnośnie wartości użytych w ramach analizy wrażliwości)

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Analiza wrażliwości	Źródło
Ryzyko wystąpienia zachyłstowego zapalenia płuc u pacjentów bez dysfagii (na tydzień)	0,404%	Tak (min: 0%; max: 2,29%)	Sala 1998, Mann 1999, DePippo 1994, Reynolds 1998, Teasell 2002
Ryzyko względne wystąpienia zachyłstowego zapalenia płuc u pacjentów z	2,77	Tak (min: -0,43; max: 5,97)	Pikus 2003

dysfagią, lecz bez aspiracji			
Ryzyko względne wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc u pacjentów z dysfagią i z aspiracją	8,27	Tak (-0,52; max: 17,06)	Pikus 2003
Ryzyko zgonu wśród pacjentów po udarze (na tydzień)	1. miesiąc od udaru	8,21%	Ryglewicz 1997
	2.-12. miesiąc od udaru	0,46%	POL-MONICA 2002
	analiza wrażliwości	Tak (zmiennie w czasie; patrz tab. 22 AE wnioskodawcy)	Jucha 2013
Ryzyko względne zgonu u pacjentów, u których wystąpiło zachłystowe zapalenie płuc	2,99	Tak (min: 2,38; max: 3,60)	Katzen 2003
ryzyko nasilenia dysfagii (na tydzień)	0,11%	Tak (min: 0,10%;max: 0,12%)	Sala 1998
Użyteczności			
brak dysfagii	0,47	Tak (min: 0,42; max: 0,52)	Sturm 2004
dysfagia z aspiracją	0,15	Nie	Dennis 2005
dysfagia bez aspiracji	0,337	Tak (min: 0,288; max: 0,388)	Ramaekers 2011, Wildi 2004,
zachłystowe zapalenie płuc (dekrement)	0,13	Tak (min: 0,10; max: 0,15)	Mangen 2017

Tabela 19. Dane wejściowe i przyjęte założenia do modelu dynamicznego – prawdopodobieństwo ustąpienia objawów dysfagii u pacjentów po udarze; na podstawie Barer 1989, Smithard 1997.

Czas (tyg.)	Dysfagia ->brak dysfagii	Czas (tyg.)	Dysfagia ->brak dysfagii	Czas (tyg.)	Dysfagia ->brak dysfagii	Czas (tyg.)	Dysfagia ->brak dysfagii
0.	52,3%	13.	6,2%	26.	3,9%	39.	8,0%
1.	24,1%	14.	5,8%	27.	4,1%	40.	8,7%
2.	19,4%	15.	5,5%	28.	4,3%	41.	9,6%
3.	16,3%	16.	5,2%	29.	4,5%	42.	10,6%
4.	14,0%	17.	5,0%	30.	4,7%	43.	11,9%
5.	12,3%	18.	4,7%	31.	4,9%	44.	13,5%
6.	10,9%	19.	4,5%	32.	5,1%	45.	15,6%
7.	9,9%	20.	4,3%	33.	5,4%	46.	18,4%
8.	9,0%	21.	4,1%	34.	5,7%	47.	22,6%
9.	8,2%	22.	4,0%	35.	6,1%	48.	29,2%
10.	7,6%	23.	3,8%	36.	6,5%	49.	41,2%
11.	7,1%	24.	3,7%	37.	6,9%	50.	70%
12.	6,6%	25.	3,6%	38.	7,4%	51.	100%

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej na podstawie modelu statycznego

Kategoria	Nutilus Clear	BSC	Wartości inkrementalne
QALY	0,052	0,022	0,029
Perspektywa NFZ			
Koszty Nutilus Clear			
Koszty terapii zachłystowego zapalenia płuc	33,75 PLN	234,63 PLN	-200,88 PLN
Koszty całkowite			
ICUR			
Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent)			
Koszty Nutilus Clear			
Koszty terapii zachłystowego zapalenia płuc	33,75 PLN	234,63 PLN	-200,88 PLN
Koszty całkowite			
ICUR			

Na podstawie analizy podstawowej przy wykorzystaniu modelu statycznego oszacowano, że stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z uzyskaniem dodatkowych efektów zdrowotnych oraz z wyższym kosztem. Współczynnik ICUR oszacowano na [redacted] PLN/QALY z perspektywy NFZ oraz [redacted] PLN/QALY z perspektywy poszerzonej (NFZ+pacjent). Wnioskowana interwencja jest użyteczna kosztowo w odniesieniu do aktualnie obowiązującego prognozy, który wynosi 134 514 PLN/QALY.

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej na podstawie modelu dynamicznego

Kategoria	Nutilus Clear	BSC	Wartości inkrementalne
QALY	0,303	0,286	0,017
Perspektywa NFZ			
Koszty Nutilus Clear			
Koszty terapii zachłystowego zapalenia płuc	72,08 PLN	210,49 PLN	-138,41 PLN
Koszty monitorowania	310,25 PLN	307,41	2,84 PLN
Koszty całkowite			
ICUR			
Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent)			
Koszty Nutilus Clear			
Koszty terapii zachłystowego zapalenia płuc	72,08 PLN	210,49 PLN	-138,41 PLN
Koszty monitorowania	310,25 PLN	307,41	2,84 PLN
Koszty całkowite			
ICUR			

Na podstawie analizy podstawowej przy wykorzystaniu modelu dynamicznego oszacowano, że stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z uzyskaniem dodatkowych efektów zdrowotnych oraz z wyższym kosztem. Współczynnik ICUR oszacowano na [redacted] PLN/QALY z perspektywy NFZ oraz [redacted] PLN/QALY z perspektywy poszerzonej (NFZ+pacjent). Wnioskowana interwencja jest użyteczna kosztowo w odniesieniu do aktualnie obowiązującego prognozy, który wynosi 134 514 PLN/QALY.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W rozpatrywanym przypadku art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie ma zastosowania, ponieważ zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej przepis ten się do leków, nie natomiast do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego).

Progowa cena zbytu netto za 1 opakowanie wnioskowanego produktu oszacowana na podstawie analizy podstawowej, przy wykorzystaniu modelu statycznego wynosi 282,53 PLN (bez względu na perspektywę).

Progowa cena zbytu netto za 1 opakowanie wnioskowanego produktu oszacowana na podstawie analizy podstawowej, przy wykorzystaniu modelu dynamicznego wynosi 299,65 PLN (bez względu na perspektywę).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Model statyczny:

Na podstawie analizy probabilistycznej można stwierdzić, że stosowanie preparatu Nutilis Clear w miejsce braku zagęszczania pokarmów wiąże się z niemal 100% prawdopodobieństwem efektywności kosztowej.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała stabilność uzyskanych wyników, wartości współczynnika zawierają się w przedziale od ok. [redacted] PLN/QALY do ok. [redacted] PLN/QALY. W żadnym z analizowanych scenariuszy nie dochodzi do zmiany wnioskowania z analizy podstawowej. Największy wpływ na wyniki mają założenia związane ze zużyciem wnioskowanego produktu.

Model dynamiczny:

Na podstawie analizy probabilistycznej można stwierdzić, że stosowanie preparatu Nutilis Clear w miejsce braku zagęszczania pokarmów wiąże się z niemal 100% prawdopodobieństwem efektywności kosztowej.

W żadnym z analizowanych scenariuszy nie dochodzi do zmiany wnioskowania względem analizy podstawowej (poza przyjęciem wartości maksymalnej prawdopodobieństwa rozwinięcia zachłystowego zapalenia płuc u pacjentów bez dysfagii, co skutkuje dominacją Nutilis Clear nad komparatorem).

Uwzględnienie wartości predykcyjnej dodatniej testu przesiewowego GUSS na rozpoznawanie dysfagii i aspiracji u pacjentów po udarze mózgu (leczenie pacjentów z fałszywie dodatnim wynikiem badania przesiewowego GUSS) skutkuje wzrostem wartości ICUR o ponad 70%.

Przeprowadzenie analizy kosztów efektywności w miejsce analizy kosztów użyteczności (pominięcie wpływu użyteczności stanów zdrowia) skutkuje ponad 2-krotnym zmniejszeniem inkrementalnego efektu terapii (spadek zyskanego efektu z 0,017 do 0,008 QALY), współczynnik ICER oszacowano na ok. [redacted] PLN/LYG.

Uwzględnienie wyższego zużycia wnioskowanego produktu skutkuje wzrostem ICUR o ponad 55%, natomiast brak uwzględnienie monitorowania terapii skutkuje obniżeniem wartości ICUR ponad 30%.

Z pozostałych testowanych parametrów warto zwrócić uwagę na ryzyko względne rozwinięcia zachłystowego zapalenia płuc u pacjentów z aspiracją (przyjęcie minimalnej wartości skutkuje wzrostem ICUR do poziomu ponad [redacted] PLN/QALY, natomiast przyjmując maksymalną wartość ICUR osiąga wartość poniżej [redacted] PLN/QALY). Znaczący wpływ na również prawdopodobieństwo rozwinięcia zachłystowego zapalenia płuc u pacjentów bez dysfagii (przyjęcie minimalnej wartości skutkuje wzrostem ICUR do ok. [redacted] PLN/QALY, natomiast przyjęcie wartości maksymalnej skutkuje dominacją Nutilis Clear nad komparatorem).

Uwzględnienie dożywotniego horyzontu czasowego, zmiennego w czasie ryzyka zgonu pacjentów z udarem (na podstawie publikacji Jucha 2013), odmiennych kosztów leczenia zachłystowego zapalenia płuc oraz pozostałych testowanych parametrów ma pomijalny wpływ na wyniki analizy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Aktualnie brak jest w Polsce refundowanej technologii alternatywnej. Zdaniem Agencji zasadne byłoby przeprowadzenie dodatkowego porównania z preparatami zagęszczającymi pokarm opartymi na skrobi.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, NFZ i pacjenta oraz z perspektywy społecznej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Należy zwrócić uwagę, że dane uwzględnione w modelowaniu nie pochodzą bezpośrednio z analizy klinicznej i nie zostały w niej uwzględnione (jedynie badanie DePippo 1994 zostało uwzględnione w 2 odnalezionych opracowaniach wtórnych).
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Model statyczny wykonano w 8-tygodniowym horyzoncie czasowym. W ramach modelu dynamicznego uwzględniono roczny horyzont czasowy, jednak w ramach jednego ze scenariuszy analizy wrażliwości testowano wyniki przy dożywnym horyzoncie czasowym.
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?	NIE	Ze względu na horyzont czasowy nie przekraczający 1 roku nie uwzględniono dyskontowania.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Należy zaznaczyć, że w przypadku użyteczności stanu zdrowia pacjentów z dysfagią bez aspiracji dane pochodzą z publikacji dotyczących pacjentów z nowotworami (Wildi 2004, Ramaekers 2011), nie natomiast od pacjentów po przebyłym udarze.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wartości użyteczności testowano również w ramach analizy wrażliwości.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili szeroką analizę wrażliwości, zarówno deterministyczną jak i probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów z strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

Zdaniem Agencji zasadne byłoby przeprowadzenie dodatkowego porównania z preparatami zagęszczającymi pokarm opartymi na skrobi.

Parametrem mającym kluczowe znaczenie w oszacowaniu kosztów terapii jest zużycie wnioskowanego produktu. Zgodnie z opisem wyniku na skali GUSS, wynik z zakresu 10-14 pkt odpowiada dysfagii o średnim nasileniu z umiarkowanym ryzykiem dysfagii, jednocześnie zgodnie z ulotką Nutilis Clear w dysfagii o średnim nasileniu zaleca się podawanie pokarmów zagęszczonych do konsystencji kremu, co odpowiada zużyciu na poziomie 54 g produktu dziennie. W ramach analizy podstawowej wnioskodawcy uwzględniono zużycie ocenianej technologii na poziomie 37,96 g dziennie. Oceniany produkt nie posiada ustalonej wartości DDD, zatem

wnioskodawca określił zużycie posiłkując się zaleceniami producenta (przy zagęszczeniu do konsystencji syropu, kremu i budyniu wynosi odpowiednio 3, 6 i 9 gramów produktu na kubek płynu), zaleceniami dietetycznymi National Stroke Foundation (NSF 2013; pacjent średnio spożywa 9 kubków płynu dziennie) oraz danymi z publikacji Garcia 2005 (udział poszczególnych konsystencji w terapii pacjentów z dysfagią). Na ograniczenia zastosowanego podejścia w estymacji średniego zużycia preparatu Nutilis Clear zwrócił uwagę wnioskodawca: „Średnie zużycie Nutilis Clear szacowano w oparciu o dane badania Garcia 2005, w którym przedstawiono udział poszczególnych konsystencji w terapii pacjentów z dysfagią ogółem. Zatem dane te odnoszą się do populacji zdefiniowanej szerzej. Pacjenci z dysfagią oraz z aspiracją o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS zgodnie z wynikami badania przesiewowego stanowią grupę o średnim nasileniu dysfagii oraz z umiarkowanym ryzykiem aspiracji – zatem założono, że średnie zużycie w tej grupie może być zbliżone do średniego zużycia produktu w populacji pacjentów z dysfagią ogółem”. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ przyjęcia założenia o dawkowaniu na poziomie 54 g na dobę, uzyskane wyniki sugerują znaczną czułość wyników na ten parametr, jednak pomimo znacznego wzrostu współczynnika ICUR nie dochodzi do zmiany wnioskowania z analizy podstawowej.

Brak jest również jednoznacznych i precyzyjnych danych dotyczących użyteczności poszczególnych stanów zdrowia u pacjentów z populacji docelowej, brak jest również danych klinicznych najwyższej wiarygodności – badań RCT – na podstawie których można byłoby oszacować wykorzystane do modelowania parametry kliniczne, co ma wpływ na obniżenie wiarygodności wyników niniejszej analizy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych, jedynie wartości parametrów testowanych w ramach analizy wrażliwości były rozbieżne pomiędzy modelem farmakoekonomicznym a treścią analizy ekonomicznej (patrz Tabela 18. Dane wejściowe i przyjęte założenia do modelu dynamicznego)

Należy zwrócić uwagę, że dane uwzględnione w modelowaniu nie pochodzą bezpośrednio z analizy klinicznej i nie zostały w niej uwzględnione (jedynie badanie DePippo 1994 zostało uwzględnione w 2 odnalezionych opracowaniach wtórnych). Badania dotyczące efektywności klinicznej uwzględnione w modelu farmakoekonomicznym są badaniami niższej wiarygodności (w większości badania retrospektywne lub obserwacyjne) co ma wpływ na ograniczenie wiarygodności niniejszej analizy.

Dane odnośnie użyteczności stanu zdrowia u pacjentów z dysfagią bez aspiracji nie odnoszą się do pacjentów z dysfagią po udarze, lecz do pacjentów z dysfagią z chorobami nowotworowymi (Wildi 2004, Ramaekers 2011), co może mieć wpływ na wiarygodność uzyskanych wyników, parametry te testowane były jednak w ramach analizy wrażliwości i nie miały znacznego wpływu na wyniki analizy.

W przypadku użyteczności dla pacjentów z dysfagią i aspiracją przyjęto użyteczności pacjentów po udarze, którzy nie byli karmieni przez zgłębnik (Dennis 2005), w publikacji brak jest danych odnośnie odsetka pacjentów z aspiracją w tej grupie. Dodatkowo uwzględniono medianę wartości użyteczności, jednak w publikacji nie było danych odnośnie średniej wartości użyteczności rozważanego stanu zdrowia. Parametr ten nie był testowany w ramach analizy wrażliwości.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analicy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analicy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach ani strukturze modelu, zatem w tej materii generowane przy jego zastosowaniu wyniki można uznać za wiarygodne.

Analicy natrafili na niezgodność opisu wartości parametrów analizy wrażliwości pomiędzy treścią AE wnioskodawcy a przedstawionym modelem farmakoekonomicznym, ograniczenie to nie ma jednak wpływu na wyniki (w treści AWA przedstawiono wartości parametrów, które zostały wykorzystane podczas analizy wrażliwości).

Wnioskodawca przeprowadził walidację modelu, zakres przeprowadzonej walidacji wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

Ze względu na brak odnalezionych analiz ekonomicznych dotyczących analogicznego problemu decyzyjnego nie było możliwe przeprowadzenie walidacji konwergencji.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przedstawiona analiza ekonomiczna nie wymagała dodatkowych obliczeń własnych Agencji.

5.4. Komentarz Agencji

Celem niniejszej analizy ekonomicznej było określenie zasadności objęcia finansowaniem produktu Nutilus Clear jako środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępnego w aptece na receptę. Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z dysfagią po udarze mózgu, u których zidentyfikowano aspirację po podaniu płynu oraz brak aspiracji po podaniu płynu o zmienionej konsystencji (zwiększonej lepkości), tj. pacjenci z dysfagią po udarze mózgu oraz z aspiracją o nasileniu 10–14 pkt w skali GUSS.

Oceniany produkt (Nutilus Clear) porównano z podejściem nieuwzględniającym żadnego sposobu zagęszczania pokarmu. Zdaniem Agencji zasadne byłoby przeprowadzenie dodatkowego porównania z technologią zagęszczania pokarmów opartą na skrobi, co prawda obecnie żadne takie preparaty nie są objęte refundacją w ocenianym wskazaniu, jednak przedstawienie takich wyników dałoby pełniejszy obraz dotyczący rozważanego problemu decyzyjnego.

W celu określenia zasadności refundacji wnioskowanego produktu zastosowano analizę kosztów użyteczności (CUA), w ramach jednego ze scenariuszy analizy wrażliwości zastosowano analizę kosztów efektywności (CEA). W ramach analizy przedstawiono wyniki uzyskane z zastosowaniem dwóch rodzajów modeli farmakoekonomicznych: modelu statycznego oraz modelu dynamicznego. Horyzont czasowy w ramach modelu statycznego wyniósł 8 tygodni, natomiast w ramach modelu dynamicznego 1 rok, z tego powodu nie uwzględniono dyskontowania kosztów ani efektów zdrowotnych. Wyniki analizy przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent).

W analizie uwzględniono koszty zagęszczania pokarmów (koszty produktu Nutilus Clear) oraz koszty leczenia zapalenia płuc. Koszty monitorowania leczenia uwzględniono jedynie w modelu dynamicznym. Koszty kwalifikacji do leczenia uznano za koszty nieróżnicujące, zatem nie uwzględniono ich w niniejszej analizie.

Autorzy analizy przeprowadzili szeroką analizę wrażliwości, zarówno jednokierunkową deterministyczną jak i probabilistyczną. Wyniki analizy wrażliwości sugerują stabilność wnioskowania z niniejszej analizy. Parametrem mającym znaczny wpływ na wyniki jest codzienne zużycie wnioskowanego produktu, przyjmując jednak maksymalną testowaną wartość tego parametru nie dochodzi do zmiany wnioskowania.

Warto zwrócić uwagę, że parametry kliniczne szacowane były głównie na podstawie badań niższej niż RCT wiarygodności (badania retrospektywne i obserwacyjne), brak jest również jednoznacznych i precyzyjnych danych dotyczących użyteczności poszczególnych stanów zdrowia u pacjentów z populacji docelowej, co ma wpływ na obniżenie wiarygodności wyników niniejszej analizy.

Wyniki:

Na podstawie analizy podstawowej przy wykorzystaniu modelu statycznego oszacowano, że stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z uzyskaniem dodatkowych efektów zdrowotnych oraz z wyższym kosztem. Współczynnik ICUR oszacowano na [] PLN/QALY z perspektywy NFZ oraz [] PLN/QALY z perspektywy poszerzonej (NFZ+pacjent). Natomiast przy wykorzystaniu modelu dynamicznego współczynnik ICUR oszacowano na [] PLN/QALY z perspektywy NFZ oraz [] PLN/QALY z perspektywy poszerzonej (NFZ+pacjent). Wnioskowana interwencja jest użyteczna kosztowo w odniesieniu do aktualnie obowiązującego prognozy, który wynosi 134 514 PLN/QALY.

W rozpatrywanym przypadku art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie ma zastosowania, ponieważ zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej przepis ten się do leków, nie natomiast do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego).

Progowa cena zbytu netto za 1 opakowanie wnioskowanego produktu oszacowana na podstawie analizy podstawowej, przy wykorzystaniu modelu statycznego wynosi 282,53 PLN (bez względu na perspektywę).

Progowa cena zbytu netto za 1 opakowanie wnioskowanego produktu oszacowana na podstawie analizy podstawowej, przy wykorzystaniu modelu dynamicznego wynosi 299,65 PLN (bez względu na perspektywę).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Nutilis Clear (opakowanie zawierające 175 g) u pacjentów z dysfagią po udarze mózgu oraz z aspiracją o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS, tj. u pacjentów, u których zidentyfikowano aspirację po podaniu wody (płynu) oraz brak aspiracji po podaniu płynu o modyfikowanej konsystencji (zwiększonej lepkości).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Wnioskodawca przyjął 2-letni horyzont czasowy (2018-2019 r.).

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

scenariusz istniejący – zakłada, że Nutilis Clear nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu,

scenariusz nowy – zakłada, że Nutilis Clear jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

Szczegóły związane z szacowaniem wielkości populacji docelowej opisano w rozdziale 2.1. BIA wnioskodawcy.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach refundacji aptecznej, w nowej grupie limitowej.

Produkt będzie zakwalifikowany do odpłatności ryczałtowej, ponieważ miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę.

Wnioskodawca nie zaproponował RSS.

Wnioskodawca, oprócz wariantu podstawowego BIA, przedstawił warianty skrajne analizy.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W celu oszacowania populacji docelowej wykorzystano następujące źródła:

- Publikacja Kwolek 2009 - zapadalność na udar mózgu w Polsce;
- Rocznik Demograficzny 2016 - ludność Polski w 2015 r.;
- Dane NFZ – liczba pacjentów po udarze mózgu, liczba zgonów w trakcie hospitalizacji po udarze;
- Publikacje Warnecke 2017 i Leonard 2014 - Odsetek pacjentów, u których zidentyfikowano aspirację po podaniu płynów oraz brak aspiracji po podaniu pokarmu o zwiększonej lepkości;

Koszty

Genę produktu Nutilis Clear przyjęto na poziomie deklarowanym przez wnioskodawcę. Proponowana cena zbytu netto wynosi [] PLN (cena detaliczna: [] PLN). Wnioskodawca nie zaproponował mechanizmu podziału ryzyka.

Wnioskodawca założył, że w warunkach Polskich koszt technologii opcjonalnych z perspektywy płatnika publicznego jest pomijalny i wynosi 0 PLN. Nie uwzględniono również kosztów podania, kosztów kwalifikacji i monitorowania leczenia oraz kosztów leczenia działań niepożądanych, tj. zachłystowego zapalenia płuc (założenie konserwatywne).

Tabela 23. Koszt wnioskowanej technologii (na podstawie Tabeli 4 analizy BIA wnioskodawcy)

Lp	Kategoria	Nutilis Clear
1	Cena zbytu netto (PLN)	[]
2	Urzędowa cena zbytu (PLN)	[]
3	Cena hurtowa brutto (PLN)	[]
4	Cena detaliczna (PLN)	[]
5	Wysokość limitu finansowania (PLN)	[]
6	Odpłatność (%)	ryczałt
7	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	3,20
8	Koszt NFZ za opakowanie (PLN)	[]
9	Liczba DDD w opakowaniu	4,6101
10	Koszt DDD z perspektywy NFZ (PLN)	[]
11	Koszt DDD z perspektywy wspólnej (PLN)	[]

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	7 545	7 545
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	0*	0*
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	7 545	7 545

*W analizie BIA wnioskodawcy zaznaczono, że Nutilus Clear jest obecnie stosowany przez pacjentów z zaburzeniami połykania. Ze względu na brak możliwości oszacowania, jaki odsetek tych pacjentów jest z dysfagią po udarze mózgu oraz z aspiracją o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS, w analizie przyjęto, iż wnioskowana technologia nie jest obecnie stosowana w Polsce.

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty pozostałe	0	0	0	0
Koszty sumaryczne	0	0	0	0
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe	0	0	0	0
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe	0	0	0	0
Koszty sumaryczne				

W ramach perspektywy NFZ objęcie refundacją środka spożywczego Nutilus Clear przyczyni się do wydatków płatnika publicznego na poziomie mln PLN zarówno w pierwszym, jak i drugim roku refundacji. Natomiast z perspektywy wspólnej roczne wydatki wyniosą mln PLN.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 26. 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	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W analizie nie uwzględniono kosztów podania leczenia z uwagi na fakt, iż podanie Nutilis Clear nie wiąże się z występowaniem dodatkowych kosztów. W analizowanym horyzoncie wnioskowana technologia będzie miała 100% udział w rynku (brak komparatorów).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Środki zagęszczające żywność nie był dotychczas finansowane przez NFZ
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zgodnie z BIA wnioskodawcy roczne zużycie wnioskowanego środka spożywczego wynosi 90,5 tys. opakowań w pierwszym i drugim roku refundacji. Natomiast deklarowana przez wnioskodawcę roczna wielkość dostaw, w przypadku objęcia refundacją, jest wyraźnie niższa i wynosi ok. 53,8 tys. opakowań.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Produkt będzie zakwalifikowany do odpłatności ryczałtowej, ponieważ miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie znajduje się w rozdz. 1.7 AE wnioskodawcy.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	Wnioskodawca przedstawił wyniki dla wariantów skrajnych analizy, nie przedstawił jednak wariantów analizy dla parametrów wrażliwych, takich jak okres terapii dysfagii po udarze.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy.

W tym zakresie nie zidentyfikowano żadnych nieprawidłowości. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testuje wariant minimalny i maksymalny populacji (w oparciu o maksymalny i minimalny zakres 95% przedziału ufności dla oszacowania odsetka pacjentów z aspiracją o nasileniu o wartości 10-14 w skali GUSS), brakuje jednak oceny wpływu na wydatki płatnika zmian w obrębie potencjalnie wrażliwych parametrów, tj. czasu do odzyskania zdolność prawidłowego połykania po przebytych udarze oraz zużycia preparatu Nutilis Clear. Agencja przeprowadziła analizę wrażliwości w zakresie wspomnianych parametrów w ramach obliczeń własnych (Rozdział 6.3.3 niniejszej AWA).

Dane NFZ dotyczące świadczeń zrealizowanych w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów wydają się lepiej odzwierciedlać rzeczywistą liczebność populacji wnioskowanej niż literaturowe dane populacyjne. Zdaniem Agencji, przyjęte przez wnioskodawcę podejście w oszacowaniu populacji docelowej jest zasadne. Zgodnie z oszacowaniami BIA wnioskodawcy liczebność populacji docelowej w wariantcie podstawowym wynosi ok 7,5 tys. w pierwszym i drugim roku refundacji. Dane NFZ otrzymane przez Agencję wskazują, że w latach 2013-2017 liczba dorosłych pacjentów ze zdiagnozowaną dysfagią (kod według klasyfikacji ICD 10: R13) regularnie rosła od ok. 13 tys. (2013 r.) do ok. 17 tys. (2017 r.) – średnio o ok. 7,5% rocznie. Z drugiej strony dane NFZ wskazują, że liczba dorosłych pacjentów z chorobami naczyń mózgowych (rozpoznanie wg ICD-10: I60, I61, I62, I63 i I64) na przestrzeni ostatnich lat maleje – od 190 625 stwierdzonych przypadków w roku 2013 do 175 388 rozpoznań w roku 2017. Można zatem przypuszczać, że wzrost liczby diagnozowanych przypadków dysfagii

wynika zarówno z poprawy w zakresie diagnostyki zaburzeń połykania, jak i zmian w obrębie wskaźników epidemiologicznych dla innych chorób w przebiegu których pojawia się dysfagia; na omawiany trend może mieć również wpływ starzenie się społeczeństwa. Ze względu na rosnącą liczbę diagnozowanych dysfagii oraz malejącą liczbę chorób naczyniowych mózgu, w tym udarów, trudno jest jednoznacznie przewidzieć kierunek zmian w liczebności populacji wnioskowanej. Z uwagi na powyższe, przyjęcie stałej liczebności populacji docelowej w horyzoncie BIA wydaje się zasadne, chociaż jest obarczone niepewnością.

Zgodnie z treścią BIA wnioskodawcy „W związku z przemijającym charakterem objawów (chorzy z wywiadem w kierunku zdarzeń naczyniowo-mózgowych mogą odzyskać zdolność prawidłowego połykania po 6-8 tygodniach; Greenberger 2012, Smithard 1997, Barer 1989), nie obserwuje się wzrostu liczby pacjentów w kolejnych latach na skutek krótkiego okresu prowadzenia terapii.” W publikacji Cohen 2016 stwierdzono, że dysfagia ulega znacznej poprawie niedługo po udarze i po dwóch tygodniach 90% pacjentów połyka w sposób bezpieczny i tylko niewielki odsetek będzie miał problemy nieco dłużej. Niektórzy pacjenci z bezpiecznym połykaniem w 3 miesiącu od udaru mogą doświadczyć ponownych problemów z dysfagią w 6 miesiącu. Ogólnie, jeśli nie będzie oznak poprawy w zakresie dysfagii w pierwszych 10 dniach po udarze, odzyskanie zdolności bezpiecznego połykania może zająć od 2 do 3 miesięcy. Szacuje się jednak, że ok 11-50% pacjentów może nadal mieć dysfagię w szóstym miesiącu po udarze (Cohen 2016, Smithard 1996, Mann 1999), dlatego przyjęta w modelu BIA wartość dla czasu trwania dysfagii po udarze (8 tygodni) może być zbyt niska. Należy zaznaczyć, że wnioskodawca przyjął okres trwania terapii na podstawie danych uzyskanych z jednego źródła – Greenberger 2012. Zgodnie z informacją zamieszczoną we wspomnianej publikacji „Chorzy z wywiadem w kierunku zdarzeń naczyniowo-mózgowych mogą odzyskać zdolność prawidłowego połykania po 6-8 tygodniach”. Omawiany parametr powinien być zweryfikowany przez krajowych ekspertów klinicznych doświadczonych w postępowaniu z pacjentami po udarze. Według eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję, dr hab. n. med. Grzegorza Kozery, średni czas trwania dysfagii wymagającej stosowania wnioskowanej technologii, u pacjentów z wnioskowanym wskazaniem to ok. 2-8 tyg., przy czym w fazie przewlekłej problem z połykaniem może być utrwalony. Ten sam ekspert wskazuje jednak, że tylko 25-30% pacjentów z wnioskowanym wskazaniem odzyskuje zdolność przełykania do stopnia niewymagającego zastosowania zagęszczaczy pokarmu w czasie 8 tyg. od wystąpienia udaru. W świetle odnalezionych przez Agencję badań klinicznych (Smithard 1996 i Mann 1999) średni czas trwania terapii dysfagii po udarze może być dłuższy niż ten przyjęty w analizach. W celu określenia możliwych maksymalnych wydatków płatnika na refundację ocenianej technologii, w ramach obliczeń własnych Agencja oszacowała wyniki BIA przy uwzględnieniu czasu trwania terapii dysfagii po udarze wynoszącym 24 tyg., na podstawie badania Mann 1999, zgodnie z którym w 6 miesiącu po udarze u 50% pacjentów raportowano problemy z połykaniem (mediana). W badaniu Smithard 1996 odsetek ten wynosił 11%, dlatego testowany wariant (czas terapii dysfagii wynoszący 24 tyg.) należy uznać za skrajnie konserwatywny. Wydłużenie czasu terapii do 24 tyg. spowodowałoby 3-krotny wzrost wydatków na refundację preparatu Nutilus Clear w I i II roku refundacji. Z uwagi na znaczną wrażliwość testowanego parametru, niepewność związana z czasem trwania dysfagii po udarze stanowi istotne ograniczenie analizy BIA.

Wątpliwości budzi również wiarygodność odsetka pacjentów po udarze z aspiracją o nasileniu o wartości 10-14 w skali GUSS. Ocena dysfagii za pomocą skali GUSS wymaga odpowiedniego przeszkolenia personelu i w rzeczywistej praktyce klinicznej odsetek pacjentów spełniających kryteria refundacji wnioskowanej technologii może odbiegać od danych raportowanych w badaniach klinicznych. Wnioskodawca jednak opiera się na dostępnych danych literaturowych oraz testuje wariant minimalny i maksymalny populacji w oparciu o minimalny i maksymalny zakres 95% przedziału ufności dla oszacowania odsetka pacjentów z aspiracją o nasileniu o wartości 10-14 w skali GUSS.

Agencja zidentyfikowała również niepewność oszacowań w zakresie zużycia preparatu Nutilus Clear. Oceniany produkt nie posiada ustalonej wartości DDD, zatem wnioskodawca określił zużycie posiłkując się zaleceniami producenta (przy zagęszczeniu do konsystencji syropu, kremu i budyniu wynosi odpowiednio 3, 6 i 9 gramów produktu na kubek płynu), zaleceniami dietetycznymi National Stroke Foundation (NSF 2013; pacjent średnio spożywa 9 kubków płynu dziennie) oraz danymi z publikacji Garcia 2005 (średni miesięczny koszt terapii - udział poszczególnych konsystencji w terapii pacjentów z dysfagią). Na ograniczenia zastosowanego podejścia w estymacji średniego zużycia preparatu Nutilus Clear wnioskodawca zwrócił uwagę w ekonomii (Rozdział 4 AE wnioskodawcy): „Średnie zużycie Nutilus Clear szacowano w oparciu o dane badania Garcia 2005, w którym przedstawiono udział poszczególnych konsystencji w terapii pacjentów z dysfagią ogółem. Zatem dane te odnoszą się do populacji zdefiniowanej szerzej. Pacjenci z dysfagią oraz z aspiracją o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS zgodnie z wynikami badania przesiewowego stanowią grupę o średnim nasileniu dysfagii oraz z umiarkowanym ryzykiem aspiracji – zatem założono, że średnie zużycie w tej grupie może być zbliżone do średniego zużycia produktu w populacji pacjentów z dysfagią ogółem”. W analizie wrażliwości AE wnioskodawca testował odmienne, większe zużycie ocenianej technologii, tym bardziej zasadne wydaje analogiczne podejście

w BIA (wnioskodawca nie przeprowadził analizy wrażliwości w zakresie omawianego parametru). W związku z powyższym, Agencja przeprowadziła stosowne obliczenia w Rozdziale 6.3.3.

Ograniczenia wymienione przez autorów BIA wnioskodawcy

„Ograniczeniem analizy w pewnym zakresie jest stopień przejęcia rynku przez Nutilus Clear w kolejnych latach analizy. W analizie założono 100% przejęcie rynku co stanowi założenie konserwatywne i wpływa na wzrost wielkości oszacowań kosztów. Wynika to z trudnego do oceny wpływu wprowadzenia do refundacji Nutilus Clear na praktykę kliniczną.

Pewne ograniczenie stanowi również oszacowanie rocznej liczby dorosłych pacjentów z dysfagią po udarze mózgu oraz z aspiracją o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS. W celu zminimalizowania wpływu tego ograniczenia skrajne wartości oszacowania liczby pacjentów w populacji docelowej testowano w ramach scenariusz minimalnego i maksymalnego analizy.”

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca oszacował warianty minimalny i maksymalny analizy BIA warunkowane wielkością ocenianej populacji. W wariantcie minimalnym populacja stosująca Nutilus Clear liczyła rocznie 4 430 pacjentów, natomiast w wariantcie maksymalnym - 10 470.

W poniższej tabeli przedstawiono inkrementalne wyniki BIA w wariantcie minimalnym analizy.

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – wariant minimalny [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty pozostałe	0	0	0	0
Koszty sumaryczne	0	0	0	0
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	0	0	0	0
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	0	0	0	0
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

W wariantcie minimalnym analizy, w ramach perspektywy NFZ objęcie refundacją środka spożywczego Nutilus Clear przyczyni się do wydatków płatnika publicznego na poziomie ■ mln PLN w pierwszym i drugim roku refundacji. W przypadku perspektywy wspólnej wydatki płatnika publicznego wyniosą ■ mln PLN rocznie. W omawianym wariantcie wyniki BIA są o ok. 40,6% niższe niż w analizie podstawowej.

W poniższej tabeli przedstawiono inkrementalne wyniki BIA w wariantcie maksymalnym analizy.

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – wariant maksymalny [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty pozostałe	0	0	0	0
Koszty sumaryczne	0	0	0	0
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	0	0	0	0
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	0	0	0	0
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

W wariantcie maksymalnym analizy, w ramach perspektywy NFZ objęcie refundacją środka spożywczego Nutilus Clear przyczyni się do wydatków płatnika publicznego na poziomie ■ mln PLN, w pierwszym i drugim roku refundacji. W przypadku perspektywy wspólnej wydatki płatnika publicznego wyniosą ■ mln PLN rocznie. W omawianym wariantcie wyniki BIA są o 40,5% wyższe niż w analizie podstawowej.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W toku prac analitycznych Agencja zidentyfikowała obszary niepewności wymagające przeprowadzenia obliczeń własnych. Poniższe wyniki BIA przedstawiono z perspektywy wspólnej.

W świetle odnalezionych przez Agencję badań klinicznych (Smithard 1996 i Mann 1999) średni czas trwania terapii dysfagii po udarze może być dłuższy niż ten przyjęty w analizach. W celu określenia możliwych maksymalnych wydatków płatnika na refundację ocenianej technologii, w ramach obliczeń własnych Agencja oszacowała wyniki BIA przy uwzględnieniu czasu trwania terapii dysfagii po udarze wynoszącym 24 tyg., na podstawie badania Mann 1999, zgodnie z którym w 6 miesiącu po udarze u 50% pacjentów raportowano problemy z połykaniem (mediana). Nie odnaleziono danych klinicznych dla średniego czasu terapii dysfagii po udarze, dlatego w obliczeniach wykorzystano wartość mediany z prospektywnej próby klinicznej Mann 1999. W badaniu Smithard 1996 odsetek ten wynosił 11%, dlatego testowany wariant (średni czas terapii dysfagii wynoszący 24 tyg.) należy uznać za skrajnie konserwatywny. W wyniku przeprowadzonych obliczeń, w wariantcie podstawowym roczne wydatki NFZ na refundację preparatu Nutilus Clear wyniosły ■ mln PLN, a w wariantach skrajnych: ■ i ■ mln PLN. Podsumowując, przyjęcie powyższego założenia wpłynęłoby na wzrost rocznych wydatków na refundację wnioskowanej technologii o 300%.

Zgodnie z opisem wyniku na skali GUSS, wynik z zakresu 10-14 pkt odpowiada dysfagii o średnim nasileniu z umiarkowanym ryzykiem dysfagii, jednocześnie zgodnie z ulotką Nutilus Clear w dysfagii o średnim nasileniu zaleca się podawanie pokarmów zagęszczonych do konsystencji kremu, co odpowiada zużyciu na poziomie 54 g produktu dziennie. W BIA wnioskodawcy uwzględniono zużycie ocenianej technologii na poziomie 37,96 g dziennie (1,52 opakowania tygodniowo). W związku z powyższym, analogicznie do analizy wrażliwości w ramach AE, Agencja oceniła wpływ zwiększonego zużycia preparatu Nutilus Clear (54 g dziennie, 2,16 opakowania tygodniowo) na wydatki NFZ. W wyniku przeprowadzonych obliczeń, w wariantcie podstawowym roczne wydatki NFZ na refundację preparatu Nutilus Clear wyniosłyby ■ mln PLN, a w wariantach skrajnych: ■ i ■ mln PLN. W testowanym wariantcie wydatki płatnika wzrosłyby o ok. 42%.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych środka spożywczego Nutilis Clear u pacjentów z dysfagią po udarze mózgu oraz z aspiracją o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej w 2-letnim horyzont czasowym. Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach refundacji aptecznej (odpłatność ryczałtowa), w ramach nowej grupy limitowej; nie zaproponowano RSS.

Cenę preparatu Nutilis Clear przyjęto na poziomie deklarowanym przez wnioskodawcę. Cena zbytu netto wynosi [] PLN (cena detaliczna: [] PLN). W analizie nie uwzględniono kosztów terapii opcjonalnych, kosztów podania leczenia, kosztów kwalifikacji do leczenia i monitorowania leczenia oraz kosztów leczenia działań niepożądanych, tj. zachłystowego zapalenia płuc.

Liczebność pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym oszacowano na 7 545, zarówno w pierwszym, jak i w drugim roku refundacji.

Wnioskodawca oszacował warianty minimalny i maksymalny analizy BIA warunkowane wielkością ocenianej populacji - liczebność populacji w wariancie minimalnym wyniosła 4 430 pacjentów, a w wariancie maksymalnym 10 470 pacjentów (minimalny i maksymalny zakres 95% przedziału ufności dla oszacowania odsetka pacjentów z aspiracją o nasileniu o wartości 10-14 w skali GUSS).

W ramach perspektywy NFZ objęcie refundacją środka spożywczego Nutilis Clear przyczyni się do wzrostu wydatków płatnika publicznego na poziomie [] mln PLN zarówno w pierwszym, jak i drugim roku refundacji. Natomiast z perspektywy wspólnej roczne wydatki wzrosną o [] mln PLN.

W wariancie minimalnym analizy, w ramach perspektywy NFZ objęcie refundacją środka spożywczego Nutilis Clear przyczyni się do wzrostu wydatków płatnika publicznego na poziomie [] mln PLN w pierwszym i drugim roku refundacji. W przypadku perspektywy wspólnej wydatki płatnika publicznego wzrosną o [] mln PLN rocznie. W omawianym wariancie wyniki BIA są o ok. 40,6% niższe niż w analizie podstawowej.

W wariancie maksymalnym analizy, w ramach perspektywy NFZ objęcie refundacją środka spożywczego Nutilis Clear przyczyni się do wzrostu wydatków płatnika publicznego na poziomie [] mln PLN, w pierwszym i drugim roku refundacji. W przypadku perspektywy wspólnej wydatki płatnika publicznego wzrosną o [] mln PLN rocznie. W omawianym wariancie wyniki BIA są o 40,5% wyższe niż w analizie podstawowej.

Dane NFZ dotyczące świadczeń zrealizowanych w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów wydają się lepiej odzwierciedlać rzeczywistą liczebność populacji wnioskowanej niż literaturowe dane populacyjne. Zdaniem Agencji, przyjęte przez wnioskodawcę podejście w oszacowaniu populacji docelowej jest zasadne.

Zgodnie z treścią BIA wnioskodawcy „W związku z przemijającym charakterem objawów (chorzy z wywiadem w kierunku zdarzeń naczyniowo-mózgowych mogą odzyskać zdolność prawidłowego połykania po 6-8 tygodniach; Greenberger 2012, Smithard 1997, Barer 1989), nie obserwuje się wzrostu liczby pacjentów w kolejnych latach na skutek krótkiego okresu prowadzenia terapii”. Szacuje się jednak, że ok 11-50% pacjentów może nadal mieć dysfagię w szóstym miesiącu po udarze (Cohen 2016, Smithard 1996, Mann 1999), dlatego przyjęta w modelu BIA wartość dla czasu trwania dysfagii po udarze (8 tygodni) może być zbyt niska. Należy zaznaczyć, że wnioskodawca przyjął okres trwania terapii na podstawie danych uzyskanych z jednego źródła – Greenberger 2012. Omawiany parametr powinien być zweryfikowany przez krajowych ekspertów klinicznych doświadczonych w postępowaniu z pacjentami po udarze. Według eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję, dr hab. n. med. Grzegorza Kozery, 25-30% pacjentów z wnioskowanym wskazaniem odzyskuje zdolność przełykania do stopnia niewymagającego zastosowania zagęszczaczy pokarmu w czasie 8 tyg. od wystąpienia udaru. W świetle odnalezionych przez Agencję badań klinicznych (Smithard 1996 i Mann 1999) średni czas trwania terapii dysfagii po udarze może być dłuższy niż ten przyjęty w analizach. W celu określenia możliwych maksymalnych wydatków płatnika na refundację ocenianej technologii, w ramach obliczeń własnych Agencja oszacowała wyniki BIA przy uwzględnieniu czasu trwania terapii dysfagii po udarze wynoszącego 24 tyg., na podstawie badania Mann 1999. Wydłużenie czasu terapii do 24 tyg. spowodowałoby 3-krotny wzrost wydatków na refundację preparatu Nutilis Clear w I i II roku refundacji. Z uwagi na znaczną wrażliwość testowanego parametru, niepewność związana z czasem trwania dysfagii po udarze stanowi istotne ograniczenie analizy BIA.

Wątpliwości budzi również wiarygodność odsetka pacjentów po udarze z aspiracją o nasileniu o wartości 10-14 w skali GUSS. Wnioskodawca jednak opiera się na dostępnych danych literaturowych oraz testuje wariant minimalny i maksymalny populacji w oparciu o minimalny i maksymalny zakres 95% przedziału ufności dla oszacowania odsetka pacjentów z aspiracją o nasileniu o wartości 10-14 w skali GUSS.

Agencja zidentyfikowała również niepewność oszacowań w zakresie zużycia preparatu Nutilis Clear. W związku z tym, analogicznie do analizy wrażliwości w ramach AE, Agencja oceniła wpływ zwiększonego zużycia preparatu Nutilis Clear (54 g dziennie, 2,16 opakowania tygodniowo) na wydatki NFZ. W wyniku przeprowadzonych obliczeń, w wariancie podstawowym, roczne wydatki NFZ na refundację preparatu Nutilis Clear wyniosłyby [redacted] mln PLN, a w wariantach skrajnych: [redacted] i [redacted] mln PLN. W testowanym wariancie wydatki płatnika wzrosłyby o ok. 42%

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna ma na celu wskazanie takich rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z rozpoczęciem finansowania preparatu we wnioskowanym wskazaniu.

W AR rozważono perspektywę i horyzont czasowy analizy analogiczne do BIA, tj. 2 lata.

Autorzy analizy zaproponowali jedno rozwiązanie mające na celu uwolnienie środków na refundację Nutilis Clear.

W analizie wnioskodawcy przedstawiono możliwość uwolnienia środków w obrębie innej grupy terapeutycznej, tzn. wprowadzenie odpowiedników rytuksymabu, ponieważ w 2017 r. wygaś termin praw ochrony patentowej dla tych substancji. Rytuksymab jest wykorzystywany w programach lekowych i chemioterapii, a jego refundacja to 100%. Według autorów analizy wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje obniżenie finansowania ze środków publicznych, bez dodatkowych obciążeń dla świadczeniodawców, ponieważ w analizie przyjęto założenie, iż nowe odpowiedniki będą 30% tańsze od rytuksymabu. Następstwem wprowadzenia odpowiedników będzie redukcja wydatków szpitali (zakup leków) i NFZ (wydatki refundacyjne). Autorzy zalecają wprowadzenie mechanizmu zmuszającego podmioty mające kontrakty z NFZ na leczenie w ramach programów lekowych z zastosowaniem rytuksymabu do użycia tańszych odpowiedników.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki AR wnioskodawcy.

Tabela 29. Roczne koszty refundacji odpowiedników preparatów rytuksymabu.

Preparat	Refundacja obecnych preparatów (PLN)		Refundacja odpowiedników (PLN)		Oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników (PLN)	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
MabThera, roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg	0	0	0	0	0	0
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	50 801 938,69	50 801 938,69	46 076 061,35	46 076 061,35	4 725 877,34	4 725 877,34
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	173 799 387,74	173 799 387,74	158 117 984,76	158 117 984,76	15 681 402,99	15 681 402,99
RAZEM	224 601 326,43	224 601 326,43	204 194 046,11	204 194 046,11	20 407 280,33	20 407 280,33

Wdrożenie tego rozwiązania wygeneruje oszczędności w budżecie płatnika publicznego w wysokości **20 407 280,33 PLN** w okresie roku. Kwota ta przekracza maksymalny szacowany wzrost kosztów w związku z pozytywną decyzją refundacyjną dla Nutilis Clear, czyli PLN (maksymalny wariant oszacowań wnioskodawcy).

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Nutilis Clear we wskazaniu *terapia dysfagii*, 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/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dla produktu Nutilis Clear.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 30. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
Austria	-	-	-
Belgia	-	-	-
Bułgaria	-	-	-
Cypr	-	-	-
Czechy	-	-	-
Dania	-	-	-
Estonia	-	-	-
Finlandia	-	-	-
Francja	-	-	-
Grecja	-	-	-
Hiszpania	100%	Zgodnie z rejestracją	-
Holandia	-	-	-
Irlandia	-	-	-
Islandia	-	-	-
Liechtenstein	-	-	-
Litwa	-	-	-
Luksemburg	-	-	-
Łotwa	-	-	-
Malta	-	-	-
Niemcy	-	-	-
Norwegia	-	-	-
Portugalia	-	-	-
Rumunia	-	-	-
Słowacja	91%	-	-
Słowenia	90%	-	-
Szwajcaria	-	-	-
Szwecja	-	-	-
Węgry	-	-	-
Wielka Brytania	100%	Zgodnie z rejestracją	-
Włochy	-	-	-

W powyższej tabeli **pogrubioną czcionką** zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Nutilis Clear jest finansowany w 4 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Nutilis Clear jest refundowany w jednym kraju o PKB zbliżonym do Polski (Słowacja).

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 31.01.2018 r., znak PLR.4600.64.2018.2.MB (data wpływu do AOTMiT 01.02.2018) 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 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Nutilis Clear, produkt do szybkiego zagęszczania płynów, proszek, 175 g, EAN: 5016533647815,

w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: terapia dysfagii u dorosłych pacjentów po udarze mózgu oraz z aspiracją o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 07.03.2018 r., znak OT.4330.4.2018.PW_PK.3. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 03.04.2018 r. pismem z dnia 03.04.2018 r.

Problem zdrowotny

Dysfagia (ang. dysphagia) to zaburzenia połykania, inaczej nazywa się trudnością w formowaniu kęsa pokarmowego oraz uczucie jego nieprawidłowego przechodzenia przez przełyk. Charakterystyczny objaw dysfagii to uczucie zalegania kęsa za mostkiem, rozpierania, gniecienia w klatce piersiowej i uczucie zatrzymywania się pokarmu w czasie podróży przez przełyk. Takim objawom może towarzyszyć ból związany z przetykaniem (odynofagia), brak możliwości uformowania kęsa pokarmowego oraz upośledzenie odruchów połykowych.

Udar mózgu to nagłe wystąpienie ogniskowych lub uogólnionych zaburzeń czynności mózgu, trwających dłużej niż 24h (krócej niż 24h, ale ognisko niedokrwienne udokumentowano jednoznacznie za pomocą badań neuroobrazowych) i spowodowanych wyłącznie przyczynami naczyniowymi, związanymi z mózgowym przepływem krwi. Standaryzowany względem wieku współczynnik rozpowszechnienia udaru mózgu u osób powyżej 65 r.ż. stanowi 46-73/1000. Udar mózgu jest schorzeniem dynamicznym i stan neurologiczny w pierwszych godzinach lub dniach może się sukcesywnie pogarszać lub samoistnie poprawiać. Możliwym powikłaniem udaru jest niedożywienie, które może być wynikiem zaburzeń połykania i wskazane jest wtedy żywienie przez zgłębnik dożołądkowy lub żywienie dojelitowe.

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 23 rekomendacje kliniczne dotyczące dysfagii. Część wytycznych wyróżniło, iż dysfagia jest częstym powikłaniem po udarze (NICE 2016, ANZSGM 2010, NIH 2013, SIGN 2010, AHA/ASA 2018). Większość publikacji jako terapię dysfagii wyodrębniło modyfikację diety pacjenta, jednak tylko 4 z nich wyszczególniły, iż do tego zalecane są produkty zagęszczające pokarm (WGO 2014, SIGN 2010, ESPEN 2018), ale polskie rekomendacje (PTN 2017) dokładnie zaznaczyły, że preparaty na bazie gumy ksantanowej są najbardziej korzystne, dzięki ich właściwościom (nie zmienia smaku, zachowuje stabilność zagęszczenia w miarę upływu czasu i pod wpływem kontaktu ze śliną). Kilka wytycznych miało jednak zastrzeżenia do modyfikacji konsystencji potraw, ponieważ przytoczone przez ekspertów badania wskazują, iż w takich potrawach jest zmniejszona ilość składników odżywczych (DGEM 2013, NHS 2016, AHA/ASA 2018, DHA 2016), a wytyczne ESPEN 2017 zalecają równowagę w przyjmowaniu płynów i składników odżywczych. Dwie z rekomendacji odnoszą swoje wytyczne jedynie do formy dysfagii ustno-gardłowej (DHA 2016, NICE 2016). 11 rekomendacji (DGEM 2013, PTN 2017, AHA/ASA 2018, ACSLPA 2013, ANZSGM 2010, DHA 2016, CSBPR2016, VA/DoD 2010, NGC 2013, ERABI 2014, SPA 2012) zaleca w terapii dysfagii dokładną higienę jamy ustnej, która może zredukować niepotrzebne infekcje i stany zapalne w jamie ustnej. Rekomendacja amerykańska (NIH 2013) nie ma w swoich wytycznych alternatywnej metody żywienia pacjentów z dysfagią tzn. gastrostomii. Natomiast cztery rekomendacje (NICE 2016, NIH 2013, ESPEN 2017, NSF 2010) wyróżniają stymulację nerwowo-mięśniową, która jest dosyć kontrowersyjną metodą leczenia dysfagii.

Alternatywne technologie medyczne

Najlepsze leczenie wspomagające (BSC) – brak zagęszczania pokarmów.

Wg. eksperta klinicznego (dr hab. n. med. Grzegorz Kozera) jako opcje alternatywne stosowane mogą być: zagęszczacze do pokarmów, przetoka odżywcza PEG, Zgłębnik nosowo-żołądkowy, żywienie pozajelitowe.

Zdaniem Agencji zasadne byłoby przeprowadzenie dodatkowego porównania z preparatami zagęszczającymi pokarm na bazie skrobi.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i profil bezpieczeństwa

Analiza kliniczna obejmuje 5 badań pierwotnych (9 publikacji): 1 badanie RCT (Leonard 2014), 2 prospektywne kontrolowane badania bez randomizacji (Rofes 2014, Rofes 2012, Rofes 2012b, Steele 2015) oraz 2 badania retrospektywne z grupą kontrolną (Vilardell 2016 i Vilardell 2014). Agencja ograniczyła przedstawienie wyników analizy klinicznej do jedynej odnalezionej próby RCT (Leonard 2014; m.in. pacjenci z nowotworami głowy lub szyi, chorobami neurologicznymi, chorobą refluksową przełyku), a w przypadku prób klinicznych niższej wiarygodności – do badań obejmujących wyłącznie chorych z dysfagią po udarze (Vilardell 2016 i Vilardell 2014; w pozostałych badaniach włączonych do przeglądu nie przeprowadzono analizy w podgrupach pacjentów z wnioskowanym wskazaniem).

W randomizowanym badaniu klinicznym Leonard 2014 istotną statystycznie przewagę modyfikacji konsystencji pokarmu do postaci syropu z zastosowaniem gumy ksantanowej (XG) w porównaniu z brakiem modyfikacji konsystencji pokarmów u dorosłych pacjentów z dysfagią zaobserwowano w odniesieniu do ocenianych instrumentalnie (wideofluoroscopia VFS) aspiracji i zmiany wyniku w skali PAS.

W retrospektywnych badaniach z próbą kontrolną (Viradell) odnotowano istotną statystycznie przewagę modyfikacji konsystencji pokarmu w porównaniu z brakiem modyfikacji konsystencji pokarmów u dorosłych pacjentów z dysfagią w zakresie ocenianych instrumentalnie (wideofluoroscopia VFS) penetracji, zmiany wyniku w skali PAS oraz występowania bezpiecznego połykania (ogółem). W tym samym badaniu, w ramach klinicznej oceny wyników (test przesiewowy V-VST) istotność statystyczną na korzyść ocenianej technologii wykazano w odniesieniu do bezpiecznego połykania (ogółem). Z drugiej strony, znamienne statystycznie częściej raportowano zaleganie pokarmu w gardle w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, ale tylko dla konsystencji na poziomie budyniu. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic w przypadku ocenianych za pomocą wideofluoroskopii VFS aspiracji, zalegania pokarmu w gardle, zalegania pokarmu w jamie ustnej, zalegania pokarmu w gardle i/lub jamie ustnej, cząstkowym/wielokrotnym połykaniu i szczelności ust. Test przesiewowy V-VST nie wykazał różnic istotnych statystycznie w zakresie zalegania pokarmu w gardle (konsystencja syropu) oraz cząstkowym/wielokrotnym połykaniu.

Nie odnaleziono jakichkolwiek dowodów skuteczności praktycznej spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów do modyfikacji konsystencji zawierających w składzie gumę ksantanową raportowano jedynie w badaniu klinicznym Rofes 2014, w którym to odnotowano 37 łagodnych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u 34 (25,4%) pacjentów, w tym u 30 pacjentów z dysfagią i u 4 zdrowych ochotników (większość zdarzeń obejmowało reakcje nadwrażliwości ze strony układu pokarmowego).

Uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej badania wskazują na przewagę interwencji polegającej na zagęszczaniu pokarmu preparatem zawierającym w składzie gumę ksantanową w porównaniu z brakiem modyfikacji konsystencji pokarmu w odniesieniu do występowania aspiracji (także penetracji), u pacjentów z dysfagią. Aspiracja może być przyczyną zagrażającego życiu zachłystowego zapalenia płuc. Inne poważne powikłania nieleczzonej dysfagii to odwodnienie, niedożywienie, a w skrajnych przypadkach - zgon.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Na podstawie analizy podstawowej przy wykorzystaniu modelu statycznego oszacowano, że stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z uzyskaniem dodatkowych efektów zdrowotnych oraz z wyższym kosztem. Współczynnik ICUR oszacowano na ██████████ PLN/QALY z perspektywy NFZ oraz ██████████ PLN/QALY z perspektywy poszerzonej (NFZ+pacjent). Natomiast przy wykorzystaniu modelu dynamicznego współczynnik ICUR oszacowano na ██████████ PLN/QALY z perspektywy NFZ oraz ██████████ PLN/QALY z perspektywy poszerzonej (NFZ+pacjent). Wnioskowana interwencja jest użyteczna kosztowo w odniesieniu do aktualnie obowiązującego programu, który wynosi 134 514 PLN/QALY.

Wyniki analizy progowej

W rozpatrywanym przypadku art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie ma zastosowania, ponieważ zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej przepis ten się do leków, nie natomiast do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego).

Progowa cena zbytu netto za 1 opakowanie wnioskowanego produktu oszacowana na podstawie analizy podstawowej, przy wykorzystaniu modelu statycznego wynosi 282,53 PLN (bez względu na perspektywę).

Progowa cena zbytu netto za 1 opakowanie wnioskowanego produktu oszacowana na podstawie analizy podstawowej, przy wykorzystaniu modelu dynamicznego wynosi 299,65 PLN (bez względu na perspektywę).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Liczebność pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym oszacowano na 7 545 pacjentów, zarówno w pierwszym, jak i w drugim roku refundacji. Wnioskodawca oszacował warianty minimalny i maksymalny analizy BIA warunkowane wielkością ocenianej populacji - liczebność populacji w wariancie minimalnym wyniosła 4 430 pacjentów, a w wariancie maksymalnym 10 470 pacjentów.

W ramach perspektywy NFZ objęcie refundacją produktu Nutilis Clear przyczyni się do wzrostu wydatków płatnika publicznego na poziomie [redacted] mln PLN zarówno w pierwszym, jak i drugim roku refundacji. Natomiast z perspektywy wspólnej roczne wydatki wzrosną o [redacted] mln PLN.

W wariancie minimalnym analizy, w ramach perspektywy NFZ objęcie refundacją środka spożywczego Nutilis Clear przyczyni się do wzrostu wydatków płatnika publicznego na poziomie [redacted] mln PLN w pierwszym i drugim roku refundacji. W przypadku perspektywy wspólnej wydatki płatnika publicznego wzrosną o [redacted] mln PLN rocznie. Natomiast w wariancie maksymalnym analizy, w ramach perspektywy NFZ objęcie refundacją środka spożywczego Nutilis Clear przyczyni się do wzrostu wydatków płatnika publicznego na poziomie [redacted] mln PLN, w pierwszym i drugim roku refundacji. W przypadku perspektywy wspólnej wydatki płatnika publicznego wzrosną o [redacted] mln PLN rocznie.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla produktu Nutilis Clear.

Uwagi dodatkowe

Bez uwag.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Przeгляд systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Populacja uwzględniona w ramach analiz załączonych do wniosku refundacyjnego jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana.	TAK	Ostatecznie, zgodnie z opiniami ekspertów oraz wyjaśnieniami wnioskodawcy, do analizy włączono badanie RCT obejmujące szerszą niż wnioskowana populację.
Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5. ust.2 pkt 7) – w dokumentacji brak jest pliku z modelem farmakoekonomicznym.	TAK	Wnioskodawca przekazał Agencji model farmakoekonomiczny.
Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust.9 pkt 1) – w ramach modelu statycznego nie testowano wpływu na wyniki analizy długości okresu stosowania wnioskowanej technologii.	TAK	W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych przedstawiono wyniki obejmujące dodatkowy scenariusz analizy wrażliwości.
Analiza wrażliwości nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5. ust.9 pkt 3) – nie przedstawiono wymaganych danych w odniesieniu do parametrów testowanych w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości.	TAK	W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych przedstawiono wyniki obejmujące brakujące dane.
BIA nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 10) – w dokumentacji brak jest pliku z modelem farmakoekonomicznym.	TAK	Wnioskodawca przekazał Agencji model farmakoekonomiczny.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza kliniczna

- Nie uzupełniono danych klinicznych o konsultacje z ekspertami, m.in. ws. zasadności uwzględnienia danych klinicznych dot. skuteczności i bezpieczeństwa XG w populacji szerszej niż wnioskowana, istotności klinicznej ocenianych punktów końcowych;
- Populacja w badaniach klinicznych nie odpowiada populacji docelowej z wniosku – jest szersza niż populacja wnioskowana;
- Nie załączono skali penetracji-aspiracji (ang. Penetration-Aspiration Scale);

Analiza wpływu na budżet

- Nie odniesiono się do kosztów związanych z wprowadzeniem narzędzia diagnostycznego (GUSS) umożliwiającego stosowanie ocenianej technologii zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, np. kosztów szkoleń dla personelu medycznego. Według rekomendacji PTN 2017 „(...) testy w wieloma konsystencjami, na przykład badanie przesiewowe połykania (GUSS, Gugging Swallowing Screen), są nieco trudniejsze i wymagają więcej czasu (...)”

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
CADTH 2016	https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/may-2016/RB0984%20Thickeners%20for%20Dysphagia%20Final.pdf
Leonard 2014	Leonard RJ, White C, McKenzie S, Belafsky PC. Effects of bolus rheology on aspiration in patients with Dysphagia. J Acad Nutr Diet. 2014;114(4):590–4.
Rofes 2012a	Rofes L., Arreola V., Mukherjee R., Clavé P. Diagnostic accuracy of the eating assessment tool and the volume-viscosity swallow test for clinical screening and assessment of oropharyngeal dysphagia. Clin Nutr Suppl. 2012;7(1):256.
Rofes 2012b	Rofes L., Arreola V., Mukherjee R., Clavé P. Therapeutic effect of xanthan gum-based thickener on swallowing function in patients with oropharyngeal dysphagia. Clin Nutr Suppl. 2012;7(1):257.
Rofes 2014	Rofes L., Arreola V., Mukherjee R., Swanson J., Clavé P. The effects of a xanthan gum-based thickener on the swallowing function of patients with dysphagia. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39(10):1169–79.
Steele 2015	Steele CM, Nagy A, Tapson M, Peladeau-Pigeon M, Wolkin T, Brady SL, Swigert Nancy, Brinkman Theimer K, Riquelme LF, Krisciunas GP, Langmore SE, Blumenfeld L. Prevalence of impaired swallowing with thin and gum-thickened barium stimuli. Dysphagia. 2015;30(5):659.
Vilardell 2014	Vilardell N, Rofes L, Arreola V, Speyer R, Clavé P. A comparative study between modified starch and xanthan gum thickeners in post-stroke oropharyngeal dysphagia. Dysphagia. 2014;29(6):791–2.
Vilardell 2016	Vilardell N, Rofes L, Arreola V, Speyer R, Clavé P. A Comparative Study Between Modified Starch and Xanthan Gum Thickeners in Post-Stroke Oropharyngeal Dysphagia. Dysphagia. 2016;31(2):169–79.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ACSLPA 2013	http://acslpa.ab.ca/?wpfb_dl=54
AHA/ASA 2018	https://emfellowship.com/wp-content/uploads/2018/01/AHA-stroke-2018.pdf
ANZSGM 2010	http://www.anzsgm.org/documents/PS12DYSYPHAGIA2010cleanfinal.pdf
CSBPR 2016	http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1747493016643553
DGEM 2013	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4176491/pdf/2040-7378-5-14.pdf
DHA 2016	https://www.sst.dk/da/udgivelser/2015/-/media/3BBE1F1B05354CC3A7080032E7D6F1A8.ashx
ERABI 2014	https://www.abiebr.com/sites/default/files/modules/Ch5_Dysphagia%20%26%20Nutritional%20Interventions%20in%20Patients%20with%20ABI_0.pdf
ESPEN 2018	https://ac.els-cdn.com/S0261561417303187/1-s2.0-S0261561417303187-main.pdf?_tid=f5593eb5-7947-4a5f-a9e0-d74aa78e9dfd&acdnat=1523006661_71e507e2066ba92c22f0418a25763233
ESSD 2012	http://www.myessd.org/docs/position_statements/ESSD_Position_Statements_on_OD_in_stroke_patients_-_4_01_13.pdf
NGC 2013	https://www.guideline.gov/summaries/summary/46935/stroke-rehabilitation-longterm-rehabilitation-after-stroke?q=+Longterm+rehabilitation+after+stroke
NHS 2016	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5148787/pdf/40141_2016_Article_137.pdf
NICE 2016 (Interventional procedures guidance)	https://www.nice.org.uk/guidance/ipg550/resources/endoscopic-carbon-dioxide-laser-cricopharyngeal-myotomy-for-relief-of-oropharyngeal-dysphagia-pdf-1899871980540613
NICE 2016 (National clinical guideline for stroke)	https://www.strokeaudit.org/SupportFiles/Documents/Guidelines/2016-National-Clinical-Guideline-for-Stroke-5t-(1).aspx
NIH 2013	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4066736/pdf/nihms475418.pdf
NSF 2010	https://www.pedro.org.au/wp-content/uploads/CPG_stroke.pdf
PTN 2012	https://journals.viamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny/article/view/33951/24918
PTN 2017	https://neuroedu.pl/content/download/11022/170667/file/Leczenie%20%C5%BCywieniowe%20w%20neurologii%20%E2%80%94%20stanowisko%20interdyscyplinarnej%20grupy%20ekspert%C3%B3w.pdf
SIGN 2010	http://www.sign.ac.uk/assets/sign119.pdf
SPA 2012	https://www.speechpathologyaustralia.org.au/SPAweb/Document_Management/Public/Clinical_Guidelines.aspx
VA/DoD 2010	https://www.healthquality.va.gov/guidelines/Rehab/stroke/stroke_full_221.pdf
WGO 2014	http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/dysphagia-english-2014.pdf
WSO 2014	http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1111/ijis.12371
Pozostałe publikacje	

Arnold 2016	Arnold M, Liesirova K, Broeg-Morvay A, Meisterernst J, Schlager M, Mono M-L, El-Koussy M, Kägi G, Jung S, Sarikayaet H. Dysphagia in acute stroke: in-cidence, burden and impact on clinical outcome. PLoS ONE. 2016 11: e0148424.
Barer 1989	Barer, D. H. "The natural history and functional consequences of dysphagia after hemispheric stroke." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 52.2 (1989): 236-241.
Barer 1989	Barer DH. The natural history and functional consequences of dysphagia after hemispheric stroke. J Neuro Neurosurg Psychiatr. 1989;52(2):236-41.
Cichero 2017	Cichero, Julie AY. "Nutritional thickeners and their use in the acute setting." <i>British Journal of Nursing</i> 26.3 (2017): 140-142.
Cohen 2016	Cohen, David L., et al. "Post-stroke dysphagia: A review and design considerations for future trials." International Journal of Stroke 11.4 (2016): 399-411.
Czernuszenko 2016	Czernuszenko, Anna. "Postępowanie w dysfagii neurogennej." <i>Otorynolaryngologia</i> 15.2 (2016).
Dennis 2005	Dennis MS, Lewis SC, Warlow C, FOOD Trial Collaboration. Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multi-centre randomised controlled trial. Lancet. 2005;365(9461):764-72.
DePippo 1994	DePippo KL, Holas MA, Reding MJ. The Burke dysphagia screening test: vali-dation of its use in patients with stroke. Arch Phys Med Rehabil. 1994;75(12):1284-6.
FDA 2012	FDA Expands Caution About SimplyThick
Garcia 2005	Garcia JM, Chambers E, Molander M. Thickened liquids: practice patterns of speech-language pathologists. Am J Speech Lang Pathol. 2005;14(1):4-13.
Greenberg 2012	Gastroenterologia, hepatologia i endoskopia Tom I-II, red. NJ. Green-berger, R.S. Blumberg, R. Burakoff. Redakcja naukowa wydania polskiego: B. Skrzydło-Radomańska, Warszawa 2012
Jucha 2013	Jucha R. Zapadalność i śmiertelność z powodu udaru mózgu w populacji powiatu krośnieńskiego i miasta Krosna. Prz Lek. 2013;70(4):191-4.
Katzan 2003	Katzan IL, Cebul RD, Husak SH, Dawson NV, Baker DW. The effect of pneu-monia on mortality among patients hospitalized for acute stroke. Neuro-logy. 2003;60(4):620-5.
Kirrane 2009	Kirrane, Barbara M., Elizabeth A. Duthie, and Lewis S. Nelson. "Unrecognized hypoglycemia due to maltodextrin interference with bedside glucometry." Journal of Medical Toxicology 5.1 (2009): 20-23.
Kishimoto 2013	Kishimoto, Yuka, et al. "The maximum single dose of resistant maltodextrin that does not cause diarrhea in humans." Journal of nutritional science and vitaminology 59.4 (2013): 352-357.
Kwolek 2009	Kwolek A., Rehabilitacja w udarze mózgu, wydanie I, Rzeszów, Wydawnictwo Uniwersytetu Rzeszowskiego, 2009, 33-36.
Mangen 2017	Mangen M-JJ, Huijts SM, Bonten MJM, de Wit GA. The impact of community-acquired pneumonia on the health-related quality-of-life in elderly. BMC Infect Dis [Internet]. 2017. Dostęp: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5351062/
Mann 1999	Mann, Giselle, Graeme J. Hankey, and David Cameron. "Swallowing function after stroke: prognosis and prognostic factors at 6 months." Stroke 30.4 (1999): 744-748.
NFZ 2017	Kompleksowa analiza systemu Jednorodnych Grup Pacjentów dotyczy świadczeń udzielonych w latach 2009-2016 na terenie całej Polski. https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/AnalizaPrzekrojowa.aspx
Nickerson 2012	Nickerson, Kourtney P., and Christine McDonald. "Crohn's disease-associated adherent-invasive Escherichia coli adhesion is enhanced by exposure to the ubiquitous dietary polysaccharide maltodextrin." PLoS One 7.12 (2012): e52132.
Nickerson 2014	Nickerson, Kourtney P., et al. "The dietary polysaccharide maltodextrin promotes Salmonella survival and mucosal colonization in mice." PloS one 9.7 (2014): e101789.
Nickerson 2015	Nickerson, Kourtney P., Rachael Chanin, and Christine McDonald. "Deregulation of intestinal anti-microbial defense by the dietary additive, maltodextrin." Gut microbes 6.1 (2015): 78-83.
NSF 2013	National Stroke Foundation together with DAA. FS07_May2013
Pikus 2003	Pikus L, Levine MS, Yang YX, et al. Videofluoroscopic studies of swallowing dysfunction and the relative risk of pneumonia. AJR Am J Roentgenol 2003;180:1613-1616.
POL-MONICA 2002	Sarti C, Stegmayr B, Tolonen H, Mähönen M, Tuomilehto J, Asplund K. Are changes in mortality from stroke caused by changes in stroke event rates or case fatality? Results from the WHO MONICA Project. Stroke. 2003;34(8):1833-40.
Ramaekers 2011	Ramaekers BLT, Joore MA, Grutters JPC, van den Ende P, Jong J de, Houben R, et al. The impact of late treatment-toxicity on generic health-related quality of life in head and neck cancer patients after radiotherapy. Oral Oncol. 2011 Aug;47(8):768-74.
Reynolds 1998	Reynolds PS, Gi bert L, Good DC, Knappertz VA, Crenshaw C, Wayne SL, et al. Pneumonia in Dysphagic Stroke Patients: Effect on Outcomes and Identi-fication of High Risk Patients. Journal of Neurologic Rehabilitation. 1998;12(1):15-21.
Rocznik Demograficzny 2016	Rocznik Demograficzny. Główny Urząd Statystyczny. Warszawa 2016.

Ryglewicz 1997	Ryglewicz D, Barańska-Gieruszczak M, Lechowicz W, Hier DB. High case-fatality rates in the Warsaw stroke registry. <i>J Stroke Cerebrovasc Dis.</i> 1997;6(6):421–5.
Sala 1998	Sala R, Muntó MJ, de la Calle J, Preciado I, Miralles T, Cortés A, et al. Al-teraciones de la deglución en el accidente cerebrovascular: incidencia, historia natural y repercusiones sobre el estado nutricional, la morbilidad y la mortalidad [Swallowing changes in cerebrovascular accidents: incidence, natural history, and repercussions on the nutritional status, morbidity, and mortality]. <i>Rev Neurol.</i> 1998;27(159):759–66.
Smithard 1997	Smithard, David G., et al. "The natural history of dysphagia following a stroke." <i>Dysphagia</i> 12.4 (1997): 188-193.
Smithard 1997	Smithard DG, O'Neill PA, England RE, Park CL, Wyatt R, Martin DF, Morris J. The natural history of dysphagia following a stroke. <i>Dysphagia.</i> 1997;12(4):188–93.
Sturm 2004	Sturm JW, Donnan GA, Dewey HM, Macdonell RAL, Gilligan AK, Sr kanth V, et al. Quality of life after stroke: the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). <i>Stroke.</i> 2004;35(10):2340–5.
Teasell 2002	Teasell R, Foley N, Fisher J, Finestone H. The Incidence, Management, and Complications of Dysphagia in Patients with Medullary Strokes Admitted to a Rehabilitation Unit. <i>Dysphagia.</i> 2002;17(2):115–20.
Warnecke 2007	Warnecke T, Im S, Kaiser C, Hamacher C, Oelenberg S, Dziewas R. Aspiration and dysphagia screening in acute stroke - the Gugging Swallowing Screen revisited. <i>Eur J Neurol.</i> 2017;24(4):594–601.
Wildi 2004	Wildi SM, Cox MH, Clark LL, Turner R, Hawes RH, Hoffman BJ, et al. Assessment of health state utilities and quality of life in patients with malignant esophageal Dysphagia. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2004 Jun;99(6):1044–9.

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego: „Nutilus Clear w terapii dysfagii u dorosłych pacjentów po udarze mózgu oraz z aspiracją o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS”, [redacted] Warszawa, 2017;
- Załącznik 2. Analiza kliniczna: „Nutilus Clear w terapii dysfagii u dorosłych pacjentów po udarze mózgu oraz z aspiracją o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS”, [redacted] Warszawa, 2017;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna: „Nutilus Clear w terapii dysfagii u dorosłych pacjentów po udarze mózgu oraz z aspiracją o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS”, [redacted], Warszawa, 2017;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet: „Nutilus Clear w terapii dysfagii u dorosłych pacjentów po udarze mózgu oraz z aspiracją o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS”, [redacted], Warszawa, 2017;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna: „Nutilus Clear w terapii dysfagii u dorosłych pacjentów po udarze mózgu oraz z aspiracją o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS”, [redacted] Warszawa, 2017;
- Załącznik 6. Uzupelnienie wymagań minimalnych: „Odpowiedź na pismo OT.4330.4.2018.PW_PK.3 z dnia 07.03.2018 r.” wraz z załącznikiem.