Direktoratet for medisinske produkter

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Teduglutid (Revestive)

til behandling av pasienter i alderen 4 måneder korrigert gestasjonsalder og eldre med kort tarm-syndrom (Short Bowel Syndrome, SBS). Pasienter bør være stabile etter en periode med intestinal adapsjon etter kirurgi.

ID2022_004

05.05.2025

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, www.nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i

systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se her for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Revestive (teduglutid). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at teduglutid har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av teduglutid sammenlignet med behandlingsalternativet i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Takeda. De regionale helseforetakene (RHF) har oppnevnt 3 medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. RHF-ene har etter gjentatte forsøk imidlertid ikke lykkes med å rekruttere medisinske fageksperter (gastromedisinere), som behandler *voksne* pasienter med kort tarm-syndrom, til dette oppdraget. DMP har sett hen til vurderinger gjort av danske fageksperter i Medicinrådets metodevurdering av teduglutid der dette har vært relevant (1).

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2022_004. Bestillerforum for nye metoder opprettholder oppdraget fra 14.02.2022 om en kost-nytte vurdering (løp C) som gjennomføres av Statens legemiddelverk for Teduglutid (Revestive) til behandling av kort tarm-syndrom hos pasienter fra 4 måneders korrigert alder (corrected gestational age) og eldre. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	Takeda AS, Norge
Preparat	Revestive
Virkestoff	Teduglutid
ATC-kode	A16AX08
Aktuell indikasjon	Behandling av pasienter i alderen 4 måneder korrigert gestasjonsalder og eldre med kort tarm-syndrom (Short Bowel Syndrome, SBS). Pasienter bør være stabile etter en periode med intestinal adapsjon etter kirurgi.
Virkningsmekanisme	Teduglutid er en analog til glukagonlignende peptid-2 (GLP-2). GLP-2 er et peptid som utskilles av tarmens L-celler, og som øker intestinal og portal blodgjennomstrømning, hemmer utskillelse av magesyre og reduserer tarmens motilitet. Dette bidrar til å øke opptaket av næringsstoffer fra tarmen.
Dosering	Teduglutid administreres som subkutan injeksjon én gang daglig. Anbefalt daglig dose er 0,05 mg/kg kroppsvekt. Behandlingen er langvarig.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY Nei ☐ Takeda har presentert to grunnanalyser av kostnadseffektiviteten av teduglutid, én for behandling av voksne (alder ≥18 år) og én for barn (alder 4 måneder – 17 år), begge basert på effektdata hos voksne. DMP har kun vurdert analysen for voksne. DMP vurderer at effektdata hos voksne ikke er overførbare til barn, og at de kliniske studiene hos barn ikke er egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en egen helseøkonomisk analyse. For barnepopulasjonen presenterer DMP de aktuelle studiene med resultater, og belyser prioriteringskriteriene.

Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen. Det er søkt markedsføringstillatelse for generika til teduglutid.
Kommentar	Teduglutid er tatt i bruk i norsk klinisk praksis, men har ikke vært metodevurdert tidligere. Pasienter fikk dekket teduglutid via ordningen med individuell stønad på blå resept før finansieringsansvaret ble overført til helseforetakene fra 01-02-2019.

Sykdom

Kort tarm-syndrom (Short Bowel Syndrome, SBS)	
Om sykdommen	SBS er ofte forårsaket av kirurgisk fjerning av hele eller deler av tynntarmen grunnet akutt eller kronisk sykdom, eller medfødte gastrointestinale misdannelser. Kliniske kjennetegn er malabsorpsjon, diaré, fettholdig avføring, underernæring og dehydrering. SBS kan medføre tarmsvikt.
Behandling i norsk klinisk praksis	Parenteral støtte (PS), det vil si ernæring og væske intravenøst, er en nødvendig del av behandlingen ved SBS med tarmsvikt. De fleste får PS hjemme, og PS må ofte gis flere ganger i uken (om natten). Behandlinger og tiltak som kan forbedre gjenværende tarmfunksjon gis i tillegg, som vanlig matinntak, sondeernæring og legemiddelbehandling med protonpumpehemmere og loperamid.
Pasientgrunnlag i Norge	Hvor mange som har SBS i Norge, er ikke kjent, men det kan være i overkant av 200 personer basert på prevalenstall fra Danmark. Teduglutid er tatt i bruk i norsk klinisk praksis, og det har i gjennomsnitt vært om lag 45 brukere årlig de siste fem årene.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne pasienter >18 år med SBS og behov for PS (ernæring og/eller væske) minst 3 ganger ukentlig
Intervensjon	Teduglutid, i kombinasjon med standard støttebehandling (inkludert PS)
Komparator	Standard støttebehandling (inkludert PS)
Utfall	HRQoL, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	STEPS: en fase 3, randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert studie med varighet 24 uker. STEPS-2: en åpen forlengelsesstudie, med ytterligere 2 års oppfølging
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 40 år

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Takeda og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Resultatene fra analysene DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellen under. DMP har beregnet to hovedanalyser, hvor langtidseffekt av teduglutid er modellert ulikt. Resultatet er presentert som et intervall mellom de to analysene og vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Teduglutid	**Standard støttebehandling**	**Differanse**
Totale kostnader (NOK)	28 659 426 – 30 638 433	18 683 501	9 975 925 – 11 954 932
Totale QALYs Totale leveår	6,01 – 6,26 11,9	5,67 11,9	0,34 – 0,59 0
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	-	-	16 988 532 – 35 582 600 Ikke aktuelt

Merkostnad per vunnet QALY (IKER) er svært usikker, og kan ligge utenfor dette intervallet. I scenarioanalyser, som også kan være plausible, varierer IKER fra NOK 12 millioner til NOK 220 millioner per vunnet QALY.

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Teduglutid er sammenlignet direkte med relevant komparator i studien STEPS; en fase 3, randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert studie. I studien ble 86 voksne pasienter med SBS, og behov for PS (ernæring og/eller væske) minst 3 ganger ukentlig det siste året eller lengre, randomisert (1:1) til å få behandling enten med teduglutid i kombinasjon med standard støttebehandling (SOC) eller placebo med SOC. I SOC inngår PS. Primært endepunkt var andel pasienter med respons, definert som ≥20 % reduksjon i ukentlig volum PS ved uke 20, som ble opprettholdt til uke 24. Primært endepunkt ble nådd hos 27 av 43 pasienter (63%) i teduglutid-gruppen og 13 av 43 pasienter (30%) i placebo-gruppen. Forskjellen var statistisk signifikant (p = 0,002). Ingen pasienter var fullstendig avvent fra PS ved uke 24. Det var 30 av de 43 pasientene som fikk teduglutid i STEPS, som fullførte ytterligere 2 år behandling med teduglutid i den åpne, ukontrollerte forlengelsesstudien STEPS-2. Det var 10 pasienter som ble avvent fra PS under behandling med teduglutid i STEPS-2.

I den helseøkonomiske analysen er effektresultater fra STEPS og STEPS-2 brukt til å modellere behovet for PS over et livstidsperspektiv. DMP presenterer to hovedanalyser. I hovedanalyse 1 er overgangssannsynlighetene basert på data fra STEPS, og det antas at effekten av teduglutid som er oppnådd ved 6 måneder vedvarer resten av pasientens levetid. Denne analysen tar altså ikke hensyn til en eventuelt avtagende effekt av teduglutid over tid, men heller ikke til at effekten kan komme langsommere hos noen pasienter. I hovedanalyse 2 er det derfor antatt at pasientene kan få ytterligere effekt av teduglutid fram til 2,5 år, basert på data fra STEPS-2. Etter dette tidspunktet antas det at den oppnådde behandlingseffekten vedvarer resten av livet. DMP anser dette for å være et optimistisk scenario.

Helserelatert livskvalitet ble målt i STEPS-studien med det sykdomsspesifikke instrumentet SBS-QoL. Det ble ikke vist forskjeller i livskvalitet mellom teduglutid- og placeboarmen i løpet av studiens oppfølgingstid. I den helseøkonomiske analysen er livskvalitetsdata hentet fra litteraturen (vignettstudier), og det er lagt til grunn at jo flere dager i uken en pasient har behov for PS, jo lavere er livskvaliteten.

De vanligst rapporterte bivirkningene med teduglutid er abdominal smerte og distensjon (45 %), luftveisinfeksjoner (28 %), kvalme (26 %), reaksjoner på injeksjonsstedet (26 %), hodepine (16 %) og oppkast (14 %). Tarmobstruksjon, kolorektale polypper og komplikasjoner med stomien forekommer hyppigere med teduglutid, og er trolig knyttet til virkningen av teduglutid som intestinal vekstfaktor. PS er livreddende behandling ved tarmsvikt, men en svært tidkrevende og komplisert behandling. PS kan gi livstruende komplikasjoner, som alvorlige infeksjoner, blodpropp og leversvikt.

I DMPs hovedanalyser estimeres det at voksne pasienter som behandles med teduglutid i gjennomsnitt får 0,34 (hovedanalyse 1) – 0,59 (hovedanalyse 2) flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med SOC. Teduglutid gjør at noen pasienter kan redusere antall dager i uken med PS, og dette forbedrer livskvaliteten til pasientene. Teduglutid har ikke effekt på levetid i modellen.

SBS hos barn er sjeldent, og det kliniske evidensgrunnlaget for teduglutid hos barn er svært begrenset. Effekt og sikkerhet er undersøkt i de to ikke-randomiserte studiene TED–003 og TED–006 hos barn >1 år, og den randomiserte studien Studie-301 hos spebarn 4 – 12 måneder. Komparator i alle disse studiene er SOC. Studiene mangler statistisk styrke, og analysene er kun deskriptive. Ved behandling med teduglutid 0,05 mg/kg/dag var det 8 av 15 pasienter i TED-003 (12 uker), 18 av 26 pasienter i TED-006 (24 uker) og 3 av 5 pasienter i Studie-301 (24 uker) som hadde oppnådd ≥ 20 % reduksjon i ukentlig PS-volum. Ved samme måletidspunkt var det 3 av 15 pasienter i TED-003, 3 av 26 pasienter i TED-006 og 0 av 5 pasienter i Studie-301 som var fullstendig avvent fra PS.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for voksne og barn ≥ 20 kg for en måneds behandling med teduglutid er om lag 181 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med PS (ernæringspreparat, tidsbruk og komplikasjoner) og oppfølging i helsetjenesten. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med teduglutid + SOC er ca. 30 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er 10 – 12 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med SOC alene.

DMP har estimert at merkostnad for teduglutid + SOC sammenliknet med SOC alene basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:
NOK 36 millioner per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) i hovedanalyse 1
NOK 17 millioner per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) i hovedanalyse 2

DMPs vurdering av alvorlighet:

Pasienter med SBS og tarmsvikt, som behandles med PS, har redusert forventet levetid og dårligere livskvalitet sammenlignet med den generelle befolkningen i Norge. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Den innsendte helseøkonomiske modellen er lite egnet til å gjøre en troverdig, kvantitativ beregning av alvorlighet.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at de totale legemiddelutgiftene for teduglutid + SOC er omtrent 106 millioner NOK årlig, basert på maksimal AUP inkludert mva. Dette er 75 millioner NOK mer enn for SOC alene, og gjelder både voksne og barn. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter

som ender opp med å motta/og avslutte behandlingen. Fastsetting av eventuelle start- og stoppkriterier kan påvirke antall pasienter som vil få teduglutid, og dermed budsjettvirkningene.

DMPs vurdering av usikkerhet:

DMP mener at det er betydelig usikkerhet i modellert effekt av både teduglutid og komparator i den helseøkonomiske analysen. Oppfølgingstiden i studiene er kort (24 uker i STEPS og ytterligere 2 år i STEPS-2), med tanke på at effekten modelleres i 40 år (livstid), og effekten av teduglutid i analysen etter 2,5 år er utelukkende basert på antagelser. Videre inkluderte STEPS-studiene få pasienter, og frafallet var høyt. I teduglutid-armen var det 43 pasienter ved studiestart i STEPS, og 30 pasienter ved studieslutt i STEPS-2. Disse dataene har Takeda deretter fordelt på 8 PS-helsetilstander for å beregne overgangssannsynligheter. Det betyr at overgangssannsynlighetene i modellen – og dermed relativ effekt av teduglutid over livstid – er beregnet basert på svært få observasjoner over relativt kort tid. Pasientgruppen med SBS er svært heterogen, blant annet når det gjelder underliggende sykdom, gastrointestinal anatomi, intestinal adapsjon og behov for PS, noe som også vanskeliggjør vurderingen av studieresultatene.

Videre mener DMP at det er betydelig usikkerhet i estimatene for helsenytte for pasientene. Takeda har ikke framlagt dokumentasjon fra kliniske studier på om behandling med teduglutid kan forbedre den helserelaterte livskvaliteten til pasientene. DMP mener likevel det er rimelig å anta at jo flere dager i uken en pasient har behov for PS, jo lavere er livskvaliteten. En slik sammenheng er inkludert i den helseøkonomiske analysen, men estimatene for helsenytte er svært usikre. Den kvantitative sammenhengen mellom PS-behov og helserelatert livskvalitet er ikke dokumentert på en troverdig måte, og hvilke nyttevekter som velges, har stor betydning for IKER. DMP vurderer at forskjellen i nyttevekter mellom høyt og lavt PS-behov trolig er overestimert i Takedas grunnanalyse (Kilde: Ballinger et al), og at nyttevekter i helsetilstandene med høyt PS-behov framstår som urimelig lave. DMP har derfor valgt en annen kilde i egen hovedanalyse (Lachaine et al), som i noen grad justerer for dette. Nyttevektene er fortsatt lave, og DMP har derfor utelatt ytterligere nyttetap ved PS-relaterte komplikasjoner i egen hovedanalyse, og vurderer at dette allerede inngår i nyttevektene for PS-helsetilstandene. Både Ballinger et al og Lachaine et al er vignettstudier, og i henhold til DMPs retningslinjer for helseøkonomiske analyser kan nyttevekter fra vignettstudier brukes kun unntaksvis. Takeda har konvertert SBS-QoL-data fra STEPS-studien til EQ-5D. Resultatene viste noen urealistiske endringer i livskvalitet ved økende behov for PS, og DMP har derfor ikke brukt disse dataene i hovedanalysen. Slike urealistiske utslag kan skyldes begrenset datagrunnlag på grunn av få pasienter i STEPS og heterogenitet i studiepopulasjonen. DMP har gjort en enkel lineær regresjonsanalyse av sammenhengen mellom PS-helsetilstand og nyttevekter basert på STEPS-data. Disse nyttevektene ligger høyere enn i vignettstudiene, og sammenhengen mellom PS-behov og helserelatert livskvalitet er trolig underestimert. IKER øker vesentlig ved bruk av disse nyttevektene, til NOK 184 millioner i hovedanalyse 1 og til NOK 75 millioner i hovedanalyse 2.

Ved en eventuell videreføring av teduglutid i spesialisthelsetjenesten kan det være behov for å fastsette start- og stoppkriterier. STEPS-studien inkluderte pasienter med behov for PS minst 3 ganger ukentlig det siste året eller lengre, og det er dette som legges til grunn i den helseøkonomiske analysen. Hvilke responskriterier som må være oppfylt for å kunne fortsette behandlingen med teduglutid (stopp-kriterier) har stor betydning for kostnadseffektiviteten av teduglutid. Kostnadseffektiviteten er bedre jo høyere krav til behandlingseffekt som settes for å kunne fortsette behandlingen med teduglutid. I DMPs hovedanalyse evalueres respons etter 6 måneders behandling, og respons er definert som ≥ 20 % reduksjon i ukentlig PS-volum og ≥ 1 dag mindre i uken med PS, Hvis responskriteriet for fortsatt behandling settes til ≥ 20 % reduksjon i ukentlig PS-volum (uten krav om ≥ 1 dag mindre i uken med PS), øker IKER til NOK 108 millioner i hovedanalyse 1 og til NOK 27 millioner i hovedanalyse 2.

Medicinrådet i Danmark har fastsatt strengere responskriterier enn dette. Jo høyere krav som settes til behandlingseffekt, jo bedre er kostnadseffektiviteten av teduglutid.

DMP vurderer at det er stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen og de forutsetningene og beregningsmetodene som den helseøkonomiske modellen fra Takeda bygger på. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet, jf. Prioriteringsmeldingen.

Innholdsfortegnelse

Forord **2**

Sammendrag **4**

Metode 4

Sykdom 5

Helseøkonomisk analyse 5

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden 6

Innholdsfortegnelse **10**

Liste over tabeller **13**

Liste over figurer **15**

Logg **16**

Forkortelser **18**

1. Bakgrunn **19**

1.1 Oversikt over oppdraget 19

1.1.1 Intervensjon 19

1.1.2 Oppdragsramme 19

1.1.3 Endring av oppdragsrammen 20

1.2 Kort tarm-syndrom 21

1.3 Behandling av kort tarm-syndrom i norsk klinisk praksis 21

1.4 Forventet plassering av teduglutid i behandlingsalgoritmen 22

2. Klinisk evidensgrunnlag **23**

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier 23

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier 23

2.2.1 DMPs vurdering 26

3. Analysemetode og PICO **27**

3.1 Problemstilling 27

3.2 Helseøkonomisk modell 27

3.3 Pasientpopulasjon 29

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon 29

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell 30

3.3.3 Norsk klinisk praksis 31

3.3.4 DMPs vurdering 31

3.4 Intervensjon 32

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis 32

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen 33

3.4.3 DMPs vurdering 34

3.5 Komparator ... 36
3.5.1 Innsendt dokumentasjon ... 36
3.5.2 Innsendt helseøkonomisk modell ... 36
3.5.3 Norsk klinisk praksis ... 36
3.5.4 DMPs vurdering ... 36
3.6 Kliniske utfallsmål ... 37
3.6.1 Relativ effekt ... 37
3.6.2 Uønskede medisinske hendelser ... 47
3.6.3 Livskvalitet ... 49
3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell ... 54
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator ... 54
3.7.2 Administrasjonskostnader ... 58
3.7.3 Monitoreringskostnader ... 58
3.7.4 Kostnader ved komplikasjoner ... 59
3.7.5 Kostnader ved uønskede hendelser ... 60
3.7.6 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell ... 60
4. Analyseresultater ... 66
4.1 Kostnad-per-QALY analyse ... 66
4.1.1 Firmaets grunnanalyse ... 66
4.1.2 DMPs hovedanalyser ... 66
4.1.3 Analyser av usikkerhet ... 69
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap ... 73
4.3 DMPs vurdering av analyseresultater ... 74
5. Teduglutid til barn med kort tarm-syndrom ... 75
5.1 Kort tarm-syndrom hos barn ... 75
5.1.1 Behandling av kort tarm-syndrom hos barn i norsk klinisk praksis ... 75
5.2 Klinisk evidensgrunnlag ... 75
5.3 Erfaring med teduglutid i norsk klinisk praksis ... 75
5.4 DMPs vurdering ... 76
5.5 Medicinrådets vurdering av teduglutid til barn ... 77
6. Budsjettberegninger ... 79
6.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Revestive ved SBS i Norge ... 79
6.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient ... 80
6.3 Budsjettkonsekvenser ... 80
6.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ... 80
Referanser ... 82
Appendiks 1: Oversikt over relevante, innsendte studier hos voksne ... 84
Appendiks 2: Oversikt over relevante, innsendte studier hos barn ... 85
Appendiks 3: Litteratursøk ... 88

Appendiks 4: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning 94

Appendiks 5: Diverse inputdata i helseøkonomiske modell 96

Uønskede medisinske hendelser 96

Kostnadstyper forbundet med helsestadier i modellen 100

Estimert ressursbruk knyttet til SOC per PS-helsetilstand 102

Appendiks 6: Alvorlighetsberegninger 105

Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent 109

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder ... 19
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen ... 19
Tabell 3. Antall brukere av teduglutid i Norge de siste årene. Kilde: Legemiddelregisteret ved Folkehelseinstituttet ... 22
Tabell 4. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen ... 23
Tabell 5. Algoritme for reduksjon av PS i studiene STEPS og 004 (kilde: innsendt dokumentasjon) ... 25
Tabell 6. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen. ... 28
Tabell 7. Pasientkarakteristika ved baseline for ITT-populasjon i studien STEPS (Kilde: Innsendt dokumentasjon). ... 29
Tabell 8. Pasientkarakteristika for voksen populasjon som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen. ... 30
Tabell 9. Karakteristikker ved intervensjon. Kilder: Takeda, EPAR (9), preparatomtale (12) ... 32
Tabell 10. Kriterier for vurdering av behandlingseffekt av teduglutid i Danmark (25) ... 35
Tabell 11. Teduglutid: fordeling av studiepasienter per PS-helsetilstand i STEPS og STEPS-2 (kilde: innsendt dokumentasjon) ... 38
Tabell 12. Placebo: fordeling av studiepasienter per PS-helsetilstand i STEPS (kilde: innsendt dokumentasjon) ... 38
Tabell 13. Fordeling av pasientene per helsetilstand ved baseline og ved 24 uker i modellen i hver behandlingsarm (Kilde: innsendt modell). ... 39
Tabell 14. Overgangssannsynligheter i helseøkonomisk analyse, kilder og antagelser i hhv. Takedas og DMPs analyser. ... 40
Tabell 15. Livskvalitetsvekter per PS-helsetilstand basert på SBS-QoL fra STEPS konvertert til EQ-5D livskvalitetsverdier gjennom algoritmen til Lloyd et al. (Kilde: innsendt dokumentasjon). ... 49
Tabell 16. Nyttevekter per PS-helsetilstand i innsendt modell fra Takeda (Kilde: innsendt dokumentasjon) 50
Tabell 17. Nyttetap per modellsyklus og per behandlingsarm som følge av uønskede medisinske hendelser (Kilde: innsendt modell). ... 51
Tabell 18. Nyttevekter per PS-helsetilstand i DMPs hovedanalyse og scenarioanalyser. ... 53
Tabell 19. Legemiddelkostnader for intervensjon i analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. ... 54
Tabell 20. Legemiddelkostnader, inkludert PS, for behandling med SOC i innsendt analyse fra Takeda. Priser med maksimal AUP uten mva. ... 55
Tabell 21. Legemiddelkostnader for PS og SOC totalt per PS-helsetilstand per modellsyklus (28 dager) (Kilde: innsendt modell). ... 55
Tabell 22. Totale legemiddelkostnader (diskontert) per pasient for SOC i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt modell). ... 56
Tabell 23. Produkter til PS og kostnad per pakning for de mest anvendt preparatene i norsk klinisk praksis. Priser med maksimal AUP uten mva. ... 57
Tabell 24. Totale monitoreringskostnader (diskontert) per pasient knyttet til SOC i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt modell). ... 58
Tabell 25. Kostnader ved komplikasjoner per modellsyklus (Kilde: Innsendt dokumentasjon). ... 59
Tabell 26. Totale kostnader (diskontert) per pasient knyttet til leversykdom i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt modell) ... 59
Tabell 27. Kostnad ved uønskede hendelser per pasient per modellsyklus (Kilde: innsendt modell). ... 60
Tabell 28. Totale kostnader (diskontert) per pasient relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt modell) ... 60
Tabell 29. Kostnader knyttet til tidsbruk og transport i Takeda sin analyse (Kilde: innsendt dokumentasjon). ... 61

Tabell 30. Estimert forbruk per PS-helsetilstand i Takeda sin grunnanalyse. (Kilde: innsendt dokumentasjon). 61
Tabell 31. Kostnader knyttet til tidsbruk og transport med PS i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt modell). 61
Tabell 32. Estimert forbruk per PS-helsetilstand i DMP sin hovedanalyse, basert på Medicinrådet anbefaling. 62
Tabell 33. Kostnader ved PS-relaterte komplikasjoner inkludert i analysen til Takeda (Kilde: innsendt dokumentasjon). 62
Tabell 34. Estimert frekvens av kostnader for PS-relaterte komplikasjoner per PS-helsetilstand i Takeda sin grunnanalyse. (Kilde: innsendt dokumentasjon). 63
Tabell 35. Totale kostnader ved SOC-relaterte komplikasjoner per behandlingsarm (Kilde: innsendt modell). 63
Tabell 36. Andre oppfølgingskostnader inkludert i analysen (Kilde: innsendt dokumentasjon). 64
Tabell 37. Estimert forbruk for andre oppfølgingskostnader i Takeda sin grunnanalyse. (Kilde: innsendt dokumentasjon). 64
Tabell 38. Totale ytterligere oppfølgingskostnader ved SOC per behandlingsarm (Kilde: innsendt modell). 65
Tabell 39. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 66
Tabell 40. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Takeda sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalysene. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 67
Tabell 41. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse 1. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 68
Tabell 42. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse 2. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 68
Tabell 43. Scenarioanalyser på DMPs hovedanalysene basert på maksimal AUP uten mva. 69
Tabell 44. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT). 73
Tabell 45. Legemiddelkostnader for teduglutid. Maksimal AUP. eks. mva. 77
Tabell 46. Antall brukere av teduglutid i Norge de siste årene. Kilde: Legemiddelregisteret ved Folkehelseinstituttet. 79
Tabell 47. Antall pasienter (voksne og barn) de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger- dersom Revestive blir innført. 79
Tabell 48. Antall pasienter (voksne og barn) de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger- dersom Revestive IKKE blir innført. 79
Tabell 49. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient (voksne og barn) per år for Revestive + SOC og SOC alene. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert. 80
Tabell 50. Forventet totale legemiddelutgifter for Revestive og SOC til behandling av SBS hos voksne og barn - dersom Revestive blir innført (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). 81
Tabell 51. Forventet totale legemiddelutgifter for SOC til behandling av SBS hos voksne og barn - dersom Revestive IKKE blir innført (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). 81

Liste over figurer

Figur 1. Behandlingsmål ved SBS (7) 22
Figur 2. Illustrasjon av modellstruktur (Kilde: innsendt dokumentasjon) 28
Figur 3. Andel teduglutid-behandlede pasienter (respondere og ikke-respondere) per PS-helsetilstand over tid i Takedas analyse (øverste), DMPs hovedanalyse 1 (midten) og DMPs hovedanalyse 2 (nederste). Respons evalueres etter 6 måneder, og er definert som ≥ 20 % reduksjon i ukentlig PS-volum og ≥ 1 dag mindre i uken med PS. 43
Figur 4. Andel pasienter per PS-helsetilstand over tid i komparatorarmen i Takedas analyse (øverst) og i DMPs hovedanalyse 1og 2 (nederst). 44
Figur 5. Modellert overlevelse (med log-logistisk funksjon) i Takeda sin grunnanalyse basert på data fra Salazar et al. (kilde: innsendt dokumentasjon). Alder ved modellstart er 50 år (År 0 på x-aksen). 46

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	**Dato/antall dager**
Tidspunkt for indikasjonsutvidelsen for teduglutid	19-06-2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	14-02-2022
Dokumentasjon mottatt hos DMP	12-03-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	14-11-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	28-06-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	15-11-2024
Rapport ferdigstilt	05-05-2025
Total tid hos DMP[1]	420 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	21 dager
Saksbehandlingstid hos DMP[2]	**399 dager**
Herunder[3]:	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	247 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	108 dager

[1] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.
[2] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma
[3] Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	**Tilknytning**
Erling Tjora	Helse Vest
Jon Rove	Helse Sør-Øst
Johannes Kurt Schultz	Helse Sør-Øst
DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	**Rolle i metodevurderingen**	**Stillingstittel**
Angeliki Louiza Politi	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Kirsti Hjelme	Saksutreder	Seniorrådgiver
Ida Kommandantvold	Kvalitetssikrer	Rådgiver
Reidun Husteli	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Anette Grøvan	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
CKD	Kronisk nyresykdom
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
GLP-2	Glukagonlignende peptid-2
HRQoL	Pasientrapportert helserelatert livskvalitet
IFALD	Intestinal failure-associated liver disease
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
MVA	Merverdiavgift
NOK	Norsk krone
OS	Totaloverlevelse
PS	Parenteral støtte (ernæring og/eller væske intravenøst)
QALY	Kvalitetsjustert leveår
QoL	Livskvalitet
RHF	Regionalt helseforetak
RWE	Real world evidence
SBS	Kort tarm-syndrom (short bowel syndrome)
SOC	Standard støttebehandling

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at teduglutid har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av teduglutid sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Takeda.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Teduglutid (Revestive)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Behandling av pasienter i alderen 4 måneder korrigert gestasjonsalder og eldre med kort tarm-syndrom (Short Bowel Syndrome, SBS). Pasienter bør være stabile etter en periode med intestinal adapsjon etter kirurgi.
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder	Ingen andre indikasjoner
Virkningsmekanisme	Teduglutid er en analog til glukagonlignende peptid-2 (GLP-2). GLP-2 er et peptid som utskilles av tarmens L-celler, og som øker intestinal og portal blodgjennomstrømning, hemmer utskillelse av magesyre og reduserer tarmens motilitet. Dette bidrar til å øke opptaket av næringsstoffer fra tarmen.
Dosering ved relevant indikasjon	Teduglutid administreres som subkutan injeksjon én gang daglig. Anbefalt daglig dose er 0,05 mg/kg kroppsvekt. Behandlingen er langvarig.

1.1.2 Oppdragsramme

Teduglutid fikk markedsføringstillatelse første gang 30-08-2012 til behandling av voksne med SBS. Markedsføringstillatelsen ble utvidet til også å gjelde barn over 1 år fra 29-06-2016, og deretter til barn i alderen 4 måneder korrigert gestasjonsalder og eldre fra 19-06-2023.

Teduglutid er tatt i bruk i norsk klinisk praksis. Pasienter fikk dekket teduglutid via ordningen med individuell stønad på blå resept før finansieringsansvaret ble overført til helseforetakene fra 01-02-2019. Teduglutid har ikke vært metodevurdert tidligere.

Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen	
Bestilling	ID2022_004. Bestillerforum for nye metoder opprettholder oppdraget fra 14.02.2022 om en kost-nytte-vurdering (løp C) som gjennomføres av Statens legemiddelverk for teduglutid (Revestive) til behandling av kort tarm-syndrom hos pasienter fra 4 måneders korrigert alder (corrected gestational age) og eldre. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY, budsjettkonsekvensanalyse

PICO definert av bestillingen		
	Beskrivelse	**Kapittel for utredning**
Populasjon	Pasienter i alderen 4 måneder korrigert gestasjonsalder og eldre med kort tarm-syndrom og tarmsvikt	3.3
Intervensjon	Teduglutid, i kombinasjon med standard støttebehandling (inkludert parenteral støtte)	3.4
Komparator	Standard støttebehandling (inkludert parenteral støtte)	1.3, 1.4 og 3.5
Utfallsmål	Behov for parenteral støtte, overlevelse, helserelatert livskvalitet, ressursbruk	3.6

Takeda har presentert to grunnanalyser av kostnadseffektiviteten av teduglutid, én for behandling av voksne (alder ≥18 år) og én for barn (alder 4 måneder – 17 år). Begge analysene er basert på effektdata for teduglutid og standard støttebehandling hos voksne fra de kliniske studiene STEPS og STEPS-2. STEPS er en randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert fase 3-studie som inkluderte voksne pasienter med kort tarm-syndrom. STEPS ble etterfulgt av den åpne oppfølgingsstudien STEPS-2 (ytterligere 2 år), som ikke er placebokontrollert.

Medisinske fageksperter har bidratt med verdifulle innspill i metodevurderingen, to barneleger og en gastrokirurg. RHF-ene har etter gjentatte forsøk imidlertid ikke lykkes med å rekruttere medisinske fageksperter (gastromedisinere), som behandler *voksne* pasienter med kort tarm-syndrom, til dette oppdraget. Noen sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. kriterier for evaluering av respons, forventet langtidseffekt av teduglutid og kostnader for parenteral støtte) har derfor ikke blitt avklart med medisinske fageksperter. I mangel av norske fageksperter innen behandling av voksne med SBS har DMP sett hen til vurderinger gjort av danske fageksperter i Medicinrådets metodevurdering av teduglutid der dette har vært relevant (1).

1.1.3 Endring av oppdragsrammen

I den helseøkonomiske analysen for barnepopulasjonen har Takeda brukt effektdata for voksne til å estimere effekten hos barn. Takeda mener dette er en konservativ tilnærming siden data fra de kliniske studiene tyder på at effekten av teduglutid er større hos barn enn hos voksne, og at en sannsynlig forklaring er at barn har et større potensiale for intestinal adapsjon enn voksne. DMP mener at større og mer langvarig intestinal adapsjon hos barn enn hos voksne også vil bety et større potensiale for at gjenværende tynntarm øker absorpsjonskapasiteten uten behandling med teduglutid. Det betyr at effekt av standard støttebehandling (komparator) også kan være større hos barn enn hos voksne. DMP mener derfor at effektdata fra voksne ikke er overførbare til barn. Denne vurderingen støttes av de medisinske fagekspertene som behandler barn, og som DMP har konsultert i denne metodevurderingen. De viser til at årsakene til kort tarm-syndrom er helt forskjellig hos barn og voksne, og at barn har en mer adaptiv tarm.

DMP vurderer videre at de kliniske studiene av teduglutid hos barn (TED–003, TED–006 og Studie-301) ikke er egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. Studiene har metodologiske svakheter og inkluderte få pasienter, særlig i komparatorarmene (henholdsvis 5, 9 og 5 pasienter). DMP har derfor ikke vurdert den helseøkonomiske analysen for barnepopulasjonen, men presenterer de aktuelle studiene med resultater og belyser prioriteringskriteriene også for barnepopulasjonen (Kapittel 5).

1.2 Kort tarm-syndrom

Kort tarm-syndrom (short bowel syndrome, SBS) er ofte forårsaket av kirurgisk fjerning av hele eller deler av tynntarmen grunnet akutt eller kronisk sykdom, eller medfødte gastrointestinale misdannelser. Kliniske kjennetegn er malabsorpsjon, diaré, fettholdig avføring, underernæring og dehydrering. SBS kan medføre tarmsvikt. Da er tarmfunksjonen redusert til under det minimum som er nødvendig for absorpsjon av næringsstoffer, vann og elektrolytter, og ernæring direkte inn i blodbanen (parenteral støtte) er nødvendig for å opprettholde helse (2).

Hvor mange pasienter som har SBS i Norge, er ikke kjent. EMA har estimert at det er mindre enn 0,44 per 10 000 personer i Europa som har SBS (3). Dette tilsvarer at det er i underkant av 240 personer i Norge med SBS. I innsendt dokumentasjon har Takeda estimert at det er 165 pasienter i Norge som lever med SBS med tarmsvikt, basert på en dansk studie som rapporterte en prevalens på om lag 30 per million (4). Det danske Medicinrådet skriver at det er vanskelig å fastslå hvor mange pasienter i Danmark som har kronisk SBS med tarmsvikt, men estimerer at det diagnostiseres ca. 40 pasienter årlig og at ca. 300 pasienter lever med diagnosen (1). Folketallet er omtrent det samme i Norge som i Danmark (5,52 vs. 5,95 millioner i 2023).

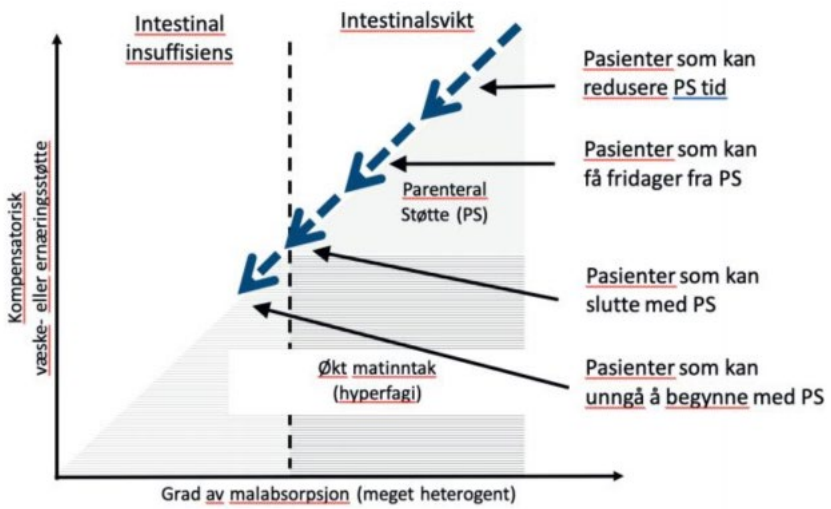
1.3 Behandling av kort tarm-syndrom i norsk klinisk praksis

Det foreligger ikke noen nasjonal faglig retningslinje for behandling av SBS i regi av Helsedirektoratet. Det finnes en europeisk retningslinje fra European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) om kronisk tarmsvikt hos voksne, som ble oppdatert i 2023, og hvor også SBS er omtalt (2).

Parenteral støtte (PS), det vil si ernæring og væske intravenøst, er en nødvendig del av behandlingen ved SBS med tarmsvikt. PS må ofte gis flere ganger i uken, og de fleste får PS hjemme. Døgnbehovet kan administreres i løpet av 12 timer (1), fortrinnsvis om natten. PS er livreddende behandling ved tarmsvikt, men en svært tidkrevende og komplisert behandling, både for pasient, pårørende og helsetjenesten. PS kan også gi livstruende komplikasjoner. Dette inkluderer alvorlige infeksjoner, blodpropp og nyre- og leversvikt (5).

Behandlinger og tiltak som kan forbedre gjenværende tarmfunksjon gis i tillegg. Sondeernæring (enteral ernæring) og vanlig matinntak er viktig for å opprettholde fordøyelsesfunksjonen og tarmslimhinnens struktur og funksjon, samt å beskytte mot bakterieovervekst. Legemiddelbehandling med H2-reseptorantagonister og protonpumpehemmere gis for å redusere produksjonen av magesyre, og loperamid gis for å hemme tarmperistaltikken. Kirurgi for å forbedre gjenværende tarmfunksjon kan også være mulig hos noen pasienter. Tarmtransplantasjon vurderes hvis det oppstår alvorlige problemer ved behandling med PS (6).

Behandling med intestinale vekstfaktorer er også omtalt i ESPEN-retningslinjene (2), og teduglutid er satt som førstevalg siden dette er det eneste legemidlet med markedsføringstillatelse innen denne legemiddelgruppen. Ifølge retningslinjene bør intestinale vekstfaktorer vurderes hos SBS-pasienter som trenger kontinuerlig PS, hvis pasienten er stabil etter en periode med intestinal adapsjon etter kirurgi, noe som vanligvis er tilfellet 12 til 24 måneder etter siste tarmreseksjon, og hvis pasienten ikke har kontraindikasjoner. Kontraindikasjoner er aktiv kreft eller risiko for kreft i magetarmkanalen, lever- og gallesystemet eller pankreas. Før behandlingsoppstart anbefaler retningslinjene at alle pasienter gjennomgår koloskopi (hvis gjenværende kolon og/eller rektum), ultralyd av bukhulen og gastroskopi for å undersøke om pasienten har polypper, utelukke neoplastisk sykdom, avklare anatomi (f.eks. forsnevringer, bakterieovervekst og anastomoser) og undersøke sykdomsaktivitet i gjenværende tarm (f.eks. Crohns sykdom). I retningslinjene står det også at det er stor sannsynlighet for at behandlingen vil være livslang, og at behovet for PS vil gå tilbake til utgangspunktet hvis behandlingen avsluttes.



Figur 1. Behandlingsmål ved SBS (7)

Teduglutid er tatt i bruk i norsk klinisk praksis, men har ikke vært metodevurdert tidligere. Pasienter fikk dekket teduglutid via ordningen med individuell stønad på blå resept før finansieringsansvaret ble overført til helseforetakene fra 01-02-2019. Det har i gjennomsnitt vært om lag 45 brukere årlig de siste fem årene.

Tabell 3. Antall brukere av teduglutid i Norge de siste årene. Kilde: Legemiddelregisteret ved Folkehelseinstituttet

År	**2016**	**2017**	**2018**	**2019**	**2020**	**2021**	**2022**	**2023**
Antall brukere	10	26	45	48	44	43	42	46

Det er søkt markedsføringstillatelse for generika til teduglutid (8).

Behandling av SBS og tarmsvikt er ikke sentralisert i Norge, slik det er i Danmark (1 senter) og Sverige (2 senter). Slik behandling krever spesialisering, og medisinsk fagekspert mener at utredning, behandlingsoppstart og utarbeiding av behandlingsplan burde sentraliseres også i Norge. Oppfølging kan gjøres av helsetjenesten lokalt der pasienten bor. Sentralisert behandling kunne også bidra til enhetlig praksis i bruk av teduglutid.

Medisinsk fagekspert forteller at off-label behandling med GLP-1 analoger (diabeteslegemidler), alene eller i kombinasjon med GLP-2 analog, også blir prøvd ut til pasienter med tarmsvikt.

1.4 Forventet plassering av teduglutid i behandlingsalgoritmen

Teduglutid vil bli brukt i tillegg til standard støttebehandling (SOC). SOC er i hovedsak PS, men også andre behandlinger som gis for å forbedre gjenværende tarmfunksjon (f.eks. protonpumpehemmer og loperamid). Behandling med teduglutid kan hos noen pasienter gi mindre behov for PS.

DMPs konklusjon om komparator
Standard støttebehandling (SOC), inkludert parenteral støtte (PS), er relevant komparator for metodevurderingen.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Takeda har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert.

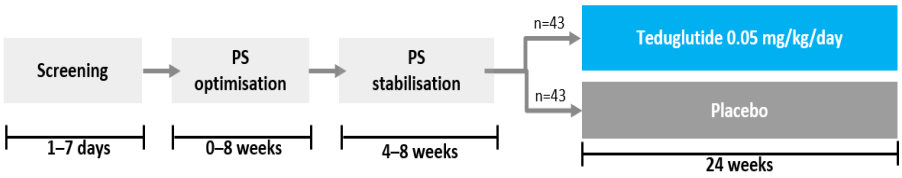
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Hos voksne pasienter med SBS er effekt og sikkerhet av teduglutid undersøkt i to randomiserte, placebokontrollerte studier: STEPS og Studie-004. STEPS (24 uker) ble etterfulgt av de åpne oppfølgingsstudiene STEPS-2 (ytterligere 2 år), og deretter STEPS-3 (ytterligere 1 år etter STEPS-2). Studie-004 (24 uker) ble etterfulgt av oppfølgingsstudien 005 (ytterligere 28 uker). Oppfølgingsstudiene er ikke placebokontrollerte.

Hos barn med SBS er effekt og sikkerhet av teduglutid undersøkt i de to ikke-randomi serte studiene TED–003 (12 uker) og TED–006 (24 uker) hos barn >1 år, og den randomiserte studien Studie-301 hos spebarn 4 – 12 måneder (24 uker). Komparator i alle disse studiene er standard støttebehandling (SOC). Disse studiene er omtalt nærmere i kapittel 5 og Appendiks 2.

STEPS og STEPS-2 ligger til grunn for den helseøkonomiske analysen, og er presentert under (Tabell 4). Oversikt over Studie-004 finnes i Appendiks 1. STEPS-3 inkluderte få pasienter (n=14), og kun en andel av pasientene som hadde fullført STEPS-2, og er ikke omtalt videre i metodevurderingen.

Tabell 4. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

STEPS (9, 10)	
Studie ID	NCT00798967
Design	Fase 3, randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert Tre studiefaser etter screening: 1: Optimalisering av PS i 0 – 8 uker 2: Stabilisering av PS i 4 – 8 uker 3: Behandling med teduglutid eller placebo i 24 uker 
Studielokasjon	Europa og Nord-Amerika
Populasjon	Pasienter med SBS >18 år Avhengig av PS (ernæring og/eller væske) minst 3 ganger ukentlig i minst 12 måneder Stratifisert basert på PS-volum (≤6 eller >6 l/uke) N = 86
Intervensjon	Teduglutid 0,05 mg/kg/dag subkutant i 24 uker (n = 43), i tillegg til PS. PS kunne reduseres med 10 % - 30 % hvis 48-timers urinvolum økte med ≥10 % fra baseline (se Tabell 5)

Komparator	Placebo subkutant i 24 uker (n = 43), i tillegg til PS. PS kunne reduseres med 10 % - 30 % hvis 48-timers urinvolum økte med ≥10 % fra baseline (se Tabell 5)
Primært endepunkt	Andel pasienter med respons, definert som ≥20 % reduksjon i ukentlig volum PS ved uke 20, som ble opprettholdt til uke 24
Viktige sekundære endepunkter	Endring i ukentlig volum PS Varighet av respons
Relevante eksplorative endepunkter	Helserelatert livskvalitet (sykdomsspesifikt instrument, SSB-QoL) Reduksjon i antall dager per uke med PS
Observasjonstid	24 uker behandlingsperiode. Pasienter som fullførte STEPS kunne fortsette i de åpne oppfølgingsstudiene STEPS-2 (2 år), og deretter STEPS-3 (1 år)
Datakutt	25-01-2011. Studien er avsluttet.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotal studie
STEPS-2 (11)	
Studie ID	NCT00930644
Design	Åpen forlengelsesstudie
Studielokasjon	Europa og Nord-Amerika
Populasjon	Pasienter som hadde fullført 24 uker behandling i STEPS eller nye pasienter som oppfylte de samme inklusjons- og eksklusjonskriteriene som i STEPS (se over) Tre kohorter basert på tidligere behandling: • TED-TED-kohort: fikk teduglutid i STEPS (n = 37) • PBO-TED-kohort: fikk placebo i STEPS (n = 39) • NT-TED-kohort: ikke behandlet i STEPS (n = 12) N = 88
Intervensjon	Teduglutid 0,05 mg/kg/dag subkutant, i tillegg til PS. PS kunne reduseres med 10 % - 30 % etter samme algoritme som i STEPS (se Tabell 5), men med mindre hyppige intervall
Komparator	Ingen
Endepunkter	Langtids sikkerhet, tolerabilitet og klinisk effekt. Effektendepunkter inkluderte: – Endring i ukentlig volum PS – Andel pasienter med respons, definert som ≥20 % reduksjon i ukentlig volum PS – Varighet av respons – Reduksjon i antall dager per uke med PS – Antall pasienter med total avvenning av PS
Observasjonstid	2 år. Total behandlingsvarighet med teduglutid var inntil 30 måneder for TED/TED-kohorten, og inntil 24 måneder for PBO/TED- og NT/TED-kohortene

Datakutt	24-01-2013. Studien er avsluttet
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Interimdata (6 måneder) var tilgjengelig for EMA ved tidspunkt for vurdering av markedsføringstillatelse

Studie-004 har i hovedsak tilsvarende studiedesign som STEPS (Tabell 4), men en viktig forskjell mellom studiene er algoritmen for reduksjon av PS. PS kunne reduseres med inntil 30 % ved hvert av de 7 studiebesøkene i STEPS (fra uke 2), og med inntil 10 % ved inntil 5 studiebesøk i Studie-004 (fra uke 4). Resultatene viser lavere responsrater i Studie-004 (46 % og 6 % for hhv teduglutid og placebo) enn i STEPS (63 % og 30 % for hhv teduglutid og placebo). Takeda hevder at reduksjonen av PS er mer restriktiv i studiene enn i klinisk praksis, særlig i Studie-004, og at Studie-004 derfor har lav ekstern validitet. Dette er begrunnelsen for at Takeda har brukt effektdata kun fra studiene STEPS og STEPS-2 i sin grunnanalyse. I innsendt modell er det også mulig å velge sammenslåtte effektdata fra STEPS, Studie-004 og STEPS-2.

Tabell 5. Algoritme for reduksjon av PS i studiene STEPS og 004 (kilde: innsendt dokumentasjon)

	STEPS	**004**
Condition	PS volumes could be reduced if urine volumes during the preceding 48 hours were ≥10% above baseline	PS volumes could be reduced if urine volumes during the preceding 48 hours were ≥10% above baseline
Magnitude	Between 10–30% of baseline PS volume at each timepoint	Up to 10% of baseline PS volume at each timepoint
Timepoints at which reductions could be made	Study visits on weeks 2, 4, 8, 12, 16, 20 and 24	Study visits on weeks 4, 8, 12, 16, 20 and 24 (and reduced on no more than 5 of these 6 timepoints)
Other	None	If, in addition, urine volume was over 2.0 L/day, PS volume could be reduced by ≥10% of baseline PS volume (as clinically appropriate)

Relevante pågående studier

EMA har pålagt MT-innehaver å samle sikkerhetsdata i et internasjonalt kort tarm-syndrom-register. Endelig studierapport skal leveres til EMA i 2033 (12). Registeret har inkludert 1806 pasienter med SBS, både med og uten behandling med teduglutid (rekruttering avsluttet). I tillegg til sikkerhet, blir også kliniske utfallsmål på lang sikt evaluert (NCT01990040). På forespørsel har DMP fått interimrapport for datakutt 30-06-2024 fra Takeda. Dataene er konfidensielle, og derfor ikke gjengitt her.

Real world evidence (RWE)

Takeda har identifisert 28 RWE-studier av teduglutid i et systematisk litteratursøk utført for UK HTA i 2021. Av disse er 8 studier publisert som fulltekst artikler (13-20). De 8 studiene undersøkte teduglutid 0,05 mg/kg/dag hos voksne med SBS og tarmsvikt. Takeda har gjort en metaanalyse av disse studiene på utfallsmålene andel pasienter som oppnår ≥ 20 % reduksjon i ukentlig PS-volum og andel pasienter som ble fullstendig avvent fra PS (resultater ikke vist). Takeda har også supplert med to nyere RWE-studier (21, 22). Resultater fra RWE brukes ikke i den helseøkonomiske analysen, men gir støtte for at effekten av teduglutid, som er vist i STEPS-studiene, også kan oppnås i klinisk praksis.

2.2.1 DMPs vurdering

DMP har ikke fått avklart i hvilken grad algoritmene for PS-reduksjon i STEPS og Studie-004 passer med norsk klinisk praksis siden RHF-ene ikke har lykkes med å rekruttere medisinske fageksperter som behandler voksne SBS-pasienter. Resultater fra Studie-004 tyder imidlertid på at algoritmen for endring av PS var for restriktiv i denne studien. Urinvolum var signifikant økt ved alle måletidspunkter i teduglutid 0,05 mg/kg/dag-armen, til tross for at pasientene opprettholdt et konstant oralt væskeinntak og reduserte PS-volumet (23). Dette tyder på at PS-volumet kunne vært redusert i større grad enn det som ble gjort hos studiepasientene i Studie-004. DMP legger derfor til grunn effektdata fra STEPS og STEPS-2 i egen hovedanalyse, slik Takeda har gjort i sin grunnanalyse.

I innsendt modell fra Takeda er det også mulig å velge sammenslåtte effektdata (STEPS, Studie-004, STEPS-2), noe som gjør at effektforskjellen mellom teduglutid og komparator øker, og IKER reduseres (resultater ikke vist). DMP vurderer at det heller ikke er riktig å slå sammen resultatene fra STEPS og Studie-004, siden det er relevante forskjeller i algoritmene for reduksjon av PS mellom de to studiene.

DMPs vurdering

STEPS ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av teduglutid hos voksne med SBS, og er en randomisert fase 3 studie vurdert av EMA. Komparator i studien er relevant. DMP vurderer at data fra STEPS, sammen med oppfølgningsdata fra STEPS-2, kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

3. Analysemetode og PICO[4]

3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av teduglutid, har Takeda levert en kostnad-per-QALY analyse hvor behandling med teduglutid, i tillegg til SOC, sammenlignes med SOC alene hos pasienter med SBS. Resultatene fra analysen belyser prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn for beregningen av alvorlighet av SBS.

Takeda har levert én analyse for voksne og én analyse for barn, med utgangspunkt i samme modell. DMP har kun vurdert analysen for den voksne populasjonen, se kapittel 1.1.3. Teduglutid til barn er vurdert i kapittel 5.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en Markov-modell. Modellen (se Figur 2) består av 9 gjensidig ekskluderende helsetilstander som representerer ulikt ukentlig behov for PS ved SBS, inkludert et stadium for død, som følger:

- PS 0: Pasientene trenger ikke PS.
- PS 1: behov for PS én dag i uken.
- PS 2: behov for PS 2 dager i uken.
- PS 3: behov for PS 3 dager i uken.
- PS 4: behov for PS 4 dager i uken.
- PS 5: behov for PS 5 dager i uken.
- PS 6: behov for PS 6 dager i uken.
- PS 7: behov for PS 7 dager i uken.
- Død: Dette er en absorberende helsetilstand.

I starten av modellen er pasientene fordelt i PS-helsetilstandene, i tråd med fordelingen ved baseline i STEPS-studien (kapittel 3.3.2). Pasientene starter behandling med enten teduglutid, i tillegg til SOC, eller SOC alene. Pasientene kan gå over til en hvilken som helst PS-helsetilstand, forbli i sin eksisterende helsetilstand eller dø. Overgangssannsynligheter mellom PS-helsetilstandene er estimert basert på resultater fra studiene STEPS og STEPS-2 (kapittel 3.6.1.1).

Pasientene kan oppleve komplikasjoner i form av leversykdom (Intestinal failure-associated liver disease - IFALD) eller kronisk nyresykdom (CKD), avhengig av hvilken PS-helsetilstand de befinner seg i (kapittel 3.6.1.3). IFALD og CKD simuleres separat fra PS-helsetilstander ved hjelp av sub-modeller. Pasienter kan bevege seg mellom PS-helsetilstander uavhengig av IFALD- eller CKD-status.

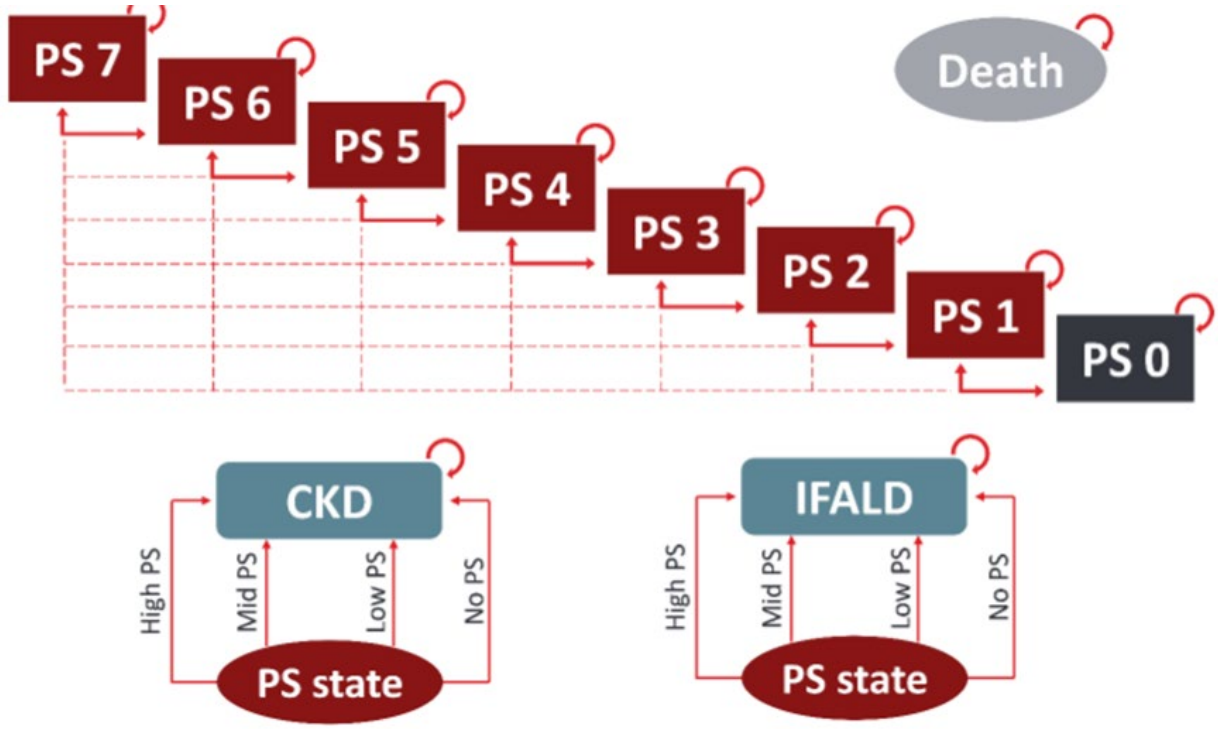
Pasientene kan dø fra hvilken som helst PS-helsetilstand, og sannsynligheten for død er modellert med parametrisk framskriving av overlevelsesdata fra litteraturen (kapittel 3.6.1.2).

Modellen inkluderer en stoppregel for behandling med teduglutid ved utilstrekkelig behandlingseffekt etter 24 uker (kapittel 3.4.2). Ikke-respondere på teduglutid fortsetter behandling med SOC.

Kostnader og nyttevekter tilordnes separat for hver helsetilstand og summeres per behandlingsarm for analysens tidshorisont. Modellen legger til grunn at økende antall dager i uken med PS, gir høyere kostnad og lavere helserelatert livskvalitet. I dette er blant annet tidsbruk og komplikasjoner (f.eks. infeksjoner) knyttet til PS inkludert. Modellen har en sykluslengde på 28 dager. Hovedtrekk ved modellen er

[4] Patient, Intervention, Comparator, Outcome

oppsummert i Tabell 6. Spesifikke valg, spesielle tilpasninger, og antagelser relatert til de enkelte endepunkt som er brukt i modellen beskrives under det aktuelle endepunktet i Kapittel 3.6.



Key: CKD, Chronic Kidney Disease; IFALD, Intestinal failure-related liver disease; PS, parenteral support. Notes: The 'Death' health state is an absorbing state and can be entered from any state. No PS, PS0; Low PS, PS1-PS3; Mid PS, PS4-PS5; High PS, PS6-PS7.

Figur 2. Illustrasjon av modellstruktur (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Tabell 6. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen.

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Markov-modell
Halvsykluskorrigering	Ja
Sykluslengde	28 dager
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader
Perspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	40 år

DMPs vurdering

Innsendt modell er egnet til å belyse aktuell problemstilling. Analyseperspektivet, diskonteringsraten og halvsykluskorrigeringer er i tråd med DMPs retningslinjer. Sykluslengde er rimelig og i samsvar med hovedstudiens observasjonstidspunkter. Tidshorisont anses også som rimelig.

Modellen er tilstrekkelig transparent og gir DMP mulighet til å endre en rekke inputdata og parametere. Takeda skriver i innsendt dokumentasjon at flere av antagelsene er validert av eksterne aktører, og at

resultater er validert mot studieresultater og RWE[5]. Takeda har levert tilstrekkelig dokumentasjon til å kunne vurdere modellen videre med hensyn til framskrivning av relevante effektendepunkter.

Det var få pasienter i STEPS, og datagrunnlaget til å estimere overgangssannsynligheter mellom hver av de 8 PS-helsetilstandene er dermed svært begrenset, se kapittel 3.6.1.1. Dette gir stor usikkerhet i de estimerte overgangssannsynlighetene. Med så sparsomme studiedata kunne det vært hensiktsmessig med en enklere modell med færre helsetilstander.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell
DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er egnet til å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet for voksne pasienter med SBS. Det er imidlertid en viktig svakhet at antall helsetilstander i modellen ikke står i rimelig forhold til antall studieobservasjoner som er tilgjengelig for å informere overgangssannsynlighetene i modellen.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Studien STEPS inkluderte voksne pasienter >18 år med SBS og behov for PS (ernæring og/eller væske) minst 3 ganger ukentlig det siste året eller lengre. Før randomisering gjennomførte pasientene optimalisering av PS i opptil 8 uker, dersom nødvendig, og deretter stabilisering i 4 til 8 uker. Totalt 86 pasienter (ITT-populasjon) ble randomisert 1:1 til en teduglutid-dose på 0,05 mg/kg kroppsvekt gitt subkutant én gang daglig eller tilsvarende placebo i inntil 24 uker. Randomiseringen ble stratifisert etter PS-volum ved baseline (≤6 l eller >6 l per uke). For mer informasjon om studien se i Kapittel 2.2.

Pasientkarakteristika ved baseline i STEPS er vist i Tabell 7.

Tabell 7. Pasientkarakteristika ved baseline for ITT-populasjon i studien STEPS (Kilde: Innsendt dokumentasjon).

Karakteristika	**Teduglutid (n = 43)**	**Placebo (n = 43)**	**Totalt (n = 86)**
Alder (år), gjennomsnitt (SD)	50,9 (12,6)	49,7 (15,6)	50,3 (14,1)
BMI (kg/m^2), gjennomsnitt (SD)	22,5 (3,2)	22,3 (3,1)	22,4 (3,1)
n (%) kvinner	22 (51)	24 (56)	46 (54)
Årsak til tarmreseksjon, n (%)			
Vaskulær sykdom	13 (30)	16 (37)	29 (34)
Crohns sykdom	10 (23)	8 (19)	18 (21)
Tarmslyng (volvulus)	3 (7)	6 (14)	9 (11)
Skade	4 (9)	4 (9)	8 (9)
Kreft	1 (2)	2 (5)	3 (4)
Andre årsaker	12 (28)	7 (16)	19 (22)
Pasienter med stomi, n (%)	21 (49)	17 (40)	38 (44)
Jejunostomi, n	11	5	16

[5] Real World Evidence

Karakteristika	Teduglutid (n = 43)	Placebo (n = 43)	Totalt (n = 86)
Ileostomi, n	6	9	15
Kolostomi, n	4	1	5
Annet (duodenostomi, jejunostomi + ileostomi), n	0	2	2
Gjenværende lengde av tynntarm (cm), gjennomsnitt (SD)	84,4 (64,6)	68,7 (63,9)	76,5 (64,4)
Kolon i kontinuitet*, n (%)	26 (61)	23 (54)	49 (57)
Gjenværende kolon, n (%)			
>25–50 %	14 (33)	5 (12)	19 (22)
>50–75 %	6 (14)	8 (19)	14 (16)
>75–100 %	3 (7)	10 (23)	13 (15)
Tid siden siste tynntarmreseksjon (år), gjennomsnitt	6,9	7,9	7,4
Parenteral støtte (PS)			
Antall år med PS, gjennomsnitt (SD)	6,8 (6,3)	5,9 (5,7)	6,3 (6,0)
Parenteralt volum (ml/dag), gjennomsnitt (SD)	1 844 (1 057)	1 929 (1 026)	1 887 (1 036)
Antall dager per uke med PS, gjennomsnitt (SD)	5,6 (1,7)	5,9 (1,5)	5,8 (1,6)
Stratifisering etter parenteralt volum			
Parenteralt volum ≤6 L/uken, n (%)	8 (19)	7 (16)	15 (17)
Parenteralt volum >6 L/uken, n (%)	35 (81)	36 (84)	71 (83)
Samtidig behandling			
Legemidler mot diaré, n (%)	22 (51)	16 (37)	38 (44)
Antisekretoriske legemidler, n (%)	25 (58)	22 (51)	47 (55)

SD: standardavvik, BMI: kroppsmasseindeks, PS: parenteral støtte (ernæring og/eller væske)

*Hele eller deler av kolon er bevart

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på studiepopulasjonen i STEPS. Pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen for voksne er vist i Tabell 8.

Tabell 8. Pasientkarakteristika for voksen populasjon som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	50	Gjennomsnitt i klinisk studie STEPS
Andel kvinner (%)	53,5	Klinisk studie STEPS
Distribusjon av pasienter etter PS-helsetilstand ved baseline (%)	PS 7: 52	Klinisk studie STEPS
	PS 6: 18	
	PS 5: 6	
	PS 4: 13	

Variabel	Inputvariabel	Kilde
	PS 3: 11	
	PS 2: 0	
	PS 1: 0	
	PS 0: 0	
Kroppsvekt (kg)	62,2	Gjennomsnitt i klinisk studie STEPS

3.3.3 Norsk klinisk praksis

RHF-ene har ikke lykkes med å rekruttere medisinske fageksperter, som har erfaring med å behandle voksne SBS-pasienter. Behandling av SBS-pasienter i Norge er heller ikke sentralisert. Informasjon om aktuell pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis er derfor mangelfull.

Data fra Legemiddelregisteret (Folkehelseinstituttet) viser at det var 46 brukere av teduglutid i 2023, og av disse var 24 (52 %) kvinner. Antall brukere fordelt på aldersgrupper viser videre at i den voksne populasjonen er flertallet av brukerne over 45 år.

3.3.4 DMPs vurdering

Pasientens behov for PS vil avhenge av underliggende sykdom, komorbiditeter og gastrointestinal anatomi, herunder lengde på gjenværende tynntarm, hvilke segmenter som er fjernet og i hvilken grad kolon er bevart (2). Pasientgruppen med SBS er svært heterogen når det gjelder disse parameterne, og dette gjør at behandlingen krever spesialisert kompetanse og må individualiseres.

I EPAR har EMA påpekt at i STEPS-studien hadde pasientene i teduglutid-armen i gjennomsnitt numerisk lengre gjenværende tynntarm (84,4 cm) enn pasientene i placebo-armen (68,7 cm). Andel pasienter med stomi var omtrent lik mellom armene, men det var flere i teduglutid-armen som hadde stomi høyere opp på tarmen (jejunustomi, den midtre delen av tynntarmen) enn i placebo-armen, henholdsvis 11 (26 %) og 5 (12 %) pasienter. Stomi i de første delene av tynntarmen øker risikoen for tarmsvikt, fordi absorpsjonen av næringsstoffer hovedsakelig skjer i duodenum og jejenum. EMA vurderer imidlertid at siden behovet for PS var omtrent likt mellom armene ved baseline, anses denne ubalansen ikke å ha noe vesentlig påvirkning på resultatene.

I denne metodevurderingen har det ikke vært medisinske fageksperter til å vurdere i hvilken grad studiepopulasjonen i STEPS samsvarer med aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis. Data fra Legemiddelregisteret tyder på at alder og kjønnsfordeling i norsk populasjon er omtrent tilsvarende som i STEPS. Videre har DMP sett på Medicinrådets vurdering (1), og antar at vurderingene som er gjort for den danske populasjonen i noen grad også vil gjelde norsk populasjon. Medicinrådet framhever at det er noen vesentlige forskjeller mellom studiepopulasjonen og dansk populasjon, og at dette vanskeliggjør tolkningen av studiedata. For det første er andelen pasienter med kolon i kontinuitet høyere i STEPS enn det som generelt observeres i dansk klinisk praksis (57 % i STEPS vs. ca. 20 % i dansk klinisk praksis). Pasienter der hele eller deler av kolon er bevart (kolon i kontinuitet) har større sannsynlighet for tarmadapsjon og dermed til å kunne redusere behovet for PS. For det andre er PS-volum ved baseline i STEPS lavere enn det som forventes i dansk klinisk praksis (ca. 13 l/uke i STEPS vs. ca. 17 l/uke i dansk klinisk praksis). En post hoc analyse av STEPS viste en tendens til at pasienter med lavere PS-forbruk ved baseline, i større grad kan oppnå dager uten PS enn pasienter med høyere PS-forbruk ved baseline (24). DMP støtter

imidlertid Medicinrådets konklusjon om at STEPS-dataene likevel kan brukes til å estimere *relativ* effekt, siden teduglutid er sammenlignet med en tilsvarende placebogruppe i en kontrollert, randomisert studie.

STEPS inkluderte pasienter med behov for PS minst 3 ganger ukentlig. Dette er ikke et krav i preparatomtalen for teduglutid. Det vil si at preparatomtalen åpner for at også pasienter som får PS 1-2 dager per uke kan være kandidater for behandling med teduglutid i klinisk praksis. Modellen er imidlertid ikke egnet til å utforske hvordan kostnadseffektiviteten av teduglutid påvirkes dersom pasienter med behov for PS 1-2 dager i uken også får behandling med teduglutid. Medicinrådet i Danmark har satt som krav at pasienten må få PS minst 3 ganger ukentlig for å kunne vurderes for behandling med teduglutid (25).

Pasienter bør være stabile etter en periode med intestinal adapsjon før oppstart av behandling med teduglutid ifølge preparatomtalen. Intestinal adapsjon er prosessen hvor gjenværende tarm øker absorpsjonskapasiteten for å kompensere for den delen som er fjernet. Adapsjon kan gjøre at behovet for PS reduseres eller forsvinner hos noen pasienter. Hos voksne skjer adapsjonen i hovedsak i løpet av de første 1-2 årene etter kirurgi, mens hos barn er sannsynligheten for intestinal adapsjon både større og varer lenger enn hos voksne. I STEPS-studien var det i gjennomsnitt vel 7 år siden pasientene hadde siste tynntarmreseksjon, og for flertallet av pasientene (83 %) var det 2 år eller lenger siden. Det var imidlertid 8 pasienter i teduglutid-armen og 6 pasienter i placebo-armen som hadde gjennomgått reseksjon for mindre enn 2 år siden, og det kan ikke utelukkes at adapsjon forekom hos noen av studiepasientene.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon
Pasientgruppen med SBS er svært heterogen, blant annet når det gjelder underliggende sykdom, gastrointestinal anatomi, intestinal adapsjon og behov for PS, noe som vanskeliggjør vurderingen av studieresultatene. DMP legger til grunn de samme pasientkarakteristika som Takeda i den helseøkonomiske analysen, basert på studiepopulasjonen i STEPS. Det vil si pasienter med behov for PS minst 3 ganger ukentlig.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 9. Karakteristikker ved intervensjon. Kilder: Takeda, EPAR (9), preparatomtale (12)

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	Teduglutid 0,05 mg/kg/dag	Teduglutid 0,05 mg/kg/dag	Det antas at teduglutid vil doseres i henhold til preparatomtalen. Anbefalt dosering er 0,05 mg/kg kroppsvekt én gang daglig.
Administrasjonsform	Subkutan injeksjon	Subkutan injeksjon. Administreres av pasienten selv.	Subkutan injeksjon Administreres av pasienten selv.
Behandlingsvarighet	STEPS: 24 uker 39 (91 %) av 43 randomiserte pasienter fullførte 24 uker. STEPS-2*: 2 år	Stoppregel ved 24 uker (Kapittel 3.4.2). Livslang behandling ved tilstrekkelig respons.	Ifølge preparatomtalen skal behandlingen avsluttes Dersom man ikke har oppnådd en generell forbedring av pasientens tilstand. Behandlingseffekten

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
	30 (70 %) av 43 randomiserte pasienter fullførte i alt 30 måneder behandling med teduglutid i STEPS og STEPS-2. Ingen stoppregel.		skal evalueres etter 6 måneder. Det kan ta lengre tid før enkelte pasienter responderer på behandling (dvs. de som fortsatt har sammenhengende kolon eller distal/terminal ileum), men dersom man ikke har oppnådd en generell forbedring innen 12 måneder, bør behovet for fortsatt behandling revurderes. Kontinuerlig behandling anbefales for pasienter som er avvent PS.
Relativ doseintensitet	Informasjon ikke tilgjengelig.	100 % (1 hetteglass à 5 mg per daglig dosering).	I preparatomtalen står det at på grunn av uensartethet i SBS-populasjonen, kan en forsiktig nedtitrering av den daglige dosen vurderes hos noen pasienter for å optimere toleransen for behandlingen. Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <50 ml/minutt) eller nyresykdom i sluttfasen, bør den daglige dosen reduseres med 50 %. Uavhengig av daglig dose må det brukes 1 helt hetteglass à 5 mg per dosering (engangsbruk).
Samtidig behandling	SOC, inkludert PS.	SOC, inkludert PS.	Preparatomtalen angir at optimalisering og stabilisering av intravenøs væske og ernæring bør være gjennomført innen behandlingsstart.

*Pasientene som ble inkludert i STEPS-2 hadde fullført STEPS

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

I starten av modellen blir pasientene fordelt i PS-helsetilstander, i tråd med fordelingen ved baseline i STEPS (se Kapittel 3.3.2). Pasientene mottar teduglutid i tråd med godkjent dosering i preparatomtalen. Respons på behandling evalueres ved 6 måneder. Pasienter med tilstrekkelig respons fortsetter med behandling som før, mens ikke-respondere avslutter behandling med teduglutid og fortsetter med SOC alene.

Modellen inkluderer stoppregel ved 6 måneder. Stoppregelen gjelder for pasienter som *ikke* oppnår definerte kriterier for effekt. Ulike definisjoner kan velges i modellen:

1. ≥ 20 % reduksjon i ukentlig PS-volum
2. ≥ 1 dag mindre i uken med PS
3. ≥ 2 dager mindre i uken med PS
4. **≥ 20 % reduksjon i ukentlig PS-volum eller ≥ 1 dag mindre i uken med PS**
5. ≥ 20 % reduksjon i ukentlig PS-volum eller ≥ 2 dager mindre i uken med PS

I Takedas grunnanalyse benyttes alternativ 4 som stoppregel. Takeda har beregnet andel pasienter per PS-helsetilstand med utilstrekkelig effekt ved 6 måneder basert på denne definisjonen ved post-hoc analyser av individuelle pasientdata fra STEPS. Dette resulterer i at omtrent 46 % av pasientene fortsetter behandling med teduglutid etter måned 6 i modellen. Disse pasientene får behandling med teduglutid inntil død. Dette er respondere, det vil si pasienter som har oppnådd ≥ 20 % reduksjon i ukentlig PS-volum og ≥ 1 dag mindre i uken med PS.

3.4.3 DMPs vurdering

Dosering av teduglutid i den helseøkonomiske modellen er i tråd med dosering i STEPS-studien, og med anbefalt dosering i preparatomtalen; 0,05 mg/kg kroppsvekt én gang daglig. Preparatomtalen anbefaler nedjustering av dosen ved nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <50 ml/minutt) og hos enkelte pasienter for å optimere toleransen. Takeda har ikke tatt hensyn til dette i den helseøkonomiske modellen. DMP vurderer at eventuell dosereduksjon hos noen pasienter vil ha liten betydning for resultatene av analysen. Dette vil ikke påvirke legemiddelkostnadene siden det uansett vil være nødvendig å bruke ett hetteglass à 5 mg teduglutid per daglig dosering 0,05 mg/ml hos pasienter <100 kg (engangsbruk grunnet holdbarhet etter tilberedning).

Tidspunktet for evaluering av effekt er satt til 6 måneder i modellen, og samsvarer med anbefalingen i preparatomtalen. Ifølge preparatomtalen har begrensede data fra kliniske studier vist at det kan ta lengre tid før enkelte pasienter responderer på behandling (dvs. de som fortsatt har sammenhengende kolon eller distal/terminal ileum), men dersom man ikke har oppnådd en generell forbedring innen 12 måneder, bør behovet for fortsatt behandling revurderes. Det er usikkert når man vil seponere behandling med teduglutid i norsk klinisk praksis på grunn av utilstrekkelig respons. I Danmark er det fastsatt at behandlingseffekten av teduglutid skal vurderes etter 6 måneder for voksne pasienter med ende-jejunostomi og etter 12 måneder for voksne pasienter med bevart kolon (25). DMP legger til grunn at evaluering av respons skjer ved 6 måneder i egen hovedanalyse. Dette samsvarer med anbefalingen i preparatomtalen, og det finnes kontrollerte studiedata ved dette tidspunktet, men ikke ved senere tidspunkt. Det er sannsynlig at responsevaluering, og eventuell behandlingsstopp, vil skje ved et senere tidspunkt enn 6 måneder for noen av pasientene i norsk klinisk praksis, men effekten av dette på analysens resultat kan ikke belyses basert på nåværende kliniske data og modell.

Takeda har i grunnanalysen definert respons som ≥ 20 % reduksjon i ukentlig PS-volum og ≥ 1 dag mindre i uken med PS. I STEPS er dette henholdsvis primært endepunkt (≥ 20 % reduksjon) og et eksplorativt endepunkt (≥ 1 dag mindre). Takedas kombinasjon av disse endepunktene for å definere respons, basert på post-hoc analyser av individuelle pasientdata, gjør det krevende for DMP å validere i hvilken grad modellert respons samsvarer med studieresultatene. DMP har ikke fått avklart hvilket responskriterium som er mest relevant i norsk klinisk praksis siden RHF-ene ikke har lykkes med å rekruttere medisinske fageksperter som behandler voksne SBS-pasienter til denne metodevurderingen. Valg av responskriterium er en viktig parameter i analysen. DMP legger til grunn samme stoppregel som Takeda i egen hovedanalyse, men påpeker at det ikke er avklart om det er dette kriteriet som er mest relevant for norsk klinisk praksis. DMP belyser hvordan ulike stoppregler påvirker kostnadseffektiviteten av teduglutid i scenarioanalyser (Kapittel 4.1.3). Som forventet er kostnadseffektiviteten av teduglutid bedre jo høyere

krav til behandlingseffekt som settes for å kunne fortsette behandlingen med teduglutid. Medicinrådet har fastsatt strengere kriterier for behandlingseffekt av teduglutid enn de alternativene Takeda har inkludert i modellen (25). Behandlingen med teduglutid skal seponeres dersom disse effektkriteriene ikke oppfylles, se Tabell 10.

Tabell 10. Kriterier for vurdering av behandlingseffekt av teduglutid i Danmark (25)

Ukentlig PS-volum ved baseline	Kriterier for behandlingseffekt ved evalueringstidspunktet*
9 liter	≥ 6 liter reduksjon i ukentlig PS-volum og/eller ≥ 3 dager mindre i uken med PS
> 9 liter og ≤ 18 liter	≥ 9 liter reduksjon i ukentlig PS-volum og/eller ≥ 2 dager mindre i uken med PS
>18 liter	≥ 40 % reduksjon i ukentlig PS-volum

*vurderes etter 6 måneder for pasienter med ende-jejunostomi og etter 12 måneder for pasienter med sammenhengende kolon

I modellen vil alle pasientene som oppfyller responskriteriet ved 6 måneder, få livslang behandling med teduglutid. Medicinrådet påpekte at behandling med teduglutid i dansk klinisk praksis ikke automatisk vil være livslang, selv om pasienten oppnår og vedlikeholder effekten av teduglutid. De forventer at man med jevne mellomrom vil forsøke å seponere behandling med teduglutid for å observere om effekten av behandlingen på evnen til å ta opp ernæring og væske fra tarmen opprettholdes. Behandling med teduglutid vil bli gjenopptatt ved økende behov for PS. Det kan dermed i realiteten være færre pasienter som står på behandling med teduglutid over tid enn det Takeda har antatt. DMP antar at en lignende tilnærming kan forventes i norsk klinisk praksis.

Etter 2,5 år var det et frafall på 30 % i teduglutid-armen i STEPS/STEPS-2, bl.a. på grunn av bivirkninger, men dette er det ikke tatt hensyn til i modellen. Av 43 pasienter randomisert til teduglutid i STEPS, var det 39 pasienter som fullførte studien (24 uker). Av disse 39 pasientene var det deretter 37 pasienter som deltok i oppfølgingsstudien STEPS-2. Det var 30 av de 43 pasientene som fikk teduglutid i STEPS som fullførte i alt 30 måneder med behandling i STEPS og STEPS-2 (9, 12). Årsakene til seponering av teduglutid i STEPS var bivirkninger (n=2), utprøvers avgjørelse (n=1) og annet (n=1) (9), mens årsakene i STEPS-2 var bivirkninger (n=4), pasientens avgjørelse (n=2) og død (n=1) (11). På den annen side var det ikke noe krav til respons på teduglutid etter 6 måneder behandling i STEPS for å kunne fortsette behandlingen i STEPS-2. Det er derfor ikke helt samsvar mellom studiedata og modell når det gjelder behandlingsvarighet på teduglutid. Vi vet ikke hvordan dette påvirker analysens resultat.

DMPs konklusjon om intervensjon

DMP legger til grunn de samme forutsetningene som Takeda i den helseøkonomiske analysen.

Hvilke responskriterier som må være oppfylt for å kunne fortsette behandlingen med teduglutid har stor betydning for kostnadseffektiviteten av teduglutid. I hovedanalysen evalueres respons etter 6 måneders behandling, og respons er definert som ≥ 20 % reduksjon i ukentlig PS-volum og ≥ 1 dag mindre i uken med PS. Ulike kriterier for respons er utforsket i scenarioanalyser. Evaluering av respons vil trolig skje ved et senere tidspunkt enn 6 måneder for noen av pasientene i klinisk praksis, men hvordan dette påvirker analysens resultat kan ikke belyses basert på tilgjengelige kliniske data og modell.

Ved en eventuell videreføring av teduglutid i spesialisthelsetjenesten kan det være behov for å fastsette start- og stoppkriterier.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon

Komparator i STEPS var placebo i kombinasjon med SOC. SOC bestod blant annet av PS minst 3 ganger ukentlig. I placeboarmen fikk pasientene PS gjennomsnittlig 5,9 dager per uke ved baseline, og PS-volum var i gjennomsnitt 1929 ml/dag. SOC kunne også bestå av andre legemidler, og i komparatorarmen i STEPS var det 37 % av pasientene som fikk samtidig behandling med legemiddel mot diaré og 51 % av pasientene som fikk antisekretoriske legemidler. Den placebokontrollerte fasen i STEPS hadde en varighet på 24 uker.

3.5.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Komparator i innsendt analyse fra Takeda er SOC, og består av PS i tillegg til ulike legemidler som protonpumpehemmer, legemiddel mot diaré, kvalmestillende og antitrombotisk legemiddel (se kapittel 3.7.1). Antall dager med PS og forbruk av øvrige legemidler er avhengig av PS-helsetilstand (se kapittel 3.7.4). I modellen får pasientene i komparatorarmen PS gjennomsnittlig 5,9 dager per uke med et antatt daglig behov på 2000 kcal.

3.5.3 Norsk klinisk praksis

Aktuell pasientpopulasjon er heterogen med varierende behov for PS. Behandling av tarmsvikt er ikke sentralisert i Norge. Av den grunn finnes det ikke noen oversikt over bruken av PS i norsk klinisk praksis. Medisinske fageksperter som DMP har konsultert bekrefter dette.

3.5.4 DMPs vurdering

Basalt døgnbehov (voksne) for energi er vanligvis 30-40 kcal/kg og basalt døgnbehov for væske 30 ml/kg ifølge Norsk Legemiddelhåndbok (5). PS utgjør ofte bare en del av væsketilførselen til pasientene, annen væskebehandling må også regnes med i totalmengden av væske. Hvis vi legger til grunn anbefalingen i Legemiddelhåndboka (energi: 30 – 40 kcal/kg/døgn, væske: 30 ml/kg/døgn) og gjennomsnittlig pasientvekt i STEPS (62,2 kg), tilsvarer dette ca. 1 700 – 2 500 kcal/døgn og 1 700 ml/døgn. Gjennomsnittlig PS-volum i STEPS var i underkant av 2 000 ml/døgn, og samsvarer dermed med anbefalingen i Legemiddelhåndboka. Takeda har lagt til grunn 2 200 kcal/døgn i kostnadsestimatet for PS (se kapittel 3.7.1), og dette stemmer også godt overens med anbefalingen i Legemiddelhåndboka. Det hadde vært ønskelig med fageksperter som kunne validere dette.

I STEPS var det om lag halvparten av pasientene som fikk samtidig behandling med legemidler mot diaré (f.eks. loperamid) og/eller antisekretoriske legemidler (f.eks. protonpumpehemmer). I STEPS-publikasjonen kommenterer forfatterne at andelen brukere av disse legemidlene synes lav i studiepopulasjonen, og at det er fornuftig å bruke disse før ytterligere behandlinger legges til (10). Et av kriteriene for å kunne starte behandling med teduglutid i Danmark er at pasienten er avhengig av PS til tross for optimalisering av kostendringer og supplerende medisiner (eksempelvis stoppende medisiner og protonpumpehemmere) (25). Krav til optimalisering av grunnbehandlingen kan være et relevant kriterium før oppstart av teduglutid også i Norge.

Modellering av SOC i innsendt grunnanalyse fra Takeda er basert på data fra STEPS-studien. Medicinrådet i Danmark har vurdert at komparator i STEPS er relevant for dansk klinisk praksis, og DMP legger til grunn at dette også gjelder norsk klinisk praksis. Det er en svakhet at det ikke har vært medisinske fageksperter som kunne validere om komparator i analysen er representativ for norsk klinisk praksis.

DMPs konklusjon om komparator
DMP legger til grunn det samme som Takeda i hovedanalysen.

3.6 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt og sikkerhet i den helseøkonomiske modellen for teduglutid i tillegg til SOC sammenlignet med SOC alene er basert på resultater for pasienter i studiene STEPS og STEPS-2. Studiene er presentert i Kapittel 2. Helserelatert livskvalitet i den helseøkonomiske modellen er basert på eksterne kilder (Kapittel 3.6.3).

3.6.1 Relativ effekt

Av 43 pasienter randomisert til teduglutid i STEPS, var det 39 pasienter som fullførte studien (24 uker). Av disse 39 pasientene deltok 37 pasienter i oppfølgingsstudien STEPS-2. Det var 30 av de 43 pasientene som fikk teduglutid i STEPS som fullførte i alt 30 måneder behandling med teduglutid i STEPS og STEPS-2.

Studieresultatene viser at teduglutid reduserer mengden PS som pasienter med tarmsvikt ved SBS trenger.

Resultater STEPS (12):

- **Respondere** (primært endepunkt): 27 av 43 pasienter (**63%**) i teduglutid-gruppen og 13 av 43 pasienter (**30%**) i placebo-gruppen oppnådde ≥ 20 % reduksjon i ukentlig PS-volum ved uke 20, som ble opprettholdt til uke 24. Forskjellen var statistisk signifikant (p = 0,002).
- **PS-volum** (sekundært endepunkt)**:** I teduglutid-gruppen var PS-volum redusert med **4,4** (±3,8) l/uke ved uke 24, fra 12,9 (±7,8) l/uke ved baseline. I placebo-gruppen var PS-volum redusert med **2,3** (±2,7) l/uke ved uke 24, fra 13,2 (±7,4) l/uke ved baseline. Forskjellen mellom gruppene var statistisk signifikant (p<0,001).
- **Enteral autonomi** (sekundært endepunkt)**:** Ingen pasienter var fullstendig avvent fra PS ved uke 24.
- **Reduksjon i dager på PS** (eksplorativt endepunkt): Det var 21 pasienter (49 %) i teduglutid-gruppen og 9 pasienter (21 %) i placebo-gruppen som oppnådde ≥1 dag reduksjon i ukentlig bruk av PS.

Subgrupper: Effekten av teduglutid ble observert på tvers av subgrupper (menn/kvinner, aldersgrupper, med/uten stomi, med/uten kolon i kontinuitet) (9). EMA konsulterte en ekspertgruppe i vurderingen av MT for teduglutid, og ekspertene uttalte at det ikke var hensiktsmessig å definere subgrupper av pasienter som vil ha særlig nytte av teduglutid, gitt sjeldenhet og heterogenitet av sykdommen (9).

Resultater STEPS-2, TED-TED-kohort, n = 37 (12):

STEPS-2 har ingen kontrollgruppe, og det er også risiko for seleksjonsbias på grunn av et betydelig frafall av pasienter i teduglutid-armen. Resultatene må derfor tolkes med forsiktighet. Fra baseline til siste studiebesøk var det 33 av de 37 pasientene (89 %) i TED-TED-kohorten som oppnådde ≥ 20 % reduksjon i ukentlig PS-volum. Det var 10 pasienter som ble avvent fra PS under behandling med teduglutid i 30 måneder. Pasientene fikk fortsatt teduglutid. Disse 10 pasientene hadde hatt behov for PS i 1,2 til 15,5 år, og før behandlingen med teduglutid trengte de mellom 3,5 l/uke og 13,4 l/uke med PS. Ved slutten av studien oppnådde 21 (70 %), 18 (60 %) og 18 (60 %) av de 30 pasientene som fullførte en reduksjon på henholdsvis 1, 2 eller 3 dager pr. uke med PS.

Relativ effekt i den helseøkonomiske analysen er modellert som endring i antall dager per uke med PS hvor resultater fra PS-volum målt under studieperioden informerer overgangssannsynligheter i innsendt modell. PS er knyttet til redusert livskvalitet og økt ressursbruk i modellen. Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon og modellert relativ effekt i helseøkonomisk modell er beskrevet og vurdert under.

Det primære utfallsmålet; andel pasienter med respons og det eksplorative utfallsmålet; reduksjon i antall dager i uken med PS inkorporeres i modellen kun som en del av stoppregelen ved behandling med teduglutid, se kapittel 3.4.2.

3.6.1.1 Overgangssannsynligheter

Innsendt klinisk dokumentasjon

Relevante studieresultater fra STEPS og STEPS-2, som overgangssannsynligheter mellom PS-helsetilstandene i den helseøkonomiske modellen baseres på, vises i tabellene under. Reduksjon i antall dager i uken med PS er basert på individuelle pasientdata for PS-volum i studiene.

Tabell 11. Teduglutid: fordeling av studiepasienter per PS-helsetilstand i STEPS og STEPS-2 (kilde: innsendt dokumentasjon)

	PS 0	PS 1	PS 2	PS 3	PS 4	PS 5	PS 6	PS 7	Totalt
STEPS, baseline									
Antall (n)	0	0	0	6	5	4	7	18	40
Andel (%)	0 %	0 %	0 %	15 %	13 %	10 %	18 %	45 %	100 %
STEPS, uke 24 (studieslutt)									
Antall (n)	0	1	3	6	9	3	6	10	38
Andel (%)	0 %	3 %	8 %	16 %	24 %	8 %	16 %	26 %	100 %
STEPS-2, måned 30 (studieslutt)									
Antall (n)	10	1	2	3	4	1	1	8	30
Andel (%)	33 %	3 %	7 %	10 %	13 %	3 %	3 %	27 %	100 %

Tabell 12. Placebo: fordeling av studiepasienter per PS-helsetilstand i STEPS (kilde: innsendt dokumentasjon)

	PS 0	PS 1	PS 2	PS 3	PS 4	PS 5	PS 6	PS 7	Totalt
STEPS, baseline									
Antall (n)	0	0	0	3	6	1	8	25	43
Andel (%)	0	0 %	0 %	7 %	14 %	2 %	19 %	58 %	100 %
STEPS, uke 24 (studieslutt)									
Antall (n)	1	1	1	4	2	1	9	20	39
Andel (%)	3 %	3 %	3 %	10 %	5 %	3 %	23 %	51 %	100 %

Innsendt helseøkonomisk modell

Overgangssannsynlighetene i de første 6 månedene/syklusene i modellen, har Takeda estimert basert på individuelle pasientdata fra STEPS, både for intervensjon og komparator. Pasientene som fullførte STEPS, fordelt på PS-helsetilstander ved baseline og ved uke 24 i modellen, vises i tabellen under.

Tabell 13. Fordeling av pasientene per helsetilstand ved baseline og ved 24 uker i modellen i hver behandlingsarm (Kilde: innsendt modell).

PS-helsetilstand	Fordeling ved baseline (%)	Fordeling etter 24 uker (%)		
	Begge armer	TED respondere	TED ikke-respondere	SOC
PS 0	0	1,1	0	1,7
PS 1	0	2,3	0	1,7
PS 2	0	6,2	0	1,7
PS 3	11	10,9	4,8	12,1
PS 4	13	17,8	3,7	9,7
PS 5	6	5,1	1,0	4,6
PS 6	18	12,5	1,3	18,9
PS 7	52	16,3	14,9	47,7
Død	0	1,9		1,9
Totalt (%)	100	100		100

For teduglutid-behandlede pasienter med tilstrekkelig effekt ved 6 måneder, er overgangssannsynligheter videre til syklus 30 (2,5 år) basert på individuelle pasientdata fra STEPS-2. Overgangssannsynligheter fra syklus 27-30 repeteres deretter inntil modellsyklus 60 (5 år) i teduglutid-armen. Etter år 5 antar Takeda at det ikke er noen bevegelse mellom PS-helsetilstandene i resten av modellens tidshorisont (dvs. vedvarende effekt av teduglutid). I modellen er det mulig å velge at dette skjer etter 2,5 år, eller at pasientene fortsetter å bevege seg mellom PS-helsetilstandene etter år 5, med samme bevegelsesmønster som tidligere, og inntil død (dvs. økende effekt av teduglutid i hele modellens tidshorisont).

Ikke-respondere avslutter behandling med teduglutid ved 6 måneder, og fortsetter med SOC alene, mens de forblir i samme PS-helsetilstand i resten av modellens tidshorisont. På forespørsel har DMP mottatt en ny modell fra Takeda (05-12-2024) som også tillater at disse pasientene kan settes tilbake til PS-helsetilstandene de var i ved baseline.

For komparator har Takeda antatt at pasientene går tilbake til PS-helsetilstandene de var i ved baseline etter modellsyklus 6 (24 uker), og at de forblir i disse helsetilstandene resten av modellens tidshorisont.

Takeda viser i innsendt dokumentasjon til innspill fra kliniske eksperter, som hevder at effekten av teduglutid er undervurdert og at effekten av SOC er overvurdert i STEPS-studiene fordi algoritmen for PS-avvenning var for restriktiv og at PS-volumet dermed ikke ble redusert like mye som det var potensiale for. Antagelsene i modellen om at teduglutid ikke-respondere har vedvarende effekt, og at pasientene i SOC-armen ikke har effekt etter 6 måneder, er ifølge Takeda lagt til grunn for å kompensere for dette.

DMPs vurdering

DMP mener at det er betydelig usikkerhet i modellert effekt på PS-behov av både teduglutid og komparator i den helseøkonomiske analysen. Oppfølgingstiden i studiene er kort (24 uker i STEPS og ytterligere 2 år i

STEPS-2), med tanke på at effekten modelleres i 40 år (livstid), og effekten av teduglutid i analysen etter 2,5 år er utelukkende basert på antagelser. Videre inkluderte STEPS-studiene få pasienter, og frafallet var høyt. I teduglutid-armen var det 43 pasienter ved studiestart i STEPS, og 30 pasienter ved studieslutt STEPS-2. Disse dataene har Takeda deretter fordelt på 8 PS-helsetilstander for å beregne overgangssannsynligheter. Det betyr at overgangssannsynlighetene i modellen – og dermed relativ effekt av teduglutid over livstid – er beregnet basert på svært få observasjoner over relativt kort tid.

DMP har endret noen overgangssannsynligheter i egne analyser. Endringene er oppsummert i Tabell 14, og beskrevet nærmere under. DMP har utført to hovedanalyser (1 og 2). Forskjellen mellom disse analysene er ulike antagelser om langtidseffekt hos teduglutid respondere. Øvrige forutsetninger er like i DMPs hovedanalyse 1 og 2.

Tabell 14. Overgangssannsynligheter i helseøkonomisk analyse, kilder og antagelser i hhv. Takedas og DMPs analyser.

	Takeda	DMP
Teduglutid, respondere:		
0-6 måneder	Kilde: STEPS Økende effekt av teduglutid.	Samme som Takeda
6 måneder – 2,5 år	Kilde: STEPS-2 Økende effekt av teduglutid.	**Hovedanalyse 1:** Antagelse. Pasientene forblir i samme PS-helsetilstand som ved 6 måneder, dvs. antar vedvarende, konstant effekt av teduglutid **Hovedanalyse 2:** Samme som Takeda
2,5 – 5 år	Antagelse. Overgangssannsynligheter fra forrige periode repeteres, dvs. antar økende effekt av teduglutid	**Hovedanalyse 1:** se over **Hovedanalyse 2:** Antagelse. Pasientene forblir i samme PS-helsetilstand som ved 2,5 år, dvs. antar vedvarende, konstant effekt av teduglutid
>5 år	Antagelse. Pasientene forblir i samme PS-helsetilstand som ved 5 år, dvs. antar vedvarende, konstant effekt av teduglutid	
Teduglutid, ikke-respondere:		
0-6 måneder	Kilde: STEPS Økende effekt av teduglutid	Samme som Takeda
> 6 måneder	Antagelse. Pasientene forblir i samme PS-helsetilstand som ved 6 måneder, dvs. antar vedvarende, konstant effekt av teduglutid etter behandlingsstopp	Antagelse: Pasientene fordeles mellom PS-helsetilstandene likt som i SOC-armen >6 måneder (se under), dvs. antar samme effekt som i SOC-armen etter behandlingsstopp med teduglutid
SOC:		
0-6 måneder	STEPS Økende effekt av SOC	Samme som Takeda
>6 måneder	Antagelse. Pasientene går tilbake til PS-helsetilstand ved baseline, dvs. antar ingen effekt av SOC	Antagelse. Pasientene forblir i samme PS-helsetilstand som ved 6 måneder, dvs. antar vedvarende, konstant effekt av SOC

Teduglutid og SOC, 0-6 måneder:
Takeda bruker data fra STEPS til å estimere overgangssannsynligheter de første 6 månedene, for både teduglutid og SOC. Dette er basert på randomiserte, kontrollerte data, og DMP legger til grunn disse overgangssannsynlighetene i egen hovedanalyse. DMP vil likevel påpeke at modellen beregner en behandlingseffekt av teduglutid som ikke er observert i STEPS. I modellen oppnår 1,1 % av pasientene behandlet med teduglutid enteral autonomi (PS 0) ved uke 24, mens dette ikke ble observert for noen av pasientene i STEPS. Dette bidrar til stor usikkerhet i modellert effekt.

Teduglutid respondere, etter 6 måneder:
I perioden 6 måneder – 2,5 år bruker Takeda data fra STEPS-2 til å estimere overgangssannsynligheter i teduglutid-armen, og dette medfører at effekten av teduglutid fortsetter å øke i modellen. STEPS-2 har ingen kontrollgruppe, og Takeda antar dermed at hele den observerte effekten i STEPS-2 kan tilskrives effekten av teduglutid. DMP mener at denne antagelsen med stor sannsynlighet overestimerer effekten av teduglutid. For det første var det stort frafall (30 %) i teduglutid-armen i løpet av STEPS-studiene, noe som kan ha medført en seleksjon av studiepasientene, både når det gjelder effekt og sikkerhet. For det andre kan den observerte effekten i STEPS-2 også skyldes naturlig endring i sykdom og PS-behov. Data fra pasienter i Danmark, som ikke er behandlet med teduglutid, viser at noen pasienter kan slutte med PS, også etter lengre tid med kontinuerlig behov for PS (26). Dette gjelder særlig pasienter med kolon i kontinuitet. Spontan adapsjon har blitt dokumentert hos voksne med tarmsvikt etter å ha vært avhengige av PS i mer enn 5 år (11). For det tredje kan resultatene også være påvirket av at STEPS-2 er en åpen studie med hyppig oppfølging.

DMP utfører to hovedanalyser som følger:

- I den første analysen (**hovedanalyse 1**) er overgangssannsynlighetene for teduglutid respondere basert på data kun fra STEPS. I denne analysen forblir teduglutid respondere i den PS-helsetilstanden de har oppnådd ved 6 måneder, og det antas dermed en vedvarende, konstant effekt av teduglutid resten av tidshorisonten. Denne analysen tar altså ikke hensyn til en eventuelt avtagende effekt av teduglutid over tid, men heller ikke til at effekten kan komme langsommere hos noen pasienter. I preparatomtalen står det: *Begrensede data fra kliniske studier har vist at det kan ta lengre tid før enkelte pasienter responderer på behandling (dvs. de som fortsatt har sammenhengende kolon eller distal/terminal ileum), men dersom man ikke har oppnådd en generell forbedring innen 12 måneder, bør behovet for fortsatt behandling revurderes.* I STEPS var det for eksempel ingen av pasientene som oppnådde enteral autonomi etter 6 måneder, mens det var 10 pasienter som hadde oppnådd dette i løpet av 2 år i STEPS-2.

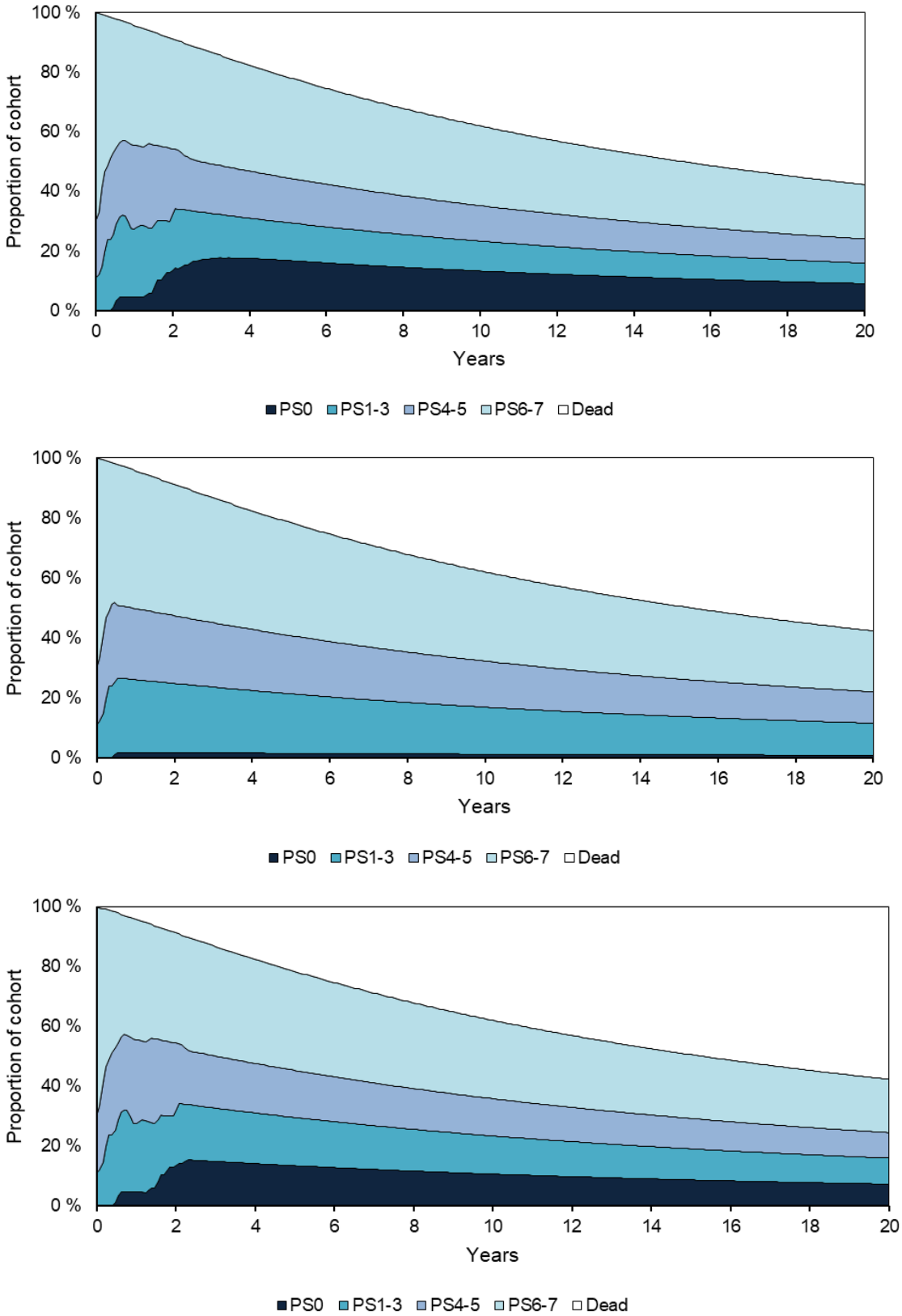
- I den andre analysen til DMP (**hovedanalyse 2**) er det derfor antatt at teduglutid respondere kan få ytterligere effekt av behandlingen fra og med måned 6 og til 2,5 år, basert på data fra STEPS-2. Etter dette tidspunktet antas det at den oppnådde behandlingseffekten vedvarer resten av livet. DMP anser dette for å være et optimistisk scenario.

Teduglutid ikke-respondere, etter 6 måneder:
Takeda antar at pasientene, som ikke oppfyller responskriteriet for teduglutid (se kapittel 3.4), avslutter behandlingen ved 6 måneder, men likevel beholder den effekten de hadde oppnådd ved dette tidspunktet resten av tidshorisonten, til tross for at de ikke behandles med teduglutid lengre. Ifølge ESPEN-retningslinjene er det stor sannsynlighet for at behovet for PS vil gå tilbake til utgangspunktet hvis behandling med teduglutid avsluttes (2). DMP vurderer imidlertid at det vil være for konservativt å anta at pasientene som ikke responderer på teduglutid forblir i baseline helsetilstand resten av livet. Ikke-respondere på teduglutid vil få behandling med SOC. I våre hovedanalyser legger vi derfor til grunn at

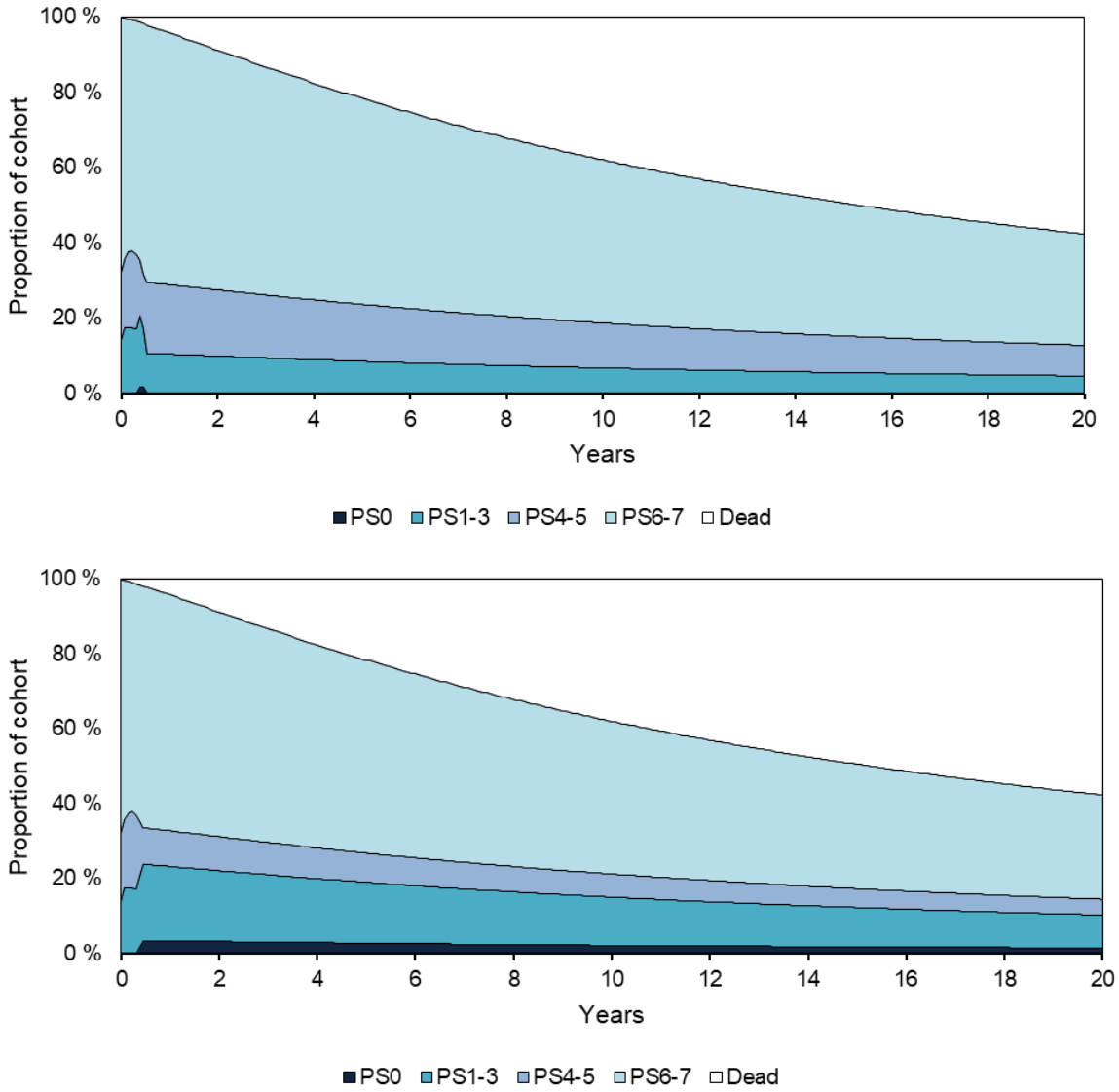
teduglutid ikke-respondere fordeles mellom PS-helsetilstandene likt som pasientene i SOC-armen etter 6 måneder (se under). På denne måten likebehandles ikke-respondere på teduglutid og pasientene i SOC-armen fra 6 måneder og resten av tidshorisonten i DMPs hovedanalyser.

SOC, etter 6 måneder:
Takeda modellerer at pasientene i SOC-armen går tilbake til PS-helsetilstanden de var i ved baseline etter 6 måneder, og antar dermed at ingen pasienter opplever forbedring i PS-behov i SOC-armen i løpet av tidshorisonten (med unntak av de første 6 månedene). DMP mener dette underestimerer effekten i komparatorarmen. I STEPS ble det vist reduksjon i PS-behov hos noen pasienter i SOC-armen. Data fra Danmark viser også at noen pasienter oppnår enteral autonomi med SOC (1). DMP endrer derfor til at pasientene i SOC-armen forblir i samme PS-helsetilstand som ved 6 måneder resten av tidshorisonten. Takeda har ikke inkludert denne muligheten i innsendt modell, og DMP har gjort endringen selv.

Andel pasienter i de ulike PS-helsetilstandene over tid i innsendt modell og DMPs analysene vises i Figur 3 for intervensjonsarmen og i Figur 4 for komparatorarmen.



Figur 3. Andel teduglutid-behandlede pasienter (respondere og ikke-respondere) per PS-helsetilstand over tid i Takedas analyse (øverste), DMPs hovedanalyse 1 (midten) og DMPs hovedanalyse 2 (nederste). Respons evalueres etter 6 måneder, og er definert som ≥ 20 % reduksjon i ukentlig PS-volum og ≥ 1 dag mindre i uken med PS.



Figur 4. Andel pasienter per PS-helsetilstand over tid i komparatorarmen i Takedas analyse (øverst) og i DMPs hovedanalyse 1og 2 (nederst).

DMPs konklusjon om relativ effekt
DMP mener det er betydelig usikkerhet i modellert effekt av både teduglutid og komparator i den helseøkonomiske analysen, som DMP ikke kan redusere i egne analyser. Overgangssannsynlighetene i modellen – og dermed relativ effekt av teduglutid over livstid – er beregnet basert på svært få observasjoner over relativt kort tid i STEPS-studiene og en rekke antagelser.

DMP utfører to hovedanalyser som følger:
- I **hovedanalyse 1** er overgangssannsynlighetene basert på data fra STEPS, og det antas at effekten av teduglutid som er oppnådd ved 6 måneder vedvarer resten av tidshorisonten. Denne analysen tar altså ikke hensyn til en eventuelt avtagende effekt av teduglutid over tid, men heller ikke til at effekten kan komme langsommere hos noen pasienter.
- I **hovedanalyse 2** er det derfor antatt at pasientene kan få ytterligere effekt av teduglutid fram til 2,5 år, basert på data fra STEPS-2. Etter dette tidspunktet antas det at den oppnådde behandlingseffekten vedvarer resten av livet. DMP anser dette for å være et optimistisk scenario.

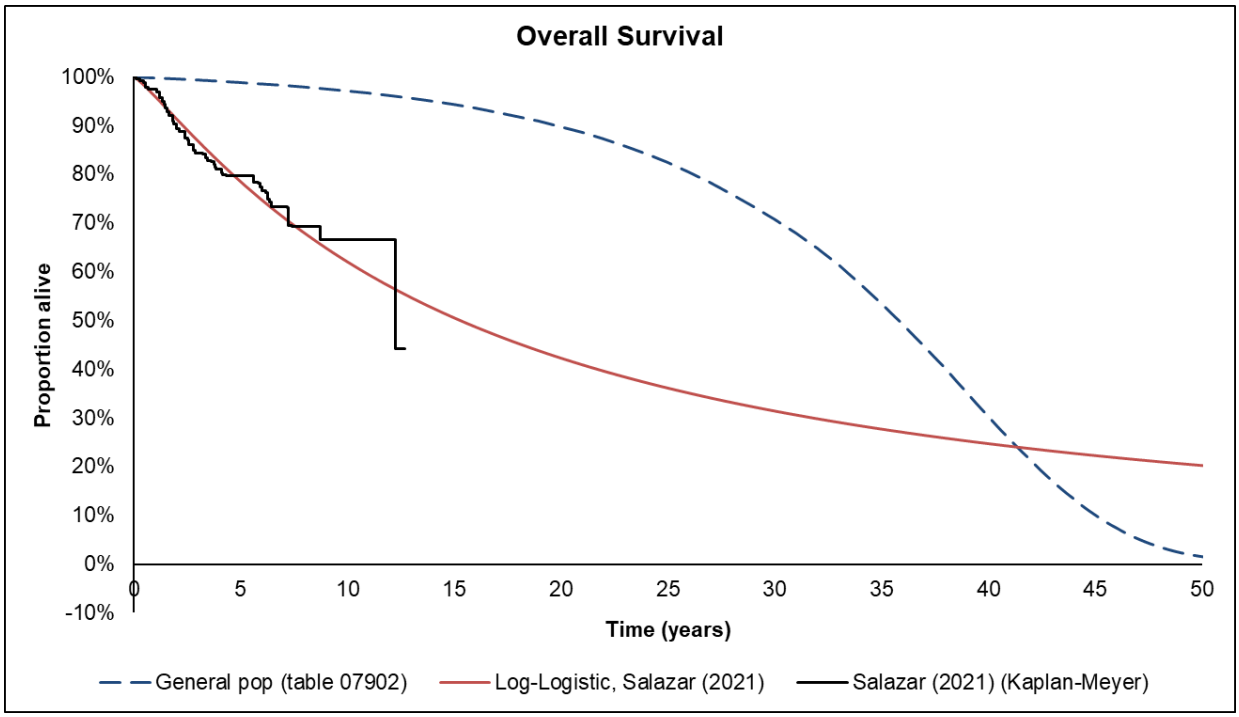
DMP endrer også til at pasientene i komparator-armen og ikke-respondere på teduglutid – som alle behandles med SOC – modelleres likt fra 6 måneder og resten av tidshorisonten. PS-behov ved 6 måneder vedvarer resten av tidshorisonten. Dette gjelder både hovedanalyse 1 og 2.

3.6.1.2 Overlevelse

Innsendt klinisk dokumentasjon
Det var ingen pasienter som døde i løpet av STEPS-studien (n = 43, varighet 24 uker), mens i oppfølgingsstudien STEPS-2 (n = 88, varighet 2 år) var det 3 pasienter som døde.

Innsendt helseøkonomisk modell
Data fra STEPS-studieprogrammet er ikke tilstrekkelig til å modellere langtidsoverlevelse, og i den helseøkonomiske modellen har Takeda brukt en kilde fra litteraturen.

I modellen har Takeda antatt at overlevelse ikke er avhengig av behov for PS, det vil si at sannsynligheten for å dø er den samme i alle PS-helsetilstandene. Sannsynlighet for død er modellert basert på log-logistisk parametriske overlevelseskurver tilpasset overlevelsesdata fra Salazar et al 2021 (27). Denne studien presenterer overlevelsesdata for 218 pasienter i Canada med SBS og tarmsvikt, behandlet med PS, og som er fulgt opp i 15 år (2003 til 2018). Takeda har digitalisert de publiserte Kaplan-Meier kurvene for overlevelse, og har deretter brukt metoden beskrevet av Guyot til å rekonstruere individuelle pasientdata (28). Disse dataene er så brukt til å tilpasse overlevelseskurver. Ulike parametriske modeller ble testet. Av disse har eksponentiell best og log-logistisk nest best statistisk tilpasning ifølge AIC (Akaike's Information Criteria) og BIC (Bayesian Information Criteria). For ytterligere informasjon og undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning gjort av Takeda, se i Appendiks 4. Modellert overlevelse i innsendt modell vises i figuren under.



Figur 5. Modellert overlevelse (med log-logistisk funksjon) i Takeda sin grunnanalyse basert på data fra Salazar et al. (kilde: innsendt dokumentasjon). Alder ved modellstart er 50 år (År 0 på x-aksen).

DMPs vurdering

Modellert overlevelse er lavere enn overlevelse i den generelle norske befolkingen. Medisinsk fagekspert bekrefter at forventet levetid er forkortet hos pasienter med SBS og tarmsvikt. I mangel på relevante data er det imidlertid usikkert i hvilken grad modellert overlevelse er representativ for en norsk pasientpopulasjon med SBS. Takedas valgte framskrivningsfunksjon (log-logistisk) medfører en modellert gjennomsnittlig overlevelse på ca. 19 år for en pasient som er 50 år. Medicinrådet vurderte at dette kan være klinisk plausibelt (1). DMP antar at denne vurderingen er overførbar til norske forhold. DMP viser gjennom scenarioanalyser hvordan ulike framskrivningsfunksjoner påvirker analysens resultat (Kapittel 4.1.3).

Kliniske eksperter, som Takeda har konsultert, har gitt innspill om at teduglutid påvirker livskvalitet og ikke overlevelse, og Takeda har ikke modellert at teduglutid gir en overlevelsesgevinst sammenlignet med dagens behandling. DMP vurderer at dette er rimelig siden det ikke finnes klinisk dokumentasjon som støtter at teduglutid forbedrer overlevelse. Det kan imidlertid ikke utelukke at teduglutid indirekte kan påvirke dødelighet hvis teduglutid reduserer eller eliminerer behovet for PS hos flere pasienter enn med SOC. Mindre administrasjon av PS vil kunne redusere risikoen for PS-relaterte livstruende komplikasjoner, som alvorlige infeksjoner, trombose og leversykdom.

DMPs konklusjon om modellering av overlevelse

DMP endrer ikke modelleringen av overlevelse i egen hovedanalyse. I mangel på relevante data, er det usikkert i hvilken grad modellert overlevelse er representativ for en norsk pasientpopulasjon med SBS. Ulike framskrivinger av overlevelse belyses i scenarioanalyser. Modellens resultater påvirkes i liten grad i de ulike scenarioene.

3.6.1.3 Komplikasjoner i form av leversykdom eller kronisk nyresykdom

Innsendt klinisk dokumentasjon

Det finnes ikke dokumentasjon fra kliniske studier på om behandling med teduglutid kan redusere komplikasjoner av PS-behandling i form av leversykdom eller kronisk nyresykdom.

Innsendt helseøkonomisk modell

En pasient kan utvikle leversykdom (IFALD) eller kronisk nyresykdom (CKD) fra en hvilken som helst PS-helsetilstand i modellen, utenom PS 0. Takeda har lagt til grunn at risiko for å utvikle leversykdom øker med økende PS-behov. Risiko er beregnet basert på innspill fra kliniske eksperter i Storbritannia (UK Delphi panel report). I modellen medfører leversykdom kostnader (se kapittel 3.7.4) og nyttetap (se kapittel 3.6.3), men gir ikke høyere dødelighet. CKD er ikke inkludert i Takeda sin grunnanalyse, etter klinikerinnspill om at dette er en komplikasjon som sjelden sees med dagens SOC.

DMPs vurdering

Medisinsk fagekspert, som DMP har konsultert, bekrefter at leversykdom er en relevant PS-relatert komplikasjon. I modellen gir behandling med teduglutid redusert behov for PS, og dermed indirekte mindre leversykdom enn i komparatorarmen. Det er foreløpig ikke vist i kliniske studier at teduglutid kan redusere PS-relaterte komplikasjoner hos pasienter med SBS.

DMP har i egen hovedanalyse ikke inkludert komplikasjoner (hverken leversykdom eller CKD) av følgende grunner:

- Insidensratene for leversykdom, som Takeda har brukt i modellen, har svak evidens. Ratene er basert på en Delphi-prosess i Storbritannia, og ikke på kliniske data i relevant pasientpopulasjon.
- Risikoen for leversykdom er knyttet til andel pasienter i hver PS-helsetilstand over tid, og er dermed modellert basert på overgangssannsynligheter som i seg selv er usikre (se kapittel 3.6.1.1).
- Nyttevektene ved høyt PS-behov er lave, og DMP vurderer at det er rimelig å anta at nyttetap ved komplikasjoner allerede inngår i nyttevektene for helsetilstandene med høyt PS-behov (se kapittel 3.6.3).
- Takeda har ikke tatt hensyn til høyere mortalitet ved leversykdom. Dette gir risiko for at kostnader og nyttetap ved leversykdom overestimeres i komparatorarmen, siden pasientene blir værende i denne tilstanden i for lang tid.

IKER blir i liten grad påvirket av at komplikasjoner utelates fra analysen.

DMPs konklusjon om modellering av komplikasjoner
DMP ekskluderer leversykdom (IFALD) fra egen hovedanalyse.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

I STEPS og Studie-004 opplevde omtrent 52 % av pasientene behandlet med teduglutid og 36 % av pasientene som fikk placebo bivirkninger. De vanligst rapporterte bivirkningene med tedugultid var abdominal smerte og distensjon (45 %), luftveisinfeksjoner (28 %) (inklusiv nasofaryngitt, influensa, øvre luftveisinfeksjon og nedre luftveisinfeksjon), kvalme (26 %), reaksjoner på injeksjonsstedet (26 %), hodepine (16 %) og oppkast (14 %) (12). Omtrent 38 % av de behandlede pasientene med gastrointestinal stomi opplevde komplikasjoner med stomien. Majoriteten av disse reaksjonene var milde eller moderate.

Det ble ikke funnet nye uønskede hendelser hos pasienter som fikk teduglutid i inntil 30 måneder i STEPS-2 (12).

Preparatomtalen gir advarsel om kolorektale polypper og gastrointestinal neoplasi. På grunn av dette anbefales koloskopi med fjerning av polypper før oppstart av behandling med teduglutid, og påfølgende koloskopier i løpet av de to første årene med behandling, og deretter minimum i intervaller på fem år. Øvre gastrointestinal endoskopi eller annen bildediagnostikk før og under behandling med teduglutid anbefales også. I STEPS-2 ble kreft rapportert hos tre av pasientene (2 med lungekreft og 1 med metastatisk adenokarsinom). EMA vurderte at det ene tilfellet mest sannsynlig ikke var relatert til teduglutid-behandling (ikke-småcellet lungekreft hos storrøyker som hadde fått teduglutid i kun 85 dager), mens årsakssammenhengen er mer usikker for de to andre tilfellene (9).

Bivirkninger i pankreas, galleblære og galleganger er også rapportert i de kliniske studiene, og kun i pasientgruppene behandlet med teduglutid (9).

Tarmobstruksjon forekom hyppigere hos pasienter behandlet med teduglutid enn i placebogruppen (9).

EMA påpeker at flere av bivirkningene sannsynligvis henger sammen med at teduglutid er en intestinal vekstfaktor, som bidrar til hyperplasi (økt celledeling) og/eller hypertrofi (økt cellestørrelse).

I STEPS var det 2 av 43 pasienter i teduglutid-gruppen og 3 av 43 pasienter i placebo-gruppen som avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger. I STEPS-2 var det 4 av 37 pasienter i TED-TED-kohorten og 12 av 59 pasienter i den sammenslåtte PBO-TED/ NT-TED-kohorten som avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger.

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer alle uønskede medisinske hendelser med en insidens ≥ 5 % i minst en av behandlingsarmene i STEPS-studiene. Dataene er basert på individuelle pasientdata fra STEPS og STEPS-2 (se i Appendiks 5). Takeda har inkludert nyttetap (se kapittel 3.6.3) og kostnader (se kapittel 3.7.5) som følge av uønskede medisinske hendelser i den helseøkonomiske modellen.

DMPs vurdering

DMP vurderer ikke om sikkerhetsprofilen til teduglutid er akseptabel sett opp mot forventet nytte, da dette er vurdert av EMA gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, som er mest relevant.

Flere av de rapporterte uønskede hendelsene er forventet ved SBS, og vil forekomme uavhengig av om pasienten behandles med teduglutid eller ikke. Tarmobstruksjon, kolorektale polypper og komplikasjoner med stomien forekom hyppigere med teduglutid, og er trolig knyttet til virkningen av teduglutid som intestinal vekstfaktor.

I modellen har Takeda inkludert nyttetap (se kapittel 3.6.3) og kostnader (se kapittel 3.7.5) som følge av uønskede medisinske hendelser, og fra 6 måneder og resten av tidshorisonten er både nyttetap og kostnader for bivirkninger høyere i SOC-armen enn i teduglutid-armen. Teduglutid kan redusere behovet for PS (som inngår i SOC), og dermed redusere nyttetap og kostnader for komplikasjoner ved PS-behandling. Dette er imidlertid ivaretatt i modellen via nyttevektene for PS-helsetilstandene (jo høyere PS-behov, jo lavere livskvalitet) og via kostnader for PS-relaterte komplikasjoner som for eksempel katetersepsis (se

kapittel 3.7.6.4). For å unngå dobbelttelling ekskluderer DMP uønskede medisinske hendelser fra egen hovedanalyse.

Det betyr at kostnader og nyttetap for uønskede medisinske hendelser av teduglutid ikke er inkludert i DMPs hovedanalyse. Dette kan i noen grad underestimere IKER. Det er imidlertid ikke mulig å isolere uønskede effekter av teduglutid alene fra de kliniske dataene. Uønskede medisinske hendelser rapportert i teduglutid-armen i STEPS kan skyldes selve sykdommen, PS-behandling og/eller teduglutid.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser
DMP ekskluderer uønskede medisinske hendelser fra hovedanalysen.

3.6.3 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

I STEPS ble pasientrapportert helserelatert livskvalitet (HRQoL) målt ved hjelp av et sykdomsspesifikt instrument; SBS-QoL. Dette var et prespesifisert eksplorativt utfallsmål. Pasientene besvarte skjemaet ved baseline og ved ulike tidspunkter i løpet av studien. HRQoL ble ikke målt med EQ-5D i STEPS. Resultatene viste ikke statistisk signifikante forskjeller i livskvalitet mellom behandlingsarmene ved uke 24.

SBS-QoL-skårene ble konvertert til EQ-5D med algoritmen til Lloyd et al (29). Livskvalitetsvektene per PS-helsetilstand verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK), som beregnet av Takeda, vises i tabellen under.

Tabell 15. Livskvalitetsvekter per PS-helsetilstand basert på SBS-QoL fra STEPS konvertert til EQ-5D livskvalitetsverdier gjennom algoritmen til Lloyd et al. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

PS-helsetilstand	Livskvalitetsvekt
PS 0	0,814
PS 1	0,814
PS 2	0,790
PS 3	0,812
PS 4	0,861
PS 5	0,782
PS 6	0,762
PS 7	0,745

Takeda mener at disse nyttevektene ikke reflekterer den positive sammenhengen mellom reduksjon i antall dager i uken med PS og bedring i livskvalitet. De har derfor valgt å ikke benytte livskvalitetsdata samlet inn direkte i studien fra relevante pasienter, og heller benytte eksterne nyttevekter fra en vignettstudie i modellen. Disse beskrives under.

Innsendt helseøkonomisk modell

Nyttevekter for helsetilstandene

Modellen har 8 PS-relaterte helsetilstander hvor det er benyttet nyttevekter. Takeda har utført et systematisk litteratursøk sist oppdatert i november 2023 (Appendiks 3). Takeda vurderte at to studier var egnet til inklusjon i analysen da de rapporterte nyttevekter per aktuelle helsetilstander. I Takedas grunnanalyse brukes nyttevekter for de ulike PS-helsetilstandene fra vignettstudien til Ballinger et al., mens nyttevekter fra vignettstudien til Lachaine et al. brukes i scenarioanalyser. Se Tabell 16. Nyttevektene er aldersjustert i modellen.

Tabell 16. Nyttevekter per PS-helsetilstand i innsendt modell fra Takeda (Kilde: innsendt dokumentasjon)

Helsetilstand	Takeda grunnanalyse		Takeda scenarioanalyse	
	Nyttevekt	Kilde	Nyttevekt	Kilde
PS 0	0,82	Ballinger et al. 2018 (30)	0,74	Lachaine et al. 2016 (31)
PS 1	0,78		0,70	
PS 2	0,72		0,65	
PS 3	0,65		0,61	
PS 4	0,58		0,57	
PS 5	0,51		0,52	
PS 6	0,41		0,48	
PS 7	0,36		0,42*	

* Gjennomsnitt av nyttevektene for pasienter med behov for høyt volum per dag (0,39) og pasienter med behov for mindre volum per dag (0,44)

Nyttetap ved komplikasjoner i form av leversykdom

Nyttetap for de pasientene som opplever leversykdom er inkorporert i modellen. Takeda legger til grunn at nyttevekten for pasienter med leversykdom (IFALD) er 0,596, hentet fra Sullivan et al. 2011 (32). Denne verdien bruker Takeda til å beregne et gjennomsnittlig nyttetap per modellsyklus, som er avhengig av andelen pasienter i de ulike PS-helsetilstandene (unntatt PS 0) ved hvert tidspunkt.

Nyttetap ved uønskede medisinske hendelser

Takeda har inkludert nyttetap som følge av uønskede hendelser i analysen. Alle bivirkninger med en insidens ≥5 % i minst en av behandlingsarmene i STEPS er inkludert. Nyttetapsverdiene er multiplisert med observert frekvens fra STEPS-studiene for hver behandlingsarm (se i Appendiks 5). Det totale nyttetap per behandlingsarm og per modellsyklus for henholdsvis intervensjon og komparator er vist i Tabell 17. Nyttetap knyttet til uønskede hendelser antas å inntreffe i hver modellsyklus.

Tabell 17. Nyttetap per modellsyklus og per behandlingsarm som følge av uønskede medisinske hendelser (Kilde: innsendt modell).

	Teduglutid måned 0-6	**Teduglutid etter måned 6**	**Standard støttebehandling**
Nyttetap som følge av uønskede hendelser per modellsyklus	-0,039	-0,011	-0,026

Nyttetap for pårørende/ omsorgspersoner
Helserelaterte livskvalitet til pårørende/omsorgspersoner er inkludert i grunnanalysen til Takeda. Det er antatt at nyttevekter for pårørende/ omsorgspersoner er avhengige av antall dager i uken med PS og at det trengs 0,8 omsorgspersoner for en voksen pasient. Kilden er en Delphi-panel prosess med kliniske eksperter i Storbritannia.

DMPs vurdering

Nyttevekter for helsetilstandene
Verktøyet som benyttes i STEPS til måling av livskvalitet (SBS-QoL) er spesifikt for pasienter med SBS og ble utviklet av Takeda i 2013 (33). Studieresultatene viste ingen signifikant forbedring i livskvalitet ved behandling med teduglutid sammenlignet med placebo. EMA vurderte at dette kunne skyldes heterogenitet i studiepopulasjonen og lav sensitivitet i SBS-QoL (9). Manglende effekt av teduglutid på SBS-QoL gir ifølge EMA ikke grunn til å tvile på at den observerte reduksjonen i PS-volum har klinisk relevans. Endringer fra baseline til uke 24 i enkelte elementer av spørreskjemaet var numerisk større og i mange tilfeller statistisk signifikante for teduglutid-behandlede pasienter (9 av 17 elementer) sammenlignet med placebogruppen (1 av 17 elementer) (9).

DMP vurderer at det er rimelig at det å være avhengig av regelmessig PS, med tilhørende tidsbruk, ubehag og risiko for komplikasjoner (f.eks. kateterinfeksjoner, blodpropp og leversykdom), vil ha en negativ innvirkning på pasientens livskvalitet. DMP mener også at det er rimelig å anta at jo flere dager i uken en pasient har behov for PS, jo lavere er livskvaliteten.

Hovedregelen ifølge DMPs retningslinjer for helseøkonomiske analyser, er at EQ-5D data fra den aktuelle kliniske studien skal benyttes hvis tilgjengelig. EQ-5D nyttevekter per helsetilstand basert på STEPS-data viser at pasientene som får PS 4 dager i uka har en målt livskvalitet (0,861) som er høyere enn hos pasientene som ikke trenger PS (0,814), og høyere enn i den generelle norske befolkningen på samme alder (0,846). Dette er ikke et rimelig resultat. Slike urealistiske utslag kan skyldes at det var få pasienter i STEPS, og at datagrunnlaget til å estimere nyttevekter for hver av de 8 PS-helsetilstandene dermed blir svært begrenset. I tillegg var studiepopulasjonen heterogen. DMP har gjort en enkel lineær regresjonsanalyse av sammenhengen mellom PS-helsetilstand og nyttevekter basert på STEPS-data, se Tabell 18. DMP tror at forskjellen mellom PS 0 (0,83) og PS 7 (0,77) kan være underestimert i resultatene fra denne analysen, og at livskvaliteten i de alvorligste helsetilstandene kan være for høy.

Takeda har utført et systematisk litteratursøk for å identifisere aktuelle kilder for nyttevekter. Litteratursøket er tilstrekkelig dokumentert. Livskvalitetsvekter identifisert gjennom litteratursøket, og som brukes i analysen, er fra to vignettstudier:

- I vignettstudien til Ballinger et al. (2018) vurderte 100 individer fra den generelle befolkningen i Storbritannia 8 hypotetiske helsetilstander ved bruk av TTO (time trade off)-metoden. Studien inkluderte flere kvinner (67 %) enn menn, og gjennomsnittsalder var 38 år. Resultatene viste en

signifikant reduksjon på 0,07 nyttepoeng for hver ekstra dag med PS ($p < 0,001$), men det var ingen signifikant forskjell i nyttepoeng mellom 0 og 1 dag med PS ($p = 0,286$).

- Vignettstudien til Lachaine et al. (2016) ble gjennomført elektronisk. Friske individer i Canada ble først vist introduksjonsvideoer om SBS, PS og det TTO-baserte spørreskjemaet de måtte besvare. Hver deltaker ble så bedt om å evaluere tre ulike helsetilstander. Gjennomsnittlige nytteverdier ble beregnet per PS-tilstand og korrelasjon ble bestemt. Totalt ble 799 av 1 277 respondenter inkludert i analysen. Halvparten av studiedeltakerne (49,2 %) var kvinner og gjennomsnittsalderen var 50,5 år. Vignettstudien til Lachaine et al. er kun publisert som abstract.

I henhold til DMPs retningslinjer for helseøkonomiske analyser kan nyttevekter fra vignettstudier brukes kun unntaksvis. DMP mener det generelt er stor usikkerhet knyttet til nyttevekter basert på vignettstudier. Slike nyttevekter representerer preferanser for en spesifikk helsetilstand, heller enn erfaringen fra den faktiske pasientgruppen. Hvordan pasienter opplever en helsetilstand vil variere, og dette er vanskelig å fange opp i en vignettbeskrivelse. Det er derfor usikkert i hvilken grad nyttevekter fra vignettstudier samsvarer med nyttevekter som er samlet inn direkte fra pasientene ved bruk av generiske preferansebaserte måleinstrumenter. DMP er også bekymret for at nyttevektene fra vignettstudiene synes å være svært lave i helsetilstandene med høyt PS-behov.

Takeda har valgt nyttevekter fra Ballinger et al i sin grunnanalyse. For pasienter uten behov for PS (PS 0) er nyttevekten i Ballinger nesten på nivå med livskvalitetsvekten for den generelle norske befolkningen på samme alder, henholdsvis 0,82 i Ballinger et al og 0,846 i den generelle befolkningen. I STEPS var nyttevekten 0,814 i PS 0, og dermed omtrent på samme nivå som i Ballinger. SBS-pasienter uten behov for PS har fortsatt underliggende sykdom som kan påvirke livskvaliteten. SBS gir for eksempel symptomer som diaré og utmattelse, og pasienten må være nøye med å få i seg tilstrekkelig næring, væske og elektrolytter gjennom hyppige måltider, store porsjoner og fettredusert kost. Pasientene må ofte til kontroller i helsetjenesten, bruke andre legemidler og har risiko for å måtte starte med PS igjen. I Lachaine et al er nyttevekten ved PS 0 lavere (0,74), men trolig lavere enn det som kan forventes for SBS-pasienter uten behov for PS. DMP er også bekymret for at nyttevektene i begge vignettstudiene synes å være svært lave i helsetilstandene med høyt PS-behov. DMP mener videre at forskjellen mellom PS 0 (0,82) og PS 7 (0,36) kan være overestimert i Ballinger et al. Denne forskjellen er mindre i Lachaine et al (fra 0,74 i PS 0 til 0,42 i PS 7), og nyttevektene i helsetilstandene med høyt PS-behov ligger noe høyere enn i Ballinger et al. At nyttevektene for de samme helsetilstandene avviker såpass mye mellom kildene, og at flere av nyttevektene fremstår som urimelige (mangler «face validity»), svekker troverdigheten til dataene.

Oppsummert har alle de tilgjengelige kildene for nyttevekter vesentlige svakheter. Dokumentasjonen som er framlagt av Takeda er ikke egnet til å kvantifisere sammenhengen mellom PS-behov og helserelatert livskvalitet på en troverdig måte. Nyttevektene fra STEPS underestimerer trolig denne sammenhengen, mens de eksterne nyttevektene fra vignettstudiene overestimerer sammenhengen. DMP bruker nyttevektene fra Lachaine et al. i egen hovedanalyse. I tillegg gjør DMP scenarioanalyser med nyttevektene fra Ballinger et al og fra STEPS. Nyttevektene i DMPs hovedanalyse og scenarioanalyser er vist i tabellen under. Vurderingene gjort i denne saken kan ikke uten videre overføres til andre metodevurderinger.

Tabell 18. Nyttevekter per PS-helsetilstand i DMPs hovedanalyse og scenarioanalyser.

PS-helsetilstand	DMP hovedanalyse Lachaine et al (31)	DMP scenarioanalyse Ballinger et al (30)	DMP scenarioanalyse STEPS, lineær regresjon
PS 0	0,74	0,82	0,827
PS 1	0,70	0,78	0,819
PS 2	0,65	0,72	0,810
PS 3	0,61	0,65	0,802
PS 4	0,57	0,58	0,793
PS 5	0,52	0,51	0,785
PS 6	0,48	0,41	0,776
PS 7	0,42	0,36	0,768

Nyttetap ved komplikasjoner i form av leversykdom
DMP har utelatt leversykdom fra egen hovedanalyse, se kapittel 3.6.1.3. Det betyr at nyttetap ved leversykdom heller ikke er inkludert i analysen. DMP vurderer imidlertid at det er rimelig å legge til grunn at nyttetap ved leversykdom allerede inngår i nyttevektene for PS-helsetilstandene siden nyttevektene ved høyt PS-behov er så lave.

Nyttetap ved uønskede medisinske hendelser
DMP har utelatt uønskede medisinske hendelser fra egen hovedanalyse, se kapittel 3.6.2. Det betyr at nyttetap ved uønskede medisinske hendelser heller ikke er inkludert i analysen. DMP vurderer imidlertid at det er rimelig å legge til grunn at nyttetap ved PS-relaterte komplikasjoner (f.eks. kateterinfeksjon) allerede inngår i nyttevektene for PS-helsetilstandene siden nyttevektene ved høyt PS-behov er så lave.

Nyttetap for pårørende/omsorgspersoner
DMP har ikke inkludert nyttetap for pårørende/omsorgspersoner i egen hovedanalyse. Generelt stilles de samme kravene til dokumentasjon av endringer i de pårørendes livskvalitet som for pasientene (34),. Slik dokumentasjon er ikke fremlagt av Takeda.

Aldersjustering
Populasjonen blir eldre i løpet av den modellerte tidshorisonten og nyttevektene må derfor justeres for alder. Dette er gjort i tråd med DMPs retningslinjer i innsendt modell.

DMPs konklusjon om livskvalitet
Estimatene for helsenytte for pasientene er svært usikre, og har stor betydning for IKER. Dette er usikkerhet som DMP ikke kan korrigere for i egne analyser.

Det ble ikke vist forskjeller i livskvalitet mellom teduglutid- og komparatorarmen i løpet av oppfølgingstiden i STEPS-studien.

Det er også mangelfull dokumentasjon på sammenhengen mellom PS-behov og helserelatert livskvalitet. DMP mener imidlertid at det er rimelig å anta at jo flere dager i uken en pasient har behov for PS, jo lavere er livskvaliteten. Nyttevekter i helsetilstandene med høyt PS-behov framstår som urimelig lave i Takedas grunnanalyse (Kilde: Ballinger et al), og DMP har valgt en annen kilde (Lachaine et al) hvor tilsvarende nyttevekter ligger noe høyere i egen hovedanalyse.

Nyttevektene er fortsatt lave, og DMP har derfor utelatt ytterligere nyttetap ved leverkomplikasjoner og uønskede medisinske hendelser i egen hovedanalyse, og vurderer at dette allerede inngår i nyttevektene for PS-helsetilstandene.

DMP har også utelatt virkninger på pårørendes helserelaterte livskvalitet på grunn av mangelfull dokumentasjon.

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnader for intervensjon
Anbefalt dose av teduglutid er 0,05 mg/kg kroppsvekt én gang daglig. Hvert hetteglass inneholder 5 mg teduglutid, og kan dermed dekke daglig dose for pasienter som veier opptil 100 kg. Gjennomsnittsvekt i STEPS-studien var 62 kg, og maksimumsvekt 88 kg. Takeda antar derfor at et hetteglass dekker daglig dose hos alle relevante pasienter. Hetteglass deles ikke. Legemiddelkostnad per modellsyklus er vist i tabellen under. Pasienter med tilstrekkelig effekt ved 6 måneder fortsetter med behandling livet ut.

Tabell 19. Legemiddelkostnader for intervensjon i analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dose	Kostnad pr. pakning (NOK)	Kostnad pr. modellsyklus à 28 dager (NOK)
Teduglutid	28 sett Hetteglass 5 mg Ferdigfylte sprøyter m/oppløsningsvæske	0,05 mg/kg kroppsvekt én gang daglig, tilsvarer et hetteglass daglig per pasient.	181 230	181 230

I Takedas grunnanalyse beregnes en total gjennomsnittlig legemiddelkostnad per pasient for behandling med teduglutid i et livstidsperspektiv til nesten NOK 14 millioner (diskontert med 4% årlig).

Legemiddelkostnader for komparator
Legemiddelkostnader for SOC består av PS og enkelte legemidler, som vist i tabellen under.

Tabell 20. Legemiddelkostnader, inkludert PS, for behandling med SOC i innsendt analyse fra Takeda. Priser med maksimal AUP uten mva.

SOC (PS og øvrige legemidler)	Varenummer	Pakningsstørrelse og form	Kostnad pr. pakning (NOK)
SmofKabiven	433735	Trekammerpose med overpose (Biofine) 4x1970 ml (2200 kcal/pose) Infusjonsvæske, emulsjon	2 048
Omeprazol Medical Valley	528010	Enterokapsel 10 mg x 100	180
Imodium	195354	Filmdrasjert tablett 2 mg x 40	51
Fragmin	420497	25 000 IE anti-Xa/ ml Ferdigfylt sprøyte 10 x 0,2 ml	419
Ondansetron Aristo	Ikke tilgjengelig	Filmdrasjerte tablett 8 mg x 10	268

SOC - standard støttebehandling, PS – parenteral støtte

Takeda skriver at det er utfordrende å estimere enhetskostnad for PS. Takeda antar at pasientene i gjennomsnitt trenger 2000 kcal per dag med PS, og har tatt utgangspunkt i prisen for SmofKabiven trekammerpose i beregningene. Sporelementer, vitaminer og eventuelt ekstra elektrolytter må tilsettes SmofKabiven etter pasientens behov. For å ta hensyn til dette har Takeda estimert en gjennomsnittlig enhetskostnad for PS ved å multiplisere prisen for SmofKabiven med 2. Dette fører til en enhetskostnad på NOK 1 024 per dag med PS, som brukes i modellen.

Legemiddelkostnader for SOC er avhengig av helsetilstandene i modellen, se kapittel 3.7.4. Kostnadene er beregnet basert på legemiddelprisene i Tabell 20, og estimert forbruk per helsetilstand, som vist i Appendiks 5. Forbruket av PS er naturligvis ulikt mellom PS-helsetilstandene, foruten PS0, hvor det ikke tilfaller noen kostnader for SOC overhode For de øvrige legemidlene, har Takeda antatt likt forbruk mellom helsetilstandene. Legemiddelkostnadene for SOC per helsetilstand, som inntreffer per modellsyklus, er vist i tabellen under.

Tabell 21. Legemiddelkostnader for PS og SOC totalt per PS-helsetilstand per modellsyklus (28 dager) (Kilde: innsendt modell).

Helsetilstand	Legemiddelkostnad per modellsyklus (NOK)					
	PS	Omeprazol	Imodium	Fragmin	Ondansetron	SOC totalt
PS 7	28 668	50	177	1 174	1 503	31 572
PS 6	24 572	50	177	1 174	1 503	27 477
PS 5	20 477	50	177	1 174	1 503	23 382
PS 4	16 381	50	177	1 174	1 503	19 286

Helsetilstand	Legemiddelkostnad per modellsyklus (NOK)					
	PS	Omeprazol	Imodium	Fragmin	Ondansetron	SOC totalt
PS 3	12 286	50	177	1 174	1 503	15 191
PS 2	8 191	50	177	1 174	1 503	11 096
PS 1	4 095	50	177	1 174	1 503	7 000
PS 0	0	0	0	0	0	0

SOC - Standard støttebehandling, PS- parenteral støtte, NOK – norske kroner

De totale legemiddelkostnadene (diskontert) per pasient for SOC i de to behandlingsarmene i Takedas grunnanalyse er vist i tabellen under.

Tabell 22. Totale legemiddelkostnader (diskontert) per pasient for SOC i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt modell).

Behandlingsarm	Total kostnad (NOK)
SOC i teduglutid-armen	6 365 167
SOC i SOC-armen	8 719 995

SOC - Standard støttebehandling, NOK – norske kroner

DMPs vurdering

DMP har oppdatert pakningsprisen for teduglutid i innsendt modell til godkjent maksimalpris (AUP) uten mva. Forutsetningene Takeda har lagt til grunn for beregning av legemiddelkostnad av teduglutid anses som rimelige, men som beskrevet i kapittel 3.4 og 3.6.1 vil ulike responskriterier og behandlingslengde påvirke denne.

Legemiddelprisene benyttet for produktene som inngår i SOC er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever. Det viktigste elementet som inngår i SOC er PS. De øvrige legemidlene i SOC utgjør en liten del av de totale behandlingskostnadene. Pasienter som oppnår PS-uavhengighet, vil fortsatt ha sykdommen og behov for tilleggsmedisinering. Relevante kostnader vil dermed oppstå uavhengig av hvilke helsestadier pasienten befinner seg i. Lik levetid mellom behandlingsarmene gjør også at disse kostnadene blir lik mellom armene. DMP velger derfor å ekskludere kostnader knyttet til øvrige legemidler som inngår i SOC fra egen hovedanalyse.

DMP har konferert med medisinske fageksperter vedrørende produkter benyttet for PS i norsk klinisk praksis. Fagekspertene oppgir at det er store individuelle variasjoner og at i norsk klinisk praksis anvendes forskjellige typer PS, avhengig av behov til den enkelte pasienten. I det norske markedet finnes det en rekke fabrikkframstilte flerkammerposer med ulik sammensetning per liter (varierende mengder aminosyrer, karbohydrat, fett og elektrolytter). Posene må tilsettes vitaminer og sporelementer, og vanligvis suppleres med elektrolytter og ev. fett for å bli komplette. Dersom de fabrikkframstilte posene ikke passer, bør en kritisk gjennomgå pasientens behov for energi og proteiner/aminosyrer, samt tilsetninger, og ev. få laget en pose som er tilpasset pasientens behov. Mange steder er det mulig å få apotekfremstilt PS etter individuelle behov (5).

DMP har konferert med Sykehusinnkjøp HF, i et forsøk å skaffe tall som kan hjelpe oss med å estimere en gjennomsnittskostnad for PS i Norge. Preparater til PS mest anvendt i norsk klinisk praksis vises i tabellen under.

Tabell 23. Produkter til PS og kostnad per pakning for de mest anvendt preparatene i norsk klinisk praksis. Priser med maksimal AUP uten mva.

Produkter mest benyttet i norsk klinisk praksis	Pakningsstørrelse og form	Kostnad pr. pakning (NOK)
SmofKabiven (Aminosyrer, uspesifisert / Glukose / Fettemulsjon / Elektrolytter)	Trekammerpose 4x1477 ml (1600 kcal/pose) Infusjonsvæske, emulsjon	1 837
	Trekammerpose 4x986 ml (1100 kcal/pose) Infusjonsvæske, emulsjon	1 591
	Trekammerpose med overpose (Biofine) 4x1970 ml (2200 kcal/pose), Infusjonsvæske, emulsjon	2 048
Addaven (sporstoffer*)	Ampulle av plast 20x10 ml Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	609
Soluvit (vannløselige vitaminer)	Hetteglass 10 stk Pulver til infusjonsvæske, oppløsning	277
Vitalipid (fettløselige vitaminer)	Ampulle av glass 10x10 ml Konsentrat til infusjonsvæske, emulsjon	256

* Kromkloridheksahydrat / Kobberkloriddihydrat / Jern(III)kloridheksahydrat / Mangankloridtetrahydrat / Kaliumjodid / Natriumfluorid / Natriummolybdatdihydrat / Natriumselenitt / Sinkklorid

DMP anser det som rimelig å legge til grunn at en pasient i gjennomsnitt trenger 2200 kcal per dag med PS (se Kapittel 3.5.3), og at det derfor er fornuftig å bruke Smofkabiven-posen med 2200 kcal som et utgangspunkt for kostnadsestimeringen. Posen inneholder ikke sporstoffer og vitaminer, og dette må tilsettes etter pasientens behov. Standard mengde for å dekke daglig behov er ifølge produsentens anbefalinger 10 ml Addaven, 1 hetteglass Soluvit og 10 ml Vitalipid Adult (35). Basert på dette vil en pose PS koste NOK 596. Kostnaden for apotektilvirkning (arbeidspris og engangsutstyr nødvendig for tilberedningen) er ikke inkludert i dette estimatet. For noen pasienter må det gjøres ytterligere individuelle tilpasninger med andre mengder og andre tilsetninger. Kostnaden for tilvirkning i sykehusapotek vil variere avhengig av hvor komplekse og arbeidskrevende tilsetningene er. Faktisk kostnad per pose vil dermed være høyere for en del av pasientene. Takeda har lagt til grunn en enhetskostnad på NOK 1 024 per dag med PS. DMP vurderer at estimatet er usikkert, men ikke urealistisk. Kostnaden kan derimot være høy for noen pasienter. I mangel av et bedre estimat, legger DMP til grunn samme enhetskostnad per dag med PS som Takeda. Usikkerheten rundt enhetskostnaden belyses gjennom sensitivitetsanalyser i kapittel 4.1.3. Sensitivitetsanalysene viser at endringer i PS-kostnad påvirker analysens resultater i liten grad.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

DMP legger til grunn det samme som Takeda, men endrer følgende:

- pakningspris for teduglutid oppdateres til godkjent maksimalpris (AUP) uten mva
- ekskluderer kostnader for andre legemidler enn PS som inngår i SOC

3.7.2 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

I sin grunnanalyse har Takeda inkludert en engangskostnad i første modellsyklus for opplæring av pasienten i selvadministrering av teduglutid. Opplæringen er antatt utført av en sykepleier i løpet av en time, som tilsvarer en kostnad på 765 NOK, hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase fra 2022 (V1.3).

DMPs vurdering

Takeda har antatt at alle voksne pasienter kan selvadministrere teduglutid etter opplæring. Legemidlet må rekonstitueres før administrering, og gis som subkutan injeksjon. DMP antar at flertallet av pasientene og/eller pårørende kan håndtere dette på egenhånd hjemme, men at det ikke kan utelukkes at noen pasienter vil trenge hjelp av for eksempel hjemmesykepleier til administrering. Kostnader for dette er ikke inkludert i analysen til Takeda, men DMP antar at dette vil utgjøre begrensede kostnader sammenlignet med øvrige kostnader i analysen.

Enhetskostnaden som Takeda har brukt til å estimere kostnad for opplæring i administrasjon er hentet fra en eldre versjon av DMPs enhetskostnadsdatabase. I 2024-kroner er satsen for spesialsykepleier 776 NOK/time.

DMPs konklusjon om administrasjonskostnader

DMP legger til grunn det samme som Takeda, men oppdaterer enhetskostnaden til 2024-kroner.

3.7.3 Monitoreringskostnader

Innsendt dokumentasjon

Takeda har inkludert monitoreringskostnader ved behandling med teduglutid, tilsvarende en enhetskostnad på 3 866 NOK per koloskopi (Innsatsstyrt finansiering 2024, DRG 710O Koloskopi). Kostnaden påløper ved behandlingsstart, etter 1 år, 2 år, og hvert 5. år etter det. Den totale kostnaden per pasient i analysen er 10 468 NOK (diskontert).

Takeda har videre inkludert monitoreringskostnader ved behandling med SOC, som inntreffer per modellsyklus og er knyttet til helsestadiene i modellen (Kapittel 3.7.5). I disse inngår 3 årlige besøk hos spesialist med en kostnad på 842 NOK per besøk (Normaltariffen; konsultasjon hos avtalespesialist 3ad 421*2) og varierende oppfølging i regi av fastlege; fra 1 legebesøk per år i PS0 til 6 legebesøk i PS 6-7 og en kostnad på 376 NOK per fastlegebesøk (Normaltariffen; konsultasjon hos allmennlege 2ad 188*2).

De totale monitoreringskostnader (diskontert) per pasient knyttet til SOC i de to behandlingsarmene i Takedas grunnanalyse for voksen pasientpopulasjon vises i tabellen under.

Tabell 24. Totale monitoreringskostnader (diskontert) per pasient knyttet til SOC i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt modell).

Behandlingsarm	Total kostnad (NOK)
Teduglutid	42 210
Standard støttebehandling	53 191

DMPs vurdering

I henhold til preparatomtalen bør det gjennomføres en koloskopi med fjerning av polypper ved oppstart av behandling med teduglutid. Videre anbefales en oppfølgingskoloskopi (eller annen billeddiagnostikk) i løpet av de to første årene og påfølgende koloskopier i intervaller på minimum fem år. Det skal gjøres individuelle vurderinger av hvorvidt høyere frekvens av undersøkelser er nødvendig, og i modellen har Takeda inkludert en ekstra koloskopi år 2. Monitoreringskostnader ved behandling med SOC er avhengige av helsestadiene i modellen. Dette resulterer i totalt høyere monitoreringskostnader i komparatorarmen, noe DMP vurderer er usikkert da teduglutid-behandling kan kreve ekstra monitorering. Totalt anses monitoreringskostnadene å være av liten betydning for analysens resultat, og er derfor ikke validert inngående.

DMPs konklusjon om monitoreringskostnader
DMP legger til grunn det samme som Takeda. Enhetskostnadene er oppdatert til 2024-kroner. Monitoreringskostnader er av liten betydning for analysens resultat, og er derfor ikke validert inngående.

3.7.4 Kostnader ved komplikasjoner

Innsendt dokumentasjon

Kostnader per modellsyklus (28 dager) knyttet til komplikasjoner (leversykdom) i innsendt modell fra Takeda er presentert i tabellen under.

Tabell 25. Kostnader ved komplikasjoner per modellsyklus (Kilde: Innsendt dokumentasjon).

Type komplikasjon	Enhetskostnad (NOK)	Kilde
Leversykdom	75 614	Vektet gjennomsnitt av fibrose og cirrhose, justert for tid i hver tilstand
Fibrose	2 560	ISF 2024, DRG 907A, Poliklinisk konsultasjon vedr hepatitt og andre ikke-maligne leverlidelser
Cirrhose	94 778	ISF 2024, DRG 202, Cirrhose og alkoholisk leversykdom

ISF - Innsatsstyrt finansiering

De totale kostnadene (diskontert) per pasient knyttet til leversykdom per behandlingsarm i Takedas grunnanalyse er vist i Tabell 26.

Tabell 26. Totale kostnader (diskontert) per pasient knyttet til leversykdom i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt modell)

Behandlingsarm	Total kostnad (NOK)
Teduglutid	229 516
Standard støttebehandling	321 962

DMPs vurdering

DMP har ekskludert komplikasjoner fra egen hovedanalyse, se kapittel 3.6.1.3, som betyr at kostnader knyttet til disse heller ikke er inkludert i analysen.

DMPs konklusjon om kostnader ved komplikasjoner
DMP har utelatt komplikasjoner fra egen hovedanalyse.

3.7.5 Kostnader ved uønskede hendelser

Innsendt dokumentasjon

Takeda har inkludert kostnader for behandling av alle uønskede hendelser som forekom hos ≥ 5 % av pasientene i STEPS-studiene, se kapittel 3.6.2. Enhetskostnadene er basert på satser fra Innsatsstyrt finansiering 2024 (se i Appendiks 5).

Gjennomsnittlige kostnader for uønskede hendelser i intervensjons- og komparatorarmen, som vist i Tabell 27, tilfaller ved hver modellsyklus fortløpende gjennom hele modellens tidshorisont. Dette resulterer i totale kostnader (diskontert) per pasient per behandlingsarm som vist i Tabell 28.

Tabell 27. Kostnad ved uønskede hendelser per pasient per modellsyklus (Kilde: innsendt modell).

Behandlingsarm	Gjennomsnittlig kostnad per modellsyklus (NOK)
Teduglutid måned 0-6	10 332
Teduglutid etter måned 6	3 106
Standard støttebehandling	6 832

Tabell 28. Totale kostnader (diskontert) per pasient relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt modell)

Behandlingsarm	Total kostnad (NOK)
Teduglutid	822 684
Standard støttebehandling	1 060 604

DMPs vurdering

DMP har utelatt uønskede medisinske hendelser fra egen hovedanalyse, se kapittel 3.6.2. Det betyr at kostnader ved uønskede medisinske hendelser heller ikke er inkludert i analysen. Kostnader for PS-relaterte komplikasjoner er inkludert (se kapittel 3.7.6.4)

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser
DMP har ekskludert uønskede medisinske hendelser fra egen hovedanalyse.

3.7.6 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

Innsendt dokumentasjon

Ressursbruk og oppfølging av pasientene under behandling med SOC er forbundet med helsestadier i den helseøkonomiske modellen. Kostnadstypene og estimert forbruk per helsetilstand (tilgjengelig i Appendiks 5) er basert på bl.a. en rekke diskusjoner mellom Takeda og NICE Evidence Review Group (ERG) under tilsvarende metodevurdering av teduglutid i Storbritannia. Takeda skriver at de har presentert kostnadene for norske klinikere, og fått bekreftet at disse er overførbare til norsk klinisk praksis. Kostnadene knyttet til SOC, og som er forbundet med helsestadiene i modellen, er presentert i kapitlene under.

PS-kostnader og relevante legemiddelkostnader er omtalt og vurdert i kapittel 3.7.1. Monitoreringskostnader er omtalt og vurdert i kapittel 3.7.3.

3.7.6.1 Kostnader knyttet til tidsbruk og transport

Relevante kostnader inkludert i Takedas grunnanalyse er som vist i tabellen under.

Tabell 29. Kostnader knyttet til tidsbruk og transport i Takeda sin analyse (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Kostnadstype	Enhetskostnad	Kilde
Tidsbruk for PS administrasjon, pasient (voksne >18 år)	363	Netto lønn per time. Enhetskostnader V1.3 (2022)
Tidsbruk for PS administrasjon, pårørende (voksne >18 år)	363	Netto lønn per time. Enhetskostnader V1.3 (2022)
Transport/ levering	1 588	Pasientreise x 2. Enhetskostnader V1.3 (2022)

Disser er kombinert med estimert forbruk per PS-helsetilstand fra tabellen under.

Tabell 30. Estimert forbruk per PS-helsetilstand i Takeda sin grunnanalyse. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Kostnadstype	Enhet	PS0	PS1	PS2	PS3	PS4	PS5	PS6	PS7	Kilde
Tidsbruk for PS administrasjon, pasient (voksne >18 år)	Timer/ uke	0	15	15	15	45	45	90	90	Dansk klinisk ekspert
Tidsbruk for PS administrasjon, pårørende (voksne >18 år)	Timer/ uke	0,0	2,5	2,5	2,5	15	15	25	25	Dansk klinisk ekspert
Transport/ levering	Hendelse/ måned	0	2	2	2	2	2	2	2	UK Evidence Review Group (ERG)

De totale kostnadene knyttet til tidsbruk for pasient og pårørende, samt transport/ levering ved behandling med PS i de to behandlingsarmene i Takedas grunnanalyse for voksen pasientpopulasjon vises i tabellen under.

Tabell 31. Kostnader knyttet til tidsbruk og transport med PS i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt modell).

Behandlingsarm	Tidsbruk for pasient og pårørende (NOK)	Transportkostnad (NOK)	Total administrasjonskostnad (NOK)
Teduglutid	14 727 047	369 348	15 096 395
Standard støttebehandling	21 090 633	453 520	21 544 453

DMPs vurdering

Kostnader for tidsbruk er knyttet til PS-helsetilstandene med økende frekvens jo høyere PS-behov. Takeda sine estimater anses som høye. Ifølge innspill fra medisinsk fagekspert får majoriteten av pasientene PS hjemme i Norge. Medicinrådet anslår at pasientene i snitt bruker 12 timer per dag for administrasjon av PS,

mens pårørende i snitt bruker 1 time per dag for å hjelpe pasienten (1). I helseøkonomiske analyser verdsettes tidsbruken som tapt fritid (nettolønn) (34). Pasienter administrerer typisk PS i løpet av natten, og hele infusjonstiden (12 timer) kan derfor ikke anses som tapt fritid. DMP mener det er rimelig å trekke fra den tiden pasienten uansett bruker til å sove. Gjennomsnittlig søvnlengde blant voksne er 7-7,5 timer, og de aller fleste sover mellom 6 og 9 timer (36). I egen hovedanalyse legger DMP til grunn en tidsbruk for pasienten på 5 timer (12 timer infusjonstid – 7 timer søvn) per dag med PS, som vist i tabellen under.

Tabell 32. Estimert forbruk per PS-helsetilstand i DMP sin hovedanalyse, basert på Medicinrådet anbefaling.

Kostnadstype	Enhet	PS0	PS1	PS2	PS3	PS4	PS5	PS6	PS7	Kilde
Tidsbruk for PS administrasjon, pasient (voksne >18 år)	Timer/ uke	0	5	10	15	20	25	30	35	Infusjonstid estimert av Medicinrådet (1), fratrukket søvntid
Tidsbruk for PS administrasjon, pårørende (voksne >18 år)	Timer/ uke	0	1	2	3	4	5	6	7	Medicinrådet (1)
Transport/ levering	Hendelse/ måned	0	2	2	2	2	2	2	2	UK Evidence Review Group (ERG), samme som Takeda

DMP mener videre at det trolig er en overestimering at alle pasientene får hjelp av pårørende 1 time per dag med PS. Mange voksne pasienter håndterer trolig administrasjon av PS på egenhånd, eller får hjelp av hjemmetjenesten. I mangel på informasjon om norsk klinisk praksis, legger DMP imidlertid til grunn samme tidsbruk for pårørende som Medicinrådet, men påpeker at estimatet er usikkert.

Takeda har også inkludert en transportkostnad, trolig for å sende PS hjem til pasientene eller for henting av posene, som påløper 2 ganger i måneden i alle PS-helsetilstandene (utenom PS 0). Medicinrådet har lagt til grunn samme frekvens i sine beregninger. I mangel på et bedre estimat i denne saken, legger DMP til grunn det samme som Takeda. Enhetskostnaden oppdateres til 2024-kroner; 726 NOK en vei.

3.7.6.2 Kostnader ved PS-relaterte komplikasjoner

Takeda har inkludert kostnader knyttet til følgende komplikasjoner under behandling med SOC:

Tabell 33. Kostnader ved PS-relaterte komplikasjoner inkludert i analysen til Takeda (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Kostnadstype	Enhet	Enhetskostnad	Kilde
Katetersepsis	Hendelse/ år	64 788	ISF 2024 (417 - Postop og posttraumatiske infeksjoner tilhørende HDG 18)
Line fracture occlusion (adult >18 years)	Hendelse/ år	3 030	ISF 2024 (910O - Poliklinisk konsultasjon vedr andre endokrine/ernærings-/ stoffskiftesykdommer)
Poliklinisk besøk	Hendelse/ år	2 524	ISF 2024 (907A - Poliklinisk konsultasjon vedr hepatitt og andre ikke-maligne leverlidelser)
Poliklinisk besøk (transport)	Hendelse/ år	1 588	Enhetskostnader V1.3 (2022) - Pasientreise

Kostnadstype	Enhet	Enhetskostnad	Kilde
Sykehusinnleggelse	Dag/ år	27 953	ISF 2024 (183 - Øsofagitt, gastroenteritt og diverse >17 år u/bk)
Sykehusinnleggelse (transport)	Hendelse/ år	1 588	Enhetskostnader V1.3 (2022) - Pasientreise

Disse er forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell. Estimert frekvens per PS-helsetilstand er presentert i detalj under.

Tabell 34. Estimert frekvens av kostnader for PS-relaterte komplikasjoner per PS-helsetilstand i Takeda sin grunnanalyse. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Kostnadstype	Enhet	PS0	PS1	PS2	PS3	PS4	PS5	PS6	PS7	Kilde
Katetersepsis	Hendelse/ år	0,00	0,23	0,26	0,30	0,33	0,38	0,44	0,51	UK Evidence Review Group (ERG)
Kateterokklusjon	Hendelse/ år	0	1	1	1	1	1	1	1	UK Evidence Review Group (ERG)
Poliklinisk besøk	Hendelse/ år	0	4	4	4	5	5	7	7	PS1-7: Dansk klinisk ekspert, PS0: antagelse
Poliklinisk besøk (transport)	Hendelse/ år	0	4	4	4	5	5	7	7	PS1-7: Dansk klinisk ekspert, PS0: antagelse
Sykehusinnleggelse	Dag/ år	0	2,33	2,33	2,33	7	7	14	14	PS1-7: Dansk klinisk ekspert, PS0: antagelse
Sykehusinnleggelse (transport)	Hendelse/ år	0	0,33	0,33	0,33	1	1	2	2	PS1-7: Dansk klinisk ekspert, PS0: antagelse

De totale kostnadene ved SOC-relaterte komplikasjoner per behandlingsarm er vist i Tabell 35.

Tabell 35. Totale kostnader ved SOC-relaterte komplikasjoner per behandlingsarm (Kilde: innsendt modell).

Behandlingsarm	Total kostnad (NOK)
Teduglutid	3 182 948
Standard støttebehandling	4 492 322

DMPs vurdering

Takeda har inkorporert kostnader for komplikasjoner knyttet til behandling med SOC i helsetilstandene. I Takedas grunnanalyse gir dette en besparelse ved behandling med teduglutid på ca. 1,4 millioner kroner

per pasient (diskontert) sammenlignet med SOC alene i et livstidsperspektiv. DMP legger til grunn samme kostnader ved PS-relaterte komplikasjoner som Takeda. Estimatene er usikre og ikke validert av norske medisinske fageksperter. Enhetskostnadene justeres til 2024-priser der det er aktuelt.

DMP har ikke grunnlag til å validere estimert forbruk av helsetjenester knyttet til PS- komplikasjoner i en norsk setting. DMP vil likevel påpeke at Takedas estimat om at pasienter som får PS 6-7 dager i uken er innlagt på sykehus 14 dager per år, virker høyt. DMP legger til grunn samme estimert forbruk av disse som Takeda utenom den som er knyttet til poliklinisk besøk. Frekvensen av poliklinisk besøk og tilhørende transport per helsetilstand endres i tråd med Medicinrådet sine estimeringer, slik at det er 4 hendelser i året for helsetilstandene PS 0-4 og 5 hendelser for PS 5-7. Estimatene er usikre og ikke validert av norske medisinske fageksperter.

3.7.6.3 Andre oppfølgingskostnader

Takeda har inkludert ytterligere kostnader knyttet til oppfølging og/ støtte av sykepleier og lege:

Tabell 36. Andre oppfølgingskostnader inkludert i analysen (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Kostnadstype	Enhet	Enhetskostnad	Kilde
PS-relatert tid med sykepleier, utenom opplæring	Time/ uke	764	Enhetskostnader V1.3 (2022) - Spesialsykepleier kr./time
Support av lege, utenom PS-administrasjon	Time/ måned	1 299	Enhetskostnader V1.3 (2022) - Lege (spesialist) kr./time
Support av sykepleier, utenom PS-administrasjon	Time/ måned	764	Enhetskostnader V1.3 (2022) - Spesialsykepleier kr./time

Estimert forbruk per PS-helsetilstand er presentert i detalj under.

Tabell 37. Estimert forbruk for andre oppfølgingskostnader i Takeda sin grunnanalyse. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Kostnadstype	Enhet	PS0	PS1	PS2	PS3	PS4	PS5	PS6	PS7	Kilde
PS-relatert tid med sykepleier, utenom opplæring	Time/ uke	0	0,8	1,6	2,4	3,2	4,0	4,8	5,6	UK Evidence Review Group (ERG)
Support av lege, utenom PS-administrasjon	Time/ måned	0,5	0,5	0,5	0,5	1	1	2	2	PS1-7: Dansk klinisk ekspert, PS0: antagelse
Support av sykepleier, utenom PS-administrasjon	Time/ måned	0	2	2	2	2	2	4	4	PS1-7: Dansk klinisk ekspert, PS0: antagelse

De totale kostnadene knyttet til oppfølging og/ støtte av sykepleier og lege per behandlingsarm i et livstidsperspektiv er dermed som vist i tabellen under.

Tabell 38. Totale ytterligere oppfølgingskostnader ved SOC per behandlingsarm (Kilde: innsendt modell).

Behandlingsarm	Total kostnad (NOK)
Teduglutid	2 161 793
Standard støttebehandling	2 899 079

DMPs vurdering

Ifølge innspill fra norsk medisinsk fagekspert får majoriteten av pasientene PS hjemme. Kostnader for sykepleier i hjemmetjenesten er da rimelig å inkludere. Medicinrådet har akseptert den estimerte ressursbruken fra Takeda. DMP legger til grunn samme sykepleietid i norsk klinisk praksis. Enhetskostnaden oppdateres til 2024-priser.

Takeda har videre inkludert kostnader ved PS som omfatter tidsbruk ved ytterligere oppfølging fra sykepleier og lege. Frekvensen av oppfølging er igjen antatt å være høyere ved PS-helsetilstander med høyere behov for PS og fører totalt til besparelser på ca. NOK 740 000 per pasient ved behandling med teduglutid sammenlignet med SOC alene i Takedas grunnanalyse. Medicinrådet påpekte at pasienter som oppnår PS-uavhengighet fortsatt har sykdommen, og at dette betyr at de fortsatt må få tett oppfølging fra helsetjenesten, blant annet for å overvåke om behovet for PS igjen oppstår. Det forventes derfor at kostnader knyttet til ytterligere oppfølging av pasientene vil være de samme uavhengig av helsestadiet pasientene befinner seg i, og dermed lik mellom behandlingsarmene. DMP er enig i dette og velger også å ekskludere disse kostnadene fra sin hovedanalyse.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier i modellen

DMP legger til grunn det samme som Takeda, men endrer følgende:

- Enhetskostnadene, der det er aktuelt, er oppdatert til 2024-kroner.
- Kostnader knyttet til tidsbruk for administrasjon av PS er nedjustert, i tråd med estimert tidsbruk av Medicinrådet og DMPs retningslinjer for helseøkonomiske analyser.
- Antall polikliniske besøk per år er nedjustert, i tråd med Medicinrådets estimat.
- Ytterligere oppfølging av lege og sykepleier (ikke knyttet til PS) for SBS-pasienter antas å være uavhengig av PS-behov og lik mellom behandlingsarmene, og er derfor utelatt.

Det påpekes at estimatene for ressursbruk er basert på anslag og ikke dokumentasjon, og dermed er usikre. De er heller ikke validert av norske medisinske fageksperter. Dette fører til usikkerhet i analysen som ikke kan reduseres av DMP.

4. Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 39. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Teduglutid	Standard støttebehandling	Differanse
Totale kostnader (NOK)	**38 607 630**	**34 545 792**	**4 061 838**
Totale QALYs Totale leveår	**12,73** **11,90**	**10,83** **11,90**	**1,90** **0**
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	**-**	**-**	**2 138 312** **Ikke aktuelt**

4.1.2 DMPs hovedanalyser

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP gjort egne hovedanalyser, hvor forutsetningene er som i Takeda sin analyse bortsett fra følgende:

- Relativ effekt (PS-behov over tid)
  - DMP utfører to hovedanalyser, med ulik modellering av effekt for teduglutid-respondere:
    - **Hovedanalyse 1**: overgangssannsynlighetene mellom helsetilstandene er basert på data fra STEPS, og effekten av teduglutid som er oppnådd ved 6 måneder vedvarer resten av tidshorisonten.
    - **Hovedanalyse 2**: overgangssannsynlighetene mellom helsetilstandene er basert på data fra STEPS og STEPS-2, og effekten av teduglutid som er oppnådd ved 2,5 år vedvarer resten av tidshorisonten. DMP anser dette for å være et optimistisk scenario.
  - Pasientene i komparator-armen og ikke-respondere på teduglutid – som alle behandles med SOC – modelleres likt fra 6 måneder og resten av tidshorisonten
- Leverkomplikasjoner (kostnader og nyttetap) er utelatt
- Uønskede medisinske hendelser (kostnader og nyttetap) er utelatt for å unngå dobbelttelling av PS-relaterte komplikasjoner
- Livskvalitetsvekter:
  - Kilde for nyttevekter for PS-helsetilstandene er endret
  - Virkninger på pårørendes helserelaterte livskvalitet er utelatt
- Kostnader:
  - Enhetskostnader er oppdatert til 2024-kroner.
  - Kostnader for andre legemidler enn PS som er en del av SOC er utelatt
  - Kostnader knyttet til tidsbruk er nedjustert
  - Antall polikliniske besøk per år er nedjustert

- Kostnader knyttet til ytterligere oppfølging av lege og sykepleier er utelatt

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i Takeda sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i tabellen under og oppnå samme resultat som i DMP sine hovedanalyser.

Tabell 40. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Takeda sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalysene. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	Takeda sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
IKER i Takeda sin grunnanalyse				2 138 312
Behandlingseffekt for teduglutid-respondere etter 6 måneder	Inntil 2,5 år: Økende behandlingseffekt basert på data fra STEPS og STEPS-2 Fra år 2,5 til år 5: Antatt økende effekt av teduglutid. Etter år 5: Antatt vedvarende, konstant effekt av teduglutid.	**Hovedanalyse 1** Effekten av teduglutid som er oppnådd ved 6 måneder (basert på STEPS) vedvarer resten av modellens tidshorisont.	3.6.1.1	6 893 590 (+ 4 755 278)
		Hovedanalyse 2 Effekten av teduglutid som er oppnådd ved 2,5 år (basert på STEPS og STEPS-2) vedvarer resten av modellens tidshorisont.		2 281 728 (+ 143 415)
Behandlingseffekt for SOC-pasienter etter 6 måneder	Pasientene går tilbake til PS-helsetilstand ved baseline, dvs. antar ingen effekt av SOC	Pasientene forblir i samme PS-helsetilstand som ved 6 måneder, dvs. antar vedvarende, konstant effekt av SOC.	3.6.1.1	5 159 771 (+ 3 021 459)
Behandlingseffekt for ikke-respondere på teduglutid etter 6 måneder	Pasientene forblir i samme PS-helsetilstand som ved 6 måneder, dvs. antar vedvarende, konstant effekt av teduglutid etter behandlingsstopp	Pasientene fordeles mellom PS-helsetilstandene likt som i SOC-armen, dvs. antar samme effekt som for SOC etter behandlingsstopp med teduglutid.	3.6.1.1	1 793 185 (- 345 128)
Leverkomplikasjoner (kostnader og nyttetap)	Inkludert	Ekskludert	3.6.1.3	2 201 028 (+ 62 716)
Uønskede medisinske hendelser (kostnader og nyttetap)	Inkludert	Ekskludert	3.6.2	2 359 481 (+ 221 169)
Nyttevekter for PS-helsetilstandene	Kilde: Ballinger et al.	Kilde: Lachaine et al.	0	2 609 668 (+ 471 355)
Virkninger på pårørendes helserelaterte livskvalitet	Inkludert	Ekskludert	0	3 319 737 (+ 1 181 425)

Forutsetning	Takeda sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
Oppdatering av enhetskostnader	2022-priser	2024-priser	3.7	1 399 123 (- 739 189)
Kostnader for andre legemidler enn PS som inngår i SOC	Inkludert	Ekskludert	3.7.1	2 182 364 (+ 44 052)
Kostnader knyttet til tidsbruk	Estimert tidsbruk	Nedjustert tidsbruk	3.7.6	4 423 575 (+ 2 285 262)
Poliklinisk besøk per år	Estimert antall	Nedjustert antall	3.7.6	2 169 893 (+ 31 580)
Kostnader knyttet til ytterligere oppfølging av lege og sykepleier	Inkludert	Ekskludert	3.7.6	2 227 463 (+ 89 151)

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

Resultater fra de to hovedanalysene til DMP er presentert i tabellene under.

Tabell 41. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse 1. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Teduglutid	Standard støttebehandling	Differanse
Totale kostnader (NOK)	30 638 433	18 683 501	11 954 932
Totale QALYs Totale leveår	6,01 11,9	5,67 11,9	0,34 0
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	-	-	35 582 600 Ikke aktuelt

Tabell 42. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse 2. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Teduglutid	Standard støttebehandling	Differanse
Totale kostnader (NOK)	28 659 426	18 683 501	9 975 925
Totale QALYs Totale leveår	6,26 11,9	5,67 11,9	0,59 0
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			16 988 532 Ikke aktuelt

4.1.3 Analyser av usikkerhet

Sensitivitets- og scenarioanalyser

DMP har belyst usikkerhet knyttet til forutsetningene i analysene av kostnadseffektivitet som kan tenkes å ha betydning for beslutningen om teduglutid skal videreføres eller ikke. I tabellen under presenteres ulike plausible scenarioanalyser knyttet til DMPs Hovedanalyse 1 og Hovedanalyse 2. Dette er scenarioer som representerer alternative, godt mulige varianter for aktuelle antagelser.

Tabell 43. Scenarioanalyser på DMPs hovedanalysene basert på maksimal AUP uten mva.

	Parameter/ forutsetning	***DMPs hovedanalyse***	***Sensitivitets-/ scenario-analyse***	***Rasjonale***	***IKER (± Absolutt endring fra hovedanalyse 1) (NOK)***	***IKER (± Absolutt endring fra hovedanalyse 2) (NOK)***	***APT (± endring fra hovedanalysene) (QALY)***
Resultat i DMPs hovedanalyser					*35 582 600*	*16 988 532*	*18,39*
1	Kriterium for evaluering av respons (behandlingsslutt)	≥ 20 % reduksjon i ukentlig PS-volum og ≥ 1 dag mindre i uken med PS	≥ 20 % reduksjon i ukentlig PS-volum	Ikke bestemt hvorvidt og eventuelt hvilket kriterium som vil legges til grunn i norsk klinisk praksis	*107 501 501 (+ 71 918 901)*	*26 912 936 (+ 9 924 404)*	*Ingen endring*
2	Ekstrapolering av overlevelsesdata	Log-logistisk funksjon	Weibull funksjon	Mest pessimistiske overlevelseskurve	*35 710 349 (+127 749)*	*17 130 718 (+ 142 186)*	*19,27 (+ 0,88)*
3	Ekstrapolering av overlevelsesdata	Log-logistisk funksjon	Log-normal funksjon	Mest optimistiske overlevelseskurve	*35 470 742 (-111 858)*	*16 872 856 (- 115 676)*	*17,71 (- 0,68)*
4	Kilde for nyttevekter	Lachaine et al.	Ballinger et al.	Takedas grunnanalyse	*25 866 875 (- 9 715 725)*	*11 704 808 (- 5 283 724)*	*19,09 (+ 0,70)*
5	Kilde for nyttevekter	Lachaine et al.	STEPS-studien	Studieegne nyttevekter	*219 717 036 (+184 134 436)*	*92 468 310 (+ 75 479 778)*	*13,28 (- 5,11)*
6	PS kostnadsestimat	1 024 NOK per dag med PS	Økes med 20 %	Usikkert gjennomsnittsestimat	*35 365 376 (- 217 224)*	*16 745 048 (- 243 484)*	*Ingen endring*

	Parameter/ forutsetning	***DMPs hovedanalyse***	***Sensitivitets-/ scenario-analyse***	***Rasjonale***	***IKER (± Absolutt endring fra hovedanalyse 1) (NOK)***	***IKER (± Absolutt endring fra hovedanalyse 2) (NOK)***	***APT (± endring fra hovedanalysene) (QALY)***
7	PS kostnadsestimat	1 024 NOK per dag med PS	Reduseres med 20 %	Usikkert gjennomsnittsestimat	*35 799 823 (+ 217 223)*	*17 232 015 (+ 243 483)*	*Ingen endring*
8	Tidsbruk knyttet til PS-administrasjon, pasient	Antatt 5 timer per dag med PS	Økes til 6 timer	Usikkert estimat	*35 108 410 (- 474 190)*	*16 457 017 (-531 515)*	*Ingen endring*
9	Tidsbruk knyttet til PS-administrasjon, pasient	Antatt 5 timer per dag med PS	Reduseres til 4 timer	Usikkert estimat	*36 056 789 (+ 474 189)*	*17 520 046 (+ 531 514)*	*Ingen endring*

Beskrivelse av sensitivitets- og scenarioanalyser

Scenario 1: Responskriterium

Hvilket responskriterium som må være oppfylt for å kunne fortsette behandlingen med teduglutid har stor betydning for kostnadseffektiviteten av teduglutid. DMP har ikke fått avklart hvilket responskriterium som er mest relevant i norsk klinisk praksis siden RHF-ene ikke har lykkes med å rekruttere medisinske fageksperter som behandler voksne SBS-pasienter til denne metodevurderingen. I DMPs hovedanalyse evalueres respons etter 6 måneders behandling, og respons er definert som ≥ 20 % reduksjon i ukentlig PS-volum og ≥ 1 dag mindre i uken med PS. Dette resulterer i at omtrent 46 % av pasientene fortsetter livslang behandling med teduglutid etter 6 måneder i modellen. Som forventet er kostnadseffektiviteten av teduglutid bedre jo høyere krav til behandlingseffekt som settes for å kunne fortsette behandlingen med teduglutid. I scenarioanalysen er respons definert som ≥ 20 % reduksjon i ukentlig PS-volum, og dette resulterer i at omtrent 75 % av pasientene fortsetter livslang behandling med teduglutid. IKER øker vesentlig, med 72 millioner (til 108 millioner) i hovedanalyse 1 og med 10 millioner (til 27 millioner) i hovedanalyse 2. Medicinrådet har fastsatt strengere kriterier for behandlingseffekt av teduglutid enn de alternativene Takeda har inkludert i modellen, se Tabell 10 i Kap. 3.4.3. Ved en eventuell videreføring av teduglutid i spesialisthelsetjenesten kan det være behov for å fastsette stoppkriterier.

Scenario 2 og 3: Overlevelse

Forventet levetid er forkortet hos pasienter med SBS og tarmsvikt, men vi mangler overlevelsesdata for relevant norsk populasjon. Modellert overlevelse er basert på parametrisk framskriving av overlevelsesdata fra litteraturen. Mest pessimistiske og mest optimistiske kurveframskriving er belyst i scenarioanalyser. IKER og APT endres i begrenset grad. Takeda har ikke modellert at teduglutid gir en overlevelsesgevinst, så endret bakgrunnsmortalitet påvirker andelen pasienter som er i live og får behandling med teduglutid, og dermed genererer nytte og kostnader.

Scenario 4 og 5: Kilde for nyttevekter

Estimatene for helsenytte er svært usikre, og har stor betydning for IKER. Det ble ikke vist forskjeller i livskvalitet mellom teduglutid- og placeboarmen i løpet av oppfølgingstiden i STEPS. Takeda har brukt nyttevekter fra vignettstudier i modellen. DMP mener det generelt er knyttet stor usikkerhet til nyttevekter basert på vignettstudier. DMP er generelt bekymret for at nyttevektene i begge vignettstudiene som er tilgengelige synes å være svært lave i helsetilstandene med høyt PS-behov. DMP mener videre at forskjellen mellom helsetilstandene med høyt og lavt PS-behov kan være overestimert i Ballinger et al (scenarioanalyse 4). Denne forskjellen er mindre i Lachaine et al., og nyttevektene i helsetilstandene med høyt PS-behov ligger noe høyere enn i Ballinger et al. DMP valgte å bruke nyttevektene fra Lachaine et al. i egen hovedanalyse.

Hovedregelen ifølge DMPs retningslinjer for helseøkonomiske analyser, er at EQ-5D data fra den aktuelle kliniske studien skal benyttes hvis tilgjengelig. Helserelatert livskvalitet ble målt i STEPS-studien med det sykdomsspesifikke instrumentet SBS-QoL, og Takeda har konvertert SBS-QoL-skår til EQ-5D. Resultatene viste noen urealistiske endringer i livskvalitet ved økende behov for PS. Dette kan skyldes begrenset datagrunnlag på grunn av få pasienter i STEPS og heterogenitet i studiepopulasjonen. DMP har gjort en enkel lineær regresjonsanalyse av sammenhengen mellom PS-helsetilstand og nyttevekter basert på STEPS-data, som er brukt i scenarioanalyse 5. Forskjellen i nyttevekter mellom høyt og lavt PS-behov er mindre, og nyttevekter i helsetilstandene med høyt PS-behov er høyere basert på STEPS-data enn i vignettstudiene. Dette gjør at modellert nyttegevinst av teduglutid blir mindre. IKER øker vesentlig med 184 millioner i hovedanalyse 1 og med 76 millioner i hovedanalyse 2, og APT reduseres i dette scenarioet fra 18,4 ned til 13,3.

Dette illustrerer den store usikkerheten knyttet til modelleringen samt at modellens resultater i stor grad drives av hvilke forutsetninger som settes for helserelatert livskvalitet.

Scenario 6 – 9: Kostnader og tidsbruk knyttet til PS-behandling
Det mangler data om gjennomsnittlig kostnad per dag med PS-behandling. Sammensetning og mengde PS må nøye tilpasses pasientens behov, og det varierer om pasienten kan bruke standardiserte ernæringsløsninger eller trenger individualiserte spesialblandinger med en høyere kostnad.
I den helseøkonomiske analysen verdsettes pasientens tidsbruk knyttet til administrasjonen av PS som tapt fritid, det vil si infusjonstid fratrukket søvntid. Denne tidsbruken kan også variere mellom pasienter.
I sensitivitetsanalyser har DMP utforsket hvordan endringer i disse parameterne endrer IKER.

Andre usikkerhetsmomenter av betydning, som ikke er belyst i sensitivitets- og scenarioanalyser:

Tidspunkt for evaluering av respons til teduglutid
Det er sannsynlig at responsevaluering, og eventuell behandlingsstopp, vil skje ved et senere tidspunkt enn 6 måneder for noen av pasientene i norsk klinisk praksis, men effekten av dette på analysens resultat kan ikke belyses basert på nåværende kliniske data og modell.

Legemiddelprisen for teduglutid
I DMPs hovedanalyser legges til grunn dagens maks. AUP u. mva for teduglutid; 181 230 NOK per pakke med 28 hetteglass av 5 mg. Analysenes resultat påvirkes av legemiddelprisen til teduglutid i vesentlig grad.

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med standard støttebehandling (SOC), inkludert parenteral støtte (PS). Nærmere omtale finnes i Appendiks 6.

Tabell 44. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	**A**	**50**
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALYs_A$	27,4
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	9,0
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	**APT**	**18,4**

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 18 QALY.

Den innsendte modellen fra Takeda er imidlertid lite egnet til å gjøre en troverdig, kvantitativ beregning av alvorlighet. DMP vurderer at APT er lavere enn 18 QALY som følge av at:

- livskvalitetsvektene i helsetilstandene med høyt PS-behov fremstår som for lave, og dette bidrar til å overdrive alvorligheten.
- modellens tidshorisont er begrenset til 40 år, og ved 90-års alder er det fortsatt noen pasienter i live. Dersom dette hensyntas, vil APT reduseres.
- en bedre overlevelse hos pasientpopulasjonen enn den som er modellert vil også kunne føre til en lavere APT.

4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I Hovedanalyse 1 er merkostnad for teduglutid sammenlignet med standard støttebehandling, basert på maksimal AUP uten mva., om lag 36 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

I Hovedanalyse 2 er merkostnad for teduglutid sammenlignet med standard støttebehandling, basert på maksimal AUP uten mva., om lag 17 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY). DMP anser dette for å være et optimistisk scenario.

DMP har utført scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til DMPs hovedanalysene. Alternative plausible scenarioer og dens innvirkning på IKER er presentert og diskutert i Kapittel 4.1.3.

Parametere som har stor innvirkning på IKER er:

- Relativ effekt (hovedanalyse 1 vs. hovedanalyse 2)
- Kilde for nyttevekter
- Responskriterium
- Legemiddelpris for teduglutid

DMP vurderer at det er stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen og de forutsetningene og beregningsmetodene som den helseøkonomiske modellen fra Takeda bygger på. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet, jf. Prioriteringsmeldingen.

5. Teduglutid til barn med kort tarm-syndrom

5.1 Kort tarm-syndrom hos barn

Det er vanligvis andre årsaker til SBS hos barn enn hos voksne. De vanligste årsakene hos barn er store tarmreseksjoner i forbindelse med nekrotiserende enterocolitt (NEC) hos premature, tynntarmsatresier, gastroschise og malrotasjon med volvulus (37). En annen viktig forskjell mellom barn og voksne med SBS, er at det ofte er større potensiale for vekst av tarmen hos barn.

5.1.1 Behandling av kort tarm-syndrom hos barn i norsk klinisk praksis

PS er en nødvendig del av behandlingen ved SBS med tarmsvikt, se kapittel 1.3. De rekrutterte medisinske fagekspertene forteller at alle barna får PS hjemme, og at det er foreldre/omsorgspersoner og helsepersonell i kommunen som administrerer behandlingen. De fleste barna får PS hver natt, og infusjonen varer hele natta eller lengre. Flertallet får individualiserte spesialblandinger, selv om det tilstrebes å bruke standardiserte ernæringsløsninger.

PS er en ekstremt krevende behandling som påvirker hele familiens livssituasjon, og som i stor grad begrenser muligheten til å bare være barn. Komplikasjoner av PS er også vanlig, som kateterinfeksjoner, leverkomplikasjoner (kolestase, leversvikt) og tromboemboli. Videre kan tilstanden påvirke veksten til barnet. De medisinske fagekspertene kjenner ikke til at det finnes data på overlevelse hos barn med SBS, men forteller at noen av pasientene dør i barnealder. Leversvikt er hovedgrunnen til død, men dette skjer sjeldnere nå på grunn av nye ernæringsløsninger. Fagekspertene understreker at PS ikke er en bærekraftig behandling i et livsløpsperspektiv.

Behandlingsmålet er å redusere behovet for PS. Fagekspertene sier at de forsøker å ta bort PS én natt om gangen heller enn å redusere volum/infusjonstid med PS, siden en natts frihet fra PS vil ha størst gevinst for barnet og de pårørende.

Noen barn kan med tiden avslutte eller redusere PS på grunn av intestinal adapsjon. Andre muligheter for å avslutte/redusere PS er kirurgi og tarmtransplantasjon. Tarmtransplantasjon utføres i utlandet (Sverige/USA), og anses som siste utvei. Dette har blitt gjennomført hos noen få norske barn med godt resultat.

5.2 Klinisk evidensgrunnlag

Hos barn med SBS er effekt og sikkerhet av teduglutid undersøkt i de to ikke-randomiserte studiene TED–003 (12 uker) og TED–006 (24 uker) hos barn >1 år, og den randomiserte studien Studie-301 hos spebarn 4 – 12 måneder (24 uker). Komparator i alle disse studiene er SOC. Oversikt over disse studiene, med resultater, finnes i Appendiks 2.

Oppsummert ga behandling med teduglutid 0,05 mg/kg/dag følgende resultater:

- Reduksjon i PS-volum: **8 av 15** pasienter i TED-003 (12 uker), **18 av 26** pasienter i TED-006 (24 uker) og **3 av 5** pasienter i Studie-301 (24 uker) oppnådde ≥ 20 % reduksjon i ukentlig volum PS
- Enteral autonomi: **3 av 15** pasienter i TED-003 (12 uker), **3 av 26** pasienter i TED-006 (24 uker) og **0 av 5** pasienter i Studie-301 (24 uker) ble fullstendig avvent fra PS

5.3 Erfaring med teduglutid i norsk klinisk praksis

De medisinske fagekspertene har erfaring med bruk av teduglutid til egne pasienter. De sier at noen av disse barna har fått redusert PS-behovet, men at ingen har avsluttet PS helt. Fagekspertene estimerer at mer enn halvparten av barna avslutter behandling med teduglutid på grunn av manglende effekt. Takeda har estimert 46 % respondere i sin helseøkonomiske analyse for voksne, og dette synes fagekspertene

høres mye ut basert på egne erfaringer. Fagekspertene understreker at egne erfaringer er basert på få pasienter. Den ene fageksperten forteller også at en pasient, som hadde effekt, måtte avslutte behandlingen på grunn av bivirkninger (pankreatitt). Effekten av teduglutid hos barn anses som usikker. Fagekspertene ønsker likevel å ha teduglutid tilgjengelig som et behandlingsalternativ.

Det mangler omforente kriterier for oppstart, effektvurdering og seponering av teduglutid, og fagekspertene forteller at dette er et gjentagende diskusjonstema i det internasjonale fagmiljøet.

Preparatomtalen åpner for behandling med teduglutid fra 4 måneder korrigert gestasjonsalder, og pasientene «bør være stabile etter en periode med intestinal adapsjon etter kirurgi». Fagekspertene mener at «stabil» kan forstås som at barnet over tid har fått en stabil mengde PS, som opprettholder vekst. De påpeker imidlertid at det er utfordrende å definere «stabil» i barnepopulasjonen. Barn vokser, aktivitetsnivå og ernæringsbehov endres over tid, tarmen adapteres og sykdomsforløpet er uforutsigbart. Dette gjelder særlig første leveår, og fagekspertene sier at de trolig ikke vil behandle barn yngre enn ett år. Intestinal adapsjon fortsetter også etter første leveår, og en av fagekspertene viser til eksempel på pasient som kunne avslutte PS i 3-års alder på grunn av intestinal adapsjon.

Fagekspertene foreslår at behandlingseffekt kan evalueres ved å måle mengde PS og stomi-output før og etter behandling. En 20 % reduksjon av PS-volum, som tilsvarer omtrent 1 natt mindre med PS per uke, vil være en klinisk relevant effekt. En slik reduksjon vil ha mye å si for livskvaliteten til både barnet og pårørende. Fagekspertene understreker imidlertid at det er vanskelig å være kategorisk i evalueringen av effekt.

Fagekspertene sier at det er nødvendig å behandle med teduglutid i minst 6 måneder før effekten kan evalueres, men at dette kan være litt for kort tid. Barn vokser og aktivitetsnivået endres, og det kan være vanskelig å tolke hva som er effekt av behandlingen og hva som skyldes andre ting.

5.4 DMPs vurdering

DMPs vurdering av nytte:
SBS hos barn er sjelden, og det kliniske evidensgrunnlaget er svært begrenset. Studiene har åpent studiedesign, inkluderer få pasienter og har kort varighet. TED–003 og TED–006 er i tillegg ikke-randomiserte. Studiene mangler statistisk styrke, og analysene er kun deskriptive. I TED-006 kunne familiene selv velge om barnet skulle få teduglutid eller standardbehandling, og manglende randomisering kan ha medført seleksjons- og rapporteringsbias i sammenligningen mellom teduglutid og standardbehandling.

EMA har gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse vurdert at behandling med teduglutid har en nytte som overstiger risikoen hos barn og ungdom ≥4 måneder – 17 år med SBS. Studiedata indikerer at behandling med teduglutid gjør at en større andel oppnår ≥ 20 % reduksjon i PS-volum sammenlignet med SOC, også hos barn. Det kliniske evidensgrunnlaget er imidlertid svært begrenset, og gir ikke grunnlag for å estimere effektstørrelsen av teduglutid hos barn sammenlignet med standard støttebehandling. Effekten hos barn og voksne kan heller ikke sammenlignes, siden årsakene til SBS er forskjellige og barn har en mer adaptiv tarm.

Det er ikke registrert nye eller andre uønskede hendelser med teduglutid i studiene av barn enn det som er beskrevet hos voksne (12).

DMPs vurdering av ressursbruk:
Anbefalt dosering er 0,05 mg/kg kroppsvekt teduglutid 1 gang daglig for både barn og voksne. Barn med kroppsvekt <20 kg bruker ett hetteglass 1,25 mg daglig, mens barn >20 kg bruker ett hetteglass 5 mg daglig (samme som voksne). Legemiddelkostnaden for teduglutid er derfor lavere for barn <20 kg enn for barn >20 kg og voksne.

Tabell 45. Legemiddelkostnader for teduglutid. Maksimal AUP. eks. mva.

	Pakning	Pris (NOK)	Dosering	Kostnad pr. dag (NOK)	Kostnad pr måned* (NOK)
Barn <20 kg	Hetteglass 1,25 mg 28 sett	110 579,10	0,05 mg/kg/dag, tilsvarende ett hetteglass daglig per pasient.	3 159	96 172
Barn >20 kg og voksne	Hetteglass 5 mg 28 sett	226 537,10	0,05 mg/kg/dag, tilsvarende ett hetteglass daglig per pasient.	6 472	197 022

*30,44 dager

Takeda har antatt noe høyere ressursbruk knyttet til PS-behandling hos barn enn hos voksne, blant annet hyppigere oppfølging hos spesialist, økt tidsbruk for pårørende og flere PS-komplikasjoner (katererokklusjon). Dette er kostnader som i noen grad kan reduseres hvis behandling med teduglutid reduserer PS-behovet.

DMPs vurdering av alvorlighet
På gruppenivå medfører SBS med tarmsvikt høyere absolutt prognosetap hos barn enn hos voksne. Hos barn er det i hovedsak medfødte og perinatale sykdommer som er årsaken til SBS. Alvorlighetsgraden avhenger av gjenværende tarmlengde, hvilke deler av tarmen som er tapt og grad av intestinal adapsjon. Tarmens manglende evne til å absorbere nok næringsstoffer og væske kan gå utover normal vekst og utvikling hos barnet, og kan i noen tilfeller også være livstruende. Dagens behandling med PS har forbedret prognosen betydelig, men er krevende å gjennomføre og gir risiko for komplikasjoner, også livstruende komplikasjoner. Komplikasjoner ved PS er hyppigere hos barn enn hos voksne (38).

5.5 Medicinrådets vurdering av teduglutid til barn

Medicinrådet i Danmark har heller ikke gjort en helseøkonomisk analyse av teduglutid for barnepopulasjonen (1). De vurderer at effekten hos voksne ikke kan brukes som proxy hos barn, da denne antagelsen vurderes å ikke være klinisk plausibel.

I Danmark er teduglutid innført med vilkår til både barn og voksne (25). Vilkårene som gjelder for barnepopulasjonen, er oppsummert under.

Startkriterier barn:

- Alder >1 år
- Stabil på behandling med PS og tilleggsbehandling i 12 måneder
- Tett monitorering i 3 måneder, og behovet for PS endres ikke vesentlig i denne perioden.
- Behov for PS som dekker > 50 % av kalori- og/eller væske- og elektrolyttbehovet i >3 måneder
- Det er vurdert som usannsynlig at behandling med PS kan avsluttes innen de neste 6 månedene

Stoppkriterier barn:

- Effekten av teduglutid vurderes etter 6 måneder
    - Behandlingen med teduglutid seponeres hvis ukentlig PS-volum ikke er redusert med ≥ 20 % eller med 1 dag mindre i uken med PS
- Fortsatt behandlingseffekt evalueres i intervall på minimum 12 måneder

6. Budsjettberegninger

6.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Revestive ved SBS i Norge

Revestive er tatt i bruk i norsk klinisk praksis. Pasienter fikk dekket teduglutid via ordningen med individuell stønad på blå resept før finansieringsansvaret ble overført til helseforetakene fra 01.02.2019. Det har ifølge Legemiddelregisteret (Folkehelseinstituttet) vært om lag 45 brukere årlig de siste fem årene (se Tabell 46), hvorav ca. 10 barn.

Tabell 46. Antall brukere av teduglutid i Norge de siste årene. Kilde: Legemiddelregisteret ved Folkehelseinstituttet

År	**2016**	**2017**	**2018**	**2019**	**2020**	**2021**	**2022**	**2023**
Antall brukere	10	26	45	48	44	43	42	46

Antall brukere har vært stabilt de siste årene. DMP legger derfor til grunn at totalt 45 pasienter årlig vil få behandling med Revestive, dersom Revestive innføres.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Revestive + SOC i de første fem er presentert i Tabell 47. Dette gjelder for situasjonen der Revestive blir innført.

Tabell 47. Antall pasienter (voksne og barn) de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger- dersom Revestive blir innført.

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Revestive + SOC, dersom Revestive blir innført	45	45	45	45	45
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med SOC alene, dersom Revestive blir innført	0	0	0	0	0

Dersom Revestive IKKE blir innført, legges det til grunn at ingen nye pasienter kan starte behandling med Revestive, og at eksisterende pasienter, som får Revestive i dag, må avslutte behandlingen (se Tabell 48)

Tabell 48. Antall pasienter (voksne og barn) de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger- dersom Revestive IKKE blir innført.

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Revestive + SOC, dersom Revestive IKKE blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med SOC alene, dersom Revestive IKKE blir innført	45	45	45	45	45

6.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

De regionale helseforetakene får kompensert mva. på legemidler. I budsjettberegningene benyttes imidlertid legemiddelpriser inkludert mva. slik at budsjettberegningene gjøres på samme måte uavhengig av hvor finansieringsansvaret er plassert (folketrygd eller spesialisthelsetjenesten). Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

For SOC har DMP hentet gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient per år fra den helseøkonomiske modellen, som representerer DMPs hovedanalyser. For pasienter som behandles med SOC alene tilsvarer dette 703 847 NOK. Disse antas lik for voksne og barn.

For Revestive har DMP beregnet en gjennomsnittlig legemiddelkostnad per pasient per år (maks AUP inkl. mva.) på 1 781 567 NOK. Dette er basert på omsetningstall relatert til Revestive fra Farmalogg for året 2023 (tilsvarende 81 952 070 NOK) for de 46 pasientene samme år. Kostnadene reflekterer de faktiske kostnadene for Revestive i norsk klinisk praksis i dag. Ettersom Revestive reduserer PS-behovet, er den gjennomsnittlige PS-kostnaden lavere for pasienter som behandles med Revestive + SOC, enn for pasienter som behandles med SOC alene. For kostnaden som legges til grunn for SOC i det tilfelle er de gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient hentet fra den helseøkonomiske modellen, og tilsvarer 585 658 NOK. Disse antas lik for voksne og barn. De totale gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient (voksne og barn) per år for Revestive + SOC og SOC alene er dermed som vist i Tabell 49.

Tabell 49. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient (voksne og barn) per år for Revestive + SOC og SOC alene. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient (voksne og barn) per år (NOK)
Revestive + SOC	2 367 225
SOC alene	703 847

6.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet
- Kostnader i helse- og omsorgstjenesten samlet

I det øverste punktet listet over, inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene for Revestive + SOC og SOC alene i analysen. DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

6.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Kap. 6.1, og legemiddelkostnad per pasient som vist i Tabell 49 i Kap. 6.2.

Revestive blir innført

Tabell 50 viser estimerte totale legemiddelutgifter (Revestive + SOC) dersom Revestive innføres. Dette representerer en videreføring av den bruken som er av Revestive i dag, og uten rabattert pris på Revestive vil budsjettvirkningen være den samme som i dag. Med en rabattert pris, vil totale legemiddelutgiftene bli lavere.

Tabell 50. Forventet totale legemiddelutgifter for Revestive og SOC til behandling av SBS hos voksne og barn - dersom Revestive blir innført (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Revestive blir innført*	106 525 117	106 525 117	106 525 117	106 525 117	106 525 117

*Dagens bruk av Revestive videreføres

Revestive blir ikke innført – dagens bruk stoppes

Tabell 51 viser estimerte totale legemiddelutgifter (SOC) dersom Revestive ikke innføres, og dagens bruk av Revestive stoppes umiddelbart. Eksisterende pasienter avslutter Revestive, og får behandling med SOC alene. Budsjettvirkningen vil være om lag NOK 75 millioner lavere i år fem enn hvis dagens bruk av Revestive videreføres (maksimal AUP inkl. mva). Forskjellen blir mindre hvis Revestive innføres til en rabattert pris.

Tabell 51. Forventet totale legemiddelutgifter for SOC til behandling av SBS hos voksne og barn - dersom Revestive IKKE blir innført (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Revestive blir ikke innført*	31 673 124	31 673 124	31 673 124	31 673 124	31 673 124

*Stans i bruken av Revestive. Ingen pasienter, nye eller eksisterende, behandles med Revestive.

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Revestive har vært i bruk i norsk klinisk praksis siden 2016. Antall brukere har vært stabilt de siste årene, og DMP legger til grunn at totalt 45 pasienter årlig (voksne og barn) vil få behandling med Revestive, dersom Revestive innføres. De totale legemiddelutgiftene for Revestive + SOC er estimert til omtrent 106 millioner NOK årlig, basert på maksimal AUP inkludert mva. Dette er 75 millioner NOK mer enn for SOC alene.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta/og avslutte behandlingen. Fastsetting av eventuelle start- og stoppkriterier kan påvirke antall pasienter som vil få Revestive, og dermed budsjettvirkningene.

Referanser

1. Medicinrådets anbefaling vedr. teduglutid til behandling af korttarmssyndrom: Medicinrådet 2024; [Available from: https://filer.medicinraadet.dk/media/omybesff/medicinradets-anbefaling-vedr-teduglutid-til-korttarmssyndrom-vers-1-1-x.pdf.
2. Pironi L, Cuerda C, Jeppesen PB, Joly F, Jonkers C, Krznarić Ž, et al. ESPEN guideline on chronic intestinal failure in adults – Update 2023. Clinical Nutrition. 2023;42(10):1940-2021.
3. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation: European Medicines Agency; 2012 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-revestive-teduglutide-treatment-short-bowel-syndrome_en.pdf.
4. Jeppesen PB. Teduglutide, a novel glucagon-like peptide 2 analog, in the treatment of patients with short bowel syndrome. Therapeutic advances in gastroenterology. 2012;5(3):159-71.
5. Parenteral ernæring: Norsk Legemiddelhåndbok; 2025 [Available from: https://www.legemiddelhandboka.no/T23.1.3/Parenteral_ern%C3%A6ring.
6. Bentdal ØH, Foss A, Østensen AB, Lundin K, Farstad IN, Line P-D. Tarm-og flerorgantransplantasjon ved kronisk tarmsvikt. Tidsskrift for Den norske legeforening. 2012.
7. Olafsson S. Kort tarm-syndrom (SBS) hos voksne: Gastroskopet 1/21; 2021 [Available from: https://issuu.com/brataas/docs/gastroskopet_2021-1/14.
8. Agenda of the CHMP meeting 11-14 November 2024: European Medicines Agency; [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-meeting-11-14-november-2024_en.pdf.
9. Revestive. European public assessment report (EPAR). 2012.
10. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, Iyer K, Seidner DL, O'Keefe S J, et al. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. Gastroenterology. 2012;143(6):1473-81.e3.
11. Schwartz LK, O'Keefe SJ, Fujioka K, Gabe SM, Lamprecht G, Pape UF, et al. Long-Term Teduglutide for the Treatment of Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome. Clin Transl Gastroenterol. 2016;7(2):e142.
12. Preparatomtale Revestive [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/revestive-epar-product-information_no.pdf.
13. Joly F, Seguy D, Nuzzo A, Chambrier C, Beau P, Poullenot F, et al. Six-month outcomes of teduglutide treatment in adult patients with short bowel syndrome with chronic intestinal failure: A real-world French observational cohort study. Clin Nutr. 2020;39(9):2856-62.
14. Lam K, Schwartz L, Batisti J, Iyer KR. Single-Center Experience with the Use of Teduglutide in Adult Patients with Short Bowel Syndrome. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2018;42(1):225-30.
15. Martin A, Boehm V, Zappa M, Billiauws L, Bonvalet F, Nuzzo A, et al. Imaging as predictor of clinical response to teduglutide in adult patients with short bowel syndrome with chronic intestinal failure. Am J Clin Nutr. 2021;113(5):1343-50.
16. Pevny S, Maasberg S, Rieger A, Karber M, Blüthner E, Knappe-Drzikova B, et al. Experience with teduglutide treatment for short bowel syndrome in clinical practice. Clin Nutr. 2019;38(4):1745-55.
17. Puello F, Wall E, Herlitz J, Lozano ES, Semrad C, Micic D. Long-Term Outcomes With Teduglutide From a Single Center. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2021;45(2):318-22.
18. Schoeler M, Klag T, Wendler J, Bernhard S, Adolph M, Kirschniak A, et al. GLP-2 analog teduglutide significantly reduces need for parenteral nutrition and stool frequency in a real-life setting. Therap Adv Gastroenterol. 2018;11:1756284818793343.
19. Tamara PRA, H. A. Teduglutide in adult patients with short bowel syndrome. European Journal of Clinical Pharmacy. 2020;22 (3):166-70.
20. Ukleja A, To C, Alvarez A, Lara LF. Long-Term Therapy With Teduglutide in Parenteral Support-Dependent Patients With Short Bowel Syndrome: A Case Series. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2018;42(4):821-5.
21. Harpain F, Schlager L, Hütterer E, Dawoud C, Kirchnawy S, Stift J, et al. Teduglutide in short bowel syndrome patients: A way back to normal life? JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2022;46(2):300-9.
22. Gombošová L, Suchanský M, Krivuš J, Hornová J, Havlíčeková Z, Fojtová A, et al. Evaluation of the Effectiveness of Teduglutide Treatment in Patients with Short Bowel Syndrome in Slovakia—Multicenter Real-World Study. Journal of Clinical Medicine. 2024;13(5):1238.

23. Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B, O'Keefe SJ. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. Gut. 2011;60(7):902-14.
24. Seidner DL, Gabe SM, Lee HM, Olivier C, Jeppesen PB. Enteral autonomy and days off parenteral support with teduglutide treatment for short bowel syndrome in the STEPS trials. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2020;44(4):697-702.
25. Praktisk implementering af behandling med teduglutid: Medicinrådet [Available from: https://filer.medicinraadet.dk/media/reqnanhv/kriterier-for-patientudv%C3%A6lgelse-og-vurdering-af-teduglutids-effekt-vers-1-0.pdf.
26. Fuglsang KA, Brandt CF, Scheike T, Jeppesen PB. Differences in methodology impact estimates of survival and dependence on home parenteral support of patients with nonmalignant short bowel syndrome. Am J Clin Nutr. 2020;111(1):161-9.
27. Salazar E, Clermont-Dejean NM, Schwenger KJP, Noelting J, Lu Z, Lou W, et al. Patients With Severe Gastrointestinal Dysmotility Disorders Receiving Home Parenteral Nutrition Have Similar Survival As Those With Short-Bowel Syndrome: A Prospective Cohort Study. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2021;45(3):530-7.
28. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJNM, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. BMC Medical Research Methodology. 2012;12(1):9.
29. Lloyd A, Kerr C, Breheny K, Brazier J, Ortiz A, Borg E. Economic evaluation in short bowel syndrome (SBS): an algorithm to estimate utility scores for a patient-reported SBS-specific quality of life scale (SBS-QoL™). Qual Life Res. 2014;23(2):449-58.
30. Ballinger R, Macey J, Lloyd A, Brazier J, Ablett J, Burden S, et al. Measurement of Utilities Associated with Parenteral Support Requirement in Patients with Short Bowel Syndrome and Intestinal Failure. Clin Ther. 2018;40(11):1878-93.e1.
31. Lachaine J, Laliberté A, Miron A, Xenopoulos A. TIME TRADE OFF STUDY FOR PARENTERAL SUPPORT IN SHORT BOWEL SYNDROME IN CANADA. Value in Health. 2016;19:A251.
32. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. Med Decis Making. 2011;31(6):800-4.
33. Berghöfer P, Fragkos K, Baxter J, Forbes A, Joly F, Heinze H, et al. Development and validation of the disease-specific Short Bowel Syndrome-Quality of Life (SBS-QoL™) scale. Clinical nutrition. 2013;32(5):789-96.
34. Submission guidelines for Single Technology Assessment of Medicinal Products: Direktoratet for medisinske produkter 2024; [Available from: https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/dokumentasjon-til-metodevurdering/submission-guidelines-april2024.pdf.
35. SmofKabiven Innholds- og tilsetningsguide: Fresenius Kabi; [Available from: https://www.fresenius-kabi.com/content/dam/fresenius-kabi/no/products/product-documents/smofkabiven-smofkabivenelektrolyfri-smofkabivenperifer/innhold-tilsetningsguide-smofkabiven.pdf.coredownload.inline.pdf.
36. Normal søvn: Nasjonalt senter for søvnmedisin (SOVno), Helse Bergen HF; [Available from: https://www.helse-bergen.no/nasjonal-kompetansetjeneste-for-sovnsykdommer-sovno/normal-sovn/.
37. Vigen M. Nyere behandling av barn med kort tarm syndrom 2013 [Available from: https://www.kirurgen.no/fagstoff/barnekirurgi/nyere-behandling-av-barn-med-kort-tarm-syndrom/.
38. Parenteral ernæring av barn: Norsk legemiddelhåndbok; [Available from: https://www.legemiddelhandboka.no/T23.1.4.2/Parenteral_ern%C3%A6ring_av_barn.
39. Carter BA, Cohran VC, Cole CR, Corkins MR, Dimmitt RA, Duggan C, et al. Outcomes from a 12-Week, Open-Label, Multicenter Clinical Trial of Teduglutide in Pediatric Short Bowel Syndrome. J Pediatr. 2017;181:102-11.e5.
40. CHMP extension of indication variation assessment report. Revestive.: European Medicines Agency; 2016 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/revestive-h-c-2345-ii-20-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
41. Kocoshis SA, Merritt RJ, Hill S, Protheroe S, Carter BA, Horslen S, et al. Safety and Efficacy of Teduglutide in Pediatric Patients With Intestinal Failure due to Short Bowel Syndrome: A 24-Week, Phase III Study. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2020;44(4):621-31.
42. CHMP Type II variation assessment report. Revestive.: European Medicines Agency; 2019 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/revestive-h-c-2345-ii-43-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
43. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Appendiks 1: Oversikt over relevante, innsendte studier hos voksne

Studie 004 (9, 23)	
Studie ID	NCT00081458
Design	Fase 3, randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert Tre studiefaser etter screening: 1: Optimalisering av PS fra 3 dager – 8 uker 2: Stabilisering av PS i 4 – 8 uker 3: Behandling med teduglutid eller placebo i 24 uker
Studielokasjon	Europa og Nord-Amerika
Populasjon	Pasienter med SBS >18 år Avhengig av PS minst 3 ganger ukentlig i minst 12 måneder Stabil sykdom i minst 4 uker når det gjelder bruk/volum av PS, urinmengde (1-2 liter/døgn), natrium i urin (> 20 mmol/døgn), nyrefunksjon, hematoit (≤ ULN) og bruk av motilitetsregulerende midler N = 83
Intervensjon	Teduglutid 0,05 mg/kg/dag (n = 35) eller 0,1 mg/kg/dag (n = 33) subkutant i 24 uker, i tillegg til PS. PS kunne reduseres med 10 % hvis 48-timers urinvolum økte med ≥10 % fra baseline (se Tabell 5)
Komparator	Placebo subkutant i 24 uker (n = 16), i tillegg til PS. PS kunne reduseres med 10 % hvis 48-timers urinvolum økte med ≥10 % fra baseline (se Tabell 5)
Primært endepunkt	Gradert responsskår etter fastsatte iterier som tar hensyn til grad av respons (reduksjon i ukentlig volum PS, 20 % – 100 %) og varighet av respons (uke 16 – 20, og uke 20 – 24)
Viktige sekundære endepunkter	Antall og andel pasienter med respons, definert som ≥20 % reduksjon i ukentlig volum PS ved uke 20, som ble opprettholdt til uke 24 Antall og andel pasienter som oppnådde ≥ 1 dag reduksjon i ukentlig PS Absolutt reduksjon i ukentlig PS, kilojoule og volum
Noen eksplorative endepunkter	Helserelatert livskvalitet (SF-36, EQ-5D, IBDQ)
Observasjonstid	24 uker behandlingsperiode Pasienter som fullførte 004-studien kunne fortsette i oppfølgingsstudien 005 (28 uker)
Datakutt	November 2007. Studien er avsluttet
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotal studie

Appendiks 2: Oversikt over relevante, innsendte studier hos barn

<table>
<tr><th colspan="2">TED–003 (39, 40)</th></tr>
<tr><td>Studie ID</td><td>NCT01952080</td></tr>
<tr><td>Design</td><td>Fase 3, åpen, ikke-randomisert</td></tr>
<tr><td>Studielokasjon</td><td>USA og UK</td></tr>
<tr><td>Populasjon</td><td>Barn med SBS, 1 – 17 år
Avhengig av PS i minst 12 måneder for å dekke minst 30 % av behovet for kalorier og/eller væske/elektrolytter.
Stabil PS i minst 3 måneder.
N = 42</td></tr>
<tr><td>Intervensjon</td><td>Teduglutid subkutant i 12 uker, 3 kohorter:
0,0125 mg/kg/dag (n = 8),
0,025 mg/kg/dag (n = 14)
0,05 mg/kg/dag (n = 15)
som tillegg til standard støttebehandling</td></tr>
<tr><td>Komparator</td><td>Standard støttebehandling, SOC (n = 5)</td></tr>
<tr><td>Endepunkt</td><td>Sikkerhet. Endring i behov for PS. Desiptive analyser.</td></tr>
<tr><td>Observasjonstid</td><td>12 uker behandlingsperiode</td></tr>
<tr><td>Datakutt</td><td>Januar 2015. Studien er avsluttet.</td></tr>
<tr><td>Resultater effekt</td><td>Resultater ved uke 12, for hhv. SOC og markedsført dose teduglutid
<table>
<tr><th>Endepunkt</th><th>SOC (n=5)</th><th>Ted 0,05 mg/kg/dag (n=15)</th></tr>
<tr><td>≥20 % reduksjon i PS-volum</td><td>0/5</td><td>8/15</td></tr>
<tr><td>Endring i PS-volum (l/uke)</td><td>0,43</td><td>-2,57</td></tr>
<tr><td>Total avvenning PS</td><td>0/15</td><td>3/15</td></tr>
<tr><td>Endring i infusjonstid (dager/uke)</td><td>0</td><td>-1,36</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>Resultater sikkerhet</td><td>Samme bivirkningsmønster som hos voksne. Ingen nye sikkerhetssignaler ble identifisert. Ingen avsluttet studiebehandlingen på grunn av bivirkninger.</td></tr>
<tr><th colspan="2">TED–006 (41, 42)</th></tr>
<tr><td>Studie ID</td><td>NCT02682381</td></tr>
<tr><td>Design</td><td>Fase 3. Åpen allokering til teduglutid eller komparator (pasienten og/eller familien kunne velge). Dobbeltblindet randomisering til teduglutid dosering</td></tr>
<tr><td>Studielokasjon</td><td>Europa og Nord-Amerika</td></tr>
<tr><td>Populasjon</td><td>Barn med SBS, 1 – 17 år
Avhengig av PS for å dekke minst 30 % av behovet for kalorier og/eller væske/elektrolytter.
Stabil PS i minst 3 måneder.
N = 59</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>Intervensjon</td><td>Teduglutid subkutant i 24 uker, randomisert (1:1):
0,025 mg/kg/dag (n = 24)
0,05 mg/kg/dag (n = 26)
som tillegg til standard støttebehandling</td></tr>
<tr><td>Komparator</td><td>Standard støttebehandling (n = 9)</td></tr>
<tr><td>Primært endepunkt</td><td>Andel pasienter med respons, definert som ≥20 % reduksjon i volum PS ved uke 24</td></tr>
<tr><td>Viktige sekundære endepunkter</td><td>Endring i ukentlig volum PS
Infusjonstid</td></tr>
<tr><td>Observasjonstid</td><td>24 uker behandlingsperiode</td></tr>
<tr><td>Datakutt</td><td>August 2017. Studien er avsluttet.</td></tr>
<tr><td>Resultater effekt</td><td>Resultater ved uke 24, for hhv. SOC og markedsført dose teduglutid
<table>
<tr><th>Endepunkt</th><th>SOC (n=9)</th><th>Ted 0,05 mg/kg/dag (n=26)</th></tr>
<tr><td>≥20 % reduksjon i PS-volum</td><td>1/9</td><td>18/26</td></tr>
<tr><td>Endring i PS-volum (ml/kg/dag)</td><td>-6,03</td><td>-23,3</td></tr>
<tr><td>Total avvenning PS</td><td>0</td><td>3/26</td></tr>
<tr><td>Endring i infusjonstid (dager/uke)</td><td>0</td><td>-1,3</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>Resultater sikkerhet</td><td>Sikkerhetsprofilen er konsistent med TED-003 og tidligere erfaring med teduglutid hos voksne. Ingen avsluttet studiebehandlingen på grunn av bivirkninger</td></tr>
<tr><td>DMP kommentar</td><td>Familiene kunne selv velge om barnet skulle få teduglutid eller standardbehandling, og manglende randomisering kan ha medført bias i sammenligningen mellom teduglutid og standardbehandling.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Studie-301</td></tr>
<tr><td>Studie ID</td><td>NCT03571516</td></tr>
<tr><td>Design</td><td>Randomisert, åpen, fase 3</td></tr>
<tr><td>Studielokasjon</td><td>Europa</td></tr>
<tr><td>Populasjon</td><td>Spedbarn med SSB i alderen 4 måneder til < 12 måneder korrigert gestasjonsalder
Avhengig av PS for å dekke minst 50 % av behovet for kalorier og/eller væske/elektrolytter.
Stabil PS i minst 1 måned.
N = 10</td></tr>
<tr><td>Intervensjon</td><td>Teduglutid 0,05 mg/kg/dag subkutant i 24 uker (n = 5)
som tillegg til standard støttebehandling</td></tr>
<tr><td>Komparator</td><td>Standard støttebehandling (n = 5)</td></tr>
<tr><td>Primært endepunkt</td><td>Antall pasienter med ≥20 % reduksjon i volum PS ved uke 24. Deskriptive analyser.</td></tr>
<tr><td>Observasjonstid</td><td>24 uker behandlingsperiode</td></tr>
<tr><td>Datakutt</td><td>September 2020. Studien er avsluttet</td></tr>
<tr><td>Resultater effekt</td><td>
<table>
<tr><th>Endepunkt</th><th>SOC (n=5)</th><th>Ted 0,05 mg/kg/dag (n=5)</th></tr>
<tr><td>≥20 % reduksjon i PS-volum</td><td>3/5</td><td>3/5</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>Basert på forsivningsdata</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>≥20 % reduksjon i PS-volum
Basert på pasientdagbok</td><td>1*/5</td><td>3/5</td></tr>
<tr><td>Endring i PS-volum (ml/kg/dag)</td><td>-9,5</td><td>-21,5</td></tr>
<tr><td>Total avvenning PS</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Endring i infusjonstid (dager/uke)</td><td>-0,3</td><td>-1,9</td></tr>
</table>
*2 pasienter hadde manglende data
</td></tr>
<tr><td>Resultater sikkerhet</td><td>De rapporterte bivirkningene er konsistente med sikkerhetsprofilen som er sett i tidligere pediatriske studier, og ingen nye sikkerhetssignaler ble identifisert. Det var 1 pasient i teduglutid-armen som avsluttet studiebehandlingen på grunn av alvorlig diaré.</td></tr>
</table>

Appendiks 3: Litteratursøk

Innsendt
SLR ble utført for å identifisere publiserte studier som rapporterer HRQoL og/eller HSUV-data som er relevante for problemstillingen. Målet var å fange opp:
- Publiserte HRQoL-data relatert til voksne eller pediatriske pasienter med SBS og IF Type III, som mottar noen eller ingen intervensjon
- Publiserte HSUV-data relatert til voksne eller pediatriske pasienter med SBS og IF Type III, som mottar noen eller ingen intervensjon.
- Publiserte HRQoL-data relatert til voksne omsorgspersoner for voksne eller pediatriske pasienter med SBS og IF Type III, som mottar noen eller ingen intervensjon (dette var ikke en del av den opprinnelige 2015-gjennomgangen eller 2016- og 2021-oppdateringene, og derfor studier publisert før 2021 er ikke inkludert).

Kilder brukt i søket
- Databaser Embase, inkl. MEDLINE
- Hand-searching
- Kongresser

Fem spesifikke konferanser, listet nedenfor, ble vurdert som spesielt relevante for sykdomsområdet. Sammendrag fra disse konferansene er publisert i peer-reviewed tidssifter indeksert i Embase og MEDLINE, så var det ikke ansett som nødvendig å søke manuelt på nettsidene og abstrakte heftene til disse konferansene; i stedet ble relevante konferanseabstrakter identifisert via elektroniske databasesøk.
  - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) Congress, publisert i Clinical Nutrition
  - American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Clinical Nutrition Week (CNW), publisert i Journal of Parenteral and Enteral Nutrition
  - American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) Digestive Disease Week (DDW), publisert i GIE: Gastrointestinal Endoscopy
  - British Society of Gastroenterology (BSG) årsmøte, publisert i Gut: An International Journal of Gastroenterology and Hepatology
  - The International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) USA og Europa, publisert i Value in Health.

For konferanseabstrakter som gikk videre til fulltekstvurderingsstadiet, ble det søkt etter plakater, dersom tilgjengelige, og brukt for å bestemme egnethet. Ellers var den bestemt basert på abstraktet alene.
- Andre

Referanselister til SLRs og (nettverks) metaanalyser ([N]MAs) ble brukt for å yssjekke for eventuelle relevante studier som ikke ble identifisert gjennom de elektroniske databasesøkene.

Søkestrategi/søkestreng
Søkestreng for Embase og MEDLINE-søkene i november 2023 er levert.

Inklusjons- og eksklusjonsiterier (PICOS).
Disse vises i innlevert tabell under.

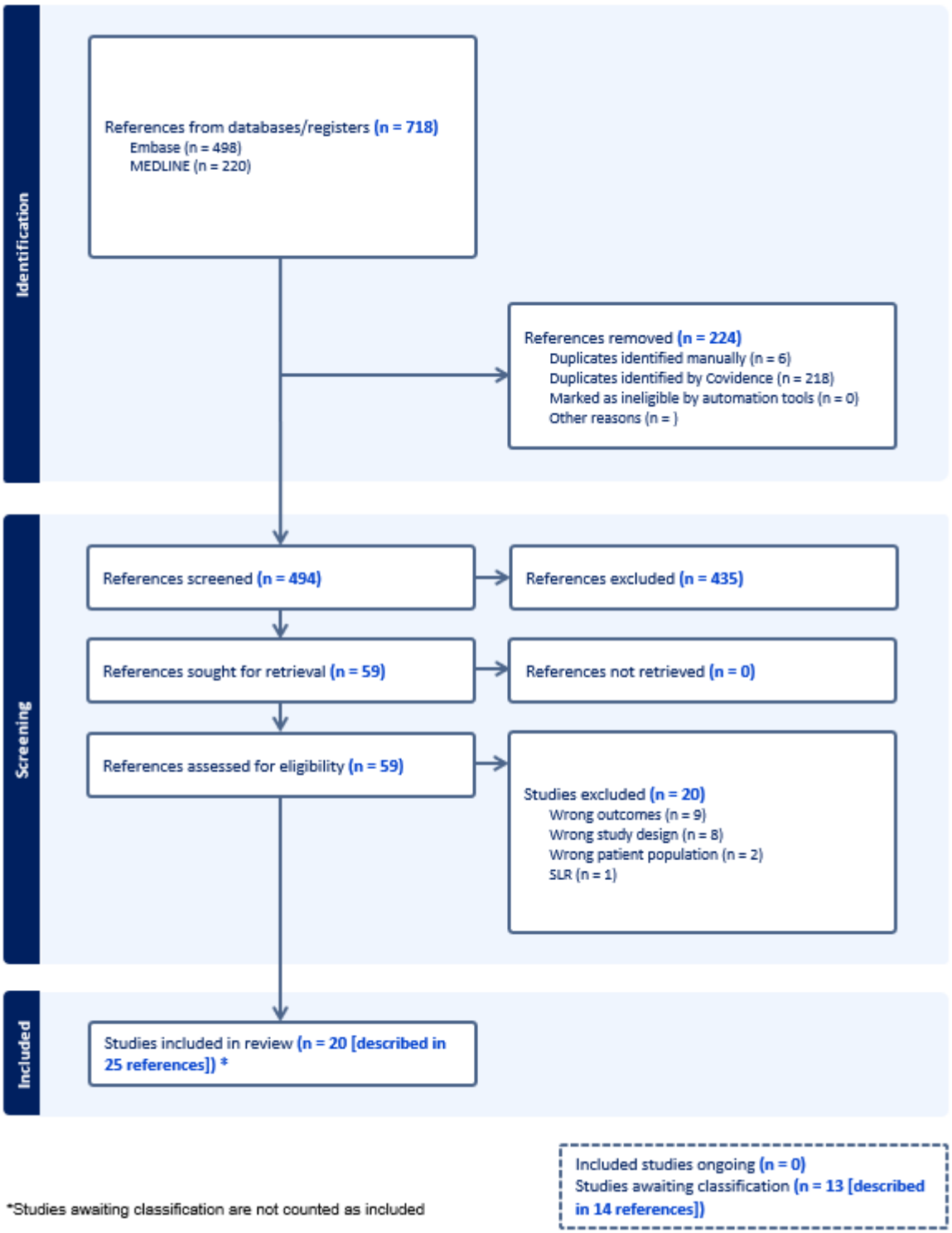
Eligibility criteria (PICOS) for the November 2023 HRQoL and HSUV SLR updates (fra innsendt dokumentasjon).

Characteristic	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	Adult or pediatric patients with SBS, also known as short gut syndrome or simply short gut, with IF Type III (Patients labelled as having SBS-IF were assumed to have IF Type III unless otherwise stated)	Healthy volunteers
Interventions/comparators	No restrictions	No restrictions

Characteristic	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Outcomes	HRQoL data Utility data	HRQoL or utility outcomes not presented as absolute values (e.g. time to deterioration, hazard ratios or p-values only) Measures of performance status (e.g. KPS, ECOG-PS) Any other outcomes
Study design/publication type	Any study type collecting HRQoL data Any study type collecting utility data (e.g. by standard gamble or time trade-off techniques) Economic evaluations reporting original/novel utility data Mapping studies in which utility values are derived SLRs/(N)MAs[a]	Comments Letters Case studies/case reports/case series Editorials Clinical guidelines Non-systematic (i.e. narrative) literature reviews Animal studies/preclinical studies/*in vitro* studies
Date limits	Adult or pediatric studies: full texts or congress abstracts published May 12th 2021 to present (November 23rd 2023)[b]	Adult or pediatric studies: full texts or congress abstracts published before May 12th 2021[b] *Note: Publications were eligible for inclusion if they were published prior to May 12th but were only indexed on Embase or MEDLINE after May 12th, 2021; this was to ensure that relevant publications were not missed due to delays in database indexing*
Countries	No restrictions	No restrictions
Languages	English language publications (English language abstracts of foreign language publications can be considered for inclusion)	Non-English language publications

[a]Bibliographic reference lists of SLRs and (N)MAs were used to cross-check for any relevant studies that were not identified by the electronic database searches. SLRs and (N)MAs likely to yield relevant studies were included at the title/abstract review stage before being excluded at the full-text review stage; SLRs and (N)MAs were not included in their own right.
[b]Note: publications were eligible for inclusion if they were published prior to May 12th but were only indexed on Embase or MEDLINE after May 12th 2021; this was to ensure that relevant publications were not missed due to delays in database indexing
Abbreviations: ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HRQoL, health-related quality-of-life; HSUV, health-state utility value; IF, intestinal failure; KPS, Karnofsky Performance Status Scale; (N)MA, network meta-analysis; PICOS, population, intervention, comparator(s), outcomes and study design; SBS, short bowel syndrome; SLR, systematic literature review.

Seleksjon av studier
To uavhengige reviewere screenet sitater etter tittel/abstrakt, med eventuelle konflikter angående kvalifisering løst ved diskusjon mellom de to reviewere. Der det var nødvendig, ble en tredje reviewer med seniorkompetanse involvert. Fulltekstpublikasjoner ble også evaluert av to uavhengige reviewere, med eventuelle uenigheter løst ved dialog mellom de to. Igjen ble en tredje, mer senior reviwer involvert om nødvendig. Det ble loggført en oversikt over alle publikasjoner som ble ekskludert på dette stadiet, sammen med en klar begrunnelse for ekskluderingen. Takeda har sendt inn dette. Identifikasjon av relevante publikasjoner er presentert i PRISMA flytskjemaet under.



PRISMA flow diagram for the November 2023 HRQoL and HSUV SLR update (fra innsendt dokumentasjon).

Inkluderte studier

Blant de 20 studiene inkludert (se detaljert oversikt i tabellen under)

- to rapporterte helsetilstandsnytteverdier, 16 presenterte utelukkende HRQoL-data og to fokuserte på HRQoL-data fra omsorgspersoner. Takeda har gitt en entydig besivelse av disse.

Full references of publications reporting HSUV and HRQoL data included in the November 2023 HRQoL and HSUV SLR update (n=20) (fra innsendt dokumentsajon).

Publication	Intervention(s)	Full reference(s)
Health-state utility value (HSUV) publications (n=2)		
Gattini 2023 (and Gattini 2022)	TED	Gattini D, Belza C, aus R, Avitzur Y, Ungar W, Wales P. Cost-Effectiveness Analysis of Teduglutide versus Standard Care in Weaning Parenteral Nutrition Support in Pediatric Short Bowel Syndrome. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2022;46(SUPPL 1):S5-S6. Gattini D, Belza C, aus R, Avitzur Y, Ungar WJ, Wales PW. Cost-utility analysis of teduglutide compared to standard care in weaning parenteral nutrition support in children with short bowel syndrome. Clinical Nutrition. 2023;42(12):2363-71.
Raghu 2021	TED	Raghu VK, Rudolph JA, Smith KJ. Cost-effectiveness of teduglutide in pediatric patients with short bowel syndrome: Markov modeling using traditional cost-effectiveness criteria. American Journal of Clinical Nutrition. 2021;113(1):172-8.
Health-related quality-of-life (HRQoL) publications (n=16)		
Blüthner 2023	TED	Blüthner E, Pape UF, Tacke F, Greif S. Quality of Life in Teduglutide-Treated Patients with Short Bowel Syndrome Intestinal Failure—A Nested Matched Pair Real-World Study. Nutrients. 2023;15(8).
Braun 2021	Autologous gut reconstruction, individualized TPN and nutritional support	Braun J, Arensmeyer J, Hausen A, Kalff J, Von Websky M. The impact of intestinal failure on quality of life considering anatomy and function. Transplantation. 2021;105(7 SUPPL 1):S44.
Daoud 2021 (and Daoud 2023)	TED	Daoud DC, Cartagena EMS, Schwenger KJP, Somlaw N, Gramlich L, Whittaker S, et al. Home parenteral nutrition in older vs younger patients: Clinical characteristics and outcomes. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2022;46(2):348-56. Daoud DC, Schwenger K, Jurevics B, Whittaker S, Bielawska B, Armstrong D, et al. Clinical outcomes of adult patients with short bowel syndrome treated with teduglutide: A 2-year cohort study from The Canadian home parenteral nutrition registry. American Journal of Gastroenterology. 2021;116(SUPPL):S621-S2.
DaSilva 2021	NA	Da Silva RB, Nóbrega S, Guerra P, Ferreira R, Ramos D, Andreozzi V, et al. Clinical, economic and humanistic impact of short bowel syndrome-intestinal failure in Portuguese Pediatric Patients (Parenteral study). Archives of Disease in Childhood. 2021;106(SUPPL 2):A110.
Graungaard 2021	Individualized exercise intervention and nutrition counselling	Graungaard S, Geisler L, Andersen JR, Rasmussen HH, Vinter-Jensen L, Holst M. Personalized exercise intervention in HPN patients - A feasibility study. Clinical Nutrition ESPEN. 2021;45:420-5.

Publication	Intervention(s)	Full reference(s)
Jeppesen 2022 (and Jeppesen 2021)	PS	Jeppesen PB, Shahraz S, Hopkins T, Genestin E. SYMPTOMS, COMORBIDITIES AND TREATMENT SATISFACTION IN ADULT PATIENTS RECEIVING PARENTERAL SUPPORT FOR INTESTINAL FAILURE ASSOCIATED WITH SHORT BOWEL SYNDROME. Gastroenterology. 2021;160(6):S-741. Jeppesen PB, Shahraz S, Hopkins T, Worsfold A, Genestin E. Impact of intestinal failure and parenteral support on adult patients with short-bowel syndrome: A multinational, noninterventional, cross-sectional survey. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2022;46(7):1650-9.
Jeppesen 2023	Glepaglutide (Twice or once weekly) Placebo	Jeppesen PB, Vanuytsel T, Subramanian S, Joly F, Wanten G, Lamprecht G, et al. GLEPAGLUTIDE INDUCES MEANINGFUL CLINICAL IMPROVEMENT IN PATIENTS WITH SHORT BOWEL SYNDROME CHRONIC INTESTINAL FAILURE: RESULTS OF A PHASE 3 TRIAL. Transplantation. 2023;107:39.
Joly 2021	TED No TED	Joly F, Quilliot D, Chambrier C, Schneider S, Fotsing G, Poullenot F, et al. Equative: quality of life in adult patients with short bowel syndrome treated by teduglutide, a french real-world study. Clinical Nutrition ESPEN. 2021;46:S665.
Kinberg 2023	NA	Kinberg S, Verma T. The GUTSY Program: Gaining Understanding of Transition in Short Bowel Syndrome Among Youths. Transplantation. 2023;107:35.
Manzur 2023	NA	Manzur F, Lobos P, Veronica P, Perez L, Sanchez C, Rodrigo SC, et al. Quality of life in children with chronic intestinal failure: Parenteral nutrition-dependent versus rehabilitated. Transplantation. 2023;107:35
Nagelkerke 2021 (and Nagelkerke 2022)	HPN	Nagelkerke SCJ, Van Oers HA, Haverman L, De Koning BAE, Benninga MA, Tabbers MM. Health-related quality of life of children on home parenteral nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2021;72(SUPPL 1):1038-9. Nagelkerke SCJ, van Oers HA, Haverman L, Vlug LE, de Koning BAE, Benninga MA, et al. Longitudinal Development of Health-related Quality of Life and Fatigue in Children on Home Parenteral Nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2022;74(1):116-22.
Neumann 2022b	NA	Neumann ML, Allen JY, Kakani S, Ladner A, Rauen MH, Weaver MS, et al. A beautiful struggle: Parent-perceived impact of short bowel syndrome on child and family wellbeing. Journal of Pediatric Surgery. 2022;57(9):149-57.
Nordsten 2021	HPS	Nordsten CB, Molsted S, Bangsgaard L, Fuglsang KA, Brandt CF, Niemann MJ, et al. High Parenteral Support Volume Is Associated With Reduced Quality of Life Determined by the Short-Bowel Syndrome Quality of Life Scale in Nonmalignant Intestinal Failure Patients. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2021;45(5):926-32.
Rothkopf 2022	MNST	Rothkopf M, Pant M, Brown R, Haselhorst J, Gagliardotto F, Tallman A, et al. Impact of a multidisciplinary nutritional support team on quality improvement for patients receiving home parenteral nutrition. BMJ Nutrition, Prevention and Health. 2022;5(2):286-96.
Stanner 2023	NA	Stanner H, Hamilton K, DeLegge M, istofek L. Quality of Life Measurements Over 24-Months in Patients Receiving Home Parenteral Nutrition. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2023;47:S206-S8.
Xiao 2023	Exercise No Exercise	Xiao Y, Song D, Fu N, Zhang L, Zhang Y, Shen R, et al. Effects of resistance training on sarcopenia in patients with intestinal failure: A randomized controlled trial. Clinical Nutrition. 2023;42(10):1901-9.

Publication	Intervention(s)	Full reference(s)
Health-state utility value (HSUV) publications (caregivers) (n=2)		
Castinel 2022	HPN	Castinel J, Pellet G, Laharie D, Zerbib F, Silvain C, Wilsius E, et al. Male gender is associated with informal caregiver burden in patients with chronic intestinal failure treated with home parenteral nutrition. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2022;46(7):1593-601.
Jeppesen 2022 and Jeppesen 2021	NA	Jeppesen PB, Chen K, Murphy R, Shahraz S, Goodwin B. IMPACT ON CAREGIVERS OF ADULT PATIENTS RECEIVING PARENTERAL SUPPORT FOR INTESTINAL FAILURE ASSOCIATED WITH SHORT BOWEL SYNDROME: A MULTINATIONAL, NONINTERVENTIONAL, CROSSSECTIONAL SURVEY. Gastroenterology. 2021;160(6):S-742. Jeppesen PB, Chen K, Murphy R, Shahraz S, Goodwin B. Impact on caregivers of adult patients receiving parenteral support for short-bowel syndrome with intestinal failure: A multinational, cross-sectional survey. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2022;46(4):905-14.

Raghu et al. og Gattini et al. uavhengig utførte kostnadsnytteanalyser som sammenlignet bruken av teduglutid med standardbehandling alene hos pediatriske pasienter med SBS i henholdsvis USA (USA) og Canada. Begge studiene brukte nytteverdier fra Ballinger et al. Lachaine et al. og tilhørende nyttevekter ble identifisert som relevant i en tidligere versjon av litteratursøket.

To studier fokuserte på HRQoL-data fra omsorgspersoner til pasienter med SBS. Jeppesen et al. gjennomført en cross-sectional survey som evaluerte effekten av omsorgstilbud på voksne omsorgspersoner av pasienter med SBS-IF. Studien brukte Caregiver Strain Index (CSI), Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI:SHP) og selvrapporterende innvirkningsspørreskjemaer for å vurdere omsorgspersoners erfaringer. Studien fremhevet betydelige innvirkninger på dagliglivet, inkludert begrensninger i reeasjonsaktiviteter, utfordringer med å tilbringe tid med familie og venner, og utbredte bekymringer for pasientens helse. Dessuten, i en studie av Castinel et al., ble uformelle omsorgspersoner til pasienter behandlet med HPN undersøkt for å vurdere omsorgsbyrden og tilknyttede faktorer. Ved å bruke Zarit Burden Interview (ZBI), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) og en visuell analog skala (VAS) for søvnkvalitet, viste studien at et mindretall av omsorgspersoner opplevde moderat til alvorlig belastning.

Datauttrekk
Data fra de inkluderte publikasjonene ble trukket ut av én reviewer til standardiserte, piloterte dataekstraksjonstabeller (DET[6]) i Excel. For å sie at alle dataene i de endelige filene var korrekte, ble de sjekket og validert av en annen uavhengig reviewer.

Kvalitetsvurdering – ROB vurdering
DMP ser ikke at dette er gjennomført. Vurdering av metodisk kvalitet eller risiko for systematiske skjevheter i inkluderte studier er imidlertid delvis drøftet kvalitativt.

DMPs vurdering
Søket var ikke eldre enn 6 måneder fra dato for innsendelsen, i tråd med DMPs retningslinjer. Søket inkluderte studier som rapporterte nytteverdier for PS-helsetilstander for pasienter og omsorgspersoner til pasienter med SBS, noe som er relevant. Søket er godt beskrevet og dokumentert, og vurderes å være av tilfredsstillende kvalitet.

[6] standardised, piloted data extraction tables

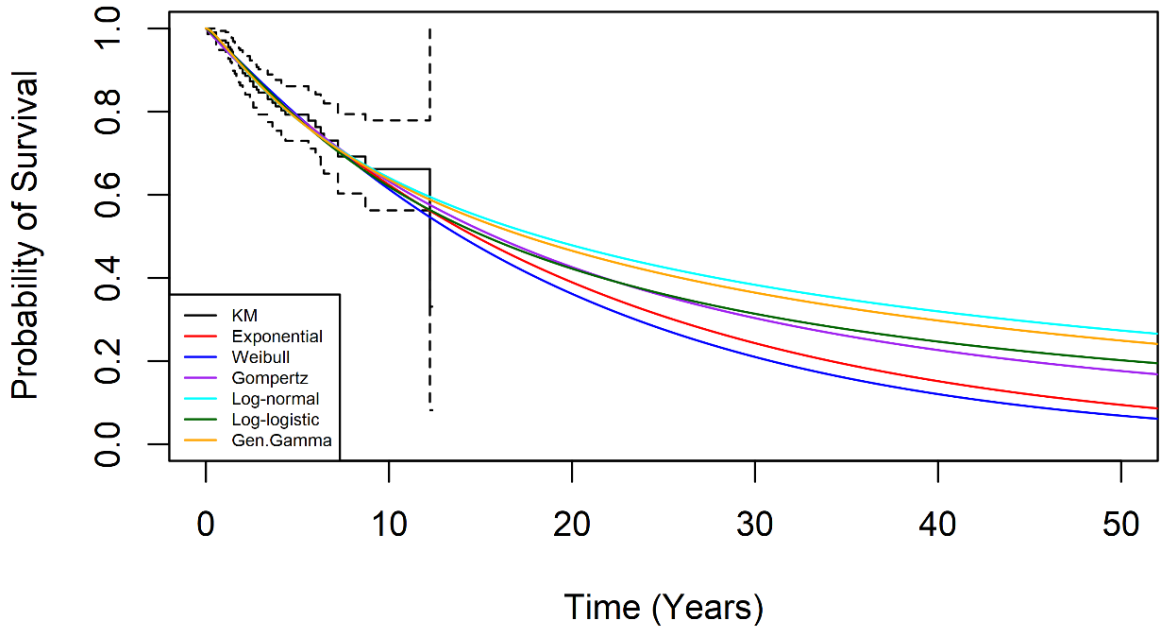
Appendiks 4: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning

Overlevelse

Takeda har modellert overlevelse basert på data fra Salazar (2021) i sin grunnanalyse (27). Ulike parametriske modeller ble testet: eksponentiell, Weibull, Gompertz, log-normal, log-logistisk og generalisert gamma. AIC- og BIC-verdiene for de ulike funksjonene og de alternative kurvene vises under.

AIC- og BIC-verdier for de ulike framskrivningsfunksjonene for overlevelse i innsendt modell.

Parametric model	AIC	BIC
Exponential	334.48	337.86
Weibull	336.42	343.19
Gompertz	335.47	342.23
Log-normal	336.30	343.07
Log-logistic	334.62	341.39
Generalised gamma	336.58	346.73



Alternative framsivningskurver for overlevelse, basert på data fra Salazar et al. Takeda har valgt log-logistisk i sin grunnanalyse) (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Takeda vurderte at log-logistisk ga mest plausibel ekstrapolering basert på statistisk tilpasning, og har valgt denne parametriske modellen i grunnanalysen. Eksperter som Takeda konfererte med kunne ikke komme med overlevelsesestimater for å velge den mest klinisk plausible kurven. Det er flere faktorer som påvirker mortaliteten, og det finnes ikke data på langtidsoverlevelse for komparator som kan brukes som et utgangspunkt. Ekspertene mente at teduglutid er et legemiddel som påvirker livskvalitet og ikke overlevelse.

Sannsynlighetene er justert slik at overlevelse over tid ikke er høyere enn overlevelsen i den generelle befolkingen i Norge, men dette skjer uansett ikke før 40 år, som er modellens tidshorisont.

Andel pasienter i livet i Takeda sin grunnanalyse (Kilde: innsendt modell).

Alder	**Andel i live**	**Andel døde**
50 år modellstart	100 %	0 %
60 år	62 %	38 %
70 år	42 %	58 %
80 år	31 %	69 %
90 år modellslutt	13 %	87 %

Appendiks 5: Diverse inputdata i helseøkonomiske modell

Uønskede medisinske hendelser

Insidensrater for alle uønskede medisinske hendelser i analysen

Uønskede medisinske hendelser med 28-dagers insidensrater (Kilde: innsendt modell).

Uønskede medisinske hendelser	Teduglutid måned 0-6	Teduglutid etter måned 6	Standard støttebehandling
Abdominal distensjon	0,054	0,010	0,008
Magesmerter	0,054	0,015	0,054
Artralgi	0,012	0,003	0,012
Bakteriemi	0,000	0,001	0,012
Kateterrelatert infeksjon	0,023	0,005	0,004
Sentralvenekateter infeksjon	0,012	0,008	0,016
Forstoppelse	0,004	0,001	0,012
Nedsatt appetitt	0,012	0,000	0,004
Dehydrering	0,008	0,007	0,012
Diaré	0,016	0,012	0,027
Svimmelhet	0,004	0,002	0,012
Dyspné	0,012	0,001	0,000
Utmattelse	0,019	0,001	0,012
Flatulens	0,019	0,008	0,012
Gastrointestinal stomikomplikasjon	0,043	0,011	0,012
Hodepine	0,008	0,006	0,043
Hematom på injeksjonsstedet	0,008	0,001	0,012
Smerter på injeksjonsstedet	0,016	0,000	0,000
Muskelspasmer	0,008	0,007	0,016
Kvalme	0,074	0,009	0,047
Perifert ødem	0,031	0,011	0,012
Bakteriell overvekst	0,016	0,000	0,000

Uønskede medisinske hendelser	Teduglutid måned 0-6	Teduglutid etter måned 6	Standard støttebehandling
Smerter	0,000	0,001	0,012
Prosedyrerelatert reaksjoner på stedet	0,012	0,006	0,004
Pyreksi	0,019	0,008	0,019
Nyrekolikk	0,039	0,011	0,000
Tynntarmstenose	0,012	0,000	0,000
Øvre luftveisinfeksjon	0,008	0,000	0,016
Urinveisinfeksjon	0,023	0,015	0,019
Oppkast	0,019	0,005	0,039
Redusert vekt	0,004	0,017	0,027
Økt vekt	0,000	0,000	0,000

Nyttetapsverdier som følge av uønskede hendelser i i analysen

Nyttetapsverdier som følge av uønskede hendelser i modellen (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Uønskede medisinske hendelser	Nyttetapsverdi	Kilde
Abdominal distensjon	-0,0512	Sullivan 2011,'Other gastrointestinal disorders'
Magesmerter	-0,0512	
Artralgi	-0,023	Sullivan 2011,'Other bone disease and musculoskeletal disorders'
Bakteriemi	-0,52	NICE TA352, vedolizumab for treating moderate to severely active Crohn's disease after prior therapy, 'serious infection'
Kateterrelatert infeksjon	-0,52	
Sentralvenekateter infeksjon	-0,52	
Forstoppelse	-0,0512	Sullivan 2011,'Other gastrointestinal disorders'
Diaré	-0,0512	Sullivan 2011,'Other gastrointestinal disorders'
Hematom på injeksjonsstedet	-0,03	NICE TA352, vedolizumab for treating moderate to severely active Crohn's disease after prior therapy, 'skin site reactions'
Smerter på injeksjonsstedet	-0,03	
Perifert ødem	-0,0508	Sullivan 2011,'Aortic, peripheral and visceral artery disorders'
Bakteriell overvekst	-0,52	NICE TA352, vedolizumab for treating moderate to severely active Crohn's disease after prior therapy, 'serious infection'

Uønskede medisinske hendelser	Nyttetapsverdi	Kilde
Prosedyrerelatert reaksjoner på stedet	-0,03	NICE TA352, vedolizumab for treating moderate to severely active Crohn's disease after prior therapy, 'skin site reactions'
Tynntarmstenose	-0,0512	Sullivan 2011,'Other gastrointestinal disorders'
Øvre luftveisinfeksjon	-0,52	NICE TA352, vedolizumab for treating moderate to severely active Crohn's disease after prior therapy, 'serious infection'
Urinveisinfeksjon	-0,09	Bermingham and Ashe 2012, 'Older adults with UTI'
Oppkast	-0,0512	Sullivan 2011,'Other gastrointestinal disorders'

Enhetskostnader ved uønskede hendelser

Enhetskostnader ved uønskede medisinske hendelser som inngår i modellen (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Uønskede medisinske hendelser	Enhetskostnad (NOK)	Kilde
Abdominal distensjon	27 953	ISF 2024 DRG 183, Øsofagitt, gastroenteritt og diverse >17 år u/bk
Magesmerter	27 953	ISF 2024 DRG 183, Øsofagitt, gastroenteritt og diverse >17 år u/bk
Artralgi	30 722	ISF 2024 DRG 247, Uspesifikke tilst og sympt fra muskel-skjelettsyst/bindevev ITAD
Bakteriemi	141 435	ISF 2024 DRG 416N, Sepsis ved sykdommer i HDG 18 >17 år
Kateterrelatert infeksjon	64 788	ISF 2024 DRG 418, Postop og posttraumatiske infeksjoner tilhørende HDG 18
Sentralvenekateter infeksjon	64 788	ISF 2024 DRG 418, Postop og posttraumatiske infeksjoner tilhørende HDG 18
Forstoppelse	2 038	ISF 2024 DRG 906O, Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre fordøyelsessykdommer
Nedsatt appetitt	0	Antagelse
Dehydrering	0	Antagelse
Diaré	2 038	ISF 2024 DRG 906O, Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre fordøyelsessykdommer
Svimmelhet	3 657	ISF 2024 DRG 901O, Poliklinisk konsultasjon vedr andre sykdommer i nervesystemet
Dyspné	2 612	ISF 2024 DRG 904O, Poliklinisk konsultasjon vedr andre sykdommer i nedre luftveier/ lunge
Utmattelse	0	Antagelse

Uønskede medisinske hendelser	Enhetskostnad (NOK)	Kilde
Flatulens	0	Antagelse
Gastrointestinal stomikomplikasjon	2 038	ISF 2024 DRG 906O, Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre fordøyelsessykdommer
Hodepine	0	Antagelse
Hematom på injeksjonsstedet	2 612	ISF 2024 DRG 921O, Poliklinisk konsultasjon vedr skader/ forgiftninger/ skadelige medikamentvirkninger
Smerter på injeksjonsstedet	2 247	ISF 2024 DRG 901E, Annen poliklinisk konsultasjon vedr smerterelaterte tilstander
Muskelspasmer	1 254	ISF 2024 DRG 908O, Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre sykdommer i bevegelsesapparatet
Kvalme	2 038	ISF 2024 DRG 906O, Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre fordøyelsessykdommer
Perifert ødem	1 567	ISF 2024 DRG 909O, Poliklinisk konsultasjon vedr andre sykdommer i hud og underhud
Bakteriell overvekst	35 476	ISF 2024 DRG 189, Sykdom i fordøyelsesorganene ITAD >17 år u/bk
Smerter	2 299	ISF 2024 DRG 901E, Annen poliklinisk konsultasjon vedr smerterelaterte tilstander
Prosedyrerelatert reaksjoner på stedet	2 612	ISF 2024 DRG 921O, Poliklinisk konsultasjon vedr skader/ forgiftninger/ skadelige medikamentvirkninger
Pyreksi	2 508	ISF 2024 DRG 918O, Poliklinisk konsultasjon vedrørende infeksjons- og parasittsykdommer uten signifikant prosedyre
Nyrekolikk	48 591	ISF 2024 DRG 323, Stein i urinveiene m/bk og/eller ESWL behandling
Tynntarmstenose	35 476	ISF 2024 DRG 189, Sykdom i fordøyelsesorganene ITAD >17 år u/bk
Øvre luftveisinfeksjon	33 125	ISF 2024 DRG 69, Otitis media og øvre luftveisinfeksjon >17 år u/bk
Urinveisinfeksjon	44 097	ISF 2024 DRG 321, Infeksjoner i nyrer og urinveier >17 år u/bk
Oppkast	2 038	ISF 2024 DRG 906O, Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre fordøyelsessykdommer
Redusert vekt	0	Antagelse
Økt vekt	0	Antagelse

ISF - Innsatsstyrt finansiering, NOK – norsk one

Kostnadstyper forbundet med helsestadier i modellen

Oversikt over typer kostnader og tilsvarende enhetspriser som er forbundet med helsestadier i modellen (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Kostnadstype	Enhet	Enhetskostnad	Kilde
Legemiddelkostnader, inkludert PN			
PN bag (≥8 ingredienser) band A	Dag/ uke	1 023,84	Se Kapittel 3.7.1
Taurolock	Dag/ uke	0,00	Pris kunne ikke finnes - antatt 0
Protonpumpehemmer	Dag	1,80	Legemiddelsok.no (Omeprazol Medical Valley 528010 - AUP 224.60)
Legemiddel mot diaré	Dag	6,32	Legemiddelsok.no (Imodium 195354 - AUP 63.20)
Antitrombotisk legemiddel	Dag	41,94	Legemiddelsok.no (Fragmin 420497 - AUP 524.30)
Kvalmestillende legemiddel	Dag	53,68	Legemiddelsok.no (Ondansetron Aristo 061947 - AUP 335.50)
Monitoreringskostnader			
Legebesøk - spesialist	Besøk/ år	842,00	Konsultasjon hos spesialist: 3ad (421*2)
Legebesøk - Fastlege	Hendelse/ år	376,00	Konsultasjon hos allmennlege: 2ad (188*2)
Kostnader knyttet til tidsbruk og transport			
Tidsbruk for PS administrasjon, pasient (voksne >18 år)	Time/ uke	363,00	Netto lønn - 363 per time
Tidsbruk for PS administrasjon, pårørende (voksne >18 år)	Time/ uke	363,00	Netto lønn - 363 per time
Transport	Hendelse/ måned	1 588,10	Enhetskostnader V1.3 (2022) - Pasientreise
Kostnader ved PS-relaterte komplikasjoner			
Line sepsis	Hendelse/ år	64 787,52	ISF 2024 (417 - Postop og posttraumatiske infeksjoner tilhørende HDG 18)
Line fracture occlusion (adult >18years)	period/ year	3 030,38	ISF 2024 (910O - Poliklinisk konsultasjon vedr andre endoine/ernærings-/ stoffskiftesykdommer)
Line fracture occlusion (paediatric <18years)	Hendelse/ år	3 030,38	ISF 2024 (910O - Poliklinisk konsultasjon vedr andre endoine/ernærings-/ stoffskiftesykdommer)

Kostnadstype	Enhet	Enhetskostnad	Kilde
Hospitalisation (outpatient incl. visits to hepatologic clinic)	hendelse/ år	2 523,68	ISF 2024 (907A - Poliklinisk konsultasjon vedr hepatitt og andre ikke-maligne leverlidelser)
Hospitalisation (outpatient incl. visits to hepatologic clinic)	Hendelse/ år	1 588,10	Enhetskostnader V1.3 (2022) - Pasientreise
Hospitalisation (inpatient) (avrg. inpatient stay: 7 days)	Dag/ år	27 952,68	ISF 2024 (183 - Øsofagitt, gastroenteritt og diverse >17 år u/bk)
Hospitalisation (inpatient) transportation cost	Hendelse/ år	1 588,10	Enhetskostnader V1.3 (2022) - Pasientreise
Andre oppfølgingskostnader			
Nurse time (PS related, distinct from training costs)	Time/ uke	764,47	Enhetskostnader V1.3 (2022) - Spesialsykepleier ./time
Support besides PS administration, doctor	Time/ måned	1 299,48	Enhetskostnader V1.3 (2022) - Lege (spesialist) ./time
Support besides PS administration, nurse	Time/ måned	764,47	Enhetskostnader V1.3 (2022) - Spesialsykepleier ./time

Estimert ressursbruk knyttet til SOC per PS-helsetilstand

Ressursbruk knyttet til SOC per PS-helsetilstand (Kilde: innsendt dokumentsajon).

Cost item	Units	PS0	PS1	PS2	PS3	PS4	PS5	PS6	PS7	Resource use source
PN bag (≥8 ingredients) band A	day/ week	0	1	2	3	4	5	6	7	UK Evidence Review Group (ERG)
Delivery	event/ month	0	2	2	2	2	2	2	2	UK Evidence Review Group (ERG)
Nurse time (PS related, distinct from training costs)	hour/ week	0.0	0.8	1.6	2.4	3.2	4.0	4.8	5.6	UK Evidence Review Group (ERG)
Taurolock	day/ week	0	1	2	3	4	5	6	7	UK Evidence Review Group (ERG)
Proton pump inhibitors	day	0	1	1	1	1	1	1	1	UK Evidence Review Group (ERG)
Antimotility agents	day	0	1	1	1	1	1	1	1	UK Evidence Review Group (ERG)
Fragmin 5	day	0	1	1	1	1	1	1	1	UK Evidence Review Group (ERG)
Ondansetron	day	0	1	1	1	1	1	1	1	UK Evidence Review Group (ERG)
Specialist visits (adults)	visit/ year	0	3	3	3	3	3	3	3	UK Evidence Review Group (ERG)
Specialist visits (paediatrics)	visit/ year	0	4	4	4	4	4	4	4	UK Evidence Review Group (ERG)
Haematology tests (paediatrics only)	tests/ year	0	4	4	4	4	4	4	4	UK Evidence Review Group (ERG)
Inflammatory markers/Clinical biochemistry (paediatrics only)	tests/ year	0	4	4	4	4	4	4	4	UK Evidence Review Group (ERG)

Cost item	Units	PS0	PS1	PS2	PS3	PS4	PS5	PS6	PS7	Resource use source
Line sepsis	episode/ year	0.00	0.23	0.26	0.30	0.33	0.38	0.44	0.51	UK Evidence Review Group (ERG)
Line fracture occlusion (adult)	period/ year	0	1	1	1	1	1	1	1	UK Evidence Review Group (ERG)
Line fracture occlusion (paediatric)	episode/ year	0	1	1	2	2	2	2	2	UK Evidence Review Group (ERG)
PS administration time, patient	hour/ week	0	15	15	15	45	45	90	90	Danish clinical expert
PS administration time, relative (adults)	hour/ week	0.00	2.50	2.50	2.50	15.00	15.00	25.00	25.00	Danish clinical expert
PS administration time, relative (paediatrics)	hour/ week	0,00	3.75	3.75	3.75	22.50	22.50	37.50	37.50	Assumption: 30% more than adults
Support besides PS administration, doctor	hour/ month	0,50	0.50	0.50	0.50	1.00	1.00	2.00	2.00	PS1-7: Danish clinical expert, PS0: Assumption
Support besides PS administration, nurse	hour/ month	0	2	2	2	2	2	4	4	PS1-7: Danish clinical expert, PS0: Assumption
Hospitalisation (outpatient incl. visits to hepatologic clinic)	episode/ year	0	4	4	4	5	5	7	7	PS1-7: Danish clinical expert, PS0: Assumption
Hospitalisation (outpatient incl. visits to hepatologic clinic)	episode/ year	0	4	4	4	5	5	7	7	PS1-7: Danish clinical expert, PS0: Assumption
Hospitalisation (inpatient) (avrg. inpatient stay: 7 days)	day/ year	0.00	2.33	2.33	2.33	7.00	7.00	14.00	14.00	PS1-7: Danish clinical expert, PS0: Assumption
Hospitalisation (inpatient) transportation cost	episode/ year	0.00	0.33	0.33	0.33	1.00	1.00	2.00	2.00	PS1-7: Danish clinical expert, PS0: Assumption
General practitioner visits	episode/ year	1	2	2	2	4	4	6	6	PS1-7: Danish clinical expert,

Cost item	Units	PS0	PS1	PS2	PS3	PS4	PS5	PS6	PS7	Resource use source
										PS0: Assumption

Appendiks 6: Alvorlighetsberegninger

DMP benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med standard støttebehandling, inkludert parenteral støtte. DMPs beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilde for alder er den kliniske studien STEPS.
2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALYs_A$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2022) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre[7]. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)[8]. Tabellen under viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standard støttebehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standard støttebehandling (punkt 3).
5) $APT = QALYs_A - P_A$

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå[6] og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

DMP har oppdatert livskvalitetsvektene[9] for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al [10]. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige[11], men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)[12].

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (43), delt inn i aldersgruppene 19-30

[7] SSB. Dødelighetstabeller, 2022 [Available from: https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode.

[8] Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

[9] Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

[10] Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

[11] Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2001;10(7):621-35.
Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. Scand J Public Health. 2012;40(2):115-25.

[12] Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

(0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70[13] (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt[14] av rådata fra Stavem et al[15]. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa[16]. DMP antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

[13] I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og DMP har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.
[14] I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.
[15] Stavem- personlig kommunikasjon
[16] Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care. 2019;20(2):205-16.
Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. Health and quality of life outcomes. 2010;8:143.
Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. Health and quality of life outcomes. 2017;15(1):3.

Tabell A 1: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV
0	70,7	0.926	**36**	38,5	0.870	**72**	11,4	0.808
1	69,9	0.926	**37**	37,6	0.870	**73**	10,8	0.808
2	69,0	0.926	**38**	36,8	0.870	**74**	10,1	0.808
3	68,1	0.926	**39**	35,9	0.870	**75**	9,5	0.808
4	67,2	0.926	**40**	35,1	0.870	**76**	9,0	0.808
5	66,2	0.926	**41**	34,3	0.846	**77**	8,4	0.808
6	65,3	0.926	**42**	33,4	0.846	**78**	7,8	0.808
7	64,4	0.926	**43**	32,6	0.846	**79**	7,3	0.808
8	63,5	0.926	**44**	31,8	0.846	**80**	6,7	0.808
9	62,5	0.926	**45**	31,0	0.846	**81**	6,2	0.730
10	61,6	0.926	**46**	30,2	0.846	**82**	5,8	0.730
11	60,7	0.926	**47**	29,4	0.846	**83**	5,4	0.730
12	59,8	0.926	**48**	28,6	0.846	**84**	5,0	0.730
13	58,9	0.926	**49**	27,8	0.846	**85**	4,6	0.730
14	57,9	0.926	**50**	27,0	0.846	**86**	4,2	0.730
15	57,0	0.926	**51**	26,2	0.811	**87**	3,9	0.730
16	56,1	0.926	**52**	25,4	0.811	**88**	3,6	0.730
17	55,2	0.926	**53**	24,7	0.811	**89**	3,3	0.730
18	54,3	0.926	**54**	23,9	0.811	**90**	3,0	0.730
19	53,4	0.906	**55**	23,2	0.811	**91**	2,8	0.730
20	52,5	0.906	**56**	22,5	0.811	**92**	2,5	0.730
21	51,6	0.906	**57**	21,7	0.811	**93**	2,3	0.730
22	50,7	0.906	**58**	21,0	0.811	**94**	2,1	0.730
23	49,8	0.906	**59**	20,3	0.811	**95**	2,0	0.730
24	48,9	0.906	**60**	19,5	0.811	**96**	1,8	0.730
25	48,0	0.906	**61**	18,8	0.811	**97**	1,7	0.730
26	47,2	0.906	**62**	18,1	0.811	**98**	1,6	0.730

27	46,3	0.906	**63**	17,4	0.811	**99**	1,5	0.730
28	45,4	0.906	**64**	16,7	0.811	**100**	1,3	0.730
29	44,5	0.906	**65**	16,0	0.811	**101**	1,3	0.730
30	43,6	0.906	**66**	15,3	0.811	**102**	1,1	0.730
31	42,7	0.870	**67**	14,6	0.811	**103**	1,1	0.730
32	41,9	0.870	**68**	14,0	0.811	**104**	1,0	0.730
33	41,0	0.870	**69**	13,3	0.811	**105**	0,7	0.730
34	40,2	0.870	**70**	12,6	0.811	**106**	0,4	0.730
35	39,3	0.870	**71**	12,0	0.808			

Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

Kort tarm-syndrom (SBS) er en sjelden sykdom i en heterogen pasientgruppe med teduglutid som eneste medisinsk behandling som øker intestinal adapsjon. Det er svært vanskelig å generere helhetlige resultater for en liten og heterogen pasientgruppe i en kost-nytte analyse. Resultatene vil være forbundet med stor usikkerhet og være veldig sensitive til små endringer.

Takeda mener det er svært uheldig at DMP ikke lyktes med å få validert sine analyser av en norsk gastroenterolog med erfaring i behandling av denne krevende og sammensatte sykdommen. Takeda er positive til at DMP har brukt Medicinrådets metodevurdering av Revestive, men samtidig kritiske til at DMP legger til grunn mer konservative antagelser enn Medicinrådet rundt flere parametre uten å forankre dette hos norske gastroenterologer som behandler pasienter med SBS.

Takeda har levert en omfattende dokumentasjonspakke, med kliniske studier og opp til 10 års real world evidence (RWE), gitt de begrensningene som er knyttet til sjeldne sykdommer. Alle antagelsene i Takedas kost-nytte analyse er validert av gastroenterolog med bred klinisk erfaring i behandling av SBS og god kjennskap til bruk av teduglutid i norsk klinisk praksis.

Langtidseffekt av teduglutid respondere – DMPs grunnanalyse 2 der effekten av teduglutid øker frem til 2.5 år, er en realistisk, klinisk relevant og plausibel fremstilling av virkelighet.

Takeda mener at DMPs hovedanalyse 2 der effekten av teduglutid er økende frem til 2.5 år er i samsvar med erfaringer fra norsk klinisk praksis, og derfor klinisk relevant, plausibel og realistisk.

1. *Naturlig tarmadapsjon (økt absorberingsevne i tarmen)*

DMP mener at den økende effekten av teduglutid observert i STEPS-studien kan forklares med blant annet naturlig endring i sykdom og behov for parenteral støtte (PS).

Ifølge gastroentorolog konsultert av Takeda, kan noen pasienter erfare naturlig adapsjon, som hovedregel, opptil 2 år etter kirurgisk operasjon. I STEPS-studien sto pasienter på parenteral støtte i snitt rundt 7 år i teduglutid arm og 6 år i placebo arm før de ble inkludert i studien, langt over hovedregel om 2 år. Den økene effekten av teduglutid observert i studier kan derfor ikke forklares med naturlig adapsjon.

2. *Kolon i kontinuitet (hele eller deler av kolon er bevart)*

DMP skriver videre at «...pasienter der hele eller deler av kolon er bevart (kolon i kontinuitet) har større sannsynlighet for tarmadapsjon og dermed til å kunne redusere behovet for PS». Dette er riktig, men naturlig adapsjon av tarmen gjelder i liten grad pasienter med jejunostomi. I STEPS-studien var andel pasienter med kolon i kontinuitet tilnærmet likt i teduglutid og placebo armene (henholdsvis 61% vs 54%). Andel av pasientene med jejunostomi var derimot betydelig høyere i teduglutid armen enn i placebo armen (henholdsvis 52% vs 29 %). Den økende effekten av teduglutid observert i studier kan derfor ikke forklares med naturlig adapsjon eller variasjon i pasientpopulasjon.

Ifølge en klinisk ekspert med over 10 års klinisk erfaring i bruk av teduglutid observeres en økende effekt av teduglutid over tid også i norsk klinisk praksis. Den økende effekten har blitt demonstrert gjennom real world evidence (RWE) der pasienter kunne oppnå PS autonomi først etter 3 år med behandling med teduglutid[17].

Takeda mener derfor at DMPs hovedanalyse 1 med en antagelse om at effekten av teduglutid stopper ved 6 måneder og forblir uendret livet ut har ingen forankring i kliniske studier, RWE, eller over 10 års bruk i norsk klinisk praksis. Dette støttes også av Medicinrådet som skriver at en antagelse om at effekten av teduglutid stopper ved 6 måneder er et konservativt scenario.

Effekt observert i placebo armen i STEPS-studien - falske indikasjoner på redusert PS-behov uten underliggende forbedring i tarmfunksjon.

[17] Lam K et al. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2018;42:225–230.

I STEPS-studien ble hydreringsstatus vurdert basert på urinproduksjon. Nedtrapping av parenteral støtte (PS) hos placebo-gruppen ble sannsynligvis påvirket av naturlige svingninger i urinvolum, noe som førte til økt oralt væskeinntak for å opprettholde hydrering. Pasientene i placebo-gruppen reduserte PS med 2,3 liter per uke, men økte samtidig sitt orale væskeinntak med 1,6 liter per uke for å unngå dehydrering og vekttap. En ledende ekspert på feltet, professor Palle Jeppesen, hovedutprøver i STEPS-studien, påpekte at denne mekanismen gjorde resultatene for placebo-gruppen urealistisk høye, ettersom pasientene hadde utfordringer med vekttap og hydrering. Pasienter får ikke tilsvarende oppfølging utenfor kliniske studier. I motsetning viste teduglutid-gruppen betydelig bedre tarmabsorpsjon og reduksjon i PS, uten behov for økt væskeinntak. Pasientene klarte å opprettholde eller øke kroppsvekten. Jeppesen konkluderte med at PS-reduksjonen i placebo-gruppen hovedsakelig var drevet av algoritmen og urinvolumets naturlige svingninger, mens reduksjonen i teduglutid-gruppen var et resultat av forbedret tarmabsorpsjon.

Behandlingstid med PS – DMPs antagelse om 5 timer per dag brukt på administrering av PS er en grov underestimering av den reelle byrden. Medicinrådets anslag på 12 timer er mer i samsvar med virkeligheten.

Takeda er uenig i DMP sin nedjustering av tiden pasienter bruker på å administrere PS ned til 5 timer per dag. DMP velger å trekke fra 7 timer fra administrering av behandling grunnet nattsøvn. Takeda har konsultert gastroenterolog med lang klinisk erfaring i behandling av tarmsvikt som bekreftet Takedas opprinnelige antagelse om at pasienter bruker 14-16 timer på PS administrering per dag. Administrasjon av PS gjennom natten medfører en ekstremt dårlig søvn med mange oppvåkninger. Nyttetap forbundet med dårlig nattsøvn er ikke tatt hensyn til i kost-nytte modellen, og underestimerer det reelle helsetapet.

Mange pasienter velger å administrere PS på dagtid fordi det krever en kontinuerlig kontroll. Det er fare for stomilekkasjer som kan i verste fall medføre en infeksjon. Dette innskrenker pasientenes og pårørendes mulighet til å gjennomføre vanlige aktiviteter på dagtid og har en stor innvirkning på deres livskvalitet.

Medicinrådet som DMP brukte utstrakt i sin vurdering, legger til grunn 12 timer administrering av PS per dag med en lineær økning med antall dager. Dette mener Takeda er en god pragmatisk tilnærming med forankring i virkeligheten.

Sikkerhet – alvorlige uønskede hendelser må inkluderes i metodevurderingen.

Validert og bekreftet av norsk klinisk ekspert er det feil å ekskludere kostnader og helsetap knyttet til uønskede hendelser fra modellen i sin helhet. Medicinrådet i sin metodevurdering av teduglutid inkluderer kostnader og helsetap forbundet med alvorlige uønskede hendelser. Dette mener Takeda er en pragmatisk tilnærming med forankring i Norsk klinisk praksis, og bør beholdes i kost-nytte analysen.

Konklusjon og forslag til en pragmatisk tilnærming

Oppsummert, mener Takeda at effekten av teduglutid i DMPs hovedanalyse 2 er mer i samsvar med det som observeres i norsk klinisk praksis. DMP lyktes ikke i å validere sine antagelser av norske klinisk ekspert, og benytter derfor i stor grad Medicinrådets metodevurdering av teduglutid. Likevel, velger DMP å underestimere den reelle sykdomsbyrden hos pasienter med SBS ved å ekskludere i sin helhet eller nedjustere flere av viktige parametre i kost-nytte analysen. DMP beskriver usikkerheter forbundet med datagrunnlaget fra kliniske studier og legger det til grunn i sin konservative tilnærming til kost-nytte analysen av teduglutid og velger å se bort i fra valideringer gjort av norsk klinisk ekspert med over 10 års erfaring i behandling av denne komplekse sykdommen.

Alle antagelser i Takedas hovedanalyse har vært validert slik at de gjenspeiler den mangeårige kliniske erfaringen med teduglutid i Norge. Den lange kliniske erfaringen bør hensyntas i en kost-nytte analyse.

Takeda har forsøkt å etablere en oppdatert analyse der man tar hensyn til både DMP sin hovedanalyse 2, klinisk tilbakemelding og Medicinrådets grunnanalyse (Table 1). Til tross for en fortsatt underestimert

sykdomsbyrde forbundet med PS behandling, mener Takeda at dette kan være en mer realistisk fremstilling av virkeligheten.

Den egentlige ICER ligger sannsynligvis et sted mellom Takedas grunnanalyse (ICER = 2 138 312 NOK) og resultatet fra den oppdaterte analysen (ICER = 12 140 540 NOK).

Table 1. Resultater fra den foreslåtte nye grunnanalysen1

	Teduglutid	**Standard støttebehandling**	**Differanse**
Totale kostnader	37 197 656	29 540 693	7 656 963
Totale QALYs	6.13	5.50	0.63
Merkostnad per vunnet QALY			**12 140 540**

[1]Basert på DMP sin hovedanalyse 2. Et estimat på 12 timer brukt til behandling med PS per dag er hentet fra Medicnirådets vurdering. Kostnader og helsetap forbundet med alvorlige uønskede medisinske hendelser er inkludert i tråd med Medicinrådets meodevurdering.