

Medicinrådets anbefaling vedr. teduglutid til behand- ling af korttarmssyndrom

Anr



Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 31. august 2022

Ikrafttrædelsesdato 1. oktober 2022

Dokumentnummer 150921

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddelfirma Shire Pharmaceuticals Ireland Ltd (Takeda)

Lægemiddel Teduglutid (Revestive)

Indikation Behandling af voksne og børn (> 1 år) med korttarmssyndrom efter en postoperativ stabiliseringsperiode

ATC-nummer A16AX08

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 25. juni 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 14. januar 2022

Medicinrådet har anmodet ansøger om supplerende information 27. januar 2022

Supplerende information fra ansøger modtaget 08. februar 2022

Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden 11. maj 2022

Rådets anbefaling 31. august 2022

Sagsbehandlingstid 140 dage

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende inflammatoriske tarmsygdomme



Anbefaling

Medicinerådet anbefaler teduglutid til behandling af udvalgte patienter med korttarmssyndrom, hvor det kan forventes, at behandlingen kan medføre, at patienterne kan ophøre med parenteral ernæring og væske (hjemmeparenteral støtte) eller opnå en væsentlig reduktion i deres behov.

Indikation, behandling og kontrol foregår på en afdeling, der varetager denne højt specialiserede funktion. Medicinerådet har udarbejdet kriterier for patientudvælgelse og vurdering af teduglutids effekt, som kan læses på Medicinerådets hjemmeside.

Medicinerådet anbefaler teduglutid til disse patienter, fordi behandlingen kan medføre, at patienterne bedre kan optage ernæring og væske gennem tarmen. Dette kan forbedre patienternes livskvalitet, og for de patienter, som kan ophøre helt med hjemmeparenteral støtte, kan det reducere risikoen for komplikationer fra kateteret. Det er usikkert, i hvor høj grad teduglutid mindsker behovet for hjemmeparenteral støtte. Medicinerådet vurderer dog, at teduglutid sandsynligvis er en omkostningseffektiv behandling, selv når usikkerhederne tages i betragtning.

Medicinerådet vil senest om 2 år tage stilling til, om anbefalingen stadig skal gælde.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser for sundhedsvæsenet ved at bruge teduglutid til behandling af patienter med korttarmssyndrom. Vurderingen tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Takeda.

Korttarmssyndrom

Korttarmssyndrom (*Short bowel syndrome, SBS*) med tarmsvigt (*Intestinal failure*) er en sjælden tilstand, der er karakteriseret ved, at optagelsen af ernæring og/eller væske fra tarmen er utilstrækkelig til at dække patientens behov. SBS kan forårsages af flere bagvedliggende sygdomme, eksempelvis inflammatorisk tarmsygdom, medfødte misdannelser, stråleskade, traumer eller nedsat blodforsyning til tarmen. SBS er således en heterogen tilstand. Det estimeres, at der er ca. 300 patienter med SBS i Danmark og at ca. 40 nye patienter diagnosticeres årligt. En del af disse patienter vil have tilgrundliggende kræftsygdom eller anden sygdom. Yderligere et antal patienter har et midlertidigt tarmsvigt af typisk måneder til et års varighed. Patienter med SBS er oftest afhængige af livslang intravenøs ernæring og væske, som gives via et centralt venekateter (hjemmeparenteral støtte/HPS). Dette nedsætter patienternes livskvalitet både grundet tarmsymptomer relateret til grundsygdommen og behandlingen via et centralt venekateter samt risikoen for komplikationer hertil.

Teduglutid

Teduglutid er en *glucagon-like peptide-2 (GLP-2)* agonist, der påvirker GLP2-receptorerne i tarmen. Dette øger optaget af næringsstoffer fra føden gennem tarmen. Teduglutid fremmer væksten af tarmcellerne, og derved øges det areal af tarmslimhinden, som absorberer næringsstoffer. Teduglutid påvirker også tarmtømning, sekretion, tarmbevægelser (peristaltik) og blodgennemstrømning i tarmen. Samlet kan disse effekter medføre, at patientens behov for HPS kan reduceres.

Nuværende behandling i Danmark

Den vigtigste behandling af patienter med kronisk SBS er administration af HPS, der kan dække patientens behov. Desuden behandles patienterne med lægemidler, der nedsætter tyndtarmens peristaltik og væskesekretion fra mave, tarm og andre fordøjelsesorganer. Den nuværende behandling uden anvendelse af teduglutid øger ikke tarmfunktionen og evnen til bedre at optage ernæring gennem tarmen. Der er ikke andre tilgængelige lægemidler med sammenlignelig virkningsmekanisme, og derfor er placebo eller *standard of care (SOC)* den relevante komparator for vurderingen.

Effekt og sikkerhed

Effekt og sikkerhed af teduglutid er undersøgt i voksne patienter med SBS i to randomiserede kliniske studier (studie-004 og STEPS), hvor komparatoren var placebo. Studie-004 (24 uger) blev efterfulgt af et opfølgingsstudie, studie 005 (yderligere 28 uger), mens STEPS (24 uger) blev efterfulgt af STEPS-2 (yderligere 24 måneder) og STEPS-3 (yderligere 12 måneder efter STEPS-2). STEPS-2 og -3 indeholdt ingen kontrolgruppe.



Effekt og sikkerhed i børn med SBS er undersøgt i to ikke-randomiserede kliniske studier, TED-003 (12 uger) og TED-006 (24 uger) (børn > 1 år), og i yderligere ét randomiseret klinisk studie i spædbørn (4-12 måneder), NCT03571516 (24 uger).

Ansøger har suppleret evidensen med en metaanalyse af *real world evidence* (RWE) ved klinisk brug af teduglutid samt data fra et igangværende multicenter registerstudie, der følger patienter med kronisk SBS i behandling med teduglutid.

STEPS og studie-004 kan anvendes til direkte sammenligninger af teduglutid med SOC i voksne, hvorimod STEPS-2 og -3 ikke indeholder en SOC-arm. Teduglutid kan ikke sammenlignes direkte med SOC i børn ud fra randomiserede kliniske studier, da TED-003 og TED-006 ikke var randomiserede. NCT03571516 var randomiseret, men indeholdt kun 10 børn i alt og udelukkende børn yngre end 12 måneder. Samlet set er datagrundlaget meget begrænset.

I analysen af klinisk effekt lægger Medicinrådet størst vægt på en metaanalyse af data fra STEPS og studie-004 for voksne samt TED-006 for børn, da dette giver det største og mest repræsentative datagrundlag ift. dansk klinisk praksis.

Alle studier indikerer, at teduglutid er mere effektivt end SOC eller placebo i forhold til at mindske patienternes indtag af HPS. I de kliniske studier blev der fastsat en arbitrær grænse for respons, som var en reduktion på minimum 20 % i patientens behov for HPS, og metaanalysen af STEPS og studie-004 viste, at behandling med teduglutid medførte en 36 %-points større sandsynlighed for respons end behandling med placebo. De ukontrollerede opfølgingsstudier i voksne viste, at størstedelen af patienterne opretholdt responset på teduglutid og fik deres forbrug af HPS reduceret yderligere jo længere tid, de var i behandling. Ca. 20 % af patienterne opnåede at blive fri for parenteral ernæring i løbet af studiet. Teduglutid medførte ikke betydeligt flere alvorlige uønskede hændelser end SOC. Opfølgingsstudierne viste en øget forekomst af alvorlige uønskede hændelser ift. det randomiserede studie (64 % i STEPS-2 vs. 36 % i STEPS), men dette kan skyldes, at de uønskede hændelser er indrapporteret over en længere periode. De uønskede hændelser var hovedsageligt fysiologiske effekter af teduglutid samt hændelser, som kunne kobles til grundsygdommen. Dog ophørte 26 % af patienterne behandlingen med teduglutid pga. uønskede hændelser i opfølgingsstudiet.

De ikke-randomiserede studier af teduglutid i børn viste sammenlignelige resultater med studierne i voksne. TED-006 viste, at 69 % af børnene behandlet med teduglutid opnåede en reduktion på minimum 20 % af forbruget af HPS, mens 11 % oplevede dette i SOC-gruppen svarende til en forskel på 58 %-point [95% CI: 31; 85 %]. Der er ikke udført opfølgingsstudier af langtidseffekterne i børn, men i løbet af de 24 uger i TED-006 oplevede 11 % at blive fri for HPS i teduglutidarmen, mens ingen opnåede dette i SOC-armen. Næsten alle patienter i begge arme oplevede uønskede hændelser, men forekomsten af alvorlige uønskede hændelser var 77 % i teduglutid-armen overfor 44 % i SOC-armen. Den hyppigste alvorlige uønskede hændelse i teduglutidarmen var feber (pyreksi) efterfulgt af infektioner relateret til kateter. Ingen patienter ophørte med behandlingen pga. uønskede hændelser.



Alle patienter i de kliniske studier var ved inklusion i studierne afhængige af HPS minimum 3 dage ugentligt. Teduglutids effekt i patienter med mindre behov for HPS er derfor ikke belyst.

Data fra RWE-studierne og teduglutid registerstudiet indikerer, at en stor andel af patienterne nedsætter deres behov for HPS, og nogle bliver helt fri for dette ved længere tids behandling med teduglutid. Registerstudiet viser dog, at nogle patienter også bliver fri for HPS, selvom de ikke er blevet behandlet med teduglutid.

Samlet set er datagrundlaget til at bedømme effekten af teduglutid over for SOC meget begrænset. De eneste randomiserede kliniske studier (studie-004 og STEPS) har kun 6 måneders opfølgningstid, og opfølgingsstudierne kan ikke anvendes til at bedømme effekten af teduglutid pga. manglende kontrolgruppe. Derfor kan Medicinrådet alene konkludere, at teduglutid sandsynligvis reducerer behovet for HPS i voksne i løbet af 6 måneders behandling, mens Medicinrådet ikke kan drage konklusioner angående effekten af længere tids behandling. Medicinrådet kan heller ikke drage sikre konklusioner angående effekten hos børn, da de kontrollerede studier i børn ikke var randomiserede.

Omkostningseffektivitet

Virksomheden har indsendt to cost-utility analyser, der sammenligner teduglutid og SOC for hhv. voksne og børn. Virksomheden anvender effektdata for voksenpopulationen fra STEPS og STEPS-2 som proxy for effekten i børnepopulationen. Medicinrådet finder ikke denne antagelse plausibel, da biologien hos børn og voksne adskiller sig væsentlig fra hinanden, og vurderer, at datagrundlaget i ansøgers indsendte model ikke tillader en estimering af omkostningseffektiviteten af teduglutid for børn. Medicinrådet udfører derfor kun en sundhedsøkonomisk analyse for den voksne population.

Virksomheden har indsendt en Markov model med ni helbredsstadier, der inddeler patienterne i det antal dage om ugen, hvor de har behov for HPS. Analysen baseres på effektdata fra STEPS og STEPS-2. Medicinrådet vurderer, at STEPS-2-data kan overestimere effektforskellen mellem teduglutidarmen og SOC-armen, da der ikke indgik en kontrolarm i STEPS-2. Medicinrådet præsenterer derfor også et alternativt scenarie, hvor STEPS-2-data ekskluderes. Desuden inkluderer Medicinrådet resultaterne fra studie-004 i begge scenarier. Scenarie 1 viser resultatet, hvor studie-004, STEPS- og STEPS-2-data indgår, mens scenarie 2 viser resultatet, hvor kun studie-004 og STEPS-data indgår. I scenarie 1 antages hele den observerede effekt i STEPS-2 at være forårsaget af teduglutid, hvilket der ikke er klinisk dokumentation for. I scenarie 2 tages der udelukkende hensyn til den klinisk dokumenterede effekt, og det antages, at behandling med teduglutid udover 6 måneder ikke medfører yderligere reduktion i patienternes behov for HPS. De to scenarier udgør et spænd, hvor den reelle omkostningseffektivitet af teduglutid sammenlignet med SOC forventes at ligge inden for. På baggrund af det sparsomme data er det ikke muligt at vurdere, hvor i dette spænd, den mest plausible omkostningseffektivitet findes.



Virksomheden har i sin analyse antaget, at patienter i SOC-armen ikke opnår forbedring af helbredstilstanden, og effekten i SOC-armen fjernes derfor efter STEPS afslutning. Medicinrådet vurderer, at dette underestimerer effekten i SOC-armen, og vælger i stedet også at ekstrapolere den effekt, der er dokumenteret i STEPS, for patienter i SOC behandling.

Medicinrådet har anvendt data for livskvalitet fra et canadisk vignette-studie med 799 personer til at estimere QALY, fordi livskvalitet hos patienter i STEPS-studiet synes urealistisk, når den sammenholdes med behovet for HPS hos patienterne. Værdierne for helbredsrelateret livskvalitet, HRQoL-værdier (*utilities*), der er estimeret på baggrund af data fra STEPS, viste eksempelvis, at patienter, der har behov for HPS 4 dage om ugen, har bedre livskvalitet end patienter, der er fri for HPS, hvilket ikke vurderes klinisk plausibelt. Virksomheden har i ansøgningen anvendt et engelsk vignette-studie med 100 personer, som Medicinrådet finder mindre plausibelt end det canadiske. Ved at bruge vignette-studiet anvendes SBS-patienters egne beskrivelser af helbredstilstandene ikke i estimeringen af HRQoL-værdierne, som de ellers ville have gjort ved brug af et valideret livskvalitetsspørgeskema som EQ-5D-5L. Det er usikkert, om vignetterne opfanger de reelle helbredstilstande for SBS-patienterne, og bidrager derfor med usikkerhed omkring HRQoL-værdierne.

Derudover har Medicinrådet foretaget justeringer i specifikke omkostningsestimater i ansøgers analyse på baggrund af input om dansk klinisk praksis.

Medicinrådet vurderer samlet set, at resultaterne er behæftet med stor usikkerhed, hvilket skyldes, at analysen baseres på få observationer, kort opfølgningstid og usikre input fra litteraturen for HRQoL-værdierne. Resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse skal derfor tolkes med forsigtighed.

Det er hovedsagligt lægemiddelomkostningerne for teduglutid, der driver resultaterne i begge scenarier. Resultaterne fra scenarie 1 og 2 er præsenteret i hhv. Tabel 1 og Tabel 2. Medicinrådets scenarier estimerer, at anvendelsen af teduglutid kan variere mellem at være både billigere og bedre end SOC (scenarie 1), til at det koster ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY (scenarie 2).



Table 1: Resultatet af scenarie 1, hvor STEPS, STEPS-2 og studie-004 anvendes. Teduglutid sammenlignes med *standard of care* (SOC) (diskonterede tal).

	Teduglutid	SOC	Forskel
Totale omkostninger (beregnet med AIP)	18.921.510	14.529.828	4.391.682
Totale omkostninger (beregnet med SAIP)	██████████	██████████	██████████
Totale leveår	12,7	12,7	0,0
Totale QALY	6,7	6,1	0,6

Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 6.782.939X Beregnet med SAIP: Dominerer (teduglutid er bedre og billigere sammenlignet med SOC)
--	--

Table 2: Resultatet af scenarie 2, hvor STEPS og studie-004 anvendes. Teduglutid sammenlignes med *standard of care* (SOC) (diskonterede tal).

	Teduglutid	SOC	Forskel
Totale omkostninger (beregnet med AIP)	19.966.909	14.529.828	5.437.081
Totale omkostninger (beregnet med SAIP)	██████████	██████████	██████████
Totale leveår	12,7	12,7	0,0
Totale QALY	6,5	6,1	0,4

Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 13.848.274 Beregnet med SAIP: ██████████
--	---

Budgetkonsekvenser

Omkring 300 patienter (børn og voksne) ansås i dag at kandidere til behandling med teduglutid. Medicinrådet præsenterer kun den sundhedsøkonomiske analyse for voksenpopulationen, og der ansås at være omkring 250 voksne patienter, der kandiderer til behandlingen. Af disse forventes omkring 65 patienter at komme i behandling med teduglutid inden for de første 5 år, hvis behandlingen anbefales som standardbehandling. Medicinrådet præsenterer budgetkonsekvensanalyser for begge scenarier. Hvis teduglutid anbefales som standardbehandling, estimerer Medicinrådet, at regionerne vil have budgetkonsekvenser, der ligger i et spænd mellem ca. ██████████ DKK (scenarie 1) og ca. ██████████ (scenarie 2) DKK i det femte år efter en anbefaling.



Indholdsfortegnelse

Anbefaling	2
Opsummering	3
Indholdsfortegnelse	8
Begreber og forkortelser	10
1. Baggrund	11
1.1 Om vurderingen	11
1.2 Korttarmssyndrom	11
1.3 Teduglutid	12
1.4 Nuværende behandling	12
2. Dokumentation af klinisk effekt og sikkerhed	13
2.1 Litteratursøgning	13
2.2 Kliniske studier	14
2.3 Vurdering af population, intervention og komparator	25
2.4 Population	26
2.5 Intervention	30
2.6 Komparator	30
2.7 Sammenligning af effekt	30
2.8 Sammenligning af sikkerhed	43
2.9 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	46
3. Sundhedsøkonomisk analyse	46
3.1 Analyseperspektiv	47
3.2 Metode, model og antagelser	47
3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet	58
3.4 Omkostninger	62
3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	68
3.6 Resultater	69
4. Budgetkonsekvenser	79
4.1 Estimat af patientantal og markedsandel	79
4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen	80
5. Praktisk implementering af behandling med teduglutid	81
5.1 Udvælgelse af patienterne	82
5.2 Kriterier for anerkendelse af behandlingseffekt af teduglutid	84
5.3 Konklusion ift. implementering af behandling med teduglutid	85



6.	Diskussion	85
7.	Referencer	88
8.	Sammensætning af fagudvalg	92
9.	Versionslog	93
10.	Bilag	94
10.1	Transitionssandsynligheder for teduglutid baseret på data fra STEPS, STEPS-2 og studie-004	94
10.2	Transitionssandsynligheder for SOC baseret på data fra STEPS og studie-004	97

Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 92.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
GLP:	<i>Glucagone-like peptide</i>
HPS:	Hjemmeparenteral støtte
HPS0-7	Angiver hvor mange dage om ugen patienten har behov for HPS. HPS0 = patienten er fri for HPS, HPS1 = patienten har behov for HPS én dag om ugen, osv.
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRQoL	Helbredsrelateret livskvalitet (<i>Health-related quality of life</i>)
ICER:	<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
RWE:	<i>Real-world evidence</i>
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SBS:	Korttarmssyndrom (<i>short bowel syndrome</i>)
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
SOC:	<i>Standard of care</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet effekt og sikkerhed ved at bruge teduglutid til behandling af voksne og børn (> 4 måneder) med korttarmssyndrom efter en stabiliseringsperiode efter operation. Medicinrådet har yderligere vurderet omkostningseffektiviteten og budgetkonsekvenser for teduglutid til voksne patienter, men ikke til børn, da Medicinrådet vurderer, at datagrundlaget ikke tillader denne vurdering, se afsnit 2.4. Takeda fik markedsføringstilladelse i Europa til behandling af voksne patienter i 2012 og til behandling af børn (> 1 år) i 2016.

Vurderingen er baseret på dokumentation indsendt af Takeda. Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende inflammatoriske tarmsygdomme og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Korttarmssyndrom

Tarmsvigt (*intestinal failure*) og korttarmssyndrom (*short bowel syndrome, SBS*) er en tilstand, der opstår, når en patient mangler så stor en del af tarmen, at patienten ikke længere får opfyldt sit behov for væske og næringsoptag. Der kan være forskellige underliggende årsager, eksempelvis inflammatorisk tarmsygdom, ulykker, der har beskadiget tarmen, stråleskader eller medfødte misdannelser [1]. Efter en operation vil tarmen i nogle tilfælde kunne tilpasse sig og kompensere for det manglende nærings- og væskeoptag i løbet af 1-2 år (intestinal adaptation). I tilfælde hvor den resterende tarm ikke er i stand til dette, vil patienten udvikle en kronisk SBS-tilstand. Patienter med kronisk SBS er afhængige af hjemmeparenteral støtte (HPS), som omfatter parenteral ernæring og væske. Patienterne modtager aminosyrer, lipider, kulhydrater, elektrolytter og vitaminer i en flydende formulering direkte i blodbanen, typisk gennem et centralt venekateter [2]. Kronisk SBS påvirker både patienternes forventede livslængde og livskvalitet negativt [3]. Den samlede overlevelse for patienter med kronisk SBS tilknyttet Rigshospitalet, der modtog HPS, er opgjort til hhv. 90 %, 70 % og 54 % efter 1, 5 og 10 år [4]. Påvirkningerne af både livskvalitet og forventet livslængde kan tilskrives gener og komplikationer fra den underliggende sygdom [1], samt komplikationer til langvarig brug af HPS [5]. Blandt komplikationerne kan nævnes alvorlige infektioner, blodpropper, leverpåvirkning, inflammation i galdeblæren og knoglesygdom [6].

Det er svært at fastslå, hvor mange patienter i Danmark, der har kronisk SBS, men det estimeres, at der diagnosticeres ca. 40 patienter årligt og at ca. 300 patienter lever med diagnosen [7]. Disse patienter vil som udgangspunkt alle have behov for HPS, men i meget varierende grad afhængig af den resterende tarms anatomi og funktion, og den enkelte patients behov for HPS kan ændres over tid.



1.3 Teduglutid

Teduglutid (Revestive) er indiceret til behandling af voksne og børn (≥ 1 år) med kort-tarmssyndrom, hvor patienterne er stabile efter intestinal adaptation [8]. Teduglutid er kategoriseret som et 'orphan drug' og fik oprindeligt markedsføringstilladelse af Europa-kommissionen i 2012 til behandling af voksne med en efterfølgende udvidelse i 2016 til behandling af børn (> 1 år). Teduglutid har ikke andre indikationer.

Teduglutid er en *glucagon-like peptide-2* (GLP-2) agonist, der aktiverer GLP2-receptorerne, der hovedsageligt findes i tarmen. Dette medfører nedsat tarmmotilitet, reduktion af produktion af mavesyre og galde, øgning af blodtilførsel til tarmen, øget vækst af tarmcellerne og et øget overfladeareal af tarmtrevlerne [9]. Dette fører samlet til et øget optag af næringsstoffer gennem tarmslimhinden.

Teduglutid er formuleret som et pulver til opløsning inden injektion. Patienten eller patientens pårørende skal selv opløse teduglutid i det medfølgende solvens og derefter injicere dosis subkutant. Standarddoseringen er 0,05 mg/kg legemsvægt én gang dagligt for både voksne og børn. Behandlingens effekt bør vurderes efter 6 måneder eller efter 12 uger, hvis patienten er yngre end to år.

1.4 Nuværende behandling

Alle patienter, hvor denne behandling er relevant, vil være afhængige af HPS. Sammensætningen af denne og kombinationen med enteral ernæring og orale ernæringstilskud er beskrevet i detaljer i den kliniske guideline, *ESPEN guidelines on Chronic Intestinal Failure* [10]. I ESPEN guidelines fremgår desuden anbefalinger til medicinsk behandling efter en konkret vurdering af den enkelte patient. Formålet med de medicinske behandlinger er at øge væskeoptagelsen, nedsætte væsketabet fra de øvrige fordøjelsesorganer og at nedsætte tarmperistaltikken samt at forhindre komplikationer relateret til HPS. Således anbefales det, at patienter kan behandles med protonpumpehæmmere for at reducere produktionen af mavesyre og loperamid for at hæmme tarmperistaltikken [10]. For enkelte patienter kan det være relevant at forsøge behandling med sandostatin-analoger, GLP-1- eller GLP-2-analoger inklusiv teduglutid, der via en effekt på tarmperistaltik og trofik kan øge tarmens evne til at optage væske og ernæring. I disse tilfælde anbefaler ESPEN guidelines teduglutid som førstevalg. Det alternative lægemiddel, somatropin, er ikke godkendt til indikationen i EU og anvendes ikke til dette i Danmark. Guidelines indeholder ikke klare kriterier for, hvilke patienter, der kan være kandidater til teduglutid.

Eventuel behandling med teduglutid erstatter ikke andre lægemidler i den nuværende danske standardbehandling, men kan potentielt medføre et mindre behov for HPS. Teduglutid skal derfor betragtes som en ekstra behandling, der gives i tillæg til 'standard of care' (SOC), hvorved den relevante komparator for teduglutid vil være SOC alene.



2. Dokumentation af klinisk effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har anvendt studier, der indeholder direkte sammenligninger af teduglutid med placebo eller SOC. Disse studier undersøger effekt og sikkerhed af teduglutid i både voksne og børn, og det har derfor ikke været nødvendigt at foretage en systematisk litteratursøgning efter yderligere dokumentation. De randomiserede studier i voksne var dobbelt-blindede, og kontrolgruppen modtog derfor behandling med placebo. Studierne i børn indeholdt også en kontrolgruppe men var hverken randomiserede eller blindede. Børnenes forældre kunne selv vælge, om de ønskede aktiv behandling eller SOC.



2.2 Kliniske studier

Virksomheden har identificeret følgende studier som dokumentation for effekt og sikkerhed for teduglutid og SOC/placebo.

Tabel 3. Oversigt over studier af teduglutid og *standard of care*/placebo, som anvendes til vurderingen af teduglutid.

Studienavn [NCT- nummer]	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Kilder	Anvendt i den sundheds- økonomiske analyse
Studie-004 [NCT000814 58]	Voksne patienter med SBS - Minimum 12 måneders kontinuert forbrug af HPS, minimum 3 dage ugentligt. Forbruget af HPS skulle være stabilt i de 4 uger op til påbegyndelse af studiebehandlingen.	Teduglutid, 0,10 mg/kg (32 patienter) Teduglutid 0,05 mg/kg (35 patienter)	Placebo (16 patienter)	Graderet respons-score: En samlet score fra 0-5 afhængig af patientens reduktion i volumen af ugentlig HPS, hvornår reduktionen indtræffer, og om reduktionen fastholdes. 0 er minimumscoren og gives i alle tilfælde, hvor patienten har oplevet en reduktion under 20 % ved uge 20.	Andel af patienter, der oplever minimum 20 % reduktion i volumen af ugentlig HPS ved uge 20, og hvor reduktionen fastholdes ved uge 24. Absolut og relativ reduktion af indtaget af HPS ift. baseline (både volumen og kalorier). Antallet af patienter, der blev helt fri for HPS. Reduktion i antallet af ugentlige dage med HPS. Livskvalitet ved SF-36, EQ-5D og IBDQ. Sikkerhed.	Data for alle effektmål er publiceret i Jeppe- sen et al. 2011 [11] Data for uønskede hændelser indgår i en samlet analyse i Pape et al. 2020 [12]	Ja. Individuelle patientdata informerer modellen direkte ift. sandsynlighederne for transition mellem modelstadier i de første seks måneders behandling med teduglutid og SOC.



Studienavn [NCT- nummer]	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Kilder	Anvendt i den sundheds- økonomiske analyse
Studie-005 [NCT001721 85].	Patienter, der modtog teduglutid i studie-004 og gennemførte studie- behandlingen.	Teduglutid, 0,10 mg/kg (25 patienter) Teduglutid, 0,05 mg/kg (27 patienter)	Ingen	Andel af patienter med klinisk respons ved uge 28 (uge 52 i alt), defineret som en reduktion af ugentlig volumen af HPS på $\geq 20\%$ i for- hold til baseline ved indgangen i studie- 004.	Sikkerhed. Andelen af patienter, der op- levede en reduktion på mini- mum 1 dag på HPS.	Data for alle effektmål er publiceret i O'Keefe et al. 2013 [13] Data for uønskede hændelser indgår i en samlet analyse i Pape et al. 2020 [12]	Nej. Studiet in- deholdt ikke en kontrolarm og bidrager ikke med yderligere information ift. STEPS-2.



Studienavn [NCT- nummer]	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Kilder	Anvendt i den sundheds- økonomiske analyse
STEPS [NCT007989 67]	Voksne patienter med SBS - Minimum 12 måneders kontinuert forbrug af HPS, minimum 3 dage ugentligt. Forbruget af HPS skulle være stabilt i de 4 uger op til påbegyndelse af studiebehandlingen. Ved underliggende Crohn's sygdom skulle patienten have været i remission i minimum 12 uger op til påbegyndelse af studiebehandlingen.	Teduglutid, 0,05 mg/kg (43 patienter)	Placebo (43 patienter)	Klinisk respons defineret som en reduktion af ugentlig volumen af HPS på $\geq 20\%$ i forhold til baseline efter 20 uger, og som var opretholdt efter 24 uger.	Absolutte og relative ændringer i ugentligt forbrug af HPS (volumen). Antallet af patienter, der blev helt fri for HPS. Reduktion i antallet af ugentlige dage med HPS. Ændring fra baseline i citrul-line plasmakoncentration. Ændring i <i>fluid composite effect</i> (FCE). Sikkerhed. Livskvalitet ved SBS-QoL.	Data for alle effektmål undtagen livskvalitet er publiceret i Jeppesen et al. 2012 [14] Data for livskvalitet ved SBS-QoL er publiceret i Jeppesen et al. 2013 [15] Data for uønskede hændelser indgår i en samlet analyse i Pape et al. 2020 [12]	Ja. Individuelle patientdata informerer modellen direkte ift. sandsynlighederne for transition mellem modelstadier i de første seks måneders behandling ved teduglutid og SOC.



Studienavn [NCT- nummer]	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Kilder	Anvendt i den sundheds- økonomiske analyse
STEPS-2 [NCT009306 44]	Patienter, der havde gennemført STEPS. Populationen var inddelt, afhængig af om patienterne var behandlet med teduglutid eller placebo i STEPS. Studiet inkluderede også en gruppe af patienter, der havde gennemgået stabiliseringsfasen i STEPS, men som ikke blev randomiserede i STEPS grundet manglende studiepladser.	Teduglutid, 0,05 mg/kg inddelt i tre grupper: 37 patienter, der modtog teduglutid i STEPS (TED/TED) 39 patienter, der modtog placebo i STEPS (PBO/TED) 12 patienter, der ikke modtog behandling i STEPS (NT/TED)	Ingen	Absolutte og relative ændringer i ugentligt forbrug af HPS (volumen).	Andelen af patienter med klinisk respons defineret som en reduktion af ugentlig volumen af HPS på $\geq 20\%$ i forhold til baseline. Varighed af klinisk respons. Antallet af patienter, der blev helt fri for HPS. Reduktion i antallet af ugentlige dage med HPS. Sikkerhed.	Data for alle effektmål er publiceret i Schwartz et al. 2016 [16] Data for uønskede hændelser indgår i en samlet analyse i Pape et al. 2020 [12]	Ja. Individuelle patientdata informerer modellen direkte ift. sandsynlighederne for transition mellem modelstadier efter de første seks måneder indtil 30 måneders behandling med teduglutid. Der udføres et alternativt scenarie, hvor STEPS-2 ikke anvendes. Se afsnit 3.2.2.



Studienavn [NCT- nummer]	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Kilder	Anvendt i den sundheds- økonomiske analyse
STEPS-3 [NCT015604 03]	Patienter, der havde gennemført STEPS-2. Populationen var inddelt afhængig af om patienterne var behandlet med teduglutid eller placebo i STEPS. STEPS-3 inddrog kun centre i USA modsat STEPS og STEPS-2.	Teduglutid, 0,05 mg/kg inddelt i to grupper: 5 patienter, der modtog teduglutid i både STEPS og STEPS-2 (TED-TED) 9 patienter, der ikke modtog teduglutid i STEPS, men som modtog teduglutid i STEPS-2 (NT/PBO-TED).	Ingen	Absolutte og relative ændringer i ugentligt forbrug af HPS (volumen).	Antallet af patienter, der blev helt fri for HPS. Reduktion i antallet af ugentlige dage med HPS. Sikkerhed.	Data for alle effektmål er publiceret i Seidner et al 2018 [17]	Nej. Da studiet indeholdt meget få patienter har ansøger i stedet valgt at basere transitionssandsynlighederne på STEPS og STEPS-2.



Studienavn [NCT- nummer]	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Kilder	Anvendt i den sundheds- økonomiske analyse
TED-003 [NCT019520 80]	Børn (1-17 år) med SBS som følge af resektion og minimum 12 måneders periode siden indgrebet. Afhængighed af HPS i minimum 12 måneder og stabilt forbrug af dette i minimum 3 måneder op til studiestart	Teduglutid, 0,0125 mg/kg (8 patienter) Teduglutid, 0,025 mg/kg (14 patienter) Teduglutid, 0,05 mg/kg (15 patienter)	SOC (5 patienter)	Absolutte og relative ændringer i ugentligt forbrug af HPS efter 12 ugers behandling (volumen og kalorier). Absolutte og relative ændringer i ugentligt forbrug af HPS efter 16 uger (4 uger efter behandlingsophør) (volumen og kalorier).	Sikkerhed. Absolutte og relative ændringer i enteral ernæring (volumen og kalorier).	Data for alle effektmål er publiceret i Carter et al. 2017 [18] Data for uønskede hændelser indgår i en samlet analyse i Hill et al. 2021 [19]	Nej. Medicinrådet præsenterer ikke en sundhedsøkonomisk analyse for børnepopulationen, da datagrundlaget er for usikkert (se afsnit 2.4).



Studienavn [NCT- nummer]	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Kilder	Anvendt i den sundheds- økonomiske analyse
TED-006 [NCT026823 81]	Børn (1-17 år). Populationen er sammenlignelig med TED-003 (se ovenfor)	Teduglutid, 0,025 mg/kg (24 patienter) Teduglutid, 0,05 mg/kg (26 patienter)	SOC (9 patienter)	Andelen af patienter, der opnår en reduktion af ugentlig volumen pr. kg legemsvægt af HPS på $\geq 20\%$ i forhold til baseline efter 24 uger. Sikkerhed inklusive monitorering af børnenes højde, vægt og BMI-z-score.	Absolutte og relative ændringer i ugentligt forbrug af HPS pr. kg legemsvægt efter 24 ugers behandling (volumen og kalorier). Antallet af patienter, der blev helt fri for HPS. Reduktion i antallet af ugentlige dage med HPS.	Data for alle effektmål er publiceret i Kocochis et al. 2020 [20] Data for uønskede hændelser indgår i en samlet analyse i Hill et al. 2021 [19]	Nej. Medicinrådet præsenterer ikke en sundhedsøkonomisk analyse for børnepopulationen, da datagrundlaget er for usikkert (se afsnit 2.4).



Studienavn [NCT- nummer]	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Kilder	Anvendt i den sundheds- økonomiske analyse
SBS-registry [NCT019900 40]	Børn og voksne med SBS. Observationelt studie, der inkluderer både patienter behandlet med teduglutid og patienter, der ikke er behandlet med teduglutid	Patienter, der er eller har været i behandling med teduglutid (<i>teduglutide ever treated</i>)	Patienter, der ikke har været i behandling med teduglutid (<i>teduglutid never treated</i>)	Incidensrate for kolorektalkræft	Incidensrate for andre uønskede hændelser relateret til teduglutid. Effekt af teduglutid ift. reduktion af forbrug af HPS, reduktion af antallet af dage med HPS og andel af patienter, der bliver fri for HPS.	Upublicerede data.	Nej. Dette skyldes, at behandlingen med teduglutid er forskellig fra patient til patient, og at der ikke er randomisering og derved ikke ensartede grupper til at sammenligne effekten og sikkerheden af teduglutid og SOC.



Udover de kliniske studier beskrevet i Tabel 3 har ansøger angivet de to studier NCT02949362 og NCT02954458, som er open-label opfølgingsstudier for studierne i børn hhv. TED-003 og TED-006. Data for disse er kun rapporteret i abstracts. Endelig har ansøger indsendt data fra et klinisk forsøg i spædbørn (fra 4 måneder indtil 1 år), NCT03571516. Disse data er indsendt til EMA og publiceret i et opdateret produktresumé for teduglutid i februar 2022 [8]. Medicinrådet vurderer, i det omfang det er muligt, effekten i spædbørn ud fra disse data.

Ansøger har, som supplement til de kliniske studier udført en metaanalyse af publicerede studier, der rapporterer *real-world evidence* (RWE) for behandling med teduglutid. I metaanalysen identificerer ansøger otte artikler, der alle rapporterer effekt og sikkerhed ved behandling af voksne med SBS med 0,05 mg/kg teduglutid. Metaanalysen indeholder data for effektmålene: Andelen af patienter, der opnår minimum 20 % reduktion i ugentligt indtag af HPS, samt andelen af patienter, der bliver fri for HPS. Metaanalysen er fortløbig, og data indgår ikke i den sundhedsøkonomiske model. Metaanalysen anvendes i stedet til at supplere data fra de randomiserede kliniske studier i gennemgangen af den kliniske evidens.

2.2.1 Studie-004/005

Studie-004 var et randomiseret, dobbelt-blindet fase III-studie, hvor effekten og sikkerheden af teduglutid blev sammenlignet med placebo i patienter med SBS, der var afhængige af HPS for at opfylde deres ernærings- og væskebehov. Studiet inkluderede patienter, der havde modtaget HPS i minimum 12 måneder forud for studiestart, og hvor forbruget samtidig havde været stabilt i minimum fire uger op til første dosering. Desuden skulle patienterne modtage HPS minimum tre gange ugentligt. Forud for studiestart gennemgik patienterne en optimeringsperiode, hvor deres indtag af HPS i løbet af 8 uger blev justeret ift. deres urinvolumen og blodprøveværdier efterfulgt af 4-8 uger, hvor patienten skulle opretholde det samme indtag af HPS uden, at urinvolumen blev ændret udover de tilladte grænseværdier. Efter gennemgang af optimerings- og stabiliseringsperioden blev patienterne randomiseret 2:2:1 til teduglutid (0,05 mg/kg), teduglutid (0,1 mg/kg) eller placebo. Randomiseringen var stratificeret ift. forbruget af HPS ved randomiseringen. Patienterne blev behandlet i 24 uger med undersøgelse hver 4. uge. Ved hver undersøgelse blev patientens forbrug af HPS justeret efter en fastsat protokol afhængig af patientens urinvolumen, hvor et nedsat volumen (til < 1 l/dag eller < baseline og samtidig dehydreret) medførte en øgning af volumen af HPS, mens et øget urinvolumen (> 10 % af baselineværdien) medførte en reduktion af HPS-volumen på 10 % af baselineforbruget. Protokollen specificerede ikke, om forbruget af HPS skulle justeres ved at ændre det daglige indtag eller ved at ændre antallet af ugentlige dage med HPS. Ved hver justering af HPS blev der efterfølgende opsamlet urin og blodprøver for at vurdere, om patienten tolererede den nylige justering.

Studiets primære effektmål var en '*graderet responscore*', som var en samlet score fra 0-5 afhængig af patientens reduktion i volumen af ugentlig HPS, hvornår reduktionen indtraf og om reduktionen blev fastholdt. 0 var minimumscoren og blev givet i alle tilfælde, hvor patienten havde oplevet en reduktion under 20 % ved uge 20. 5 var maksimumscoren, som krævede, at patienterne havde opnået minimum 40 % reduktion ved



uge 16 og 100 % reduktion ved uge 20, som blev fastholdt til uge 24. Sekundære effektmål var bl.a. andel af patienter, der opnåede minimum 20 % reduktion i volumen af ugentlig HPS ved uge 20, og hvor reduktionen fastholdes ved uge 24, absolut og relativ reduktion af indtaget af HPS ift. baseline (både volumen og kalorier), antallet af patienter, der blev helt fri for HPS efter 24 uger, livskvalitet og sikkerhed.

Studie 005 var et opfølgingsstudie af studie-004, hvor alle patienter, der gennemførte behandlingen med teduglutid i studie-004, blev tilbudt at fortsætte behandlingen i yderligere 28 uger (op til 52 uger i alt). Patienterne bibeholdt den samme dosis, som de havde modtaget i studie-004, og protokollen for reduktion af HPS var den samme. Opfølgingsstudiet indeholdt ikke en placeboarm.

2.2.2 STEPS/STEPS-2/STEPS-3

STEPS var et randomiseret, dobbelt-blindet fase III-studie, hvor effekten og sikkerheden af teduglutid blev sammenlignet med placebo i patienter med SBS, der var afhængige af HPS for at opfylde deres ernærings- og væskebehov. Studiets design (herunder initial optimering og stabiliseringsperiode), inklusionskriterier og overordnede formål og effektmål mindede om studie-004, men med nogle vigtige forskelle. Studiet inkluderede kun én teduglutid-arm, hvor dosis var 0,05 mg/kg, men en væsentlig større placebo-gruppe (randomiseringen var 1:1). Studiets protokol for løbende reduktioner i HPS var modificeret, således at volumen nu kunne reduceres med 10-30 % af baselineniveauet (overfor 10 % i studie-004), og der var indlagt en ekstra opfølgning efter 2 ugers behandling. Det primære effektmål var andelen af patienter, der opnåede minimum 20 % reduktion i HPS-volumen senest i uge 20 og vedligeholdte indtil uge 24.

STEPS blev efterfulgt af de to opfølgingsstudier, STEPS-2 og STEPS-3, hvor patienter, der havde gennemført STEPS kunne fortsætte (eller overgå til) teduglutid-behandling i yderligere 24 måneder (STEPS-2) og yderligere 12 måneder (STEPS-3). Opfølgingsstudierne indeholdt ikke en kontrolarm, men patienterne blev inddelt i grupper alt efter hvilken behandling, de havde modtaget i STEPS.

2.2.3 TED-003

TED-003 var et open-label, ikke-randomiseret klinisk studie, der undersøgte sikkerheden og effekten af 3 doseringer af teduglutid (0,0125 mg/kg, 0,025 mg/kg og 0,05 mg/kg) overfor 'standard of care' (SOC) i børn (1-17 år) med SBS som følge af kirurgisk resektion. Patienterne skulle have været afhængige af HPS for at dække minimum 30 % af deres kalorieforbrug i minimum 12 måneder, og forbruget af HPS skulle have været stabilt i minimum 3 måneder op til studiestart. Patienterne blev inddelt i kohorter startende med laveste dosis, og hver dosiskohorte blev undersøgt for uventede uønskede hændelser, inden den næste kohorte blev startet. Før opstart af behandling gennemgik patienterne en to-ugers screeningsperiode for at fastlægge baselinekarakteristika samt variable omkring patientens ernæringsbehov. Efter opstart af den aktive behandling blev patienten undersøgt ugentligt i de første 4 uger og derefter hver anden uge til og med uge 12. Lægen kunne foretage ændringer i HPS efter behov, men der var retningslinjer (ikke faste protokolkra) til, hvornår dette skulle justeres. Disse var baseret på, om patientens væskeindtag var i balance med urinvolumen, og om patientens legemsvægt var stabil. Det



primære formål med studiet var at undersøge sikkerheden af teduglutid i børn, mens effektmålene var absolutte og relative ændringer i ugentligt forbrug af HPS efter 12 ugers behandling (volumen og kalorier) og fire uger efter behandlingsophør. Studiet var ikke designet til at detektere effektforskelle mellem teduglutid og SOC.

2.2.4 TED-006

TED-006 var et open-label klinisk studie, der undersøgte sikkerheden og effekten af to doseringer af teduglutid (0,025 mg/kg og 0,05 mg/kg) overfor 'standard of care' (SOC) i børn (1 til 17 år) med SBS som følge af kirurgisk resektion. Inklusionskriterierne og den initiale screeningsperiode inden behandlingsopstart var ligesom i TED-003. Studiet indeholdt ingen randomisering mellem aktiv behandling og SOC, da familierne selv kunne vælge, om barnet skulle indgå i aktiv behandling (randomiseret 1:1 mellem de to doser og blændet) eller i SOC-armen. Patienterne modtog behandling i 24 uger efterfulgt af 4 ugers opfølgning uden aktiv behandling. Der var kliniske undersøgelser efter 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 18, 21, 24 og 28 uger, samt telefonkonsultation i ugerne imellem. Patienternes parenterale og eventuelt enterale ernæring blev justeret løbende ifølge præspecificerede retningslinjer, hvor patienternes urinvolumen og afføringsmængde blev vurderet. Retningslinjerne stillede specifikke krav til, hvornår volumenet af HPS kunne justeres, men ikke med hvor meget (ud over minimum 10 %). Studiets primære effektmål var andelen af patienter, der opnåede en reduktion af ugentlig volumen pr. kg legemsvægt af HPS på $\geq 20\%$ i forhold til baseline efter 24 uger.

2.2.5 NCT03571516

NCT03571516 er et randomiseret, open-label klinisk studie, der undersøgte effekten, sikkerheden og farmakokinetikken for teduglutid (0,05 mg/kg) i børn mellem 4 måneder og 1 år. Børnene blev randomiseret 1:1 mellem teduglutid og SOC ($n = 5$ i hver studiearm) og blev behandlet i 24 uger. Børnene skulle veje minimum 5 kg ved screeningen, og de skulle have været afhængige af HPS (minimum 50 % af deres energi- eller væskebehov) i minimum 1 måned. Studiets primære effektmål var andelen af patienter, der opnåede en reduktion af ugentlig volumen pr. kg legemsvægt af HPS på $\geq 20\%$ i forhold til baseline efter 24 uger.

2.2.6 SBS-registry

SBS-registry er et prospektivt, multicenter registerstudie for patienter med SBS. Studiet blev påbegyndt i 2014 og skulle inkludere patienter over de følgende 7 år og følge hver patient i minimum 10 år. Studiet har inkluderet både patienter, der er eller har været behandlet med teduglutid ('*teduglutide ever treated*') og patienter, der aldrig har været behandlet med teduglutid ('*teduglutide never treated*'). Studiets primære formål var at følge patienterne for at evaluere sikkerheden ved længere tids brug af teduglutid, men effekten ift. reduktion af HPS blev også fulgt.



2.3 Vurdering af population, intervention og komparator

Tabel 4. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i ansøgningen	Medicinrådets vurdering	Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse
Population	<p>Voksne og børn (> 1 år) med SBS og minimum 12 måneders periode til tilpasning efter operation og stabilt forbrug af HPS over de seneste 3 måneder.</p> <p>Spædbørn (4-12 måneder) med SBS og minimum 1 måneds stabilt forbrug af HPS.</p>	Medicinrådet accepterer ansøgers populationer ift. at vurdere den kliniske effekt.	Medicinrådet vurderer, at ansøgers model for børnepopulationen ikke tillader en vurdering af omkostningseffektiviteten for børn (se afsnit 2.4). Medicinrådet præsenterer derfor kun en cost-utility-analyse for voksen-populationen.
Intervention	Teduglutid, 0,05 mg/kg	Interventionen er relevant ift. dansk klinisk praksis.	Teduglutid, 0,05 mg/kg
Komparator	SOC	Komparatoren er relevant ift. dansk klinisk praksis.	SOC
Effekt mål	<ul style="list-style-type: none"> - Andel af patienter, der opnår minimum 20 % reduktion i indtag af HPS (defineret som klinisk respons) - Absolut reduktion i ugentligt forbrug af HPS - Andel af patienter, der bliver fri for HPS - Andel af patienter, der opnår en reduktion på minimum én dag om ugen med HPS. - Andel af patienter der oplever uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser. - Livskvalitet vha. SBS-QoL, EQ5D, IBDQ og SF36 	<p>Effektmålene er relevante ift. at vurdere effekten og sikkerheden af teduglutid.</p> <p>Medicinrådet bemærker, at der ikke forefindes kontrollerede data for samlet overlevelse ved behandling med teduglutid, og at de indsamlede livskvalitetsdata er for usikre til at kunne anvendes i den sundhedsøkonomiske model.</p>	<p>Individuelle patientdata for antallet af ugentlige dage med HPS fra studie-004, STEPS, og STEPS-2 informerer transitionssynlighederne mellem stadierne i modellen. Medicinrådet præsenterer et alternativt scenarie, hvor STEPS-2 data ikke anvendes, se afsnit 3.2.2.</p> <p>Andel af patienter, der opnår minimum 20 % reduktion i indtag af HPS eller minimum én dags reduktion af HPS pr. uge informerer modellen ift. ophør af behandling med teduglutid (ved manglende respons).</p> <p>Data for HRQoL som benyttes til at modellere livskvalitet stammer ikke fra effektstudierne, da datagrundlaget fra STEPS og</p>



Anvendt i ansøgningen	Medicinerådets vurdering	Medicinerådets sundhedsøkonomiske analyse
		studie-004 ikke er tilstrækkeligt solidt (se afsnit 2.7.3 og 3.3).

SOC = 'standard of care'

2.4 Population

Teduglutid er indiceret til voksne og børn (> 1 år) med SBS og minimum 12 måneders periode til tilpasning efter operation og stabilt forbrug af parenteral ernæring over de seneste 3 måneder.

Ansøger har indsendt en cost-utility-analyse for voksne baseret på studiepopulationen i STEPS. Ansøger anvender ligeledes effektdata fra studiepopulationen i STEPS til at modellere effekten af teduglutid og SOC for børnepopulationen. Dette begrundes af ansøger med, at børnepopulationerne i de kliniske studier, TED-003 og TED-006, indeholder for få patienter, særligt i SOC-armen til at kunne anvendes i modellen. Samtidig henviser ansøger til, at effekten af teduglutid forventes at være større i børn end i voksne, hvorved brugen af data fra voksne er en konservativ tilgang til at modellere effekten i børn.

Baselinekarakteristika for denne samt populationerne i de andre anvendte kliniske studier er vist nedenfor. Der er ikke tilgængelige baselinekarakteristika for patienterne i NCT03571516.

Tabel 5. Oversigt over baselinekarakteristika fra de inkluderede studier.

	004-005	STEPS1-3	TED-003	TED-006	SBS-registry
	Teduglutid/ placebo	Teduglutid/ placebo	Teduglutid/ SOC	Teduglutid/ SOC	'ever treated'/'never treated'
Patient- antal	35 / 16	43 / 43	15 / 5	26 / 9	328 / 675
Alder, gennem- snit (SD)	47,1 år (14,2) / 49,4 år (15,1)	50,9 år (12,6) / 49,7 år (15,6)	4,5 år (3,2) / 2,2 år (0,45)	6 år (4) / 6 år (5)	54 år (15) / 57 år (15)
BMI, gennem- snit (SD)	21,2 kg/m ² (3,0) / 22,0 kg/m ² (2,9)	22,5 kg/m ² (3,2) / 22,3 kg/m ² (3,1)	16,0 kg/m ² (1,2) / 16,3 kg/m ² (1,7)	Ikke angivet	22,9 kg/m ² (5,0) / 23,0 kg/m ² (4,7)
Andel kvinder	51 % / 56 %	51 % / 56 %	47 % / 40 %	27 % / 33 %	58 % / 61 %
Årsag til resektion af tarm					



	004-005 Teduglutide/ placebo	STEPS1-3 Teduglutid/ placebo	TED-003 Teduglutid/ SOC	TED-006 Teduglutid/ SOC	SBS-registry 'ever treated'/'nev er treated'
Crohn's sygdom	29 % / 44 %	23 % / 19 %	Ikke angivet	Ikke angivet	36 % / 23 %
Vasku- lær syg- dom	40 % / 19 %	30 % / 37 %	Ikke angivet	Ikke angivet	21 % / 19 %
Traume	9 % / 6 %	9 % / 9 %	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet
Volvulus	14 % / 13 %	7 % / 14 %	29 % / 40 %	23 % / 33 %	7,8 % / 5,1 %
Nekroti- serende entero- colitis	Ikke angivet	Ikke angivet	14 % / 40 %	12 % / 22 %	Ikke angivet
Medfødt misdan- nelse	Ikke angivet	Ikke angivet	79 % / 20 %	58 % / 22 %	Ikke angivet
Andet	9 % / 19 %	28 % / 16 %	0 % / 0 %	8 % / 22 %	7,7 % / 9,2 %
Ileostomi	6 % / 6 %	14 % / 21 %	7 % / 0 %	4 % / 11 %	30 % / 26 %
Jejuno- stomi	25 % / 17 %	26 % / 12 %	0 % / 0 %	15 % / 22 %	15 % / 19 %
Kolon i kontinui- tet	74 % / 69 %	61 % / 54 %	93 % / 100 %	88 % / 100 %	Ikke angivet
Samlet rest- længde af tynd- tarmen, middel (SD)	58 cm (44) / 77 cm (53)	84 cm (65) / 69 cm (64)	33 cm (28) / 37 cm (26)	47 cm (28) / 45 cm (31)	80 cm (52) / 108 cm (85)
Rest af kolon, middel (SD)	Ikke angivet	Ikke angivet	75 % (30) / 66 % (31)	69 % (31) / 60 % (34)	48,4 % (25) / 55,4 % (23)



	004-005 Teduglutide/ placebo	STEPS1-3 Teduglutid/ placebo	TED-003 Teduglutid/ SOC	TED-006 Teduglutid/ SOC	SBS-registry 'ever treated'/'nev er treated'
25-50 %	27 % / 36 %	33 % / 12 %	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet
50-75 %	35 % / 36 %	14 % / 19 %	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet
75-100 %	39 % / 27 %	7 % / 23 %	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet
Volumen af HPS, gennemsnitlig daglig volumen (SD)	1374 ml/dag (639) / 1531 ml/dag (874)	1844 ml/dag (1057) / 1929 ml/dag (1026)	1023 ml/dag (438) / 1060 ml/dag (325)	60,1 ml/kg/dag (29) / 79,6 ml/kg/dag (31)	1384 ml/dag (847) / 1712 ml/dag (1116)
Antal dage pr. uge med HPS (SD)	5,3 dage/uge (1,6) / 5,1 dage/uge (1,5)	5,6 dage/uge (1,7) / 5,9 dage/uge (1,5)	Ikke angivet	Ikke angivet	5,2 dage/uge (1,8) / 5,6 dage/uge (1,8)
Gennemsnitlig tid med afhængighed af HPS inden studiestart (SD)	6,6 år (6,5) / 7,9 år (7,5)	6,8 år (6,3) / 5,9 år (5,7)	Ikke angivet	Ikke angivet	8,4 år (9,2) / 8,3 år (9,9)
Anvendelse af anti-diarré lægemidler	63 % / 50 %	51 % / 37 %	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet
Anvendelse af antisekretoriske lægemidler	54 % / 44 %	58 % / 51 %	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet

HPS = hjemmeparenteral støtte, SD = standardafvigelse



Medicinrådets vurdering

Medicinrådet fremhæver, at der er visse væsentlige forskelle mellem studiepopulationerne og den forventede population i dansk klinisk praksis, hvilket vanskeliggør tolkningen af studiedata.

- Andelen af patienter med kolon i kontinuitet er højere i alle kliniske studier, end hvad der generelt observeres i dansk klinisk praksis (54-74 % i studierne i voksne, 88-100 % i studierne i børn og forventet ca. 20 % i dansk klinisk praksis). Medicinrådet fremhæver, at patienter med kolon i kontinuitet har en større sandsynlighed for tarmadaptation og derved bedre mulighed for at nedsætte behovet for HPS. Hvilket også observeres i subgruppeanalyser af STEPS [21] og STEPS-2 [22].
- Baselineforbruget af HPS er lavere i de kliniske studier, end hvad der forventes i dansk klinisk praksis (ca. 13 l/uge i de kliniske studier og ca. 17 l/uge i dansk klinisk praksis). En subgruppeanalyse af STEPS har vist en tendens til, at patienter med lavere baselineforbrug af HPS opnår en større reduktion i dage fri for HPS end patienter med højere baselineforbrug [22]. Derfor kan resultaterne af de kliniske studier, hvor patienterne har et lavere baseline HPS-behov, være overestimerede ift. de forventede resultater ved behandling af en gennemsnitlig patient i dansk klinisk praksis.

Desuden bemærker Medicinrådet, at der generelt er flere patienter med jejunostomi i grupperne behandlet med teduglutid end i kontrolgrupperne, og at baselineforbruget af HPS i flere tilfælde er større i grupperne behandlet med teduglutid end i kontrolgrupperne.

Samlet set vurderer Medicinrådet, at studiepopulationerne afviger fra populationerne i dansk klinisk praksis på flere parametre, men at de alligevel kan anvendes til at estimere de forventede effekter i dansk klinisk praksis, så længe data for teduglutid-behandlingen kan sammenholdes med en tilsvarende placebogruppe i et kontrolleret randomiseret studie. Medicinrådet anvender derfor populationerne i studie-004 og STEPS til at modellere effekten for en voksenpopulation i den sundhedsøkonomiske analyse.

Medicinrådet accepterer ikke, at ansøger anvender effektdata fra en voksenpopulation til at estimere effekten i børn, da SBS i børn og voksne ikke er sammenligneligt. Børn har overordnet set et væsentlig større adaptionspotentiale, hvilket betyder, at de sandsynligvis vil have større sandsynlighed for at respondere på teduglutid, men også større sandsynlighed for at opleve en spontant øget absorptionsevne fra tarmen uden behandling. Derudover er adaptionsprocessen i børn ofte længerevarende, hvorved behovet for HPS typisk varierer mere over tid end i voksne. Medicinrådet vurderer derfor, at effekter observeret i voksne ikke kan overføres til børn. Medicinrådet er dog enige i, at de kliniske studier i børn (TED-003 og TED-006) ikke kan bidrage med bedre estimater til at modellere børnepopulationen. Dette skyldes, at kontrolgrupperne i studierne var meget små (hhv. 5 og 9 patienter), at studierne var ublindede og ikke-randomiserede, og at der ikke var en fastlagt protokol for reduktion i HPS i studierne. Medicinrådet udfører derfor ikke en sundhedsøkonomisk analyse af effekten i børn.



2.5 Intervention

Teduglutid anvendes i forskellige doser i de kliniske studier, fra 0,0125 mg/kg til 0,1 mg/kg. Den indicerede dosis er 0,05 mg/kg for både børn og voksne, og alle de angivne studier indeholder grupper, der modtog denne dosis. Det er kun effektestimaterne fra grupperne, der modtog 0,05 mg/kg, der er medtaget i gennemgangen af den kliniske effekt, og det er ligeledes disse effektestimater, der anvendes i den sundhedsøkonomiske model.

Ansøger antager, at behandlingen med teduglutid er livslang, medmindre patienten ikke opnår respons (defineret som < 20 % reduktion i HPS fra baseline) inden 6 måneders behandling eller ophører behandlingen pga. uønskede hændelser.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet accepterer interventionen, men bemærker, at teduglutid-behandling i dansk klinisk praksis ikke automatisk vil være livslang, selvom patienten opnår og vedligeholder en effekt. Medicinrådet forventer, at man med jævne mellemrum vil forsøge at seponere behandlingen for at observere, om patienten kan opretholde sin fremgang i evnen til at optage ernæring og væske fra tarmen og kun starte behandlingen igen, hvis patientens behov for HPS efterfølgende stiger. Derfor vil der sandsynligvis være færre patienter i livslang behandling med teduglutid end ansøger antager.

2.6 Komparator

Dansk klinisk praksis består af HPS samt diverse lægemidler efter behov til at mindske symptomerne ved sygdommen. Tilsammen beskrives dette som *standard of care* (SOC). Teduglutid erstatter ikke andre lægemidler i SOC, og derfor er SOC eller placebo plus SOC den rette komparator. I STEPS og studie-004 indgår placebo som komparator, da studierne er blinde. I TED-003 og -006 er SOC komparator.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet vurderer, at studie-004 og STEPS indeholder den relevante komparator, og at effektestimaterne fra placebogrupeerne i studie-004 og STEPS kan indgå i den sundhedsøkonomiske model.

2.7 Sammenligning af effekt

2.7.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger beskriver effekten af teduglutid overfor placebo eller SOC ud fra direkte sammenligninger i de enkelte studier, studie-004 og STEPS for voksne, TED-003 og -006 for børn (> 1 år) og NCT03571516 for spædbørn (4-12 måneder). Ansøger har desuden foretaget en metaanalyse af de fælles effektmål i studie-004 og STEPS efter opfordring fra Medicinrådet. Studie-004 og STEPS anvendte forskellige protokoller for reduktion af HPS, og protokollen i studie-004, der kun tillod mindre reduktioner ved hver evaluering, kan



have underestimeret effekten af begge behandlingsarme. Dette kan vanskeliggøre tolkningen af metaanalysen af de to studier. Ansøger har ikke foretaget en metaanalyse af effektdata fra TED-003 og TED-006, da der er væsentlig forskel i behandlingstiderne i studierne (12 uger i TED-003 og 24 uger i TED-006).

Ansøger supplerer de direkte sammenligninger med en metaanalyse af RWE samt data fra det observationelle SBS-registry. Dette er ikke kontrollerede, randomiserede kliniske studier, og ansøger anvender derfor udelukkende data til at understøtte effekterne fra STEPS, studie-004 og TED.

Vurdering af ansøgers analyse

Medicinerådet vurderer, at ansøgers analyser af opfølgingsstudierne, 005, STEPS-2 og STEPS-3 ikke er retvisende. Ingen af disse studier indeholder en kontrolgruppe, og ansøger antager, at de observerede effekter i studierne fuldt ud kan tilskrives teduglutid. Medicinerådet er uenige i denne antagelse og fremhæver, at SBS er en heterogen og ofte dynamisk tilstand, hvor patienterne kan opleve ændringer i deres behov for HPS [4]. Samtidig kan der være en væsentlig effekt forbundet med at deltage i et studie med åben aktiv behandling og hyppig opfølgning. Derfor vurderer Medicinerådet, at de observerede effekter i opfølgingsstudierne ikke alene kan tilskrives behandlingen med teduglutid. Samtidig er flere af effektestimaterne kun baseret på de patienter, der fortsatte i behandling med teduglutid, hvorved effektestimaterne er opnået i en selekteret population. Medicinerådet gennemgår alligevel effektestimaterne fra studierne, da de kan anvendes som et øvre estimat af forskellen mellem SOC og den mulige effekt ved længere tids behandling med teduglutid, men understreger, at data fra 005, STEPS-2 og STEPS-3 ikke kan anvendes til at dokumentere en effekt af teduglutid.

Medicinerådet vurderer, at ansøgers analyser af de kontrollerede kliniske studier er retvisende. De kliniske studier i voksne kan, på trods af forskellene i studieprotokollerne, sammenlignes i en metaanalyse, hvor resultaterne fra en *'random effect model'* anvendes. Denne suppleres med direkte sammenligninger i de enkelte studier. De kliniske studier i børn er ikke tilstrækkelig sammenlignelige til, at data kan samles i én metaanalyse, men de direkte sammenligninger mellem teduglutid og SOC i de enkelte studier supplerer og underbygger hinanden. Medicinerådet bemærker, at alle studier viser resultater, der peger i samme retning og med nogenlunde enslydende forskelle mellem teduglutid og placebo/SOC-effekten. Studierne er dog hver især for små til, at Medicinerådet kan konkludere, om der er statistisk signifikante forskelle mellem studieresultaterne.

En oversigt over effektestimaterne fra de enkelte studier er vist i tabellerne nedenfor. Tabel 6 viser en oversigt over effektestimater fra de kontrollerede kliniske studier (studie-004, STEPS, TED-003, TED-006 og metaanalysen af studie-004/STEPS), Tabel 7 viser en oversigt over effektestimater fra de ukontrollerede opfølgingsstudier (Studie 005, STEPS-2 og STEPS-3) og Tabel 8 viser en oversigt over effektestimater fra de supplerende kilder (RWE og SBS-registry).



Tabel 6. Overblik over effektestimater fra de randomiserede kontrollerede studier.

	Studie-004 (voksne)		STEPS (voksne)		Metaanalyse af 004/STEPS (voksne), <i>random effect model</i>		TED-003 (børn)		TED-006 (børn)	
	TED (0,05 mg/kg)	Placebo	TED (0,05 mg/kg)	Placebo	TED (0,05 mg/kg)	Placebo	TED (0,05 mg/kg)	SOC	TED (0,05 mg/kg)	SOC
Patientantal	35	16	43	43	78	59	15	5	26	9
Maksimal tid i behandling i studiet	24 uger		24 uger		24 uger		12 uger		24 uger	
Andel med $\geq 20\%$ reduktion i volumen af HPS ved sidste opfølgning	46 %	6 %	63 %	30 %	Forskel i risiko = 36 % [22; 50 %]		53 %	0 %	69 %	11 %
	39 % [0,37; 309 %]		33 % [8; 74 %]				53 % [28; 79 %]		58 % [-0,4; 436 %]	
Absolut ændring fra baseline til sidste opfølgning i ugentlig volumen af HPS (l/uge)	-2,3 l/uge	-0,9 l/uge	-4,4 l/uge	-2,3 l/uge	Forskel fra placebo = -1,83 l/uge [-2,72; -0,93 l/uge]		-1,3 l/uge	0 l/uge	-0,163 l/kg/uge	-0,042 l/kg/uge
	-1,4 l/uge [-2,9; 0,09 l/uge]		-2,1 l/uge [-3,2; -0,9 l/uge]				-1,3 l/uge [ikke angivet]		-0,121 l/kg/uge [-0,18; -0,067 l/kg/uge]	
Andel, der bliver fri for HPS	6 %	0 %	0 %	2 %	Ikke angivet		20 %	0 %	12 %	0 %



	Studie-004 (voksne)		STEPS (voksne)		Metaanalyse af 004/STEPS (voksne), <i>random effect model</i>	TED-003 (børn)		TED-006 (børn)		
	TED (0,05 mg/kg)	Placebo	TED (0,05 mg/kg)	Placebo	TED (0,05 mg/kg)	Placebo	TED (0,05 mg/kg)	SOC	TED (0,05 mg/kg)	SOC
	6 % [ikke angivet]		-2 % [-2; 16 %]				20 % [ikke angivet]		12 % [-1; 24 %]	
Andel, der opnår minimum én dags reduktion i antallet af ugentlige dage med HPS	31 %	25 %	54 %	23 %	Ikke angivet		Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet
	6 % [-13; 59 %]		31 % [5; 79 %]							
Andel, der oplever minimum én alvorlig uønsket hændelse	37 %	31 %	36 %	28 %	Relativ risiko = 1,25 [0,75; 2,06]		53 %	60 %	77 %	44 %
	6 % [-15; 55 %]		8 % [-9 ; 39 %]				-7 % [-37; 66 %]		33 % [-8; 120 %]	
	Ikke rapporteret		-14,4 point (SD = 28,1)	-6,6 point (SD = 28,8)	Ikke angivet		Ikke rapporteret		Ikke rapporteret	



	Studie-004 (voksne)		STEPS (voksne)		Metaanalyse af 004/STEPS (voksne), <i>random effect model</i>	TED-003 (børn)		TED-006 (børn)		
	TED (0,05 mg/kg)	Placebo	TED (0,05 mg/kg)	Placebo	TED (0,05 mg/kg)	Placebo	TED (0,05 mg/kg)	SOC	TED (0,05 mg/kg)	SOC
Livskvalitet målt ved SBS-QoL. Gennemsnitlig totalscore ved 24 uger relativt til baseline					-7,76 [-21,3; 5,81]					
Andel, der ophører behandlingen grundet uønskede hændelser	17 %	6 %	5 %	7 %	Ikke angivet		0 %	0 %	0 %	0 %
	11 % [ikke angivet]		-2 % [ikke angivet]				0 %		0 %	

95 % konfidensintervaller er angivet som [nedre grænse; øvre grænse].



Tabel 7. Oversigt over effektestimater fra de ukontrollerede opfølgingsstudier. Effektmålene og 'tid i behandling' er i alle tilfælde opgivet i forhold til baseline ved indgangen til de forudgående randomiserede kliniske studier og skal derfor tolkes som den effekt, der opnås ved den samlede behandlingstid.

	Studie 005 (opfølgning på studie-004)	STEPS-2 (opfølgning på STEPS)		STEPS-3 (opfølgning på STEPS/STEPS-2)	
		NT-TED *	TED-TED	NT-TED *	TED-TED
Patientantal ved studiestart	25	51	37	9	5
Patientantal ved studiets afslutning	20	35	30	9	5
Tid i behandling inklusive tid i oprindeligt studie	52 uger i alt	30 måneder i alt		42 måneder i alt	
Andel med ≥ 20 % reduktion i HPS	68 %	47 %	89 %		
Andel, hvor respons ophørte under opfølgingsstudiet	8 %	-	5 %	0 %	0 %
Absolut ændring i ugentlig HPS-behov (l/uge)	-4,87 l/uge	-3 l/uge	-6,8 l/uge	-3,9 l/uge	-9,8 l/uge
Andel, der bliver fri for HPS	12 %	6 %	27 %	29 % ***	
Andel, der opnår minimum én dags reduktion i antallet af ugentlige dage med HPS	68 %	49 %	70 %	57 % ***	



	Studie 005 (opfølgning på studie-004)	STEPS-2 (opfølgning på STEPS)		STEPS-3 (opfølgning på STEPS/STEPS-2)	
		NT-TED *	TED-TED	NT-TED *	TED-TED
Andel, der oplever minimum én alvorlig uønsket hændelse	52 % **	63 %	65 %	36 % ***	
Andel, der ophører med behandlingen grundet uønskede hændelser	13 % **	31 %	19 %	0 %	0 %

* NT (*not treated*) er patienter, der enten modtog placebo eller ikke indgik i det initielle 6 måneder lange randomiserede kliniske studie (STEPS). Alle inkluderede patienter modtog teduglutid i hele STEPS-2 og STEPS-3. ** Andelen af patienter, der oplevede uønskede hændelser, inkluderer også de patienter, der modtog 0,1 mg/kg teduglutid, da de kun er opgjort som en samlet gruppe i studiet. *** andel er kun angivet for den samlede patientgruppe (TED-TED samt NT-TED).

Tabel 8. Oversigt over effektestimater fra ansøgers metaanalyse af *Real-world evidence* og SBS-registry.

	Metaanalyse af Real world evidence	SBS registry (DCO juni 2021)	
	Teduglutid	'Ever treated*	'Never treated'
Patientantal	████████████████████	██	██
Andel med ≥ 20 % reduktion i HPS ved 6 måneder	████████████████████	Ikke rapporteret	Ikke rapporteret
Andel med ≥ 20 % reduktion i HPS ved 12 måneder	████████████████████	██	██



	Metaanalyse af Real world evidence	SBS registry (DCO juni 2021)	
	Teduglutid	'Ever treated*'	'Never treated'
Andel med $\geq 20\%$ reduktion i HPS ved 24 måneder	Ikke angivet	■	■
Andel, der bliver fri for HPS ved 6 måneder	■	Ikke rapporteret	Ikke rapporteret
Andel, der bliver fri for HPS ved 12 måneder	■	■	■
Andel, der bliver fri for HPS ved 24 måneder	Ikke angivet	■	■
Andel, der ophører med behandlingen grundet uønskede hændelser	Ikke angivet	■	■

95 % konfidensintervaller er angivet som [nedre grænse; øvre grænse].



2.7.2 Andel af patienter, der bliver fri for HPS

Det optimale mål for behandling af patienter med SBS er, at patienten bliver helt fri for HPS. Dette vil have stor betydning for patientens muligheder for almindelige daglige aktiviteter, og det kan fjerne risikoen for alvorlige uønskede hændelser forbundet med administration af HPS (se afsnit 1.2). Patienter, der bliver helt fri for HPS, skal dog som udgangspunkt fastholde behandlingen med teduglutid for at undgå, at behovet opstår igen. Effektmålet er som udgangspunkt følsomt overfor både tiden i behandling med teduglutid og patientens behov for HPS ved baseline.

Effektmålet er ikke undersøgt i ansøgers metaanalyse. I de randomiserede kliniske studier af voksne patienter blev enkelte patienter fri for HPS. To patienter (6 %) blev fri for HPS i teduglutid-armen i studie-004 overfor ingen patienter i placeboarmen. I STEPS blev ingen patienter fri for HPS i teduglutid-armen overfor én patient (2,3 %) i placeboarmen. De randomiserede, kontrollerede studier i voksne understøtter således ikke, at patienter i den valgte population bliver fri for HPS indenfor 6 måneders behandling.

I opfølgingsstudierne blev 4 patienter (12 %) i studie 005, 10 patienter (27 %) i STEPS-2 og 4 patienter (29 %) i STEPS-3 fri for HPS. Studierne indeholdt ikke en kontrolgruppe, og det kan derfor ikke konkluderes, om dette skyldes behandling med teduglutid og/eller optimering af SOC.

[Redacted text block]

I de randomiserede kliniske studier af børn blev 3 patienter (20 %) og 3 patienter (12 %) fri for HPS i hhv. TED-003 og TED-006. Ingen børn i SOC-grupperne blev fri for HPS.

[Redacted text block]

[Redacted text block] Ingen spædbørn i NCT03571516 blev fri for HPS, hverken i teduglutid-armen eller med SOC.

Effektmålet anvendes i den sundhedsøkonomiske model, hvor patienternes totale antal ugentlige dage med HPS ved hver evaluering anvendes til at udregne transitions sandsynligheder mellem modellens stadier.

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet vurderer, at der ikke er dokumenteret forskelle mellem teduglutid og placebo eller SOC ift. andelen af patienter, der bliver fri for HPS. De kontrollerede kliniske



studier dokumenterer ikke forskelle mellem teduglutid og placebo for effektmålet, og det er ikke muligt at vurdere, hvor stor en del af den tilsyneladende effekt i opfølgingsstudierne, der reelt skyldes teduglutid-behandlingen. Desuden er der intet i data, der indikerer, at patienter med SBS ikke skulle kunne opleve at blive fri for HPS uden behandling med teduglutid. Tværtimod viser data fra patienter behandlet på Rigshospitalet, at nogle patienter kan ophøre med HPS, også efter længere tids kontinuerligt behov. Dette gælder særligt patienter med kolon i kontinuitet [4].

2.7.3 Livskvalitet

Livskvaliteten for voksne er undersøgt med forskellige metoder i de randomiserede kliniske studier.

I STEPS er patienternes livskvalitet vurderet vha. det validerede, sygdomsspecifikke 'SBS-Quality of Life' spørgeskema (SBS-QoL), som blev udarbejdet i 2012 med det formål at kunne detektere små forandringer i livskvalitet specifikt for SBS. Spørgeskemaet vurderer 17 faktorer på en visuel analog skala, hvorefter der udledes en samlet score fra 0 (bedst) til 170 (værst) [23]. SBS-QoL er anvendt i et studie af patienter med SBS, der var afhængige af HPS, hvor det blev konkluderet, at et højere dagligt behov for HPS korrelerede med en dårligere samlet SBS-QoL score [24].

35 ud af 43 patienter i både teduglutid- og placebo-armen svarede på spørgeskemaet både ved baseline og efter 24 ugers behandling. Median ændring i samlet score fra baseline efter 24 ugers behandling var -5,9 point for patienterne behandlet med teduglutid og -1,7 point for patienter behandlet med placebo [15]. Den gennemsnitlige ændring var hhv. -14,4 point (95 % CI: -24,1; -4,8) og -6,6 point (95 % CI: -16,5; 3,3) for teduglutid- og placeboarmen. Forskellen mellem de to arme var -7,76 (95 % CI: -21,3; 5,81). Studiet viste en statistisk signifikant sammenhæng mellem forbedret SBS-QoL score og nedsat forbrug af HPS [15].

I studie-004 blev patienternes livskvalitet vurderet ved 3 forskellige ikke-SBS-specifikke spørgeskemaer (IBDQ, EQ5D og SF36) ved baseline og efter 24 ugers behandling. Forskellene fra baseline til 24 ugers behandling i de tre spørgeskemaer er vist nedenfor (Tabel 9). Der blev ikke detekteret statistisk signifikante ændringer i de samlede scorer under studiet for hverken teduglutid eller placebo.

Tabel 9. Samlede livskvalitetscorer fra studie-004.

	SF36 ('general health')		EQ5D (VAS)		IBDQ (samlet score)	
	Teduglutid (n = 23)	Placebo (n = 15)	Teduglutid (n = 19)	Placebo (n = 14)	Teduglutid (n = 23)	Placebo (n = 15)
Gennemsnit ved baseline (standardafvigelse)						



	SF36 ('general health')		EQ5D (VAS)		IBDQ (samlet score)	
Gennemsnitlig forskel fra baseline til 24 uger [95 % CI]	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
	XX	XX	XX	XX	XXXX	XX

Livskvaliteten blev ikke undersøgt i opfølgingsstudierne (STEPS-2-3). Ansøger har således ikke kunnet indsende data for livskvaliteten specifikt for patienterne, der kunne opføre sig med HPS, da langt størstedelen af patienterne først ophørte med HPS i løbet af opfølgingsstudierne.

Livskvalitetsdata fra STEPS og studie-004 indgår ikke i den sundhedsøkonomiske analyse, da ansøger argumenterer for, at datagrundlaget er for usikkert grundet de små patientgrupper og heterogeniteten i grupperne. I stedet anvendes livskvalitetsdata fra litteraturen i den sundhedsøkonomiske analyse (se afsnit 3.3).

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet vurderer, at der ikke er en dokumenteret effekt på livskvaliteten ved behandling med teduglutid ift. placebo. Medicinerådet anerkender dog, at den manglende statistiske signifikans kan bero på det lille patientantal, og at data viser en sammenhæng mellem nedsat behov for HPS og en forbedret livskvalitet.

2.7.4 Andel af patienter, der opnår en reduktion på minimum én dag om ugen med HPS

Andelen af patienter, der opnår minimum én dags reduktion i antallet af ugentlige dage med HPS, indgår som effektmål i studierne i voksne. Effektmålet er inkluderet i vurderingen, da det kan repræsentere en selvstændig værdi for patienterne, hvis deres indtag af HPS kan struktureres således, at de kan have én eller flere ugentlige fridage fra infusionerne.

Effektmålet er ikke undersøgt i ansøgers metaanalyse. I studie-004 opnåede 6 % (95 % CI: -13; 59 %) minimum én dags reduktion, når responset blev justeret for respons i placebo-gruppen. I STEPS var forskellen mellem teduglutid og placebo større, da 31 % (95 % CI: 5; 79 %) opnåede minimum én dags reduktion efter justering for placebo. Andelene af patienterne, der opnåede minimum én dags reduktion i placeboarmene var sammenlignelige mellem studierne (25 % i studie-004 og 23 % i STEPS).

Data for effektmålet i opfølgingsstudierne viste, at hhv. 68 %, 70 % og 57 % af patienterne oplevede minimum én dags reduktion i HPS pr. uge i studie 005 (52 ugers behandling), STEPS-2 (30 måneders behandling) og STEPS-3 (42 måneders behandling). Det er ikke muligt at vurdere i hvor høj grad dette skyldes teduglutid-behandlingen pga. manglende kontrolgruppe.

Der er ikke angivet data for effektmålet i studierne i børn.



Effektmålet indgår direkte i den sundhedsøkonomiske model.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet vurderer, at studierne overordnet set understøtter, at behandling med teduglutid medfører, at flere patienter kan opnå en reduktion i antallet af ugentlige dage med HPS. Størrelsen af teduglutids effekt overfor placebo kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data. Desuden vurderer Medicinrådet, at data fra både studie-004 og STEPS dokumenterer, at nogle patienter, der modtager placebo og SOC, også kan opnå en reduktion på minimum én dag om ugen med HPS.

2.7.5 Absolut reduktion i ugentligt forbrug af HPS (volumen)

Effektmålet evaluerer effekten af teduglutid på patienternes behov for HPS på en kontinuerlig skala, og giver dermed mulighed for en mere nuanceret vurdering. Medicinrådet bemærker, at der som udgangspunkt må forventes stor variation mellem patienterne for dette effektmål, da det både er afhængig af teduglutids effekt og patientens behov for HPS ved baseline. Ligeledes tages der ikke højde for om patientens forbrug af HPS er fordelt jævnt over ugens dage eller om reduktionen muliggør én eller flere dage uden HPS.

Effektmålet er opgjort ved studierne afslutning. Patienter, der er ophørt med teduglutid-behandling, er ikke medtaget i estimaterne, og derved overestimeres effekten af teduglutid sandsynligvis ift. de forventede effekter i en samlet population.

Ansøgers metaanalyse af studie-004 og STEPS viser, at teduglutid-behandling medfører en større reduktion i patienternes absolutte behov for HPS end placebo. Den samlede ændring justeret for ændringen i placeboarmen var $-1,83$ l/uge (95 % CI: $-2,72$; $-0,93$ l/uge), hvilket svarer til ca. 16 % af patienternes behov ved baseline. Data for de enkelte studier viste en gennemsnitlig ændring i ugentlig HPS på $-1,4$ l/uge (95 % CI: $-2,9$; $0,09$ l/uge) (ca. 15 % ift. baseline) i studie-004 og $-2,1$ l/uge (95 % CI: $-3,3$; $-0,9$ l/uge) (ca. 16 % ift. baseline) i STEPS efter justering for placeborespons. Reduktionen var statistisk signifikant i STEPS.

Opfølgingsstudierne, studie 005 og STEPS-2-3, viste overordnet set, at reduktionerne i forbruget af HPS som hovedregel fastholdes eller reduceres yderligere ved længere opfølgningstid. I studie 005 var den totale reduktion over 52 ugers behandling $-4,87$ l/uge og i STEPS-2 og -3 var reduktionerne hhv. $-6,8$ l/uge (efter 30 måneder) og $-9,8$ l/uge (ved 42 måneder). Resultaterne kan dog ikke sammenlignes med en kontrolgruppe, og samtidig er de baseret på få patienter ($n = 20$ i studie-005, 30 i STEPS-2 og 5 i STEPS-3), og medtager ikke de patienter, der ophørte med behandlingen under studierne.

I børn er estimaterne angivet på forskellig vis. I TED-003 blev patienterne kun behandlet i 12 uger, og medianændringen i forbruget er opgjort i stedet for den gennemsnitlige ændring. Der kan derfor ikke angives et konfidensinterval for forskellen mellem teduglutid og SOC. Den mediane ændring var $-1,3$ l/uge (range = -11 til 1 l/uge) (ca. 18 % ift. baseline) ved behandling med teduglutid, hvilket er i samme størrelsesorden som i studierne i voksne. I TED-006 blev patienterne behandlet i 24 uger. Den gennemsnitlige ændring i ugentlig parenteral ernæring var $-0,121$ l/kg/uge [$-0,18$; $-0,067$ l/kg/uge] (ca. 29 % ift. baseline).



I NCT03571516 opnåede spædbørnene i behandling med teduglutid en ændring på -0,151 l/kg/uge [-0,402; 0,0998] (ca. 25 % ift. baseline), mens gruppen behandlet med SOC opnåede en ændring på -0,0665 l/kg/uge [-0,132; -0,00131] (ca. 17 % ift. baseline).

Effekt målet indgår ikke direkte i den sundhedsøkonomiske model. Effekt målet anvendes til at understøtte antagelserne i modellen om en langtidsholdbar reduktion i patienternes behov for parenteral ernæring ved fortsat behandling med teduglutid.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet vurderer, at data dokumenterer, at behandling med teduglutid i 6 måneder medfører et mindsket behov for HPS. Medicinrådet vurderer, at resultater baseret på de selekterede og ikke placebokontrollerede data ud over de første 6 måneder ikke tillader konklusioner vedrørende langtidseffekten. Medicinrådet bemærker desuden, at patienternes samlede behov for HPS også blev reduceret i kontrolarmene i både studie-004, STEPS og TED-006. Resultaterne fra opfølgingsstudierne underbygger dog, at de patienter, der oplever en reduktion i deres behov for HPS under tæt og optimeret opfølgning, som minimum kan opretholde denne reduktion ved fortsat behandling med teduglutid og SOC.

Medicinrådet kan ikke vurdere effekten i spædbørn (fra 4-12 måneder), da datagrundlaget er for sparsomt.

2.7.6 Klinisk respons, defineret som en reduktion på $\geq 20\%$ i behovet for HPS

Klinisk respons, defineret som en vedvarende reduktion på $\geq 20\%$ i det samlede ugentlige volumenforbrug af parenteral ernæring, er et gennemgående effekt mål i alle kliniske studier af teduglutid, bortset fra STEPS-3. Grænsen på 20 % reduktion er arbitrær, og der foreligger ikke nogen klinisk evidens for, at denne grænse repræsenterer en bestemt værdi for patienterne.

Effekt målet er analyseret i studierne på baggrund af ITT-populationerne. Ansøger har analyseret data fra studierne enkeltvis og foretaget en metaanalyse af studie-004/STEPS.

Ansøgers metaanalyse af studie-004 og STEPS indikerer en højere responsrate for teduglutid end for placebo med en relativ risiko på 2,72 (95 % CI: 0,99; 7,50), når '*random effects model*' blev anvendt. Den relative risiko er dog svær at sammenligne mellem studierne pga. den store forskel i placeborespons, som kan skyldes de forskellige protokoller for reduktion i HPS i studierne. Hvis metanalysen i stedet udføres med risikoforskel mellem teduglutid og placebo, for på den måde at standardisere for forskellene i reduktionsprotokollerne, fås en risikoforskel på 36 %-point (95 % CI: 22; 50 %) ved '*random effects model*', hvilket dokumenterer en statistisk signifikant højere responsrate ved teduglutid-behandling end ved placebo hos voksne. Dette understøttes af data fra de enkelte studier, hvor både studie-004 og STEPS viste en bedre responsrate for teduglutid end for placebo (hhv. 39 og 33 %-point bedre end placebo).

Studierne i børn viser en højere responsrate for teduglutid end for SOC. I TED-003 var forskellen 53 %-point [28; 79 %], mens den i TED-006 var 58 %-point (95 % CI: -0,4; 436 %).



I NCT03571516 var responsraten 60 % (3 ud af 5 patienter) for spædbørn behandlet med teduglutid og 20 % (1 ud af 5) for spædbørn behandlet med SOC.

Den del af patienterne fra studie-004 og STEPS, der fortsatte behandlingen med teduglutid i opfølgingsstudierne, 005 og STEPS-2-3, opnåede responsrater på hhv. 68 % og 89 %.

[Redacted text]

Data for responsrater fra STEPS indgår i den sundhedsøkonomiske model, ift. at bestemme andelen af patienter, der ophører med behandling med teduglutid pga. manglende respons. Samtidig udgør responsraterne dokumentation for den overordnede antagelse, at teduglutid er mere effektivt end placebo til at reducere patienternes behov for HPS.

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet finder det dokumenteret, at 6 måneders behandling med teduglutid medfører, at en større andel af voksne opnår mindst 20 % reduktion i HPS, end hvis de behandles med placebo/optimeret SOC. Medicinerådet kan dog ikke udtale sig sikkert om effektens størrelse. Medicinerådet kan ikke drage sikre konklusioner fra studiet i børn pga. manglende randomisering i TED-003 og TED-006, men data indikerer, at teduglutid-behandling også hos børn medfører, at en større andel opnår mindst 20 % reduktion i HPS sammenlignet med SOC. Medicinerådet kan ikke vurdere effekten i spædbørn (fra 4-12 måneder), da datagrundlaget er for sparsomt.

Medicinerådet bemærker, at en vis andel af patienterne også får nedsat deres behov for HPS ved SOC alene, hvilket både ses i de randomiserede kliniske studier og i SBS-registry

[Redacted text]

Medicinerådet kan ikke drage nogen konklusioner på baggrund af opfølgingsstudierne, da de var ukontrollerede, og det derfor er uklart, hvor stor en del af den tilsyneladende effekt, der kan tilskrives behandlingen med teduglutid.

2.7.7 Andre overvejelser

Data angående mulighed for dosisreduktion

Ansøger har ikke indsendt specifikke data for patienter, hvor teduglutid dosis er reduceret, da de ikke har sådanne data.

2.8 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerheden ved behandling med teduglutid er undersøgt i alle de kliniske studier, og data for samlede antal uønskede hændelser, alvorlige uønskede hændelser og behandlingsophør grundet uønskede hændelser er opgjort.

Produktresuméet for teduglutid indeholder en advarsel om udvikling af kolorektale polyper og gastrointestinale neoplasier [8]. Heri specificeres det, at patienter bør få udført



en årlig koloskopi de første to år i behandling og derefter minimum hver 5. år, for kunne detektere udviklingen af polypper eller neoplasier. Advarslen imod udvikling af neoplasier er begrundet i prækliniske data, hvor nogle rotter udviklede tumorer i tyndtarmen ved høje doser teduglutid. Desuden blev der rapporteret om tre tilfælde af udvikling af cancer hos patienter behandlet med teduglutid i STEPS2 (hhv. ikke-småcellet lungecancer, planocellulær lungecarcinom og adenocarcinom af ukendt oprindelse), hvoraf de to tilfælde ikke kunne udelukkes at have forbindelse til teduglutid [9].

I en efterfølgende analyse blev forekomsten af kolorektale polypper undersøgt for patienterne i STEPS studiet, hvor der forelå koloskopier både ved baseline og ved studiets afslutning [25]. Ved baseline blev der fundet kolorektale polypper i 12 % (9 ud af 73 patienter), mens det tilsvarende tal var 18 % (9 ud af 50) ved afslutningen af STEPS-2 eller -3. Prøver fra 7 af de 9 patienter blev undersøgt histologisk, og ingen viste tegn på at være maligne eller med høj grad af neoplasie.

[REDACTED]

[REDACTED] og forekomsten af benign neoplasie i mave-tarmkanalen var ca. 7 gange højere (19,8 overfor 2,8 pr. 1000 patientår). Medicinrådet bemærker, at der ikke er fremlagt data vedrørende neoplasie i tyndtarmen, der er det væsentligste effektorgan for teduglutid, samt for rectum hos patienter med tyndtarmsstomi.

Stenoser (indsnævninger) i mave-tarmkanalen kan forekomme ved behandling med teduglutid, som en direkte følge af teduglutids hypertrofiske effekt. Stenoser kan medføre, at patienten skal gennemgå en operation, hvor den indsnævrede del af tarmen bortopereres, hvilket kan medføre yderligere forværring af SBS-tilstanden. En publikation af Pape et al. ([12]) rapporterer opgørelser samlet for alle voksne patienter, der indgik i enten de kontrollerede kliniske studier eller de tilknyttede opfølgingsstudier. I de kliniske studier i voksne forekom stenose i mave-tarmkanalen, som en alvorlig uønsket hændelse hos 4,6 %. Frekvensen var den samme i de randomiserede kliniske studier, som i de efterfølgende opfølgingsstudier. Stenose i mave-tarmkanalen forekom ikke i placebo-grupperne.

En samlet gennemgang af sikkerheden viser, at de fleste rapporterede uønskede hændelser ikke var alvorlige. Andelen af alvorlige uønskede hændelser var i voksenstudierne ca. 37 % (teduglutid) overfor 31 % (placebo) i studie-004 og ca. 36 % (teduglutid) overfor 28 % (placebo) i STEPS. Ansøgers metaanalyse af studie-004/STEPS viser en relativ risiko på 1,25 [0,75; 2,06] for at opleve minimum én alvorlig uønsket hændelse, hvilket ikke indikerer en væsentlig øget samlet forekomst ved behandling med teduglutid. I studierne i børn var de samlede andele, der oplevede alvorlige uønskede hændelser højere. I TED-003 var andelen hhv. 53 % (teduglutid) og 60 % (SOC), mens de i TED-006 var 77 % (teduglutid) og 44 % (SOC). Der var ikke statistisk signifikant forskel mellem teduglutid og SOC i nogen af studierne. Andelen af patienter, der ophørte behandlingen med teduglutid grundet uønskede hændelser, var overordnet set meget lav. Den eneste undtagelse var i studie-004, hvor 17 % ophørte med teduglutid-behandlingen, mens 6 % ophørte med placebo.



I opfølgingsstudierne oplevede hhv. 52 % (studie 005), 65 % (STEPS-2) og 36 % (STEPS-3) af patienterne minimum én alvorlig uønsket hændelse. Samtidig medførte uønskede hændelser behandlingsophør i 13 % (studie 005), 19 % (STEPS-2) og 0 % (STEPS-3) af patienterne.

I sikkerhedsopgørelsen af Pape et al. rapporteres uønskede hændelser samlet for alle voksne patienter, der indgik i enten de kontrollerede kliniske studier eller de tilknyttede opfølgingsstudier. Hvis alle patienter, der modtog teduglutid, behandles som én gruppe, så oplevede 58,4 % minimum én uønsket hændelse, mens 19,7 % ophørte behandlingen grundet en uønsket hændelse, og 1,7 % døde pga. en uønsket hændelse. Ingen af disse var dog relateret til teduglutid-behandlingen [12]. Over halvdelen af patienterne i opgørelsen havde modtaget mere end 48 ugers behandling med teduglutid, og godt en tredjedel havde modtaget behandling i mere end 96 uger. De mest almindelige alvorlige uønskede hændelser var kateter sepsis hændelser (25 %), stenose og obstruktion i mave-tarmkanalen (5 %), galdestenskomplikationer (5 %), gastrointestinal stoma komplikationer (4 %), kateter site-relaterede komplikationer (4 %), febrile hændelser (4 %), infektion i nedre luftveje (4 %), perifer tromboemboli (4 %) og urinvejsinfektioner (3,5 %). De tilsvarende hændelser var alle sjældne i de samlede placebogrunder fra de randomiserede kliniske studier, hvor kun kateter sepsis (15 %) og fejlplaceret device optrådte i mere end ét tilfælde. Her skal det dog bemærkes, at patienterne i behandling med placebo maksimalt er fulgt i 24 uger, og de alvorlige uønskede hændelser derfor er akkumuleret over længere tid i teduglutid-grupperne. Hvis der i stedet sammenlignes med teduglutid-grupperne fra de randomiserede kliniske studier, er der hovedsageligt forskel ved stenose og obstruktion i mavetarmkanalen (4,6 % ved teduglutid overfor 0 % ved placebo) og galdestenskomplikationer (3 % ved teduglutid overfor 0 % ved placebo).

I de kliniske studier af børn blev der ikke registreret nye eller anderledes uønskede hændelser end beskrevet hos voksne [26]. Det efterfølgende SBS-registry har heller ikke vist nye uønskede hændelser, og modsat i voksne er der ikke rapporteret om øget forekomst af kolorektale polypper, benign neoplas i mave-tarmkanalen eller maligne tumorer, hverken kolorektale eller i andre væv. Ansøger har desuden indsendt en pooled sikkerhedsanalyse, der indeholder data fra alle børn behandlet med teduglutid i TED-003, TED-006 og to igangværende kliniske studier. Heri blev der ikke observeret andre uønskede hændelser end tidligere rapporteret. I det kliniske studie i spædbørn (4-12 måneder) blev der ikke detekteret andre alvorlige uønskede hændelser end hos ældre børn og voksne. Studiet indeholder dog så få patienter, at studiet ikke kan anvendes til at konkludere, at sikkerhedsprofilen i spædbørn, ældre børn og voksne er sammenlignelig.

Frekvenserne for uønskede hændelser indgår i den sundhedsøkonomiske model.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet vurderer, at de fleste uønskede hændelser er forventelige ved SBS og vil forekomme, uanset om patienterne behandles med teduglutid eller SOC. Gastrointestinale stenoser samt kolorektale polypper og eventuelt neoplasier er dog sandsynligvis direkte relateret til behandlingen med teduglutid og kan skyldes den øgede vækst af tarmcellerne. De tilgængelige data fra SBS-registry indikerer ikke en øget forekomst af malign neoplas i ved behandling med teduglutid, mens både forekomsten af kolorektale



polypper og benign neoplasi tilsyneladende er højere i patienter behandlet med teduglutid. Medicinrådet vurderer, at risikoen for de ovennævnte behandlingsrelaterede bivirkninger bør indgå i den konkrete vurdering af, om en patient er kandidat til behandling med teduglutid, men vurderer ikke at det giver anledning til andre forbehold eller forholdsregler for anvendelsen end allerede beskrevet i EMAs produktresumé.

2.9 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Overordnet set er evidensens kvalitet meget lav. Effekten af teduglutid er undersøgt i to randomiserede kliniske studier i voksne, hvori der indgår en direkte sammenligning med placebo, og i to ikke-randomiserede studier i børn, hvori der indgår en direkte sammenligning med SOC. Studierne indeholder generelt få patienter. Særligt patientantallet i komparatorgrupperne er lavt, hvilket betyder, at enkelte events i komparatorgrupperne har stor indflydelse på effektmålene. Dette betyder, at der både er forbehold for evidensens kvalitet ift. unøjagtighed, grundet meget brede konfidensintervaller, og inkonsistens, grundet betydelige forskelle i effekter, mellem studierne. Derudover er den længste opfølgningstid 6 måneder, hvorved de kontrollerede studier ikke kan give dokumentation for effekten af længere tids behandling med teduglutid.

Dokumentationen for effekten ud over 6 måneder bygger på ukontrollerede opfølgingsstudier. Derved kan effekterne ikke kontrolleres over for en kontrolgruppe, og Medicinrådet kan ikke vurdere, hvor stor den faktiske effekt af teduglutid er i disse studier. Desuden er der en risiko for selektionsbias ift. hvilke patienter, der indgår i opfølgingsstudierne. Medicinrådet bemærker samtidig, at kronisk SBS er meget sjældent, og at man derfor ikke kan forvente studier med den nødvendige statistiske styrke.

Endelig bemærker Medicinrådet, at der er forskelle mellem populationerne i de kliniske studier og de forventede patienter i dansk klinisk praksis (se afsnit 2.4).

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med teduglutid sammenlignet med SOC. Ansøger har indsendt en analyse for voksenpatientpopulation og en for børnepopulationen, hvor effektdata fra voksenpopulationen bruges som proxy for effekten i børnepopulationen. Som beskrevet i afsnit 2.4 vurderer Medicinrådet ikke, at man kan anvende effekten i voksne som proxy for børn, da antagelsen ikke vurderes at være klinisk plausibel. Medicinrådet vurderer derfor ikke ansøgers analyse for børnepopulationen.

Ansøger baserer sin sundhedsøkonomiske analyse på data fra STEPS og STEPS-2. Medicinrådet vurderer, at det er relevant at inkludere effektdata fra studie-004, da det, på trods af forskelle i protokollen for reduktion i HPS mellem STEPS og studie-004, kan informere om effektforskellen mellem teduglutid og SOC i analysen og giver et større datagrundlag. Medicinrådet inkluderer derfor data fra studie-004 i egne analyser. Som beskrevet i afsnit 2.7.1 vurderer Medicinrådet, at de observerede effekter i STEPS-2 ikke



alene kan tilskrives teduglutid, da der ikke indgik en kontrolarm i studiet, og patienterne i STEPS-2 hovedsageligt var patienter, der havde effekt af teduglutid i STEPS. Medicinrådet vurderer derfor, at ansøgers sundhedsøkonomiske analyse baseret på STEPS-2 ikke er baseret på en dokumenteret klinisk effekt af teduglutid, og inklusionen af STEPS-2-data medfører en høj sandsynlighed for at overestimere effektforholdet mellem teduglutid og SOC-armen. Af den årsag præsenterer Medicinrådet også et alternativt scenarie (scenarie 2), hvor STEPS-2-data ekskluderes fra den sundhedsøkonomiske analyse. Scenarie 1 baseres på effektdata fra STEPS og studie-004, hvor effektforskellen mellem de to arme med større sikkerhed kan tilskrives behandlingen med teduglutid, men hvor det til gengæld antages, at teduglutid ikke medfører yderligere reduktioner af patienternes behov for HPS efter de første 6 måneders behandling, se Tabel 10. De to scenarier forventes at udgøre et spænd, hvor scenarie 1 forventes at udgøre en øvre grænse for effektforholdet mellem teduglutid og SOC, mens scenarie 2 forventes at udgøre en nedre grænse. De to scenarier er beskrevet yderligere i afsnit 3.2.2.

Tabel 10: Datagrundlaget for effekten i scenarie 1 og scenarie 2

	Scenarie 1	Scenarie 2
Datagrundlag for effekten af teduglutid	STEPS, STEPS-2 og studie-004	STEPS og studie-004
Datagrundlag for effekten af SOC	STEPS og studie-004	STEPS og studie-004

3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv. Gennemsnitsalderen i STEPS var ca. 50 år. Ansøgers analyse har en tidshorisont på 40 år og afspejler livstidshorisonten for den voksne population.

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder er omkostninger og effekter diskontoreret med en rate på 3,5 % mellem år 1-35 og 2,5 % mellem år 36-40.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet accepterer ansøgers valg af analyseperspektiv.

3.2 Metode, model og antagelser

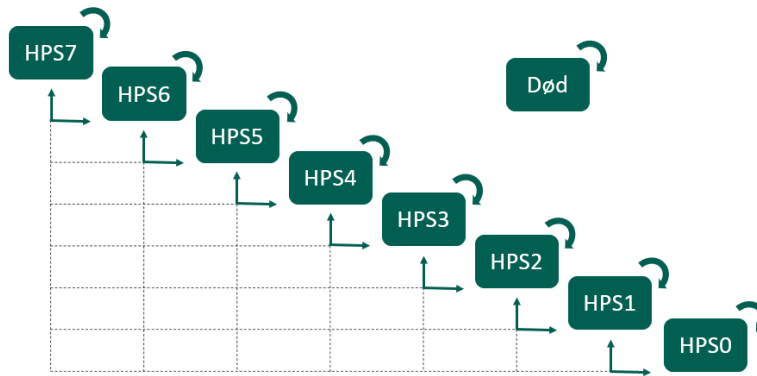
I de følgende afsnit præsenteres ansøgers valg og antagelser ift. modellens opbygning, antagelser om transitionssandsynligheder, antagelser om behandlingsophør, komplikationer og overlevelsen. Til sidst i kapitlet findes Tabel 13, der opsummerer ansøgers væsentligste valg ift. modelantagelser, og hvordan Medicinrådet vurderer disse valg.



3.2.1 Modellens opbygning

Ansøger har indsendt en Markov model til at estimere de inkrementelle QALYs og omkostninger forbundet med teduglutid og SOC. Modellen består af ni helbredsstadier, som patienterne kan være i på et givent tidspunkt. Stadierne er defineret ud fra antal dage på en uge, patienterne har behov for HPS. Patienterne kan efter hver cyklus rykke til alle stadier, uanset hvilket stadie patienterne tidligere befandt sig i. Patientens bevægelse mellem de forskellige helbredsstadier bestemmes af transitionssandsynligheder, som er sandsynligheder for at rykke til et andet stadie eller forblive i det nuværende stadie på et givent tidspunkt. Antagelser omkring transitionssandsynligheder beskrives i efterfølgende afsnit (afsnit 3.2.2).

Figur 1 illustrerer modellens opbygning. HPS0 svarer til, at patienterne er fri for HPS, HPS1 svarer til, at patienterne skal have HPS én dag om ugen osv. Analysen har en cykluslængde på 28 dage. Ansøger har valgt denne cykluslængde, da patienternes HPS-behov blev målt hver 28. dag i STEPS. Ansøger anvender *half-cycle correction* i analyserne.



Figur 1. Ansøgers opbygning af modelstadier, som patienterne kan befinde sig i baseret på HPS-behov

Tabel 11 viser fordelingen af patienter i hvert stadie i modellens første cyklus. Som nævnt inkluderer Medicinrådet data fra studie-004, og baselinefordelingen er derfor baseret på samlet data fra STEPS og studie-004 for teduglutid-armen og placeboarmen i Medicinrådets analyser. I STEPS og studie-004 var det et inklusionskriterie at have behov for HPS minimum tre dage om ugen. I studie-004 var der dog en patient, som kun havde behov for HPS to dage om ugen ved baseline. Baselineforbruget af HPS blev først målt efter afsluttet optitrerings- og stabiliseringsperiode, og patientens HPS-behov kan derfor være reduceret i den mellemliggende periode. Se studiebeskrivelsen af studie-004 i afsnit 0.

Det samlede antal patienter, der indgår i starten af modellen, er 74 patienter i teduglutid-armen og 59 patienter i placebo-armen, hvilket er de patienter fra STEPS og studie-004, hvor der er tilstrækkeligt data for HPS til at udlede antallet af ugentlige dage med HPS. Efter 6 måneder er der hhv. 59 og 55 patienter i teduglutid-armen og placebo-armen. I scenarie 1, hvor STEPS-2-data anvendes, inkluderes data for 37 patienter fra STEPS-2. Patientantallet falder til 30 patienter i den sidste cyklus i STEPS-2.



Tabel 11. Fordelingen af patienter i hvert stadie ved baseline (baseret på STEPS) og ved 24 uger (baseret på effektdata fra STEPS og studie-004)

Stadier	Fordeling ved baseline* (n=133)	Teduglutid (ved 24 uger)** (n=59)	Placebo (ved 24 uger)** (n=55)
HPS0	0 %	2 %	2 %
HPS1	0 %	3 %	3 %
HPS2	1%	8 %	5 %
HPS3	12 %	13 %	16 %
HPS4	19 %	23 %	13 %
HPS5	9 %	15 %	2 %
HPS6	14 %	13 %	15 %
HPS7	46 %	21 %	43 %
Død	-	2 %	2 %

HPS: hjemmeparenteral støtte.

* Poolet data fra STEPS og studie-004 for teduglutid- og placeboarmen.

** Effektdata fra STEPS og studie-004.

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet accepterer modellens opbygning. Medicinerådet vurderer, at fordelingen af patienter i hvert helbredsstadie stemmer nogenlunde overens med fordelingen af patienter, man potentielt vil tilbyde teduglutid i dansk praksis.

3.2.2 Antagelser om transitionssandsynligheder

I dette afsnit præsenteres antagelser om transitionssandsynligheder for teduglutid-armen og SOC-armen. Først gennemgås antagelser vedr. transitionssandsynligheder for teduglutid-armen. Som beskrevet i afsnit 3 vælger Medicinerådet at præsentere to scenarier for effekten af teduglutid: Scenarie 1: data fra STEPS, STEPS-2 og studie-004 anvendes, og scenarie 2: data fra STEPS og studie-004 anvendes og STEPS-2-data ekskluderes. Herefter præsenteres antagelserne omkring transitionssandsynlighederne for SOC-armen.

Transitionssandsynligheder for teduglutid-armen

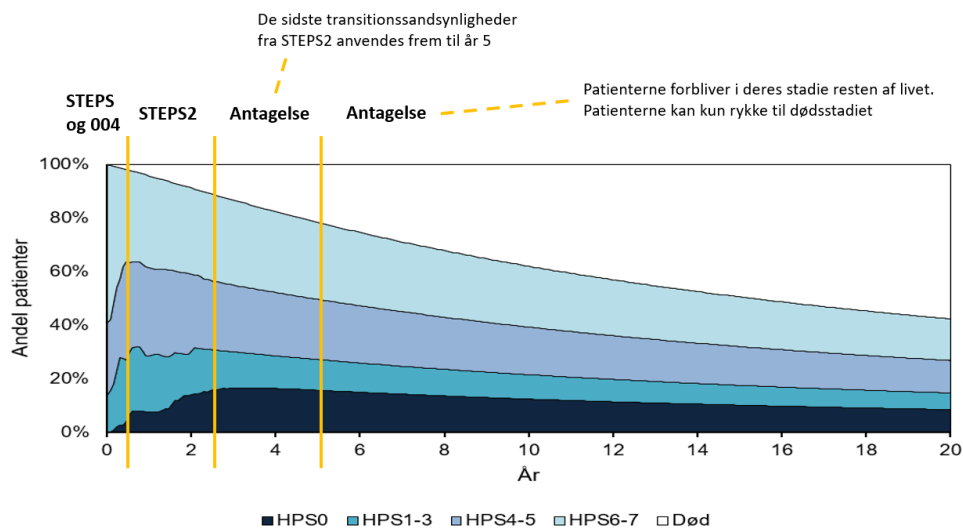
Scenarie 1: STEPS, STEPS-2 og studie-004

STEPS og studie-004 anvendes til at estimere transitionssandsynlighederne (patienternes bevægelse til de forskellige helbredsstadier) de første 24 uger. Patienternes HPS-behov blev målt hver 28. dag. Efter 24 uger estimeres transitionssandsynlighederne på



baggrund af data fra STEPS-2 fra uge 25 og to år frem. I STEPS-2 blev patienternes behov kun målt hver tredje måned, og transitionssandsynlighederne efter uge 24 er derfor estimeret for hver tredje måned for teduglutid-armen.

Efter 2,5 år i modellen baseres transitionssandsynlighederne udelukkende på ansøgers antagelser om effekt. Fra 2,5 år og frem til 5 år efter opstart af behandlingen anvender ansøger de samme transitionssandsynligheder, som blev estimeret ved sidste cyklus, hvor STEPS-2-data anvendes. Det vil sige, at ansøger antager, at den observerede effekt i perioden 27 til 30 måneder efter behandlingsopstart ekstrapoleres frem til 5 år efter behandlingsopstart. Ansøger argumenterer for denne tilgang, da der i STEPS-3 blev observeret fortsat effekt og forbedring i patienternes helbredstilstand, hvor det gennemsnitlige HPS-behov blev reduceret fra 3,2 dage om ugen i slutningen af STEPS-2 til 2,7 dage om ugen i slutningen af STEPS-3. Efter år 5 antager ansøger, at patienterne forbliver i det helbredsstadie, de er i ved år 5 resten af deres liv. Patienterne antages derfor kun at kunne rykke sig til det absorberende dødsstadie efter år 5. Figur 2 viser andelen af patienter i teduglutid-armen, der befinder sig i de forskellige helbredsstadier over tid i scenarie 1.



Figur 2. Scenarie 1: Fordeling af patienter i teduglutid-armen i helbredsstadierne over tid. HPS = hjemmeparental støtte.

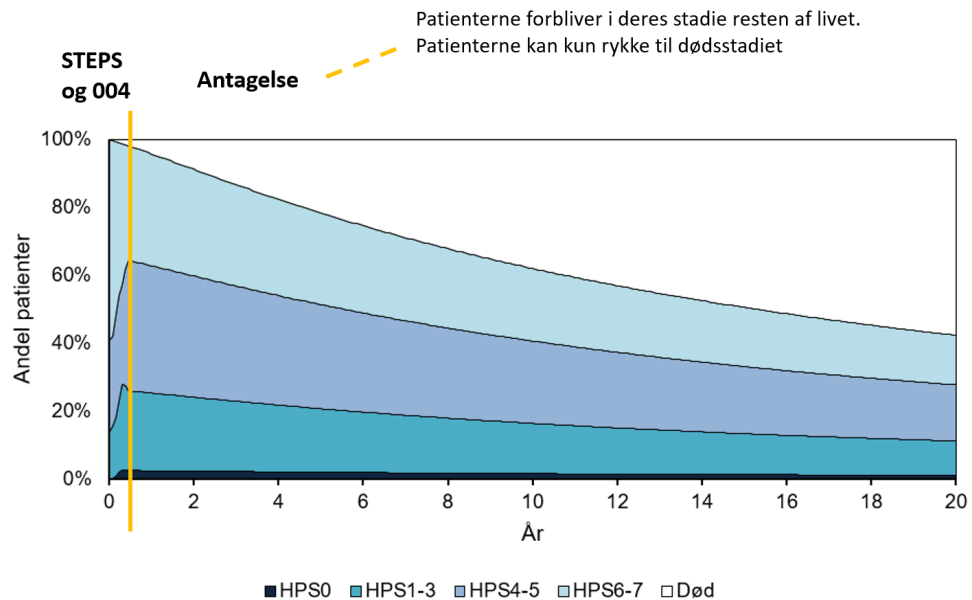
Ansøger antager, at patienter, der ophører behandling med teduglutid, bliver i det stadie, de var i ved behandlingsophøret og får samme transitionssandsynligheder som SOC-armen. Antagelser om overlevelsen præsenteres i afsnit 3.2.5. Transitionssandsynlighederne for teduglutid kan ses i bilag 10.1.

Scenarie 2: STEPS og studie-004

I Medicinrådets alternative scenarie, scenarie 2, ekskluderes data fra STEPS-2, og analysen baseres derfor kun på data fra STEPS og studie-004. Disse data anvendes på samme måde som beskrevet i scenarie 1. Efter afslutningen af de randomiserede kliniske studier antages patienterne at forblive i det stadie, de er i ved studiets afslutningen resten af



livet. Figur 3 viser andelen af patienter i teduglutid-armen, der befinder sig i de forskellige helbredsstadier over tid i scenarie 2.



Figur 3. Scenarie 2: Fordeling af patienter i teduglutid-armen i helbredsstadierne over tid. HPS = hjemmeparental støtte.

Medicinerådets vurdering

Begge scenarier er behæftet med væsentlig usikkerhed, da de bygger på et sparsomt datagrundlag. Opfølgningstiden var relativt kort (24 uger i STEPS og studie-004 og 2 år i STEPS-2) set i forhold til, at sygdommen er kronisk og sygdomsbilledet kan ændre sig over tid. Særligt usikkerheden relateret til de lave patientantal kommer til udtryk i transitionssandsynlighederne. Transitionssandsynlighederne bygger på meget få observationer, som danner grundlag for antagelsen om den videre effekt af teduglutid og SOC efter studierne opfølgningstid. Modellen indebærer ikke nogen begrænsninger for, hvor hurtigt en patient kan skifte mellem stadier.

Afsnit 2.7.1 beskriver problematikken ved at anvende STEPS-2-data, og hvorfor effekten af teduglutid kan være overestimeret sammenlignet med SOC. Scenarie 1 afspejler dermed en effektforskel mellem teduglutid og SOC, som Medicinrådet ikke vurderer er klinisk dokumenteret, og som derfor kan være overestimeret. Medicinrådet vurderer derudover, at ansøgers valg om at bruge de samme transitionssandsynligheder mellem STEPS-2 afslutning og frem til år 5 er usikker, da det ikke baseres på observerede data. Medicinrådet vurderer ikke, at ansøger argumenterer tilstrækkeligt for, hvorfor det sidste sæt af transitionssandsynligheder bør anvendes frem til netop år 5, og grænsen virker derfor arbitrær. Medicinrådet præsenterer derfor følsomhedsanalyser, hvor det antages, at patienterne forbliver i det helbredsstadium, de var i ved STEPS-2 afslutning.

I scenarie 2 antages det, at ingen patienter opnår yderligere reduktioner i deres behov for HPS efter 6 måneders behandling med teduglutid, hvilket ikke nødvendigvis stemmer



overens med forventningerne til fortsat behandling. Derfor afspejler scenarie 2 et konservativt scenarie, der alene bygger på de effekter, der er klinisk dokumenterede.

Tilsammen udgør scenarie 1 og scenarie 2 et spænd for effektforskellen mellem teduglutid og SOC, og det er ikke muligt at vurdere, hvor i dette spænd den mest plausible effektforskel ligger.

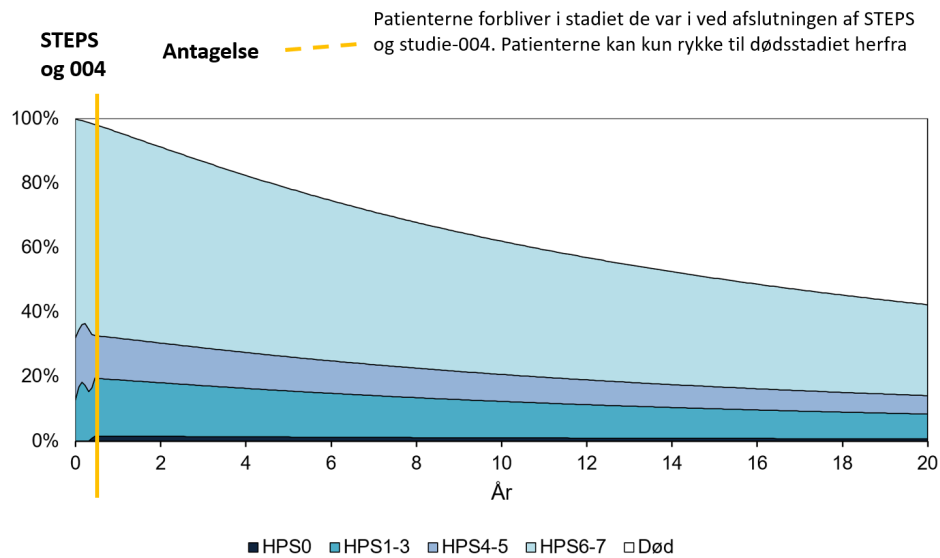
Transitionssandsynligheder for SOC

Medicinerådet præsenterer ét scenarie for SOC-armen, da der kun er data for placebo fra STEPS og studie-004. Ligesom for teduglutid-armen anvendes data til at estimere transitionssandsynlighederne de første 24 uger for SOC-armen på baggrund af placeboarmen.

Ansøger antager, alle patienter rykker tilbage til deres helbredsstadie ved baseline efter 24 uger. Derefter bliver de i deres baselinestadie resten af deres liv. Ansøger vurderer, at forbedringen af patienternes helbredstilstand i placeboarmen skyldes, at *investigator* i STEPS tillod patienter i placeboarmen at drikke mere end beskrevet i protokollen, hvis de viste tegn på dehydrering, hvilket ikke var tilfældet i teduglutid-armen. Patienterne tabte sig ifølge ansøger også under studiet. Derved argumenterer ansøger for, at patienterne under normale omstændigheder i klinisk praksis ville have øget frekvensen af HPS i stedet for at tillade vægttab og øget væskeindtag. Ansøger mener derfor, at effekten i placebo-armen vil være overestimeret, hvis ikke patienterne sættes tilbage til helbredsstadiet, de var i ved baseline. Antagelser om overlevelsen i analysen præsenteres i afsnit 3.2.5. Transitionssandsynlighederne for SOC kan ses i bilag 10.2.

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet vurderer, at ansøgers antagelser om, at alle patienter i SOC-armen rykker tilbage til deres baselinestadie, underestimerer effekten, der forventes at være hos patienter, der modtager den nuværende danske standardbehandling. Medicinerådet vurderer, at effekten i SOC-armen ikke nødvendigvis skyldes en særlig praksis for væskeindtag og vægttab i STEPS. Patienternes behov for HPS kan ændre sig over tid, og nogle patienter opnår at blive fri for HPS på nuværende danske standardbehandling. Medicinerådet accepterer derfor ikke ansøgers antagelse og vælger i stedet at lade patienterne i SOC-armen forblive i det helbredsstadie, de var i, ved studiernes afslutning resten af livet. Endvidere inkluderer Medicinerådet data fra placeboarmen i studie-004. Fordelingen af patienter i SOC-armen i helbredsstadierne over tid, som gælder for begge stadier, ses på Figur 4.



Figur 4. Fordeling af patienter i SOC-armen i helbredsstadierne over tid i Medicinrådets analyse

3.2.3 Antagelser om behandlingsophør ved behandling med teduglutid

Behandlingen med teduglutid ophører hos patienter, der ikke opnår tilstrækkelig effekt. Ansøger antager, at patienter, der opnår minimum én dags reduktion i HPS-behovet pr. uge og minimum 20 % reduktion i volumen af HPS, forsætter behandling med teduglutid. Opfylder patienten ikke begge disse kriterier, antages patienten at skifte til SOC. Ansøger antager, at denne vurdering af, om patienterne har tilstrækkelig effekt, sker efter 24 uger.

Medicinrådets vurdering

Teduglutid bruges i dag i meget begrænset omfang. Her vurderes effekten af teduglutid ud fra, om behandlingen kan reducere behovet for HPS med 20 %. Medicinrådet vurderer, at det for nogle patienter kan være væsentligt at reducere deres HPS-behov med 20 %, mens det for andre vil være vigtigere at reducere antallet af dage, patienten skal have HPS. Vurderingen af effekten bør baseres på kriterierne for seponering, der er opstillet i 5. Medicinrådet accepterer ansøgers antagelse om, at effekten af teduglutid er tilstrækkelig til at fortsætte behandling, hvis HPS-behovet kan reduceres med 20 % HPS-forbrug og minimum én dag med HPS. Da denne antagelse er usikker, præsenterer Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor patienter ophører behandling, hvis de ikke opnår minimum 20 % reduktion af volumen i HPS, for at se betydningen for analysens resultat.

3.2.4 Komplikationer

Ansøger inkluderer i analysen risikoen for, at patienterne oplever *intestinal failure-associated liver disease* (IFALD). Ansøger argumenterer for, at der på baggrund af klinisk erfaring er grund til at tro, at risikoen for IFALD reduceres, når behovet for HPS reduceres. Risikoen for IFALD antages at afhænge af helbredsstadiet. Ansøger deler risikoen for at opleve IFALD op i fire kategorier baseret på behovet for HPS:



- HPS0: Ingen risiko
- HPS1-HPS3: lav risiko
- HPS4-HPS5: middel risiko
- HPS6-HPS7: høj risiko

Det har ikke været muligt for ansøger at finde data på risikoen for at få IFALD for danske patienter. Sammenhængen mellem IFALD og HPS-behovet kunne hverken be- eller afkræftes af danske klinikere. Ansøger bruger derfor input fra et Delphi-panel med engelske klinikere til at bekræfte sammenhængen og estimere rater for IFALD for de fire definerede grupper. Risikoen er angivet i rater pr. 28. dag svarende til en cyklus i modellen, se Tabel 12.

Tabel 12. Prævalens for IFALD pr. 28. dag for patienter med korttarmstilstand, der modtager hjemmeparenteral støtte (HPS).

	HPS0	HPS1-2	HPS3-5	HPS6-7
Prævalens frem til år 2	0 %	0,33 %	0,67 %	1,00 %
Prævalens frem til år 6	0 %	0,67 %	1,33 %	2,00 %
Prævalens frem til år 10	0 %	1,00 %	2,00 %	3,00 %

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet accepterer ansøgers antagelser vedr. IFALD-komplikationen. Prævalenserne er dog meget usikre, da de baseres på engelske klinikers estimater. Medicinerådet præsenterer derfor følsomhedsanalyser, hvor IFALD ekskluderes fra de to scenarier for at undersøge betydningen af parameteren for analysens resultat.

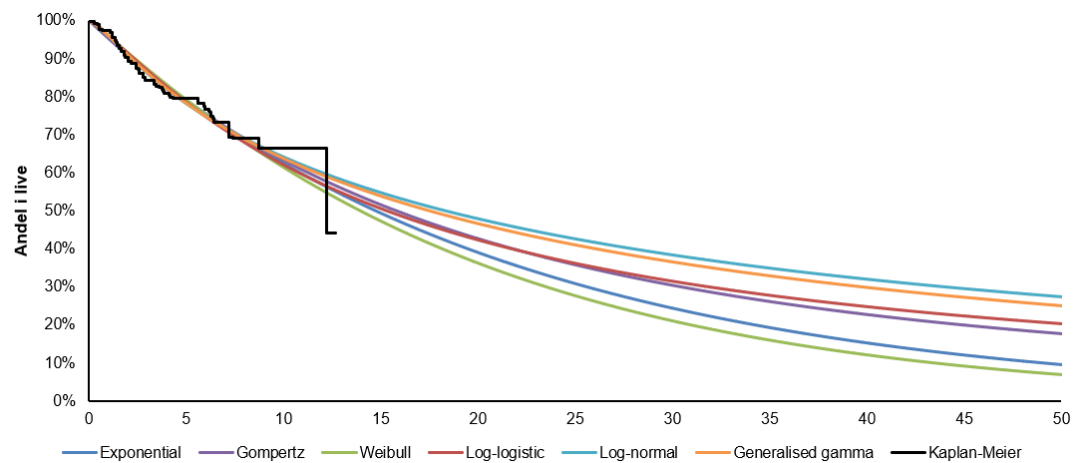
3.2.5 Overlevelse

For at opfange de samlede forventede omkostninger og helbredsgevinster er tidshorisonten i analysen livslang, og ansøger modellerer derfor overlevelse i sin analyse. I løbet af STEPS-studiernes opfølgningstid var der kun tre dødsfald, og det er derfor ikke tilstrækkeligt til at kunne modellere overlevelsen ud fra studiedata. Det har ikke været muligt for ansøger at finde data for overlevelsen afhængig af HPS-behovet. Ansøger antager derfor, at overlevelsen er ens uanset HPS-behov. Det har heller ikke været muligt for ansøger at finde data for overlevelsen for patienter, der oplever IFALD ift. de forskellige helbredsstadier, og ansøger antager på den baggrund, at patienter ikke dør af at opleve IFALD.

Til at estimere overlevelsen for voksenpopulationen anvender ansøger et studie, der rapporterer overlevelsen for voksne canadiske patienter, som modtog HPS og blev fulgt op til 15 år (2003-2018) [27]. Studiet præsenterer en Kaplan-Meier-kurve, hvilket giver mulighed for at estimere pseudo individuelle patientdata og derved modellere en overlevelseskurve. Da det observerede data fra studiet ikke strækker sig over livstid, er det nødvendigt at ekstrapolere data. Ansøger har indsendt ekstrapolerede kurver lavet på baggrund af standard parametriske fordelinger, se Figur 5, og undersøgt det statistiske fit ud

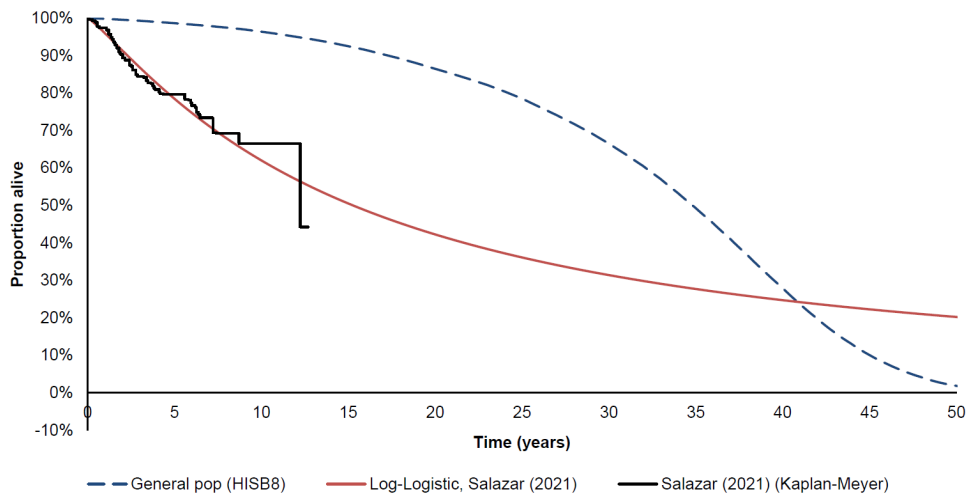


fra Akaike's Information Criterion (AIC)-værdierne og Bayesian Information Criterion (BIC)-værdierne.



Figur 5. Overlevelseskurver for patienter, der modtager HPS, baseret på forskellige parametriske fordelinger for voksenpopulationen.

Ansøger vurderer, at den eksponentielle fordeling og log-normal-fordelingen giver de bedste statistiske fit. Ansøger argumenterer for, at antagelsen om en konstant hasard ved den eksponentielle fordeling er for simpel og ikke afspejler sygdomsbilledet for denne patientgruppe. Den eksponentielle fordeling og log-normal-fordelingen repræsenterer to ekstreme scenarier, og ansøger vælger log-logistic-fordelingen til at ekstrapolere det observerede overlevelsesdata, da kurven ligger i midten af de seks fordelinger. Samtidig vurderer ansøger, at kurven har et godt statistisk fit. Ansøger anvender den parametriske model gennem hele modellen. Ansøger har derudover justeret overlevelsen, så den ikke overstiger den generelle danske befolknings overlevelse. Ansøgers ekstrapolering af overlevelsen for voksenpopulationen, der har en gennemsnitsalder på 50 år, estimerer en gennemsnitlig overlevelse på ca. 19 år. Ansøgers valgte overlevelseskurve for voksenpopulationen kan ses i Figur 6.



Figur 6. Ansøgers valgte overlevelseskurve, log-logistic, for voksenpopulationen

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet bemærker, at overlevelseskurven skærer overlevelseskurverne for den generelle befolkning. Dermed afspejler overlevelseskurven et mere optimistisk billede af overlevelsen i de sidste leveår, end hvad der forventes. Ansøgers argument om at vælge den log-logistiske fordeling til ekstrapolering af overlevelsesdata, fordi den ligger i midten af to ekstreme scenarier, vurderes ikke at være et validt argument, da valg af parametriske fordeling bør baseres på kliniske overvejelser og statistisk fit. Det er sparsomt data, der ligger til grund for ekstrapoleringerne af overlevelsesdata. Kaplan-Meier-data fra Salazar-studiet viser, at ca. 44 % af patienterne stadig var i live ved data-cut. Medicinerådet vurderer, at den gennemsnitlige overlevelse for voksenpopulationen på 19 år kan være klinisk plausibelt, og accepterer derfor ansøgers valg af parametriske fordeling (log-logistic) til ekstrapolering af overlevelsesdata for voksenpopulationen. På grund af usikkerheden omkring overlevelsen præsenterer Medicinerådet følsomhedsanalyser, hvor Weibull-fordelingen og log-normal-fordelingen bruges, til at ekstrapolere overlevelsesdata. Disse to fordelinger repræsenterer de mest ekstreme scenarier for overlevelsen.

Ansøger antager, at IFALD ikke har betydning for overlevelsen. Medicinerådet er ikke enige i ansøgers antagelser om, at IFALD ikke har betydning for dødeligheden, og det er en begrænsning i analysen.

Tabel 13. Overblik over væsentlige valg og antagelser

	Ansøgers valg/antagelser	Medicinerådets valg/vurdering
Populationer	En cost-utility-analyse for voksenpopulationen, og en cost-utility-analyse for børnepopulationen, hvor effektdata for voksne anvendes som proxy for effekten hos børn	Medicinerådet præsenterer kun analysen for voksenpopulationen, da datagrundlaget ikke tillader en estimering af omkostningseffektiviteten for børn i ansøgers indsendte model



	Ansøgers valg/antagelser	Medicinerådets valg/vurdering
Teduglutid: effektdata og antagelser	0-6 måneder: STEPS 6-30 måneder: STEPS-2 30-60 måneder: det sidste sæt transitionssandsynligheder gentages 61+ måneder: alle patienter forbliver i det samme stadie resten af livet	<u>Scenarie 1:</u> 0-6 måneder: STEPS og studie-004 <u>6+ måneder:</u> Ansøgers valg <u>Scenarie 2:</u> 0-6 måneder: STEPS og studie-004 6+ måneder: patienterne forbliver i det samme stadie resten af livet
SOC: effektdata og antagelser	0-6 måneder: STEPS 6+ måneder: patienterne sættes tilbage til baselinefordelingen. Patienterne forbliver i det stadie, de var i ved baseline resten af deres liv.	0-6 måneder: STEPS og studie-004 6+ måneder: patienterne forbliver i det stadie, de er i ved afslutningen af de kliniske studier resten af livet.
Fordeling af patienter i hvert stadie ved baseline	HPS0: 0 % HPS1: 0 % HPS2: 1 % HPS3: 12 % HPS4: 19 % HPS5: 9 % HPS6: 14 % HPS7: 46 %	Stemmer overens med den forventede fordeling af patienter i Danmark
Minimumsgrænse for effekten af teduglutid for at kunne fortsætte behandlingen	Min. én dags reduktion i HPS og min. 20 % reduktion i HPS-forbrug	Det er usikkert, hvornår man i dansk praksis vil vurdere, at effekten af teduglutid ikke er tilstrækkelig til at fortsætte behandlingen. Ansøgers valg anvendes i hovedanalysen, men betydningen af valget undersøges i en følsomhedsanalyse
Tidspunkt for vurdering af effekten	Efter 6 måneder	Det er usikkert, hvornår man vil seponere behandling i dansk praksis pga. utilstrækkelig effekt. Ansøgers valg anvendes i hovedanalysen, men betydningen af valget undersøges i en følsomhedsanalyse
Patienter, der ophører behandling med teduglutid	Får samme transitionssandsynligheder som SOC	Rimelig antagelse



	Ansøgers valg/antagelser	Medicinrådets valg/vurdering
Overlevelse	HPS-behov og IFALD har ikke betydning for overlevelsen	Meget usikkert, bl.a. pga. mangel på overlevelsedata fra STEPS-studierne og fordi dødeligheden ved IFALD ikke er modelleret

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Helbredsstadiers helbredsrelaterede livskvalitet (HRQoL)

Ansøger estimerer HRQoL-værdier (*utilities*) forbundet med behandling med teduglutid og SOC. Ansøger vurderer, at livskvalitetsdata fra studierne ikke er anvendelige i den sundhedsøkonomiske analyse til at informere om patienternes livskvalitet i de otte helbredsstadier, og anvender derfor HRQoL-værdier opgivet i litteraturen. Ansøger argumenterer for, at studierne ikke havde statistisk styrke til at opfange kliniske meningsfulde forskelle, og vurderer, at spørgeskemaerne sandsynligvis ikke er sensitive nok til at kunne opfange forskelle i livskvalitet for denne patientpopulation. I STEPS indsamlede man livskvalitetsdata ud fra SBS-QoL, og ved konvertering af data til EQ-5D-3L og anvendelsen af engelske præferencevægte, estimerede ansøger HRQoL-værdier for hvert stadium i modellen. Ansøger mener ikke, at de estimerede HRQoL-værdier baseret på STEPS-data er plausibel. HRQoL-værdierne falder som forventeligt mellem HPS4-7, men patienter, der har behov for HPS fire dage om ugen, estimeres til at have højere livskvalitet end patienter med et lavere HPS-behov. De estimerede HRQoL-værdier baseret på data fra STEPS er vist i Tabel 14. Ansøger vurderer derfor, at det er mere plausibelt og hensigtsmæssigt at anvende HRQoL-værdier fra litteraturen til estimering af QALY.

Ansøger har foretaget en litteratursøgning efter HRQoL-værdier, der kan anvendes i modellen. Ansøger har identificeret seks studier, der rapporterer HRQoL-værdier for patienter med korttarmssyndrom, hvoraf to af studierne (Ballinger et al. 2018 [28] og Lachaine et al. 2016 [29]) rapporterede HRQoL-værdier baseret på antal dage om ugen, patienter har brug for HPS.

Ballinger-studiet er et vignettestudie. En vignette beskriver forskellige scenarier eller helbredsstadier. Der indgår en beskrivelse af sygdommen og behandlingen samt de aspekter af livskvaliteten, der kan være påvirket af sygdommen eller behandlingen. Ballinger-studiet anvendte *time-trade-off*-metoden til at indsamle data om livskvaliteten for hver af de otte stadier (det niende stadium, død, har en fast HRQoL på 0). Vignetterne blev formet ud fra domænerne i EQ-5D-5L. 100 personer fra den generelle engelske befolkning deltog i studiet.

Lachaine-studiet anvendte en webbaseret *time-trade-off*-metode, og besvarelser fra 799 canadiske borgere indgik i analysen. Hver deltager skulle besvare et spørgeskema med tre helbredsstadier. Studiet fandt HRQoL-værdier for helbredsstadierne for HPS0-HPS7, men HPS7 blev inddelt i enten stor eller lille HPS-volumen. Studiet er ikke publiceret, og der er kun et *abstract* tilgængeligt.



Ansøger vurderer, at studiet af Ballinger er mest anvendelig til at estimere livskvaliteten for hvert stadie, patienterne kan befinde sig i. Ansøger argumenterer for dette valg, da studiet baseres på estimater fra den generelle engelske befolkning, hvilket øger sammenligneligheden mellem andre estimater for HRQoL-værdier i NICE.

HRQoL-værdier rapporteret i Ballinger og Lachaine ses i Tabel 14. Ansøger aldersjusterer HRQoL jf. Medicinrådets metodevejledning.

Tabel 14. Estimerede helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)-værdier baseret på data fra STEPS og værdier for HRQoL rapporteret i studierne af hhv. Ballinger og Lachaine.

Stadie	HRQoL STEPS ^{1,2}	HRQoL [95 % CI] Ballinger et al.	HRQoL Lachaine et al. ²
HPS0	0,81	0,82 [0,78; 0,86]	0,74
HPS1	0,81	0,78 [0,73; 0,83]	0,70
HPS2	0,79	0,72 [0,67; 0,77]	0,65
HPS3	0,81	0,65 [0,60; 0,70]	0,61
HPS4	0,86	0,58 [0,52; 0,64]	0,57
HPS5	0,78	0,51 [0,45; 0,57]	0,52
HPS6	0,76	0,41 [0,34; 0,48]	0,48
HPS7	0,75	0,36 [0,29; 0,43]	0,42 ³

¹ Værdier for HRQoL estimeret ud fra konvertering af SBS-QoL-data og konverteret til EQ-5D-3L med engelske præferencevægte.

² Konfidensinterval er ikke opgivet.

³ Gennemsnit af HRQoL-værdien for patienter med behov for stor volumen pr. dag og HRQoL-værdien for patienter med behov for mindre volumen pr. dag. Stor og mindre volumen er ikke defineret ud fra tilgængelig artikel.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet er enige i, at brugen af livskvalitetsdata indsamlet fra STEPS ikke er hensigtsmæssigt at anvende i den sundhedsøkonomiske analyse, da patienters livskvalitet forventes at falde for hver ekstra dag, patienterne har behov for HPS. Dermed er det ikke plausibelt, at patienter, der har behov for HPS 4 dage om ugen, skulle have en bedre livskvalitet end patienter, der er fri for HPS. Få patienter indgik i STEPS, og datagrundlaget for estimeringen af HRQoL-værdierne for hvert helbredsstadie vurderes at være sparsomt. Medicinrådet accepterer derfor ansøgers valg om at anvende litteraturen til at estimere HRQoL-værdierne forbundet med hvert helbredsstadie, men vurderer, at det grundlæggende er usikkert at anvende HRQoL-værdier fra litteraturen af den årsag, at STEPS ikke kunne dokumentere klinisk plausible HRQoL-værdier. Det kan således ikke vurderes, hvilken betydning en reduktion i HPS-behov mellem hver af modellens stadier reelt har for HRQoL-værdierne.



Så vidt det er muligt, ønsker Medicinrådet at vurdere livskvalitetsdata, der er indsamlet med EQ-5D-5L-spørgeskemaet, og på baggrund af dette estimere HRQoL-værdier baseret på danske præferencevægte. Dette er ikke muligt med data fra Ballinger- eller Lachaine-studiet, hvor HRQoL-værdierne baseres på præferencer fra et udsnit af hhv. den engelske og canadiske population. Begge studier anvender vignette-metoden. Der er grundlæggende usikkerheder forbundet med brugen af vignetter, da beskrivelserne af hver helbredstilstand ikke er baseret på patienternes besvarelser, eksempelvis gennem et valideret livskvalitetsspørgeskema som EQ-5D-5L. Det er usikkert om alle aspekter af sygdommen opfanges i vignetterne, og dermed om estimeringen af HRQoL-værdierne er baseret på retvisende beskrivelser af helbredstilstandene.

Den gennemsnitlige HRQoL-værdi for den danske befolkning er på 0,9 baseret på EQ-5D-5L [30]. Medicinrådet vurderer, at Ballinger-studiet i forhold til normværdier for den generelle danske befolkning rapporterer høj HRQoL-værdi for patienter, der er fri for HPS eller næsten fri for HPS. Patienter, der er fri af HPS, skal stadig til kontrol, tage supplerende lægemidler og har risikoen for at skulle på HPS igen, hvilket kan påvirke livskvaliteten. Medicinrådet vurderer, at forskellen mellem HPS0 og HPS7 kan være overestimeret i Ballinger-studiet. Lachaine-studiet er ikke publiceret som en fuldtekstartikel. Medicinrådet vælger alligevel at anvende HRQoL-værdierne fra Lachaine-studiet, da spændet mellem HRQoL-værdierne vurderes at være mere klinisk plausibel i Lachaine-studiet.

Medicinrådet præsenterer en følsomhedsanalyse, hvor HRQoL-værdierne fra Ballinger-studiet anvendes for at undersøge betydningen af HRQoL-værdierne for analysens resultat.

HRQoL ved IFALD

Ansøger anvender en artikel, der har indsamlet engelske EQ-5D-3L-værdier i et katalog, til at finde HRQoL-værdien forbundet med IFALD. Kataloget viste HRQoL på 0,596 for patienter, der oplever IFALD, og ansøger anvender denne værdi til at estimere en gennemsnitlig reduktion i HRQoL-værdi pr. cyklus. Andelen af patienter, der oplever IFALD, antages at være afhængig af, hvilket helbredsstadie patienterne befinder sig i, som beskrevet i afsnit 3.2.4, og ud fra denne andel estimeres den gennemsnitlige reduktion i HRQoL pr. cyklus. Ansøger aldersjusterer HRQoL-værdien.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelse omkring HRQoL-værdien for patienter med IFALD i mangel på bedre data, men understreger at estimatet er usikkert. Betydningen af IFALD undersøges i en følsomhedsanalyse, hvor IFALD ekskluderes.

HRQoL ved bivirkninger

Ansøger inkluderer reduktionen i HRQoL-værdien ved bivirkninger i sin analyse ved brug af bivirkningsprofilen fra STEPS og STEPS-2 og litteraturen, som rapporterer HRQoL-værdier ved forskellige bivirkninger. Ansøger inkluderer alle bivirkninger, der blev observeret i minimum 5 % af tilfældene, i én af behandlingsarmene i STEPS. Ansøger antager, at bivirkningerne varer i 28 dage svarende til én cyklus i modellen, da ansøger ikke har kunnet finde data for varigheden af bivirkningerne. Ansøger har ekskluderet tre bivirkninger (displacering af kateter, næseblødning og forkølelse), da de antages at have minimal



betydning for både livskvaliteten og omkostningerne. Derudover antager ansøger, at der ikke er nogen reduktion i HRQoL-værdien for patienter, der bliver dehydreret eller har feber. Ansøger har, ligesom for HRQoL-værdierne ved hvert helbredsstadie, fundet HRQoL-værdierne i litteraturen, hovedsageligt fra et engelsk EQ-5D-3L-katalog og en vurdering foretaget af NICE. Ansøgers anvendte estimater for reduktion i HRQoL ses i Tabel 15.

Bivirkningsfrekvensen i teduglutid-armen falder i STEPS-2, og ansøger argumenterer for, at bivirkningsfrekvensen falder ved længerevarende behandling med teduglutid, og færre bivirkninger der er relateret til HPS, i takt med at effekten af teduglutid sætter ind. Patienter, der ophører behandling, antages at få samme bivirkningsprofil som SOC-armen efter behandlingsophør.

Tabel 15. Ansøgers anvendte estimater for reduktion i HRQoL-værdier ved bivirkninger

Bivirkning	Reduktion i HRQoL-værdier	Kilde
Mavesmerter	-0,0512	Sullivan 2011 (<i>Other gastrointestinal disorders</i>)
Bakteriæmi	-0,52	<i>NICE TA352*</i>
Kateterrelateret infektion	-0,52	<i>NICE TA352*</i>
Tyndtarmsstenose	-0,0512	Sullivan 2011 (<i>Other gastrointestinal disorders</i>)
Urinvejsinfektion	-0,09	Birmingham & Ashe 2012

*NICE TA352: vedolizumab for treating moderate to severely active Crohn's disease after prior therapy, 'skin site reactions'.

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet vurderer, at ansøgers antagelser vedr. fald i HRQoL-værdi ved bivirkninger er usikre, da værdierne stammer fra studier, som ikke undersøgte faldet i HRQoL ved bivirkninger for patienter med korttarmssyndrom, og da værdierne er baseret på EQ-5D-3L-data. Ligeledes er varigheden af bivirkningerne usikker og kan variere afhængig af graden af bivirkningen. Ansøgers valg om at sætte varigheden af bivirkningerne til 28 dage er arbitrær, og det bidrager derfor med usikkerhed i analysen, men accepteres i mangel på data. Medicinerådet vurderer derudover, at faldet i HRQoL-værdien ved tyndtarmsstenose som minimum bør være tilsvarende infektioner. Medicinerådet ændrer derfor faldet i HRQoL til -0,52 for tyndtarmsstenose, om end det er usikkert, hvad det reelle fald i HRQoL-værdien er.



3.4 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser vedr. omkostningerne ved behandling med teduglutid sammenlignet med SOC. Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, omkostninger til HPS, hospitalsomkostninger og patientomkostninger.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Den anvendte dosis af teduglutid er 0,05 mg/kg legemsvægt én gang dagligt for patienter, der vejer op til 100 kg. Gennemsnitsvægten for patienterne i STEPS var 62,2 kg. Den maksimale vægt var 87,9 kg, og alle patienter havde derfor kun brug for én injektion pr. administration. Ansøger antager, at patienter bruger ét hætteglas pr. administration.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelser vedr. lægemiddelomkostningerne. Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP). Den anvendte lægemiddelpris ses i Tabel 16.

Tabel 16. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (maj 2022)

	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Pris pr. administration [DKK]	Kilde
Teduglutid	5 mg	28 stk.	██████████	██████████	Amgros

*Prisen er først gældende fra oktober 2022. I den mellemliggende periode er prisen 121.998,27 DKK.

3.4.2 Omkostninger til hjemmeparenteral støtte (HPS)

Ansøger har ikke været i stand til at finde et dansk estimat for omkostningerne relateret til parenteral behandling, da patienterne har forskellige behov. Ansøger har forsøgt at indsamle data omkring omkostningerne ved et Delphi-panel med danske klinikere, men kun én ekspert ønskede at give input. Ansøger anvender derfor estimater på baggrund af kommunikation med NICE's *Evidence Review Group* (ERG). Hvor det har været muligt, er input fra den danske kliniker brugt. Ansøger argumenterer for, at i mangel på dansk data, er dette det bedste alternativ til at estimere omkostninger for parenteral støtte, på trods af at estimatet er meget usikkert.

Ansøger inkluderer omkostninger til aktiviteter, lægemidler og produkter relateret til HPS. Dette dækker over poserne med parenteral ernæring, supplerende lægemidler, monitorering, indlæggelser og anden støtte fra sundhedspersonale på hospitalet og i kommunen og patienternes og pårørendes tid brugt på administrering af behandlingen.

Ansøger har ikke kunne finde information om omkostningerne til poserne med den parenterale støtte. Ansøger har derfor estimeret omkostningerne ved at antage, at hver patient har behov for 2.200 kalorier om dagen, og bruge en pris på et standardprodukt til parenteral støtte, SmofKabiven, som koster 525 DKK pr. pose jf. medicinpriser.dk. Ansøger vurderer ikke, at prisen på produktet kan bruges som estimat for den samlede pris for selve den parenterale støtte, da patienternes behov for forskellige typer næringsstoffer kan variere fra patient til patient og ændres gennem patienternes liv. Ansøger



multipliserer af den årsag de 525 DKK med 2, og estimerer derved en omkostning på 1.050 DKK pr. pose. Det antages, at patienterne skal bruge én pose om dagen. Ansøger vurderer, at denne estimering af omkostningerne til selve ernæringen er meget usikker, men har ikke været i stand til at give et bedre estimat.

Medicinrådets vurdering

Patienter, der bliver helt fri for HPS, vil stadig have korttarms-syndrom og vil stadig have behov for supplerende lægemidler og blive monitoreret for at undersøge, om behovet for HPS opstår igen. Derfor forventes nogle af omkostningerne i ansøgers analyse at være ens, uanset hvilket stadie patienterne befinder sig i. De ekskluderes derfor fra analysen. Det drejer sig om supplerende lægemidler og konsultationer med læger eller sygeplejersker. Medicinrådet vurderer yderligere, at patienter i gennemsnit bruger 12 timer om dagen pr. HPS-administration, mens pårørende i gennemsnit bruger 1 time om dagen på at hjælpe patienten med HPS-administrationen. Patienterne administrerer typisk deres HPS om natten, og det er derfor usikkert, hvor mange timer patienten reelt er påvirket af behandlingen.

Ansøger anvender DRG-takster og andre takster for 2021 til at estimere nogle af enhedsomkostningerne til aktiviteterne forbundet med HPS. Medicinrådet opdaterer disse takster til takster for 2022.

I dansk praksis anvendes forskellige typer parenteral ernæring, afhængigt af hvad den enkelte patient har behov for. Medicinrådet har derfor beregnet den gennemsnitlige pris for 2.000 ml parenteral ernæring, vitaminer og sporstoffer, som hyppigt anvendes i dansk praksis. Den gennemsnitlige pris for parenteral ernæring pr. dag estimeres at være ■■■ DKK.

Tabel 17 viser aktiviteter forbundet med HPS, som Medicinrådet anvender i scenarie 1 og 2. Tabel 18 viser de anvendte enhedsomkostninger for hver aktivitet.



Tabel 17. Medicinrådets antagelser vedr. aktiviteter forbundet med hjemmeparenteral støtte (HPS).

	Frekvens	HPS0	HPS1	HPS2	HPS3	HPS4	HPS5	HPS6	HPS7
Parenteral ernæring	Dag/uge	0	1	2	3	4	5	6	7
Levering	Antal/måned	0	2	2	2	2	2	2	2
Kommunal sygeplejerske	Timer/uge	0	0,8	1,6	2,4	3,2	4,0	4,8	5,6
Kateter-sepsis	Episode/år	0	0,2	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,5
Line fracture occlusion	Episode/år	0	1	1	1	1	1	1	1
Patientens tid brugt på HPS-administration	Timer/uge	0	12	24	36	48	60	72	84
Pårørendes tid brugt på HPS-administration	Timer/uge	0	1	2	3	4	5	6	7
Ambulant besøg	Episode/år	4	4	4	4	4	5	5	5
Transport til ambulant besøg	Episode/år	4	4	4	4	4	5	5	5
Indlæggelse (antal dage)	Dag/år	0	2,3	2,3	2,3	7	7	14	14
Indlæggelse (antal episoder)	Episode/år	0	0,3	0,3	0,3	1	1	2	2



Tabel 18. Enhedsomkostninger for aktiviteter forbundet med hjemmeparenteral støtte (HPS).

HPS-aktivitet	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Parenteral ernæring		Amgros Gennemsnitlig pris for 2.000 ml parenteral ernæring, vitaminer og sporstoffer, der hyppigt anvendes i dansk praksis
Afhentning af parenteral ernæring	140	Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger
Kommunal sygeplejerske	329	Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger
Kateter-sepsis	45.361	DRG 2022: 18MA01 Sepsis
Defekt centralt venekateter	2.627	DRG 2022: 01PR03
Patientens tid brugt på HPS-administration	181	Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger
Pårørendes tid brugt på HPS-administration	181	Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger
Ambulant besøg	2.358	DRG 2022: 06MA98 MDC06 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Transport til ambulant besøg	140	Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger
Indlæggelse	26.019	DRG 2022: 06MA14 Andre sygdomme i fordøjelsesorganerne, pat. mindst 18 år
Indlæggelse (transportomkostninger)	140	Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger

Tabel 19 viser de estimerede omkostninger, der er forbundet med HPS pr. cyklus (28. dag). Omkostningerne er estimeret for de aktiviteter, der afhænger af, hvilket helbredsstadie patienterne befinder sig i. Omkostningerne udgør både hospitalsomkostninger, lægemiddelomkostninger til øvrige lægemidler (ikke lægemiddelomkostninger til teduglutid), kommunale omkostninger og omkostninger til transport og patienternes og pårørendes tid.



Table 19. Estimated costs related to HPS per cycle for each health stage

Health stage	Applicant's estimated costs per 28 days [DKK]	Medical Board's estimated costs per 28 days [DKK]
HPS7	162.671	████████
HPS6	156.481	████████
HPS5	93.599	████████
HPS4	87.475	████████
HPS3	41.600	████████
HPS2	35.509	████████
HPS1	29.451	████████
HPS0	958	████

The costs do not cover the total costs associated with HPS. The costs are estimated for the activities, which depend on which health stage the patients are in, as these costs have an impact on the analysis result.

3.4.3 Hospital costs

In this section, the hospital costs, which are not related to HPS, are presented.

Administrative costs

The applicant assumes that all patients can manage the treatment with teduglutid, and therefore only includes the costs for the start-up visit, where a nursing student teaches the patients to inject themselves. The applicant uses a unit cost of 580,81 DKK in accordance with the Medical Board's valuation of unit costs.

Medical Board's assessment

The Medical Board accepts the applicant's assumption regarding administrative costs.

Monitoring costs

In the product summary for teduglutid, patients should have a colonoscopy at the start of treatment, after 1 and 2 years, and every 5 years thereafter. The applicant uses the DRG code on 5,485 DKK (DRG 2021: 06PR03 Colonoscopy and polypectomy) to estimate the costs for a colonoscopy.

Medical Board's assessment

The Medical Board accepts the applicant's assumptions regarding monitoring costs, but updates the code to DRG 2022.

Costs of treatment of IFALD

The applicant divides IFALD into three stages: non-progressing liver disease, fibrosis and cirrhosis. The applicant assumes the following costs for the three stages:



- Ikke-progredieret leversygdom: 0 DKK.
- Fibrose: 2.734 DKK (DRG 2021: 18MA98) svarende til et ambulat besøg.
- Cirrose: 30.893 DKK (DRG 2021: 07MA05 Kronisk leversygdom uden komplikationer).

Ansøger antager i sin analyse, at alle patienter enten får fibrose eller cirrose, og estimerer omkostningerne ud fra, hvor længe patienterne estimeres at leve med fibrose eller cirrose. Som beskrevet i afsnit 3.2.5 antager ansøger, at IFALD ikke reducerer overlevelsen. Ansøger estimerer en gennemsnitlig omkostning på 24.803 DKK pr. cyklus (28 dage) for patienter, der oplever IFALD.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet vurderer, at det er usikkert, hvad det vil koste sundhedsvæsenet, at en patient udvikler IFALD. Ansøgers antagelse om, at det koster 24.803 DKK pr. cyklus, kan i nogle tilfælde være meget højt, hvis patienten stadig har lang restlevetid, men for patienter, der er i den terminale fase af leversygdom, kan det være rimeligt. Derudover er IFALD i alvorlig grad en sjælden hændelse, og omkostningerne er derfor sandsynligvis overestimeret. Medicinrådet accepterer ansøgers antagelse i mangel på data, men præsenterer en følsomhedsanalyse, hvor IFALD ekskluderes fra analyserne. Medicinrådet opdaterer derudover taksterne til DRG 2022.

3.4.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger anvender bivirkningsdata fra STEPS og STEPS-2 til at estimere omkostninger relateret til behandling af bivirkninger. Ansøger inkluderer alle bivirkninger uanset grad, der blev observeret i minimum 5 % af tilfældene i én af behandlingsarmene i STEPS. Da STEPS kun havde en opfølgning på 6 måneder, anvender ansøger bivirkningsdata fra STEPS-2 til at estimere både omkostninger og livskvalitet efter 6 måneder for patienter, der modtager teduglutid. Bivirkningsdata fra STEPS og STEPS-2 viser, at bivirkningsfrekvensen falder i STEPS-2, og ansøger argumenterer for, at dette er forventeligt, da længerevarende behandling med teduglutid forventes at være forbundet med færre bivirkninger sammenlignet med bivirkninger de første 6 måneder. Ansøger anvender DRG-takster for 2021 til estimering af omkostningerne.

Medicinrådets vurdering

Ansøgers valg om at inkludere bivirkninger uanset grad vurderes at overestimere bivirkningsomkostningerne, da milde og moderate bivirkninger formentlig ikke var behandlingskrævende. Medicinrådet vælger derfor kun at inkludere *serious adverse events*, som er hændelser, der eksempelvis er livstruende, kræver hospitalisering eller resulterer i død. Dette kan potentielt underestimere antallet af de behandlingskrævende bivirkninger, og Medicinrådet præsenterer derfor en følsomhedsanalyse, hvor alle bivirkninger uanset grad, inkluderes i analysen. Medicinrådet opdaterer alle DRG-takster til takster for 2022. Tabel 20 viser antallet af *serious adverse events* fra STEPS og STEPS-2. Derudover inkluderer Medicinrådet kun bivirkninger fra STEPS-2 i scenarie 1, mens der i scenarie 2 kun inkluderes bivirkninger fra STEPS.



Tabel 20. Antal serious adverse events og de respektive enhedsomkostninger.

Bivirkning	Teduglutid (STEPS)	Teduglutid (STEPS-2)	Placebo (STEPS)	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Mavesmerter	0	1	0	26.019	DRG 2022: 06MA14 Andre sygdomme i fordøjelsesorganerne, pat. mindst 18 år
Bakteriæmi	0	0	3	45.361	DRG 2022: 18MA01 Sepsis
Kateterrelateret infektion*	7	10	4	16.029	DRG 2022: 18MA09 Observation for infektion eller parasitær sygdom
Feber	0	1	0	295	DRG 2022: 70AK01 Lette akutte kontakter
Tyndtarmsstenose	1	0	0	26.019	DRG 2022: 06MA14 Andre sygdomme i fordøjelsesorganerne, pat. mindst 18 år
Urinvejsinfektion	2	4	1	27.401	DRG 2022: 11MA07 Infektioner i nyrer og urinvej, pat. mindst 16 år

*Bivirkningen dækker over bivirkninger indsamlet som *catheter related infection* og *central line infection*.

3.4.5 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer transportomkostninger og omkostninger til patienters og pårørendes tid brugt på behandling. I overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning anvender ansøger timeomkostningen på 179 DKK for patienters og pårørendes tid og 98,56 DKK for transportomkostninger pr. gang, patienten skal ind på hospitalet.

Medicinrådets vurdering

Siden ansøger indsendte sin ansøgning til Medicinrådet, er enhedsomkostningerne for patienternes og pårørendes tid og transport ændret. Medicinrådet opdaterer derfor taksterne til de nye takster, hhv. 181 DKK for patient- eller pårørendes tid og 140 DKK for transportomkostninger.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har lavet flere ændringer i ansøgers analyse, herunder inkludering af data fra studie-004. Tabel 13 viser væsentlige ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets to analyser, scenarie 1 og scenarie 2. Medicinrådet har derudover valgt at anvende HRQoL-værdier fundet i Lachaine-studiet i stedet for Ballinger-studiet til at estimere livskvaliteten i de forskellige helbredsstadier. Medicinrådet har ændret i antagelserne vedr.



omkostninger til HPS og opdateret enhedsomkostninger, så de bedre stemmer overens med dansk klinisk praksis.

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet præsenterer to scenarier for sammenligningen af teduglutid og SOC. Scenarie 1 bygger på data fra STEPS, studie-004 og STEPS-2, mens scenarie 2 kun bygger på data fra STEPS og studie-004. De to scenarier udgør et spænd, som den reelle omkostningseffektivitet af teduglutid sammenlignet med SOC forventes at ligge inden for. På baggrund af det sparsomme data er det ikke muligt at vurdere, hvilket af de to scenarier, der er mest sandsynligt, men Medicinrådet bemærker, at scenarie 2 er baseret på den effekt, der er klinisk dokumenteret.

Scenarie 1

I scenarie 1 estimeres det, at teduglutid dominerer, det vil sige både billigere og bedre sammenlignet med SOC. Resultaterne er præsenteret i Tabel 21. Udføres analysen med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY ca. 6,8 mio. DKK.

De inkrementelle omkostninger estimeres at være ca. [REDACTED] DKK, hvilket er den estimerede besparelse ved anvendelsen af teduglutid i stedet for SOC. Forskellene i omkostninger mellem behandlinger er særligt drevet af lægemiddelomkostningerne for teduglutid og besparelserne, der kan opnås for hospitalerne og patienterne selv ved, at patienterne reducerer deres HPS-behov. Den inkrementelle QALY-gevinst estimeres at være 0,6 QALY og kommer af, at patienter, der modtager teduglutid samlet set reducerer deres HPS-behov mere end patienter i SOC-armen. Efter år 5 antages alle patienter at forblive i samme helbredsstadie resten af deres liv, og omkostningerne og effekterne er derfor konstante fra år 5.

Scenarie 2

I scenarie 2 estimeres det, at ibrugtagning af teduglutid vil resultere i inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY). Resultaterne er præsenteret i Tabel 22. Udføres analysen med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY ca. 13,8 mio. DKK.

De inkrementelle omkostninger estimeres at være ca. [REDACTED] DKK, og de er hovedsagligt drevet af lægemiddelomkostningerne for teduglutid. Den inkrementelle QALY-gevinst estimeres at være 0,4 QALY og drives af, at patienter, der modtager teduglutid, samlet set reducerer deres HPS-behov mere end patienter i SOC-armen. Efter 6 måneder antages alle patienter at forblive i samme helbredsstadie resten af deres liv, og omkostningerne og effekterne er derfor konstante efter et halvt år.



Tabel 21. Resultatet af scenarie 1, hvor STEPS, STEPS-2 og studie-004 anvendes. Teduglutid sammenlignes med SOC (diskonterede tal)

Scenarie 1	Teduglutid	SOC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	██████████	██████████	██████████
Hospitalsomkostninger	██████████	██████████	██████████
Bivirkningsomkostninger	116.391	146.494	-30.103
Patientomkostninger	6.609.965	8.202.668	-1.592.703
Kommunale omkostninger	736.966	914.634	-177.669
Totale omkostninger	██████████	██████████	██████████
Totale leveår	12,7	12,7	0,0
Totale QALY	6,7	6,1	0,6
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Dominerer	

Tabel 22. Resultatet af scenarie 2, hvor STEPS og studie-004 anvendes. Teduglutid sammenlignes med SOC (diskonterede tal)

Scenarie 2	Teduglutid	SOC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	██████████	██████████	██████████
Hospitalsomkostninger	██████████	██████████	██████████
Bivirkningsomkostninger	138.471	146.494	-8.023
Patientomkostninger	7.216.877	8.202.668	-985.791
Kommunale omkostninger	804.734	914.634	-109.900
Totale omkostninger	██████████	██████████	██████████
Totale leveår	12,7	12,7	0,0
Totale QALY	6,5	6,1	0,4
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		██████████	



3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet præsenterer en række følsomhedsanalyser, da den sundhedsøkonomiske analyse baseres på flere usikre parametre. Følsomhedsanalyserne dækker over usikre parametre omkring de inkluderede data for livskvalitet, overlevelsen, enhedsomkostninger, IFALD og antagelser vedr. behandlingsophør, og for scenarie 1 præsenteres også en følsomhedsanalyse vedr. antagelserne for transitioner efter afslutningen af STEPS-2.

Tabel 23. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med scenarie 1, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER [DKK]
Resultatet af scenarie 1			0,6	████████	Dominerer
Behandlingsophør	Patienter skal som minimum reducere deres HPS-volumen med 20 % for at fortsætte behandling med teduglutid	Det er usikkert, hvornår man vil vurdere, at en patient har tilstrækkelig effekt til at fortsætte behandlingen i dansk praksis	0,7	████████	Dominerer
Behandlingsophør	Tidspunktet for, hvornår effekten af teduglutid afgøres, sættes til efter 12 måneder i stedet for efter 6 måneder	Det er usikkert til hvilket tidspunkt, man vil evaluere effekten af teduglutid og potentielt stoppe behandling for patienter, der ikke har tilstrækkelig effekt	1,2	████████	████████
Datakilde til HRQoL-værdier for helbredsstadierne	HRQoL-værdier fra Ballinger et al. anvendes til at estimere QALY	Der er usikkerhed om livskvaliteten for patientpopulationen	0,9	████████	Dominerer



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER [DKK]
Ekstrapolering af overlevelsedata	Weibull-fordelingen anvendes til ekstrapolering af overlevelsedata	Kurven afspejler den mest pessimistiske overlevelseskurve	0,6	████████	Dominerer
Ekstrapolering af overlevelsedata	Log-normal-fordelingen anvendes til ekstrapolering af overlevelsedata	Kurven afspejler den mest optimistiske overlevelseskurve	0,7	████████	Dominerer
Omkostning til parenteral ernæringsprodukter	Den gennemsnitlige pris øges med 20 %	Det er usikkert, hvad den gennemsnitlige pris for parenteral ernæring er, da der er forskel på patienternes ernæringsbehov	0,6	████████	Dominerer
Omkostning til parenteral ernæringsprodukter	Den gennemsnitlige pris reduceres med 20 %	Det er usikkert, hvad den gennemsnitlige pris for parenteral ernæring er, da der er forskel på patienternes ernæringsbehov	0,6	████████	Dominerer
Tid patienterne bruger på HPS-administration	Øges med 20 %	Undersøge betydningen af patienters tid	0,6	████████	Dominerer
Tid patienterne bruger på HPS-administration	Reduceres med 20 %	Undersøge betydningen af patienters tid	0,6	████████	Dominerer
Bivirkninger	Alle bivirkninger inkluderes i analysen uanset grad	Ved kun at inkludere <i>serious adverse events</i> , kan	0,7	████████	Dominerer



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER [DKK]
		betydningen for omkostninger og livskvaliteten være underestimeret			
IFALD	IFALD ekskluderes	Der er usikkerhed omkring prævalensen, livskvaliteten og omkostningerne forbundet med IFALD	0,6	████████	Dominerer
Transitioner efter STEPS-2	Alle patienter forbliver i det helbredsstadie, de var i ved afslutningen af STEPS-2	Ansøgers valg om at anvende det sidste sæt transitionssandsynligheder frem til år 5 er arbitrær	0,8	████████ █	Dominerer

Tabel 24. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med scenarie 2, DKK

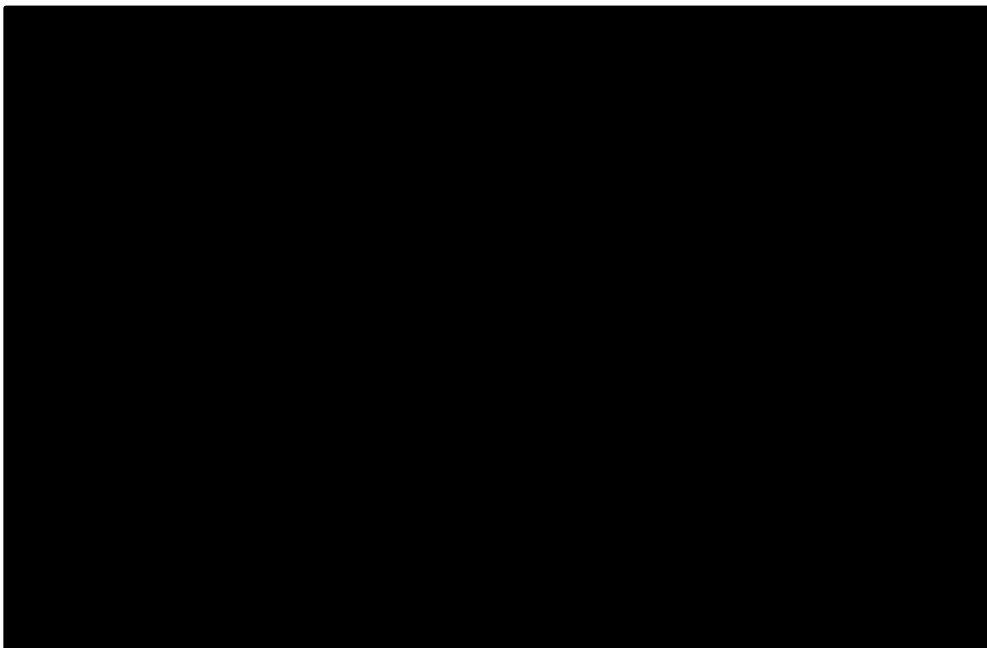
Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger [DKK]	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen) [DKK]
Resultatet af scenarie 2			0,4	████████	████████
Behandlingsophør	Patienter skal som minimum reducere deres HPS-volumen med 20 % for at fortsætte behandling med teduglutid	Det er usikkert, hvornår man vil vurdere, at en patient har tilstrækkelig effekt til at fortsætte behandlingen i dansk praksis	0,4	████████	████████



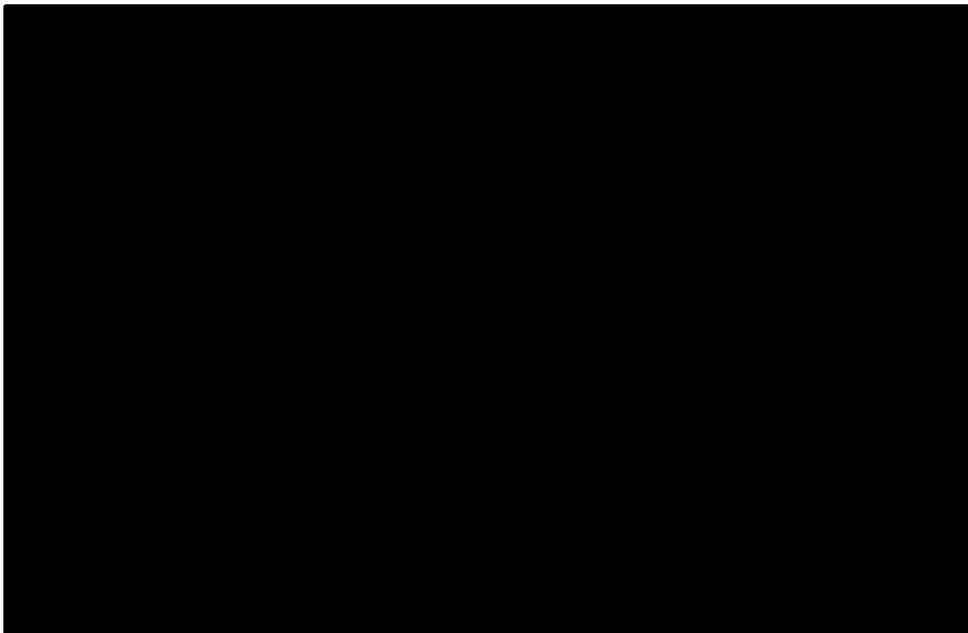
Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger [DKK]	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen) [DKK]
Behandlingsophør	Tidspunktet for, hvornår effekten af teduglutid afgøres, sættes til efter 12 måneder i stedet for efter 6 måneder	Det er usikkert til hvilket tidspunkt, man vil evaluere effekten af teduglutid og potentielt stoppe behandling for patienter, der ikke har tilstrækkelig effekt	0,4	████████	████████
Datakilde til HRQoL-værdier for helbredsstadierne	HRQoL-værdier fra Ballinger et al. anvendes til at estimere QALY	Der er usikkerhed om livskvaliteten for patientpopulationen	0,6	████████	████████
Ekstrapolering af overlevelsedata	Weibull-fordelingen anvendes til ekstrapolering af overlevelsedata	Kurven afspejler den mest pessimistiske overlevelseskurve	0,4	████████	████████
Ekstrapolering af overlevelsedata	Log-normal-fordelingen anvendes til ekstrapolering af overlevelsedata	Kurven afspejler den mest optimistiske overlevelseskurve	0,4	████████	████████
Omkostning til parenteral ernæringsprodukter	Den gennemsnitlige pris øges med 20 %	Det er usikkert, hvad den gennemsnitlige pris for parenteral ernæring er, da der er forskel på patienternes ernæringsbehov	0,4	████████	████████
Omkostning til parenteral ernæringsprodukter	Den gennemsnitlige pris reduceres med 20 %	Det er usikkert, hvad den gennemsnitlige pris for parenteral ernæring er, da der er forskel	0,4	████████	████████



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger [DKK]	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen) [DKK]
		på patienternes ernæringsbehov			
Tid patienterne bruger på HPS-administration	Øges med 20 %	Undersøge betydningen af patienters tid	0,4	██████	██████
Tid patienterne bruger på HPS-administration	Reduceres med 20 %	Undersøge betydningen af patienters tid	0,4	██████	██████
Bivirkninger	Alle bivirkninger inkluderes i analysen uanset grad	Ved kun at inkludere de <i>serious adverse events</i> , kan betydningen for omkostninger og livskvaliteten være underestimeret	0,4	██████	██████
IFALD	IFALD ekskluderes	Der er usikkerhed omkring prævalensen, livskvaliteten og omkostningerne forbundet med IFALD	0,4	██████	██████



Figur 7. ICER ved forskellige rabatniveauer på AIP for teduglutid beregnet på baggrund af scenarie 1



Figur 8. ICER ved forskellige rabatniveauer på AIP for teduglutid beregnet på baggrund af scenarie 2

Probabilistisk følsomhedsanalyse

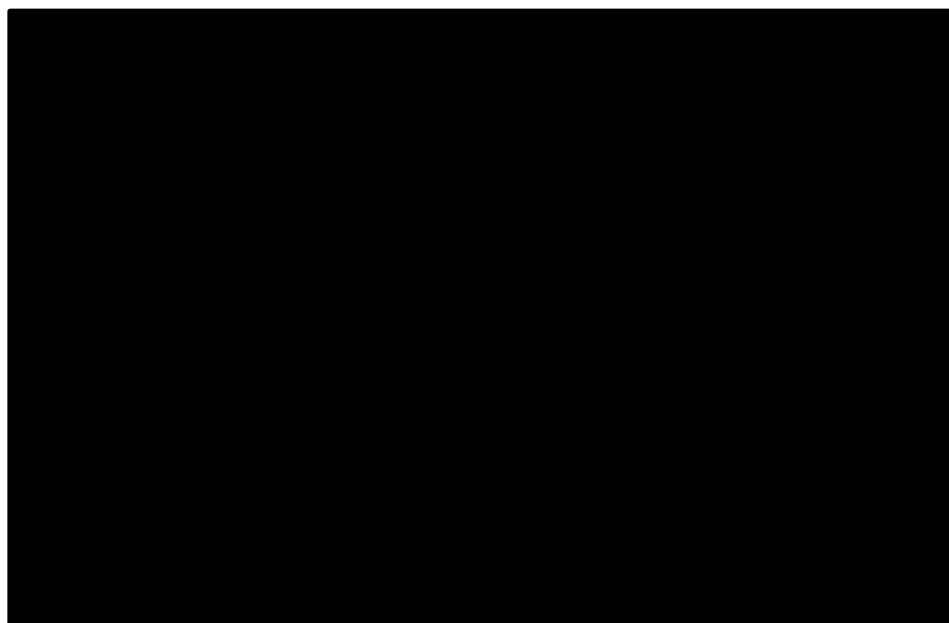
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for

modellens enkelte input fremfor at benytte punkttestimaterne. Modellens resultater simuleres 2.000 gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på en gang.

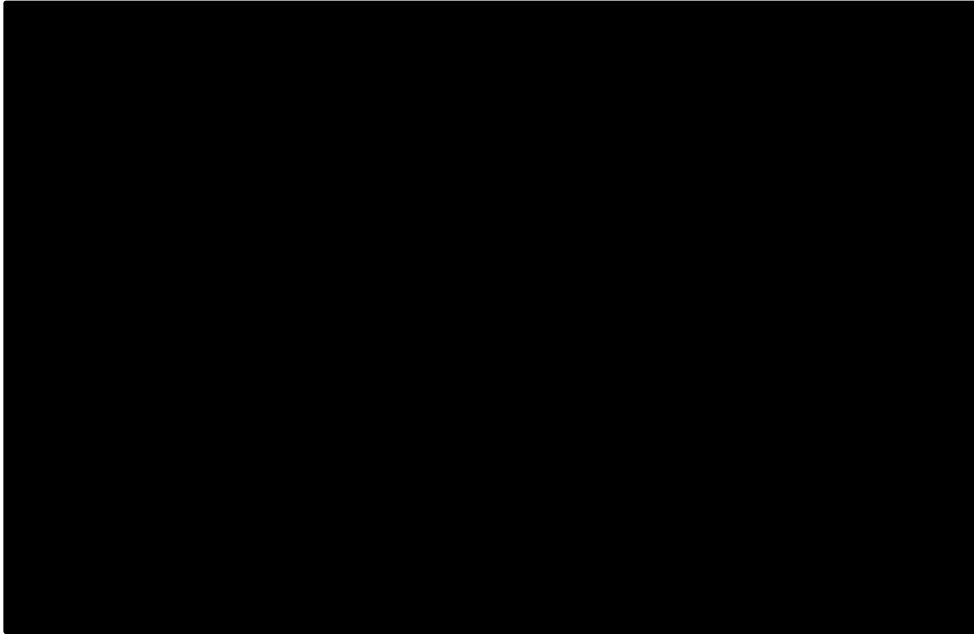
I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet centrale parametre som transitionssandsynligheder, HRQoL-værdier, overlevelsen, bivirkningsfrekvenser, og omkostninger forbundet med HPS-behandling. Ansøger har indsendt en PSA med alternative *priors*, hvor den væsentligste antagelse er, at patienter ikke forbliver i HPS0, som ellers var en grundlæggende antagelse ved den primære PSA, hvor *priors* blev sat til 0. Resultatet af denne analyse varierer ikke væsentligt fra resultatet af ansøgers primære analyse.

Medicinerådet præsenterer en PSA for hvert scenarie. Spredningen af simuleringerne fra PSA'en for scenarie 1 kan ses i Figur 9, mens Figur 10 viser sandsynligheden for, at teduglutid vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i PSA'en for scenarie 1. Figur 11 viser spredningen af simuleringerne fra PSA'en for scenarie 2, mens Figur 12 viser sandsynligheden for, at teduglutid vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i PSA'en for scenarie 2.

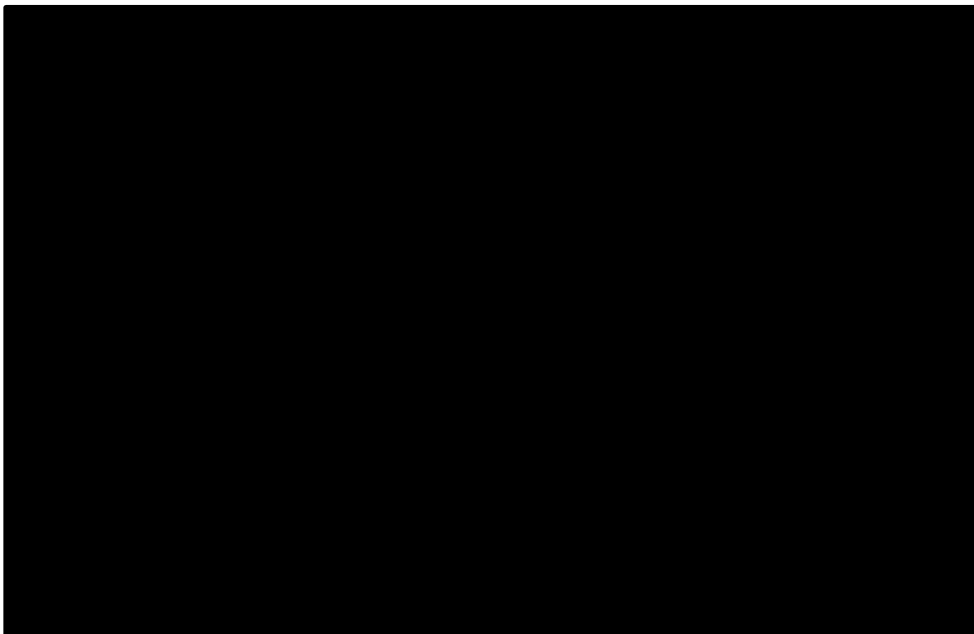
I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimerne. Analysen adresserer altså ikke usikkerheder såsom, hvornår patienterne ophører behandling ved utilstrækkelig effekt, om data for HRQoL-værdier kommer fra Ballinger-studiet eller Lachaine-studiet, forskelle mellem studiepopulationerne og den danske patientpopulation eller valg af parametriske funktion til ekstrapolering af overlevelsesdata. Da disse antagelser har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser.



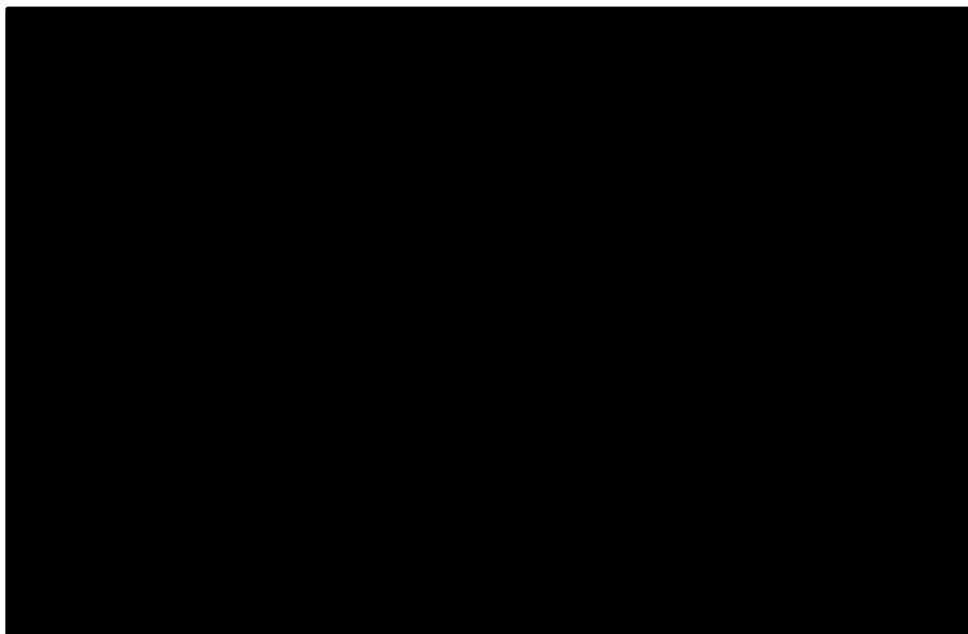
Figur 9. Spredning af de enkelte simuleringer fra den probabilistiske følsomhedsanalyse for scenarie 1.



Figur 10. Cost-effectiveness acceptability curve for teduglutid for scenarie 1.



Figur 11. Spredning af de enkelte simuleringer fra den probabilistiske følsomhedsanalyse for scenarie 2.



Figur 12. Cost-effectiveness acceptability curve for teduglutid for scenarie 2.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager, at ca. 100 voksne patienter er kandidater til behandling med teduglutid, og at der hvert år kommer 10 nye patienter. Ved anbefaling af teduglutid som standardbehandling antager ansøger, at 10 af de eksisterende patienter opstarter behandling med teduglutid pr. år, mens alle nye patienter antages at starte behandling med teduglutid. Hvis teduglutid ikke anbefales, antages ingen patienter at opstarte behandling med teduglutid.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet vurderer, at ca. 300 patienter kandiderer til behandling med teduglutid i dag, og af disse anslås ca. 250 voksne patienter at kandidere til behandling. Antallet forventes at være stabilt for hvert år. Medicinrådet anslår, at ca. 10 % af patienterne vil opstarte behandling med teduglutid i år 1 stigende til ca. 25 % i år 5, hvis behandlingen anbefales som standardbehandling. Der kan potentielt komme flere patienter i behandling med teduglutid, hvis behandlingen anbefales. Patienter, der har et HPS-behov på 1-2 dage om ugen, vil formentlig også blive tilbudt behandlingen på sigt, hvis behandlingen anbefales, på trods af at denne patientgruppe ikke indgik i studierne. Tabel 25 viser

Medicinerådets estimat for fordelingen af patienter på hhv. teduglutid og SOC, hvis teduglutid anbefales eller ikke anbefales.

Tabel 25. Medicinerådets estimat af antal patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Teduglutid anbefales					
Teduglutid	25	35	45	55	65
SOC	225	215	205	195	185
Teduglutid anbefales ikke					
Teduglutid	0	0	0	0	0
SOC	250	250	250	250	250

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet præsenterer budgetkonsekvenserne ved ibrugtagning af teduglutid for begge scenarier.

Scenarie 1

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af teduglutid vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 26. Udføres analysen med AIP, resulterer det i budgetkonsekvenserne ca. 30,9 mio. DKK i år 5.

Scenarie 2

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af teduglutid vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 27. Udføres analysen med AIP, resulterer det i budgetkonsekvenserne ca. 32,3 mio. DKK i år 5.

Tabel 26. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser ved scenarie 1, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

Scenarie 1	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

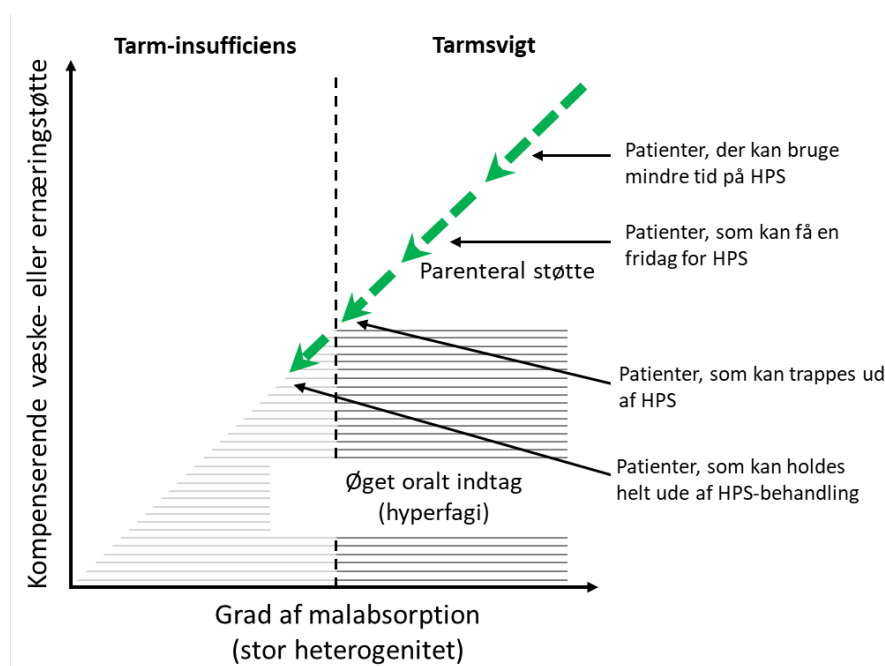
Tabel 27. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser ved scenarie 2, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

Scenarie 2	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

5. Praktisk implementering af behandling med teduglutid

Der er klare kliniske fordele ved at forbedre/rehabilitere tarmfunktionen hos patienter med kronisk tarmsvigt i form af mindre behov for parenteral ernæring eller HPS, mindre risiko for komplikationer og øget livskvalitet.

Alle behandlinger, der bedrer tarmfunktionen, vil føre patienterne ad den grønne linje (se figur herunder) i retning mod en tilstand med bedre tarmfunktion og et mindre behov for HPS.



Figur 13. Figuren viser sammenhængen mellem graden af malabsorption (nedsat optag af føde-stoffer og væske) i forhold til behov for tilskud af parenteral væske/ernæring (hjemmeparenteral

støtte, HPS). Patienter med højeste grad af malabsorption har tarmsvigt og kan ved behandling med teduglutid trappes ned i HPS-behandling eller helt ophøre.

Der er imidlertid udfordringer i behandlingen af patienter med kronisk tarmsvigt, der har behov for HPS, med teglutid. Patientpopulationen er meget heterogen i relation til tarm-anatomi, graden af malabsorption og den spontane adaptation af tarmfunktionen over tid. Dermed kræves en individualiseret tilgang til den enkelte patient. Disse forhold bør der tages højde for i en model for implementering af behandlingen med teduglutid.

5.1 Udvalgelse af patienterne

- Patienter skal være ældre end 1 år.
- Diagnosen skal være kronisk tarmsvigt med behov for parenteral ernæring i mindst ét år.
- Behandlingen skal finde sted på en afdeling med højt specialiseret funktion i henhold til Sundhedsstyrelsens specialeplan for intern medicin: Gastroenterologi og hepatologi 2021.
- Behandling af patienter med korttarmssyndrom/tarmsvigt og hjemmeparenteral ernæring er en højt specialiseret funktion.

Tabel 28. Patienter med tarmsvigt som er mulige kandidater til behandling med teduglutid.

Klinisk status	Behandling	Ernæring og væske
Stabil tarmfunktion	Afhængig af HPS - parenteral ernæring/væske trods optimering med kostændringer og supplerende medicin (eksempelvis stoppende medicin og protonpumpehæmmere)	Ernæringsmæssigt optimeret og i væskebalance vurderet ved: <ul style="list-style-type: none"> • Vægt • Urinproduktion 1000-2500 ml/24 timer • Vitamin og mineralstatus
Ingen tarmstenoser	Motiveret for behandling med teduglutid	
Fravær af ondartet sygdom*		<ul style="list-style-type: none"> • Patienterne screenes for ondartet sygdom med koloskopi og billedagnostik af tyndtarm, lever og galdeveje/bugspytkirtel

Klinisk status	Behandling	Ernæring og væske
----------------	------------	-------------------

Opmærksomhed på patienter med

- Hjertesygdom pga. risiko for væskeoverload
- Sygdom i galdeblære eller bugspytkirtel
- Polypper i tyktarmen

* Sikkerheden ved teduglutid til patienter med tidligere malign sygdom er ukendt.

Patienten skal således være stabil på behandlingen (HPS og supplerende behandling) i en periode, hvis længde afhænger af alder og anatomi, (se Tabel 29). Efter en periode på 3 måneder, hvor behovet for parenteral ernæring/væske ikke ændres signifikant, og hvis det klinisk skønnes usandsynligt, at behandlingen med parenteralt tilskud kan seponeres inden for de kommende 6 måneder, kan behandling med teduglutid forsøges.

Tabel 29. Oversigt over stabiliseringsperiode, monitorering inden behandlingsstart og frekvens for vurdering af teduglutids effekt.

	Før behandling		Efter behandling	
Tarmresektion	Stabilisering med parenteral ernæring og understøttende behandling (indstilling af HPS)	Tæt monitoring, stabiliseret behandling uden væsentlige udsving	Vurdering af effekt med teduglutid efter	Evaluering af fortsat behandling ved effekt efter minimum interval
Børn	12 måneder	3 måneder	6 måneder	12 måneder
Voksne, ende- jejunostomi	12 måneder	3 måneder	6 måneder	12 måneder
Voksne, jenu- colostomi (tyk- tarm i funktion)	18 måneder	3 måneder	12 måneder	12 måneder

Uanset tarmanatomi er det et krav, at den voksne patient i mere end 3 måneder får mindst 3 administrationer HPS om ugen og mindst 3 liter parenteral ernæring per administration for at kunne komme i betragtning til behandling med teduglutid.

Tilsvarende, i mindst 3 måneder har den pædiatriske patient haft behov for HPS, der dækker mindst 50 % af kaloriebehov og/eller væske- og elektrolytbehov.

Effekten af teduglutid vurderes med stillingtagen til, om behandlingen skal fortsætte. Varigheden af vurderingsperioden for patienter med tyktarmen i funktion er længere (12 måneder kontra 6 måneder), fordi vurderingen af effekt primært baseres på ændringer i vægt (oftest stigende), med mulighed for aftrapning af HPS.

For gruppen med stomi vil øget optagelse af væske relativt hurtigt omsættes klinisk til stigende diureser og dermed faldende behov for HPS.

5.2 Kriterier for anerkendelse af behandlingseffekt af teduglutid.

Børn:

Børn og unge patienter mellem 1 år og 17 år: **reduktion** i forhold til initialt ugentligt volumen af HPS **med ≥ 20 %** eller **1 yderlig ugentlig fridag**, vurderet efter induktionsbehandling i **6 måneder**.

Voksne

Patienter med ende-jejunostomi:

- Ved behandling med 9 liter HPS om ugen: dokumentation for **≥ 6 liter HPS-volumenreduktion** i forhold til det oprindelige ugentlige volumen **og/eller ≥ 3 yderligere ugentlige fridage**.
- Ved behandling med > 9 liter og ≤ 18 liter HPS om ugen: dokumentation for **≥ 9 liter/uge HPS-volumenreduktion** i forhold til det oprindelige ugentlige volumen **og/eller ≥ 2 ekstra ugentlige fridage**.
- Ved behandling med >18 liter HPS om ugen: dokumentation for **≥ 40 % HPS-volumenreduktion** i forhold til det oprindelige ugentlige volumen.

Vurderet efter **6 måneders** behandling for ovennævnte 3 grupper.

Patienter med jejunocolostomi eller jejunoleo-kolisk anastomose (tyktarm i funktion):

For korttarmspatienter med kolon i funktion er behovet for tilførsel af HPS generelt mindre og effekten af teduglutid sværere at vurdere. Derfor kræves længere observations-tid.

- Ved behandling med 9 liter HPS om ugen: dokumentation for **≥ 6 liter HPS-volumenreduktion** i forhold til det oprindelige ugentlige volumen **og/eller ≥ 3 yderligere ugentlige fridage**.

- Ved behandling med > 9 liter og ≤ 18 liter HPS om ugen: dokumentation for **≥ 9 liter HPS-volumenreduktion** i forhold til det oprindelige ugentlige volumen **og/eller ≥ 2 ekstra ugentlige fridage**.
- Ved behandling med >18 liter HPS om ugen: dokumentation for **≥ 40 % HPS-volumenreduktion** i forhold til det oprindelige ugentlige volumen.

Vurderet efter **12 måneders** behandling for patienter med tyktarmen i funktion.

Behandlingen med teduglutid seponeres, hvis ikke effekten lever op til de ovenstående kriterier.

5.3 Konklusion ift. implementering af behandling med teduglutid.

Medicinerådet foreslår således at:

- teduglutidbehandling kan påbegyndes og monitoreres i henhold til ovenstående kriterier.
- behandlingen kun kan foregå på afdelinger, der varetager denne højt-specialiserede funktion.
- kriterier for behandling og monitorering revurderes, efter der er indhentet erfaring med brugen af teduglutid i klinisk praksis uden for studier.
- det faglige selskab (Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi/DSGH) udarbejder en behandlingsvejledning og monitoreringsplan.
- der etableres en national database til monitorering af behandlingen.

6. Diskussion

Medicinerådet har vurderet effekten af teduglutid overfor '*standard of care*' (SOC) til behandling af børn og voksne med korttarmssyndrom (SBS), der er afhængige af hjemmeparenteral støtte (HPS) til at opfylde deres ernærings- og/eller væskebehov.

SBS er en sjælden tilstand, og effekten af teduglutid er udelukkende undersøgt i små, randomiserede studier af 12-24 ugers varighed samt i ukontrollerede opfølgingsstudier. Dette medfører store usikkerheder, både i den kliniske vurdering og i vurderingen af omkostningseffektiviteten. De randomiserede kliniske studier i voksne viser, at teduglutidbehandling medfører en statistisk signifikant reduktion i patienternes behov for HPS ift. SOC. Medicinerådet vurderer dog, at de ukontrollerede opfølgingsstudier ikke kan anvendes til at dokumentere teduglutids effekt på længere sigt, da resultaterne for gruppen behandlet med teduglutid ikke kan sammenholdes med en kontrolgruppe. SBS er en heterogen tilstand, hvor behovet for HPS kan ændres i løbet af et behandlingsforløb, og der er derfor en stor risiko for at overestimere effekten af teduglutid, hvis den bedømmes ud fra et ukontrolleret studie.

Ansøger har indsendt en sundhedsøkonomisk analyse for omkostningseffektiviteten for behandling af børn, hvori effekten af teduglutid er modelleret på baggrund af resultaterne fra de kliniske studier i voksne. Medicinrådet vurderer, at denne analyse ikke giver et meningsfuldt estimat for omkostningseffektiviteten for behandling af børn, da effekterne hos børn og voksne ikke kan sammenlignes. Medicinrådet kan dermed ikke vurdere omkostningseffektiviteten for behandling af børn og præsenterer kun resultaterne for den voksne population.

Effekten af teduglutid ift. at reducere patienternes behov for HPS er en vigtig drivkraft for omkostningseffektiviteten i ansøgers sundhedsøkonomiske model, og en væsentlig del af den gavnlige effekt af teduglutid er baseret på data fra de ukontrollerede opfølgingsstudier. Medicinrådet kan ikke afvise, at teduglutid kan medføre en reduktion i behovet for HPS, som angivet af ansøger, men vurderer, at der er en stor risiko for at overestimere teduglutids effekt ved at basere modellen på opfølgingsstudierne. Derfor har Medicinrådet vurderet omkostningseffektiviteten ud fra to scenarier:

1. Et scenarie, hvor patienternes behov for HPS følger den observerede udvikling i opfølgingsstudiet, som antaget af ansøger. Medicinrådet vurderer, at dette kan være en overestimering af omkostningseffektiviteten, da det antages, at hele den observerede effekt af teduglutid kan tilskrives behandlingen med teduglutid, mens gruppen behandlet med SOC ikke opnår yderligere reduktioner i HPS-behovet. Dette scenarie resulterer i, at teduglutid dominerer sammenlignet med SOC. Det vil sige, at teduglutid estimeres at være både en billigere og bedre behandling end SOC.
2. Et scenarie, hvor patienternes behov for HPS udelukkende modelleres ud fra de 6 måneders data fra det kontrollerede kliniske studie. Herefter antages patienterne at vedblive med at have samme behov for HPS. Medicinrådet vurderer, at dette vil være et konservativt skøn over omkostningseffektiviteten, da det antages, at patienterne ikke får yderligere gavn af behandling med teduglutid efter de første 6 måneders behandling. Dette scenarie resulterer i en QALY-gevinst på 0,4 og en ICER på ca. [REDACTED] DKK pr. vunden QALY.

Følsomhedsanalyser lavet for scenarie 1 viser, at teduglutid er en dominerende behandling i alle analyser undtaget analysen, hvor det antages, at patienter, der ikke har tilstrækkelig effekt af teduglutid stopper efter 12 måneder i stedet for efter 6 måneder. Her estimeres en ICER på ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY.

Udover usikkerheden vedr. den kliniske effekt er der også stor usikkerhed om HRQoL-værdierne for hvert helbredsstadie og reduktionen i HRQoL-værdierne forbundet med bivirkninger og IFALD. Patienternes livskvalitet er undersøgt i begge de randomiserede kliniske studier i voksne, hvor det blev vist, at et fald i patienternes behov for HPS korrelerede med en øget livskvalitet. Det kunne dog ikke dokumenteres, at teduglutid-behandling i sig selv medfører en øget livskvalitet. Samtidig medførte de små og heterogene studiepopulationer udsving i målingerne, der betyder, at de ikke kan anvendes til at tilskrive specifikke HRQoL-værdier til de enkelte modelstadier. I stedet har ansøger anvendt publicerede HRQoL-værdier fundet vha. vignette-studier. Der er grundlæggende usikkerheder forbundet med brugen af vignette-metoden, beskrivelsen af helbredstilstanden ikke kommer fra patienterne selv. Det er usikkert, om alle aspekter af

sygdommen opfanges i vignetterne, og om beskrivelserne af helbredsstadierne afspejler sygdommens påvirkning af patienterne. Medicinrådet vurderer, at det ene vignette-studie (Ballinger et al.) rapporterer høje HRQoL-værdier for patienter, der er fri for HPS i forhold til normværdier for den generelle danske befolkning. Patienter, der er fri af HPS, skal stadig til kontrol, tage supplerende lægemidler og har risikoen for at skulle på HPS igen. Det andet vignette-studie (Lachaine et al.) er kun publiceret som et *abstract*. Medicinrådet vælger alligevel at anvende HRQoL fra Lachaine, da Medicinrådet finder HRQoL-værdierne herfra mere klinisk plausible, hvilket trækker omkostningseffektiviteten i en negativ retning. Medicinrådet præsenterer en følsomhedsanalyse, hvor HRQoL-værdierne fra Ballinger-studiet anvendes, for at undersøge betydningen af HRQoL-værdierne for analysens resultat. I scenarie 1 er teduglutid stadig den dominerende behandling, og QALY-estimatet øges fra ca. 0,6 til 0,9 QALY. I scenarie 2 reduceres ICER'en fra ca. [REDACTED] DKK til ca. [REDACTED] DKK.

Lægemiddelomkostningerne til teduglutid er en væsentlig drivkraft for de inkrementelle omkostninger. Omkostninger er baseret på, at patienterne er i livslang behandling med teduglutid, hvis patienten inden for 24 ugers behandling opnår både 20 % reduktion i ugentligt behov for HPS og minimum én dags reduktion i antallet af ugentlige dage med HPS. Denne antagelse om behandlingsvarigheden er meget usikker, og det har stor betydning for omkostningseffektiviteten, hvornår patienterne ophører behandling, og hvor mange der ophører behandling pga. utilstrækkelig effekt. Antages det, at patienter, der har utilstrækkelig effekt af teduglutid, først ophører behandling efter 12 måneder, medfører det, at teduglutid ikke længere er dominerende i scenarie 1, som tidligere beskrevet, og at ICER'en stiger fra ca. [REDACTED] DKK til ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY i scenarie 2.

I klinisk praksis vil man sandsynligvis forsøge at seponere behandlingen med teduglutid, hvis en patient er stabil over længere tid, også selvom patienten har opnået en effekt, for at vurdere om patientens HPS-behov kan forblive stabilt uden fortsat behandling. Dette kan betyde, at ICERen er overestimeret i Medicinrådets analyser. Medicinrådet vurderer, at der er store usikkerheder forbundet både med vurderingen af den kliniske effekt, de tilhørende HRQoL-værdier og de medfølgende omkostninger, hvilket illustreres af det store spænd mellem ICER-resultaterne.

7. Referencer

1. Aksan A, Farrag K, Blumenstein I, Schröder O, Dignass AU, Stein J. Chronic intestinal failure and short bowel syndrome in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* [internet]. 2021;27(24):3440–65. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34239262>
2. Lappas BM, Patel D, Kumpf V, Adams DW, Seidner DL. Parenteral Nutrition: Indications, Access, and Complications. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2018;47(1):39–59.
3. Massironi S, Cavalcoli F, Rausa E, Invernizzi P, Braga M, Vecchi M. Understanding short bowel syndrome: Current status and future perspectives. *Digestive and Liver Disease* [internet]. 2020;52(3):253–61. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.11.013>
4. 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.
5. Jeppesen PB, Langholz E, Mortensen PB. Quality of life in patients receiving home parenteral nutrition. *Gut*. 1999;44(6):844–52.
6. Calkins KL, Venick RS, Devaskar SU. Complications associated with parenteral nutrition in the neonate. *Clin Perinatol* [internet]. 2014;41(2):331–45. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24873836>
7. Jeppesen PB. Teduglutide, a novel glucagon-like peptide 2 analog, in the treatment of patients with short bowel syndrome. *Therap Adv Gastroenterol* [internet]. 2012;5(3):159–71. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22570676>
8. European Medicines Agency. Revestive - Summary of Product Characteristics. 2022.
9. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products For Human Use (CHMP). Assessment report - Revestive. Ema. 2012.
10. Cuerda C, Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Gillanders L, Jeppesen PB, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in chronic intestinal failure. *Clin Nutr* [internet]. 2021;40(9):5196–220. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34479179>
11. 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.

12. Pape U-F, Iyer KR, Jeppesen PB, Kunecki M, Pironi L, Schneider SM, et al. Teduglutide for the treatment of adults with intestinal failure associated with short bowel syndrome: pooled safety data from four clinical trials. *Therap Adv Gastroenterol* [internet]. 2020;13:1756284820905766. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32341691>
13. O’Keefe SJD, Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B. Safety and efficacy of teduglutide after 52 weeks of treatment in patients with short bowel intestinal failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* [internet]. 2013;11(7):815-23.e1-3. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23333663>
14. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, Iyer K, Seidner DL, O’keefe SJD, et al. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. *Gastroenterology* [internet]. 2012;143(6):1473-1481.e3. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22982184>
15. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Forbes A, Pironi L, Gabe SM, Joly F, et al. Quality of life in patients with short bowel syndrome treated with the new glucagon-like peptide-2 analogue teduglutide - Analyses from a randomised, placebo-controlled study. *Clinical Nutrition* [internet]. 2013;32(5):713–21. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2013.03.016>
16. Schwartz LK, O’Keefe SJD, Fujioka K, Gabe SM, Lamprecht G, Pape U-F, et al. Long-Term Teduglutide for the Treatment of Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome. *Clin Transl Gastroenterol* [internet]. 2016;7(October 2015):e142. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26844839>
17. Seidner DL, Fujioka K, Boullata JI, Iyer K, Lee HM, Ziegler TR. Reduction of Parenteral Nutrition and Hydration Support and Safety With Long-Term Teduglutide Treatment in Patients With Short Bowel Syndrome–Associated Intestinal Failure: STEPS-3 Study. *Nutrition in Clinical Practice*. 2018;33(4):520–7.
18. 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. *Journal of Pediatrics* [internet]. 2017;181:102-111.e5. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.10.027>
19. Hill S, Carter BA, Cohran V, Horslen S, Kaufman SS, Kocoshis SA, et al. Safety Findings in Pediatric Patients During Long-Term Treatment With Teduglutide for Short-Bowel Syndrome-Associated Intestinal Failure: Pooled Analysis of 4 Clinical Studies. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*

- [internet]. 2021;45(7):1456–65. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33305440>
20. 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. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2020;44(4):621–31.
 21. Jeppesen PB, Gabe SM, Seidner DL, Lee HM, Olivier C. Factors Associated With Response to Teduglutide in Patients With Short-Bowel Syndrome and Intestinal Failure. *Gastroenterology* [internet]. 2018;154(4):874–85. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.11.023>
 22. 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.
 23. Berghöfer P, Fragkos KC, Baxter JP, 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* [internet]. 2013;32(5):789–96. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2012.12.001>
 24. Nordsten CB, Molsted S, Fuglsang KA, Bangsgaard L, Brandt CF, Niemann MJ, et al. Quality of life assessed using the sbs-qol scale in adult intestinal failure patients receiving home parenteral support. *Clinical Nutrition* [internet]. 2018;37:S65. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561418315486>
 25. Armstrong D, Forbes A, Jeppesen PB, Lee H-M, Nagy P, Seidner DL. Colon polyps in patients with short bowel syndrome before and after teduglutide: Post hoc analysis of the STEPS study series. *Clin Nutr* [internet]. 2020;39(6):1774–7. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31522784>
 26. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products For Human Use (CHMP). CHMP extension of indication variation assessment report. 2016;(may).
 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. 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. *Clinical*

Therapeutics [internet]. 2018;40(11):1878-1893.e1. Tilgængelig fra:
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.09.009>

29. Lachaine J, Gouault Laliberté A, Miron A, Xenopoulos A. Time Trade Off Study for Parenteral Support in Short Bowel Syndrome in Canada. *Value in Health*. 2016;19(3):A251.
30. Jensen MB, Jensen CE, Gudex C, Pedersen KM, Sørensen SS, Ehlers LH. Danish population health measured by the EQ-5D-5L. *Scand J Public Health*. 2021;14034948211058060.

8. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende inflammatoriske tarmsygdomme

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Jens Kjeldsen <i>Professor, overlæge, ph.d.</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Jan Fallingborg <i>Ledende overlæge, dr. med.</i>	Region Nordjylland
Udpegning i gang	Region Midtjylland
Ove Schaffalitzky de Muckadell <i>Professor, overlæge</i>	Region Syddanmark
Lars Kristian Munck <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Inge Nordgaard-Lassen <i>Ledende overlæge</i>	Region Hovedstaden
Peter Thøgersen <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jesper Hallas <i>Ledende overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Mark Bremholm Ellebæk <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Inviteret af formanden
Michael Staun <i>Overlæge, dr. med.</i>	Inviteret af formanden
Rasmus Gaardskær Nielsen <i>Overlæge</i>	Inviteret af formanden
Joy Christina Hult <i>Ledende oversygeplejerske</i>	Dansk Sygeplejeselskab
Tidligere medlemmer, der har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Teitur Vagadal	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3.sal.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

9. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	31. august 2022	Godkendt af Medicinrådet.

10. Bilag

10.1 Transitionssandsynligheder for teduglutid baseret på data fra STEPS, STEPS-2 og studie-004

Fra HPS0 → Til

Cyklus	HPS0	HPS1	HPS2	HPS3	HPS4	HPS5	HPS6	HPS7
1	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
3	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
4	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
5	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
6	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
7	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
8	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
9	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
12	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
15	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
18	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
21	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
24	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
27	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
30	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Fra HPS1 → Til

Cyklus	HPS0	HPS1	HPS2	HPS3	HPS4	HPS5	HPS6	HPS7
1	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
3	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
4	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
5	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
6	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
7	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
8	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
9	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
12	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0
15	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
18	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
21	0.7	0.0	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
24	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
27	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
30	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Fra HPS2 → Til

Cyklus	HPS0	HPS1	HPS2	HPS3	HPS4	HPS5	HPS6	HPS7
1	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

2	0.0	0.0	0.5	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0
3	0.0	0.0	0.7	0.0	0.3	0.0	0.0	0.0
4	0.3	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
5	0.0	0.0	0.8	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
6	0.0	0.3	0.6	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
7	0.0	0.3	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
8	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
9	0.0	0.0	0.7	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
12	0.0	0.3	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
15	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
18	0.2	0.4	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
21	0.0	0.0	0.5	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0
24	0.3	0.0	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
27	0.0	0.3	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
30	0.0	0.3	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Fra HPS3 → Til

Cyklus	HPS0	HPS1	HPS2	HPS3	HPS4	HPS5	HPS6	HPS7
1	0.0	0.0	0.1	0.7	0.1	0.1	0.0	0.0
2	0.0	0.0	0.2	0.7	0.1	0.0	0.0	0.0
3	0.1	0.0	0.0	0.6	0.2	0.1	0.0	0.0
4	0.0	0.0	0.1	0.9	0.0	0.0	0.0	0.0
5	0.0	0.0	0.3	0.6	0.1	0.0	0.0	0.0
6	0.0	0.0	0.2	0.7	0.1	0.1	0.0	0.0
7	0.0	0.0	0.2	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0
8	0.0	0.1	0.0	0.7	0.1	0.0	0.0	0.0
9	0.0	0.0	0.3	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
12	0.0	0.0	0.3	0.4	0.3	0.0	0.0	0.0
15	0.0	0.0	0.3	0.5	0.3	0.0	0.0	0.0
18	0.0	0.0	0.5	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0
21	0.0	0.0	0.5	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0
24	0.3	0.0	0.3	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0
27	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0
30	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Fra HPS4 → Til

Cyklus	HPS0	HPS1	HPS2	HPS3	HPS4	HPS5	HPS6	HPS7
1	0.0	0.0	0.0	0.2	0.7	0.1	0.0	0.0
2	0.0	0.0	0.0	0.2	0.7	0.1	0.0	0.0
3	0.0	0.0	0.1	0.5	0.5	0.0	0.0	0.0
4	0.0	0.0	0.1	0.3	0.7	0.0	0.0	0.0
5	0.0	0.0	0.0	0.2	0.8	0.0	0.0	0.0
6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0
7	0.0	0.0	0.0	0.2	0.8	0.0	0.0	0.0
8	0.0	0.0	0.0	0.4	0.6	0.0	0.0	0.0
9	0.0	0.0	0.0	0.1	0.8	0.1	0.0	0.0
12	0.0	0.0	0.0	0.2	0.7	0.2	0.0	0.0
15	0.0	0.0	0.0	0.3	0.7	0.0	0.0	0.0

18	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.3	0.0	0.0
21	0.1	0.0	0.0	0.1	0.6	0.1	0.0	0.0
24	0.0	0.0	0.0	0.2	0.8	0.0	0.0	0.0
27	0.1	0.0	0.0	0.3	0.6	0.0	0.0	0.0
30	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0

Fra HPS5 → Til

Cyklus	HPS0	HPS1	HPS2	HPS3	HPS4	HPS5	HPS6	HPS7
1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.6	0.2	0.0
2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.9	0.1	0.0
3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.4	0.5	0.2	0.0
4	0.0	0.0	0.0	0.1	0.2	0.3	0.2	0.1
5	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.7	0.0	0.0
6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.7	0.1	0.0
7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.3	0.3	0.0
8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.3	0.0	0.0
9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0
12	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0
15	0.0	0.0	0.0	0.0	0.4	0.6	0.0	0.0
18	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0
21	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.8	0.0	0.0
24	0.0	0.0	0.0	0.0	0.4	0.6	0.0	0.0
27	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0
30	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.3	0.0	0.3

Fra HPS6 → Til

Cyklus	HPS0	HPS1	HPS2	HPS3	HPS4	HPS5	HPS6	HPS7
1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.9	0.0
2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.2	0.7	0.0
3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.3	0.4	0.1
4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.4	0.0
5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.6	0.1
6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.4	0.4	0.0
7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.6	0.2
8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.8	0.0
9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.8	0.0
12	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.0	0.7
15	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
18	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0
21	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0
24	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0
27	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.5
30	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0

Fra HPS7 → Til

Cyklus	HPS0	HPS1	HPS2	HPS3	HPS4	HPS5	HPS6	HPS7
1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.9
2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.9
3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.8

4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.8
5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.9
6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.8
7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.9
8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.9
9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0
12	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0
15	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.9
18	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.1	0.7
21	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0
24	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0
27	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0
30	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0

10.2 Transitionssandsynligheder for SOC baseret på data fra STEPS og studie-004

Fra HPS0 → Til

Cyklus	HPS0	HPS1	HPS2	HPS3	HPS4	HPS5	HPS6	HPS7
1	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
3	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
4	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
5	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
6	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Fra HPS1 → Til

Cyklus	HPS0	HPS1	HPS2	HPS3	HPS4	HPS5	HPS6	HPS7
1	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
3	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
4	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
5	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
6	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Fra HPS2 → Til

Cyklus	HPS0	HPS1	HPS2	HPS3	HPS4	HPS5	HPS6	HPS7
1	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
3	0.0	0.0	0.5	0.0	0.5	0.0	0.0	0.0
4	0.0	0.0	0.5	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0
5	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
6	0.0	0.5	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Fra HPS3 → Til

Cyklus	HPS0	HPS1	HPS2	HPS3	HPS4	HPS5	HPS6	HPS7
1	0.0	0.0	0.0	0.8	0.2	0.0	0.0	0.0

2	0.0	0.0	0.1	0.9	0.0	0.0	0.0	0.0
3	0.0	0.0	0.1	0.9	0.0	0.0	0.0	0.0
4	0.0	0.0	0.2	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0
5	0.0	0.0	0.0	0.7	0.3	0.0	0.0	0.0
6	0.2	0.0	0.2	0.5	0.2	0.0	0.0	0.0

Fra HPS4 → Til

Cyklus	HPS0	HPS1	HPS2	HPS3	HPS4	HPS5	HPS6	HPS7
1	0.0	0.0	0.0	0.4	0.6	0.0	0.0	0.0
2	0.0	0.0	0.2	0.3	0.5	0.0	0.0	0.0
3	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0
4	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0
5	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0
6	0.0	0.0	0.0	0.5	0.4	0.1	0.0	0.0

Fra HPS5 → Til

Cyklus	HPS0	HPS1	HPS2	HPS3	HPS4	HPS5	HPS6	HPS7
1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0
2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0
3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0
4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.6	0.0	0.2
5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.5	0.3	0.0
6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	0.5	0.0

Fra HPS6 → Til

Cyklus	HPS0	HPS1	HPS2	HPS3	HPS4	HPS5	HPS6	HPS7
1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.7	0.1
2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.6	0.3
3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.9	0.0
4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.6	0.3
5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0
6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.8	0.1

Fra HPS7 → Til

Cyklus	HPS0	HPS1	HPS2	HPS3	HPS4	HPS5	HPS6	HPS7
1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.8
2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0
3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0
4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.9
5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.9
6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0