

ZAŁĄCZNIK 1



# *Revestive<sup>®</sup> (teduglutyd)*

*w leczeniu dorosłych z zespołem krótkiego jelita*

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

**Wersja 1.0**

**Kraków 2016**

**Wykonawca:**

*Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik*

ul. Krakowska 36/3

31-062 Kraków

Tel./fax. 12 430 08 73

Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

**Autorzy:**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## Odniesienie do uwag Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dotyczących analiz HTA dla produktu leczniczego Revestive.

Odpowiedź na pismo znak OT.4351.35.2016.KP.2 zawierające uwagi Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych do analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku:

- Revestive (teduglutyd), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg proszku w fiolce/0,5 ml rozpuszczalnika w ampułko-strzykawce, 28 fiolek w opakowaniu, kod EAN: 506037860018,

w programie lekowym: „Leczenie chorych z zespołem krótkiego jelita”.

W przedmiotowym piśmie Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych stwierdził, iż przedłożone analizy są niezgodne względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 (dalej: Rozporządzenie) w następującym zakresie:

1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku. Populacja uwzględniona w badaniach jest szersza niż ta określona w kryteriach selekcji do programu lekowego, np. w kontekście objętości podawanego żywienia pozajelitowego, długości pozostałego odcinka jelita cienkiego lub kryterium wieloletniego przeżycia (§ 4 ust. 2 pkt 1a Rozporządzenia).

Jak zaznaczono w ograniczeniach przeprowadzonej analizy (str. 147) kryteria włączenia populacji w odnalezionych próbach klinicznych, nie obejmowały ściśle szczegółowych kryteriów określonych przez zespół ekspertów klinicznych w programie lekowym – te ostatnie mają za zadanie selekcjonować pacjentów z większym prawdopodobieństwem wystąpienia autonomii pokarmowej. Zastosowanie tak szczegółowych kryteriów na etapie selekcji badań klinicznych do przeglądu systematycznego skutkowałoby nadmiernym ograniczeniem dowodów naukowych, lub nawet brakiem możliwości ich odnalezienia. Natomiast, w obrębie odnalezionych badań w ramach szerszych kryteriów przeglądu systematycznego, poszukiwano i wyróżniano dane dla populacji w pełni zgodnej z programem lekowym. Przeprowadzono także ocenę wiarygodności zewnętrznej, która polegała na porównaniu charakterystyk pacjentów włączonych do badań RCT z charakterystykami chorych, którzy osiągnęli autonomię pokarmową – wykazała ona, że wyniki uzyskane w analizowanych badaniach są wynikami konserwatywnymi, w podgrupie pacjentów zgodnych w kontekście objętości podawanego żywienia pozajelitowego czy długości pozostałego odcinka jelita cienkiego z kryteriami programu lekowego,

oczekiwany odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie i prawdopodobieństwo wystąpienia autonomii pokarmowej powinien być wyższy.

2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w § 4 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Kryteria włączenia spełniają również badania:
  - a. Jami, M. "Favorable outcome with teduglutide treatment of a young woman with long-standing intestinal failure/short bowel syndrome (SBS) with no remaining central venous access. American Journal of Gastroenterology, October 2014, Conference (var.pagings), October;

W zdefiniowanym zakresie źródeł przeglądu systematycznego (str. 19) określono, że w ramach konferencji Annual Scientific Meeting of American College of Gastroenterology, z których abstrakty były prezentowane w American Journal of Gastroenterology, przeszukano następujące działy: "Outcomes Research", "Small intestine/unclassified", "Functional Bowel Disease" oraz "Inflammatory Bowel Disease". Przytoczony abstrakt konferencyjny znajduje się w dziale zatytułowanym „Clinical Vignettes/Case Reports - Esophagus”, a więc w dziale, którego nie przeszukano w ramach tworzenia raportu.

Wspomniane doniesienie konferencyjne to opis jednego przypadku – 23-letniej kobiety z przewlekłą niewydolnością jelit/zespołem krótkiego jelita z powodu wrodzonej atrezji jelita czczego. Pacjentka urodziła się z niedrożnością jelita czczego, a niewydolność jelit z powodu zespołu krótkiego jelita zaobserwowano u niej w okresie noworodkowym. U chorej stwierdzono także brak ciała modelowatego, napady drgawek, oraz opóźnienie neurorozwojowe. Występowało u niej także eozynofilowe zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita cienkiego, refluks żołądkowo-przełykowy oraz zespół upośledzonego wchłaniania z powodu ZKJ. W przebiegu choroby wielokrotnie wykonywano u pacjentki wkłucie centralne. Na rok przed opisem przypadku w cytowanym doniesieniu, z powodu nietolerancji pokarmowej i częściowej obstrukcji jelit, chorą poddano operacji z rozległym usunięciem zrostów, procedurą Ladda i seryjną poprzeczną enteroplastyką. Po zabiegu podjęto próbę odstawienia żywienia pozajelitowego. Aby zapiec progresji zakrzepicy związanej z wkłuciem, wdrożono leczenie fondaparynuksem. Jednak brak drożności cewnika spowodował, że chora nie mogła przyjmować dożylnie żywienia pozajelitowego. Objętość żywienia dojelitowego została zwiększona zgodnie ze wzorem, aby zaspokoić jej potrzeby energetyczne. Dzielne zapotrzebowanie na płyny realizowano za pomocą doustnej podaży płynów, wspomaganą obwodowym dożylnym podaniem płynów celem skompensowania wysokich strat kału oraz niedoborów elektrolitów i minerałów. Podczas takiego schematu leczenia stwierdzono u niej odmę pęcherzykową jelit, po wyleczeniu której pacjentce zaczęto poda-

wać dojelitowe żywienie niskowęglowodanowe oraz płyny doustnie z wykorzystaniem G-tuby, uzupełnione suplementacją płynów, elektrolitów, magnezu oraz fosforu przez żyłę obwodową – schemat ustalono w oparciu o ilość wydalanego stolca oraz stężenie elektrolitów i składników mineralnych w surowicy. Kroplówki obwodowe były często i z wielką trudnością zmieniane przez personel szpitalny. Z powodu braku wkłucia centralnego i braku możliwości zmiany schematu obwodowego dożylnego podania płynów, elektrolitów i minerałów u chorej rozpoczęto leczeniem teduglutydem w dawce 0,05 mg/kg na dzień, który podawano podskórnie. Pacjentkę monitorowano pod kątem zdarzeń niepożądanych, masy ciała, ilości przyjmowanych i wydalanych płynów oraz stężenia elektrolitów i składników mineralnych w surowicy. U chorej wystąpił nawrót odmy pęcherzykowej jelit oraz podwyższony poziom lipazy, które ustąpiły w ciągu 4-5 dni po zastosowaniu leczenia zachowawczego. Po 6 tygodniach terapii teduglutydem pacjentka nie wymagała żadnego dodatkowego obwodowego dożylnego podania płynów, kroplówek z elektrolitami i suplementacji mineralnej. Po 9 tygodniach nadal tolerowała przyjmowanie żywienia przez G-tubę oraz płyny podawane doustnie z normalnymi stężeniami elektrolitów, magnezu i fosforu w surowicy, bez dodatkowej suplementacji dożylny w domu. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki po kolejnych tygodniach leczenia teduglutydem.

Należy jednak zaznaczyć, że opisana chora nie spełniałaby w pełni kryteriów włączenia do programu lekowego, uwzględniając zarówno etiologię zespołu krótkiego jelita – wrodzona atrezja przewodu pokarmowego, jak i warunki dotyczące stabilizacji żywienia pozajelitowego.

| Parametr                                 | Przed TED | Po 6 tyg. terapii TED | Po 9 tyg. terapii TED |
|--|-----------|-----------------------|-----------------------|
| Masa ciała [kg]                          | 36,7      | 35,1                  | 36,1                  |
| Średnia objętość stolca/moczu [ml/dzień] | 3475      | 1900                  | 2000                  |
| Stężenie albuminy [gm/dl]                | 2,7       | 3,2                   | 3,5                   |

b. Kochar, B. "Safety and efficacy of teduglutide (gattex) in patients with Crohn's disease and need for parenteral support due to short bowel syndrome." American Journal of Gastroenterology, October 2015, Conference (var.pagings), October.

Zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego „LECZENIE CHORYCH Z ZESPOŁEM KRÓTKIEGO JELITA (ICD-10: K91.2)” „obecność aktywnej choroby Crohna wymagającej leczenia immunosupresyjnego w okresie ostatnich 12 miesięcy” uniemożliwia włączenie pacjenta do programu (str. 60 wykonanej Analizy Problemu Decyzyjnego). Zatem badanie opisane w przytoczonym abstrakcie nie zostało uwzględnione w analizie z powodu nieodpowiedniej populacji chorych, która została w nim

uwzględniona – pacjenci z chorobą Crohna, którzy wymagali żywienia pozajelitowego z powodu zespołu krótkiego jelita, przy jednoczesnym stosowaniu u większości z nich (62%) immunosupresji.

Obie opisane publikacje znajdują się w załączniku nr 1.4 do niniejszego pisma.

3) Analiza podstawowa analizy ekonomicznej nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku (§5 ust. 2 pkt 1a 1b Rozporządzenia) z wyszczególnieniem:

a) oszacowania kosztów stosowania technologii wnioskowanej. W analizie wnioskodawcy nieprawidłowo oszacowano ten koszt. ponieważ zaniżono zużycie teduglutylu. W rozdz. 1.3.10.1 tej analizy przyjęto błędne założenie. iż w trakcie podania produktu Revestive możliwe jest wykorzystanie jedynie obliczonej na podstawie masy pacjenta dawki leku. Jest to niezgodne z przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego informacjami dotyczącymi, okresu ważności, sposobami przechowywania i przygotowywania produktu leczniczego, ulotki z procedurą przygotowania preparatu do podania. W rzeczywistości płatnik publiczny będzie płacił za 1 fiolkę przy jednorazowym podaniu leku.

Pojedyncza fiołka leku pokrywa dzienne zapotrzebowanie na lek pacjenta o masie ciała równej 100 kg. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Revestive, zalecana dawka to 0,05 mg/kg masy ciała raz na dobę i z całej fiołki odmierzana jest odpowiednia dla masy ciała chorego objętość roztworu. Objętości do wstrzyknięcia stanowią zatem jedynie część pełnej fiołki (u „średniego” pacjenta o masie ciała 62,4 kg wykorzystywane jest ok. 2/3 fiołki). Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy usunąć.

W świetle obowiązujących przepisów, w powyższej sytuacji, wydaje się, że płatnik publiczny zrefunduje jedynie część leku faktycznie podaną choremu. Bowiem zgodnie z Zarządzeniem Nr 66/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe):

*§ 15. 1. Jednostką rozliczeniową jest punkt.*

*4. Rozliczeniu podlegają podane lub wydane świadczeniobiorcy leki w ilościach stanowiących ich wielokrotność bądź ułamek poszczególnych pozycji w katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych.*

5. Ilości podanych lub wydanych świadczeniobiorcy leków muszą wynikać ze schematu dawkowania (opis programu) dla odpowiedniego parametru: masy ciała, powierzchni ciała, dawki indywidualnej lub bezpośrednio.

7. Świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość leku, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom. Niewykorzystane części postaci leku nie podlegają rozliczeniu.

Biorąc pod uwagę, że wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują zastosowanie teduglutylidu w ramach programu lekowego, rozliczeniu z NFZ będzie podlegała tylko taka ilość leku, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom, co oznacza, że płatnik będzie finansował część fiołki w ilości rzeczywiście podanej pacjentowi. Podawaną ilość leku będzie można łatwo ustalić na podstawie masy ciała pacjenta, gdyż zgodnie z zapisami ChPL „Lekarz podczas każdej wizyty powinien zważyć pacjenta, ustalić dawkę dobową stosowaną do następnej wizyty i odpowiednio poinformować pacjenta.”

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

b) oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii. W analizie nieprawidłowo oszacowano użyteczności stanów zdrowia z zespołem krótkiego jelita, ponieważ przeliczono je przy zastosowaniu norm dla populacji brytyjskiej, a nie populacji polskiej.

W Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016, wykorzystanie polskiego zestawu norm użyteczności jest zalecane w przypadku przeprowadzenia samodzielnie pierwotnego badania użyteczności (które zresztą nie jest wskazane jako podstawowe źródło wartości użyteczności do modeli ekonomicznych w Polsce). Adaptacja użyteczności uzyskanych z literatury (np. z badań klinicznych, pierwotnych badań użyteczności) do preferencji społeczeństwa polskiego (polskiego zestawu użyteczności stanów zdrowia; ang. *value set*) jest możliwa w rzadkiej sytuacji dostępu do danych indywidualnych pacjentów dotyczących wyników pomiarów jakości życia metodami pośrednimi. W niniejszym przypadku autorzy adaptacji modelu teduglutylidu do warunków polskich nie dysponowali danymi z poziomu pacjenta, zatem nie było możliwe przeliczenie użyteczności do polskiego zestawu użyteczności stanów zdrowia.

Wytyczne AOTMiT wskazują ponadto na możliwość korygowania użyteczności o polskie normy populacyjne w zależności od wieku i płci, w sytuacjach, gdy uzasadnia to temat opracowania i model ekonomiczny posiada taką funkcjonalność. W analizie ekonomicznej teduglutylidu taka korekta nie

była jednak wskazana, gdyż w wykorzystanym badaniu (*Ballinger 2016*) nie były dostępne oszacowania użyteczności stanów zdrowotnych ze względu na wiek i płeć.

Należy podkreślić, że przy braku lepszych źródeł, wykorzystanie użyteczności z badań przeprowadzonych na populacjach zagranicznych, bez dodatkowej korekty o lokalne normy populacyjne, stanowi standardowy i uznany sposób postępowania w analizach ekonomicznych składanych w ramach wniosków refundacyjnych i nie stanowiło dotychczas przedmiotu uwag ze strony AOTMiT.

Ponadto nieprawidłowo oszacowano dekrementy poszczególnych zdarzeń niepożądanych zarówno dla grupy leczenia TED+ŻP, jak i ŻP. Zastosowana w analizie częstość występowania większości zdarzeń niepożądanych różni się od tej wynikającej z dostępnych publikacji źródłowych (np., dla bólu brzucha oszacowana miesięczna częstość wystąpienia wynosi 0,054 w obu grupach, natomiast raportowane odsetki zdarzeń w 24 tyg. wynoszą odpowiednio 31% i 23%, co po przeliczeniu na 26 tyg. (miesiąc) daje 0,36 i 0,25. Niniejsze nieprawidłowości wpływają nie tylko na oszacowania. Użyteczność ale także koszty zdarzeń niepożądanych. Tym samym analiza nie spełnia §5. ust 2 pkt. 3-7, ust. 5, 7, 9, 10, 11 Rozporządzenia. W związku z ograniczeniami opisanymi w pkt. 3a niniejszego pisma analiza wpływu na budżet nie spełnia § 6 ust. 1 pkt 5, 6, 7, 10, ust. 2, 4 Rozporządzenia.

Należy zwrócić uwagę, że częstości występowania zdarzeń niepożądanych raportowano w dostępnych publikacjach w postaci odsetka pacjentów u których wystąpił co najmniej jeden epizod danego zdarzenia (tj. częstość rozumiana jako *risk*), natomiast w modelu ekonomicznym wykorzystano częstości rozumiane jako liczba epizodów w przeliczeniu na jednostkę czasu (tj. częstość jako *rate*). W przypadku gdy epizod danego zdarzenia wystąpi więcej niż jeden raz u jednego chorego, częstości te będą się różnić.

Na potrzeby oszacowań kosztów i utraty użyteczności w modelach ekonomicznych bardziej wskazane jest posługiwanie się liczbą zdarzeń (*event rate*), gdyż posłużenie się odsetkiem chorych ze zdarzeniem może prowadzić m.in. do niedoszacowania kosztów leczenia w przypadkach występowania > 1 epizodu AE u jednego pacjenta.

Wykorzystane w modelu częstości AEs (*event rate*) pochodzą z globalnego modelu ekonomicznego produktu Revestive (dane opisane w treści analiz, dla potwierdzenia przedstawione w załączniku nr 1.2) i zostały obliczone na podstawie dostępnych autorom modelu globalnego danych pierwotnych z badań STEPS / STEPS-2.

4) Analiza ekonomiczna nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji oszacowań, o których mowa w §5 ust. 2 pkt 1–4, Rozporządzenia, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii



(§5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia). Model ekonomiczny nie umożliwił prześledzenia oszacowań utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych i kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych,

Wersję elektroniczną modelu (pliku programu TreeAge, stanowiący załącznik nr 1.3 do niniejszego pisma) rozszerzono o szczegółowe dane dotyczące oszacowań utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych i kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. Należy jednak zaznaczyć, że oszacowania te przedstawiono w wersji tabelarycznej w dokumencie tekstowym. Wydaje się ponadto, że w sytuacji gdy parametrami modelu są zagregowane koszty / użyteczności związane z AE (a nie koszty / użyteczności każdego zdarzenia z osobna), przedstawienie w modelu elektronicznym pośrednich kalkulacji prowadzących do oszacowania wartości głównego parametru nie jest koniecznością i nie wpływa na wiarygodność analizy. Należy dodać, że uzupełnienie modelu w żaden sposób nie zmienia uzyskanych wyników.

5) W analizie ekonomicznej analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań. o których mowa w §5 ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia (§5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). W analizie nie testowano parametrów mogących mieć istotny wpływ na wyniki, np.

- czasu zależności od żywienia pozajelitowego pacjentów włączanych do modelu (np. wg 95% CI danych z badania STEPS). zgodnie z programem lekowym już po roku ustabilizowanego żywienia pozajelitowego pacjenci mogą być włączani do leczenia;

Warto zwrócić uwagę, że czas żywienia pozajelitowego jest parametrem pomocniczym modelu, służącym do odpowiedniego przesunięcia krzywych przeżycia całkowitego (dostosowanie do rozważanej populacji docelowej), dlatego w pierwotnie złożonej analizie uznano, że jako taki nie wymaga oceny w analizie wrażliwości, gdzie oceniany jest przede wszystkim wpływ parametrów kluczowych – tym bardziej, że w ramach AW testowano także alternatywne krzywe przeżycia całkowitego.

Uzupełniono jednak analizę o dwa warianty AW z założeniem odpowiednio minimalnego i maksymalnego oszacowania czasu ŻP, przyjętego w oparciu o granice 95% CI z badania STEPS. W przeprowadzonej AW potwierdzono, że czas prowadzenia ŻP nie był parametrem istotnym dla wyników analizy.

- prawdopodobieństwa zakończenia leczenia TED z powodu zdarzeń niepożądanych czy prawdopodobieństwa utraty odpowiedzi na leczenie TED wg badania Jeppesen 2011 i jego przedłużenia OKeefe 2013;

W złożonym raporcie wykonano analizę wrażliwości dla utraty odpowiedzi i zdarzeń niepożądanych z zastosowaniem skrajnych wartości. Wybór źródeł oszacowań parametrów w analizie wrażliwości nie jest przedmiotem Rozporządzenia, dlatego trudno w tym przypadku mówić o niespełnieniu

minimalnych wymagań. Zdaniem autorów przyjęte w analizie zakresy zmienności są bardziej uzasadnione, niż proponowany.

- danych dotyczących użyteczności z badania Lachaine J. et al. TIME TRADE OFF STUDY FOR PARENTERAL SUPPORT IN SHORT BOWEL SYNDROME IN CANADA. ISPOR 21st Annual international Meeting Washington DC, USA May. 2016;

Badanie *Lachaine* (załącznik nr 1. 4) zostało opublikowane w bazach informacji medycznej po zakończeniu prac nad analizą ekonomiczną dla leku Revestive, w związku z czym nie zostało odnalezione w ramach przeglądu systematycznego użyteczności. Ze względu na istotne znaczenie parametrów użyteczności dla wyników analizy, zwłaszcza w sytuacji ograniczonych danych dotyczących jakości życia chorych z ZKJ, w ramach uzupełnienia analizy zdecydowano o dodaniu wariantu analizy wrażliwości z zastosowaniem użyteczności opartych na badaniu *Lachaine*. Użyteczności te oszacowano analogicznie jak w analizie podstawowej (regresja liniowa, przeprowadzona przez autorów badania). Pragniemy jednak podkreślić, że badanie to było niedostępne w momencie prac nad analizą.

- horyzontu czasowego zgodnego z okresem czasu leczenia w programie lekowym. Tym samym analiza nie spełnia § 5. ust 9 pkt. 2-3 Rozporządzenia.

Zgodnie z aktualnymi Wytycznymi oceny technologii medycznych (wersja 3.0), „horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów”, a także „horyzont czasowy modelu powinien być wystarczający, by wykazać trwałe różnice w kosztach i wynikach porównywanych strategii”.

Rozważano powtórzenie obliczeń przy założeniu horyzontu czasowego o długości leczenia w programie lekowym, jednakże, ponieważ głównym celem programu jest uzyskanie trwałej autonomii pokarmowej, która u części pacjentów występować będzie w okresie przekraczającym horyzont badania klinicznego, a u innych wystąpi dopiero po zakończeniu tego okresu, taki skrócony horyzont nie obejmie większości oczekiwanego efektu generowanego przez teduglutyd. Stąd, wyniki uzyskane w horyzoncie programu lekowego nie odzwierciedlają wiarygodnie rzeczywistej efektywności kosztów badanej interwencji w proponowanym programie lekowym, a wręcz są niemożliwe do zinterpretowania (uwzględniają cały koszt, a jedynie niewielką część generowanych efektów). Z tego powodu odstąpiono od ich kalkulacji.

Uzasadnienie odstąpienia od przeprowadzenia analizy w horyzoncie badania klinicznego /czasu leczenia teduglutydem w programie, zamieszczono także w Rozdziale 1.3.4 analizy ekonomicznej.

6) Analiza wpływu na budżet nie zawiera prawidłowego oszacowania liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§6 ust 1 pkt 1 b Rozporządzenia) oraz oszacowania rocznej liczebności

populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (§6 ust 1 pkt 2 Rozporządzenia). W szczególności stwierdzono niezgodność liczebności populacji przedstawionej w opisie analizy a załączonym do niej modelem elektronicznym: przedstawiona w Tabeli 15 łączna liczba pacjentów leczonych w programie wynosi: 63 lub 59 osób, natomiast oszacowana w modelu liczba pacjentów wynosi 61,6 pacjenta. Dodatkowo przed włączeniem do obliczeń danych kosztowych należy zaokrąglić liczbę pacjentów. Nieprawidłowe jest szacowanie kosztów leczenia pacjenta w tej analizie przypadających np.: na 1,32 chorego

Dane przedstawione w Tabeli 15 oraz w załączonym do niej modelu elektronicznym są zgodne. Opisywane różnice wynikają z faktu, że w Tabeli 15 przedstawiono dane zaokrąglone do liczb całkowitych, co było wyjaśnione dokładnie w przypisie do tabeli, natomiast w pliku elektronicznym wartości tych nie zaokrąglano. Ponieważ nie istnieją oficjalne zalecenia co do sposobu zaokrąglania w analizach HTA wyników pośrednich, w celu zachowania największego obiektywizmu, w modelu posługiwano się wartościami niezaokrąglonymi.

Zaokrąglanie liczby pacjentów w arkuszu kalkulacyjnym nie jest generalnie wskazane, gdyż np. w obliczeniach wykorzystywane są wartości wyrażone jako średnie, albo w przypadku podziału rynku między kilka alternatywnych strategii leczenia, suma zaokrąglonych liczb pacjentów stosujących poszczególne strategie może być różna od zaokrąglonej liczebności populacji docelowej. Zastosowane podejście polegające na braku zaokrągleń nie stanowiło dotychczas przedmiotu uwag ze strony AOTMiT.

7) Pomimo że wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji (§6 ust. 5 Rozporządzenia).

W odniesieniu do art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji (§6 ust. 5 Rozporządzenia), w ramach wykonanej analizy klinicznej wykazano, że lek Revestive w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny w populacji chorych z zespołem krótkiego jelita. Np. w kontekście odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie zapotrzebowania na ŻP o  $\geq 20\%$  w 20. i 24. tygodniu), odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie był istotnie statystycznie większy w grupie teduglutylu w porównaniu do grupy kontrolnej, w badaniu *Jeppesen 2011* odpowiednio 45,7% vs 6,3%: RB = 7,31 (95% CI: 1,06; 50,48), NNT = 3 (95% CI: 2; 6), p = 0,0435, natomiast w *STEPS* – 63% vs 30%: RB = 2,08 (95% CI: 1,25; 3,46), NNT = 4 (95% CI: 2; 8), p = 0,0049 (*STEPS*). Zostało to potwierdzone metaanalizą wyników obu prób klinicznych: RB = 2,58 (95% CI: 1,54; 4,32), NNT = 3 (95% CI: 3; 5), p = 0,0003.

W analizie wpływu na budżet w rozdziale 1.1.3 uzasadniono utworzenie nowej odrębnej grupy limitowej: „Na podstawie art. 15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011) należy stwierdzić, że produkt leczniczy Revestive® nie kwalifikuje się do żadnej z istniejących grup limitowych w ramach wykazu leków refundowanych (MZ 29/06/2016), gdyż nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa ust. 2 (ta sama nazwa międzynarodowa, podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, te same wskazania lub przeznaczenia, podobna skuteczność w porównaniu do innego obecnie refundowanego leku). W chwili obecnej nie istnieje grupa limitowa obejmująca preparaty, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność. W związku z powyższym, objęcie refundacją produktu leczniczego Revestive® może nastąpić wyłącznie w drodze utworzenia odrębnej grupy limitowej. ”

Wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji (§6 ust. 5 Rozporządzenia) dotyczy raczej sytuacji, w której istnieje już grupa limitowa obejmująca leki o zbliżonej skuteczności, stosowane w tym samym wskazaniu, docelowym dla wnioskowanego nowego leku, do której to grupy lek ten mógłby być włączony. W przypadku leku Revestive, sytuacja taka nie mam miejsca, gdyż alternatywne postępowanie terapeutyczne (żywienie pozajelitowe) nie jest technologią lekową.

Proszę o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych modeli farmakoekonomicznych, tak aby zaktualizowane wersje analiz przekazane w wersji papierowej były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach.

W wyniku odniesienia się do powyższych uwag, zmodyfikowano model analizy ekonomicznej (stanowiący załącznik nr 1.3 do niniejszego dokumentu), a zakres analizy, który w związku z tym uległ zmianie znajduje się poniżej w załączniku nr 1.1). Modyfikacjom nie poddano modelu i opisu analizy wpływu na budżet.

Ponadto zwracam się z uprzejmą prośbą o udostępnienie:

niepublikowanych danych dotyczących użyteczności. w tym metodyki badania i jego wyników (Rachel Ballinger. Measurement of utilities in short bowel syndrome: Vignette study in support of Tedugitide. Icon Patient Reported Outcomes. 14 March 2016)

- niepublikowanych danych dotyczących zdarzeń niepożądanych pochodzących z badań STEPS i STEPS-2. wykorzystanych do szacowania użyteczności i kosztów leczenia zdarzeń niepożąda-

nych (W ogólnodostępnych publikacjach nie uwzględniono wszystkich zdarzeń niepożądanych zawartych w analizie wnioskodawcy)

w celu dokonania ich weryfikacji. Jednocześnie informuję, że przedstawienie w analizach wnioskodawcy danych nieopublikowanych w sytuacji nieprzekazania wykorzystywanych źródeł do Agencji, skutkować będzie brakiem możliwości sprawdzenia wiarygodności ww. danych.

Wyniki zawarte w opracowaniu *Rachel Ballinger. Measurement of utilities in short bowel syndrome: Vignette study in support of Teduglutide. Icon Patient Reported Outcomes. 14 March 2016* znajdują się w pliku *Shire data on file.docx*, dostarczonym razem z publikacjami łącznie z wnioskiem refundacyjnym dla leku Revestive.

Wartości zdarzeń niepożądanych pochodzących z badań STEPS i STEPS-2, wykorzystane do szacowania użyteczności i kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych stanowią załącznik nr 1.2 do niniejszego dokumentu.

W związku ze zmianą wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającą z ukazania się obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w Jatach 2012-2014 (M.P.2016.1030 z dnia 2016.11.03), zwracam się z uprzejmą prośbą o dokonanie oszacowań w analizie ekonomicznej zgodnie z nowym progiem (130 002 zł/QALY).

Zaktualizowane obliczenia analizy ekonomicznej zamieszczono poniżej w załączniku nr1.1. Obejmują one oszacowania cen progowych leku Revestive w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości, a także wyników analizy probabilistycznej. Dodatkowo, analiza wrażliwości została uzupełniona o wariant uwzględniający wartości użyteczności z badania *Lachaine*. Dodatkowe publikacje, o których mowa powyżej znajdują się w załączniku nr 1.4.