



Rekomendacja nr 6/2017

z dnia 27 stycznia 2017r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:
Revestive (teduglutyd) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania
roztworu do wstrzykiwań, 5 mg, 28 szt.,
w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem
krótkiego jelita (ICD-10: K91.2)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Revestive (teduglutyd) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg, 28 szt., w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem krótkiego jelita (ICD-10: K91.2)”

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Revestive we wnioskowanym wskazaniu.

Wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści ze stosowania teduglutylu u pacjentów z zespołem krótkiego jelita, głównie w zakresie drugorzędowych punktów końcowych. Należy mieć na uwadze, że w zakresie autonomii pokarmowej nie uzyskano istotnej różnicy pomiędzy stosowaniem teduglutylu a samym żywieniem pozajelitowym. Wyniki faz przedłużonych wskazują, że u części pacjentów występuje autonomia pokarmowa, jednak brak jest wiarygodnych danych dotyczących czasu jej utrzymywania się oraz ewentualnej konieczności wdrożenia ponownego leczenia. Istotne jest także, że wyniki analizy nie wskazały na istotne podniesienie jakości życia u pacjentów. Ponadto analiza kliniczna charakteryzowała się ograniczeniami w szczególności związanymi z rozbieżnością populacji kwalifikowanej do badań a założona w ramach programu lekowego oraz brakiem analizy przeżycia.

Analiza ekonomiczna wykazała, że wnioskowana technologia jest nieefektywna kosztowo, nawet przy zastosowaniu instrumentu podziału ryzyka. Podkreślenia wymaga także fakt, że w modelu przyjęto niepoprawną kalkulację kosztu teduglutylu, który obliczany był wg zużycia substancji, nie zaś wg zużytych fiolek preparatu (co jest zgodne zarówno z Zarządzeniem prezesa NFZ jak i Charakterystyką Produktu Leczniczego). Przeprowadzona korekta obliczeń wnioskodawcy spowodowała wzrost wartości inkrementalnego współczynnika kosztu- użyteczności około dwukrotnie.



Analiza wpływu na budżet wskazuje na dodatkowe obciążenie budżetu płatnika publicznego, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Analiza ta również charakteryzowała się niepewnościami zidentyfikowanymi w analizie ekonomicznej, w związku z czym wyniki mogą nie odpowiadać rzeczywistości.

Należy podkreślić, że teduglutyd jest obecnie jedyną opcją terapeutyczną we wskazaniu zespołu jelita krótkiego. Konieczne są jednak dalsze analizy, które pozwolą ocenić długookresowe skutki stosowania terapii i jej wpływ na jakość życia pacjentów.

Ponadto ważne jest zapewnienie opłacalności kosztowej wnioskowanej technologii oraz odpowiednie zabezpieczenie budżetu płatnika publicznego. Proponowany instrument podziału ryzyka nie spełnia do końca swojej roli w tym zakresie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Revestive (teduglutyd) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg, 28 szt., cena zbytu netto: [REDACTED]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem krótkiego jelita (ICD-10: K91.2)”. Wniosek zawiera propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Zespół krótkiego jelita (ZKJ) to stan po wycięciu lub wyłączeniu z pasażu pokarmowego części lub całego jelita cienkiego, prowadzący do tak znacznego zmniejszenia wchłaniania, że odżywianie drogą przewodu pokarmowego nie pozwala na utrzymanie stanu zdrowia chorego. ZKJ jest jedną z postaci niewydolności jelit. W Polsce około 25 osób/mln wymaga żywienia pozajelitowego z powodu ZKJ (w USA około 40/mln).

Na końcowe rokowanie, wyleczenie i rehabilitację w przypadku chorych z ZKJ znamienny wpływ ma czynnik etiologiczny – rozległość wycięcia jelita cienkiego oraz obecność przetoki jelitowej zewnętrznej lub wewnętrznej.

Szansa na całkowite zaprzestanie domowego żywienia pozajelitowego jest większa wśród chorych z typem II ZKJ (z zespoleniem czczo-okrężniczym, z ang. *jejuno-colonic anastomosis*, u których część okrężnicy pozostaje nienaruszona) i typem III ZKJ (z zespoleniem czczo-krętniczo-okrężniczym z ang. *jejuno-ileocolonic anastomosis*, u których zwykle nienaruszona pozostaje część jelita krętego i cała okrężnica) niż u pacjentów z typem I ZKJ (jejunostomią końcową). Przyjmuje się, że permanentna konieczność stosowania żywienia pozajelitowego zachodzi, jeśli pozostawiono < 50-70 cm jelita cienkiego z zachowaniem ciągłości okrężnicy lub < 100-150 cm jelita cienkiego z całkowicie usuniętą okrężnicą.

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

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, w leczeniu ZKJ zaleca się stosowanie żywienia pozajelitowego.

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

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

Opis wnioskowanego świadczenia

Teduglutyd (TED) jest analogiem GLP-2 (Glucagon-like peptide-2), który wpływa na ochronę integralności błon śluzowych, stymulując naprawę i normalny wzrost jelit poprzez zwiększoną wysokość kosmków i głębokość krypt.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Revestive wnioskowany lek jest wskazany do stosowania u pacjentów w wieku 1 roku życia i powyżej z zespołem krótkiego jelita. Wnioskowane wskazanie jest węższe niż wskazanie zarejestrowane.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności TED przeprowadzono w porównaniu z placebo (PLC). Do analizy włączono 2 badania pierwotne z randomizacją (badanie Jeppesen 2011 i badanie STEPS opisane w publikacjach Jeppesen 2012, Jeppesen 2013). Liczba pacjentów włączonych do badań wynosiła 86 osoby, zaś okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. Wiarygodność metodologiczna badań została oceniona na 4-5/5 punktów w skali Jadad.

Skuteczność

Metaanaliza badań włączonych do analizy skuteczności wykazała różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej względem placebo dla punktów końcowych, obejmujących:

- Prawie 3 krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w 20 tygodniu badania - RR (ryzyko względne, ang. relative risk, risk ratio) (95% CI) =2,58 (1,54;4,32);
- Zmniejszenie o prawie 2 l/tydz. średniego tygodniowego zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe w grupie badanie, WMD (średnia ważona różnic, ang. weighted mean difference) (95% CI) = 1,91 (-3,01;-0,81);

- Zmniejszenie o 252,4 ml średniej doustnej podaży płynów w ciągu dnia, WMD (95% CI) = -252,4 (-286,07;-218,62);
- Zwiększenia o 120 ml średniej dobowej diurezy, WMD (95% CI) = 120,79 (99,19;142,38);
- Zwiększenia masy ciała średnio o 1,38 kg, WMD (95% CI) = 1,38 (0,28;2,48);
- Zwiększenia stężenia cytruliny w surowicy średnio o 14,49 $\mu\text{mol/l}$ w trakcie okresu obserwacji, WMD (95% CI) = (3,81;25,18).

Ponadto w poszczególnych badaniach uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej względem placebo w zakresie:

- Prawie 2 krotnie wyższego prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie w 24. tygodniu badania, RR(95% CI)=1,67 (1,14;2,44) – badanie STEPS;
- Ponad 2 krotnie wyższego prawdopodobieństwa zmniejszenia liczby dni żywienia pozajelitowego w tygodniu o ≥ 1 dzień, RR(95% CI)=2,33 (1,23;4,44) - badanie STEPS;
- Zmniejszenia dobowego zapotrzebowania na żywienie pozajelitowe średnio o 226 ml, WMD(95% CI)=226 (-403,34;-48,66) – badanie Jeppesen 2011;
- Zmniejszenia skumulowanego wpływu objętości płynów (ang. fluid composite effect,FCE);
 - średnio o 816 ml/dzień, WMD(95% CI) = -816 (SD=982) - badanie Jeppesen 2011;
 - oraz średnio o 4,3 l/tydz, WMD(95% CI)= -4,3(-6,51;-2,09) - badanie STEPS;
- Zwiększenia beztłuszczowej masa ciała średnio o 1,34 kg, WMD(95% CI) =1,34 (0,11; 2,57) – badanie Jeppesen 2011.

Brak istotnie statystycznych różnic dla porównania TED vs. PLC odnotowano dla następujących punktów końcowych:

- Uzyskanie autonomii pokarmowej (Jeppesen 2011, STEPS);
- Odpowiedź na leczenie według kwestionariusza SBS-QoL -skala oceny jakości życia u pacjentów z zespołem krótkiego jelita (Short Bowel Syndrome-Quality of Life scale) (STEPS);
- Zmiana podaży energii w żywieniu pozajelitowym (Jeppesen 2011);
- Tłuszczowa masa ciała (Jeppesen 2011);
- Całkowita zawartość mineralna kości (Jeppesen 2011);
- Jakość życia (STEPS).

Wyniki faz przedłużonych omawianych badań randomizowanych wskazały na uzyskanie autonomii pokarmowej:

- u 12% pacjentów kończących badanie Jeppesen 2011 i otrzymujący ≥ 1 dawkę leku w fazie wydłużonej;
- u 33% chorych kończących wydłużoną fazę STEPS, którzy wcześniej otrzymywali teduglutyd, 7% pacjentów, którzy otrzymywali placebo oraz 17% chorych, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia.

Bezpieczeństwo

W analizie bezpieczeństwa istotna statystycznie różnica występowała na niekorzyść teduglutylu w porównaniu z placebo w przypadku punktów końcowych obejmujących:

- Ponad 3 krotnie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze stomią, RR(95% CI)=3,41 (1,01; 11,54);
- Ponad 9 krotnie wyższe ryzyko wystąpienia wzdęć brzucha, RR(95% CI)= 9,21 (1,22; 69,58).

Dla pozostałych raportowanych zdarzeń niepożądanych nie zaobserwowano różnic znamienych statystycznie.

W badaniu STEPS/STEPS-2 w trakcie obserwacji trwającej maksymalnie 120 tygodni najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożdanymi były zakażenia i infekcje pasożytnicze (39%). W badaniu STEPS-3 (wydłużona faza badania STEPS) co najmniej 1 zdarzenie niepożądane zaistniało w trakcie leczenia u wszystkich pacjentów, jednakże za związane z leczeniem zostało ono uznane u 21,4% pacjentów. Co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane zaistniało w trakcie leczenia raportowano u 35,7% pacjentów, jednakże nie zostały one uznane za związane z leczeniem. Nie raportowano zakończenia leczenia bądź zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych.

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

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

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Analiza kliniczna charakteryzuje się niezgodnością populacji włączonej do badań z populacją docelową zgodną z proponowanym programem lekowym w zakresie:
 - Przyjmowania powyżej 12l żywienia pozajelitowego na tydzień. Powyżej 20% pacjentów w badaniu Jeppesen 2011 przyjmowało więcej niż 12l żywienia pozajelitowego. W badaniu STEPS również byli tacy pacjenci, jednakże ich odsetek jest nieznanym. Dane na temat chorych uzyskujących autonomię pokarmową wskazują, że w ich przypadku wyjściowe zużycie ŻP było niższe, niż średnia wartość dla całej kohorty w badaniu STEPS. Należy zatem wskazać, że chorzy, którzy będą kwalifikować się do programu lekowego stanowić będą populację „zdrowszą” niż ta przedstawiona w badaniach, co może mieć ostatecznie wpływ na rzeczywistą skuteczność leczenia TED. W świetle ww. rozbieżności należy doprecyzować jaki wyjściowy stan chorego powinien kwalifikować do leczenia;
 - Występowania w badaniach pacjentów, u których przy enterostomii pozostało mniej niż 120 cm jelita cienkiego, podczas gdy program lekowy wymaga aby było to. Nie mniej niż 120 cm.
 - Kryteria włączenia w badaniach nie uwzględniały zoptymalizowanej i ustabilizowanej dożylniej i do przewodu pokarmowego podaży płynów i pokarmów, stabilnego stanu

po okresie adaptacji, perspektywy wieloletniego przeżycia oraz stanu sprawności w skali Karnofsky'ego, które są wymagane zapisami programu lekowego.

- Zgodnie z polskimi wytycznymi klinicznie istotnym punktem końcowym jest przeżycie całkowite, które nie było oceniane we włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy badaniach.
- W badaniu STEPS obserwowano znacznie wyższy odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (ok. 30%) niż w badaniu Jeppesen 2011 (5%), co wg autorów badania może mieć związek ze złożonym efektem płynów (FCE0). W badaniu Jeppesen 2011 w grupie placebo w 24 tyg. nie obserwowano różnic istotnych statystycznie w zmianie przyjęcia doustnych płynów lub objętości wydalanego moczu podczas 48 h ocen, dlatego też redukcja objętości ŻP była tej samej wielkości, co FCE). W badaniu STEPS, w którym modyfikacje protokołu zachęcały do wczesnej i bardziej agresywnej redukcji ŻP, obserwowano również istotnie statystycznie większą redukcję ŻP w grupie placebo, a następnie istotny wzrost przyjmowania doustnych płynów, żeby utrzymać stałą produkcję uryny i nawodnienia.
- Badania nie zaprojektowano, aby móc określić wpływ wcześniejszego lub późniejszego podawania TED na chorobę czy też ocenę wpływu przerwania leczenia na stan kliniczny pacjenta. Nie wiadomo także czy istnieje potrzeba reterapii lub podtrzymania terapii TED. Nie obserwowano także pacjentów, u których przerwano leczenie TED pod kątem utrzymywania się jego efektu. W związku z tym wnioskowanie o długookresowej skuteczności jest ograniczone.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Dane dotyczące występowania autonomii pokarmowej w kontekście skuteczności długoterminowej pochodziły z opisów przypadków, a także danych nieopublikowanych w pełnym tekście (m.in. posterów i doniesień konferencyjnych). Ponadto dane na temat częstości występowania autonomii pokarmowej pochodziły z badań bez grupy kontrolnej, należy jednak zaznaczyć, że kryteria programu lekowego obejmują zapis o udokumentowanym braku możliwości zmniejszenia objętości żywienia pozajelitowego w okresie ostatnich 12 miesięcy bez zastosowania teduglutylu.
- Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TED w okresie zgodnym z projektem programu lekowego, czyli 2,5 roku pochodzą tylko z fazy wydłużonej jednego badania (STEPS i STEPS-2). Podczas gdy wyniki dla drugiego badania (Jeppesen 2011) są dostępne tylko dla jednorocznego okresu stosowania TED.
- Badania nie odpowiadają w pełni zapisom programu lekowego, a dokładnie:
 - W badaniach obserwowano istotne statystycznie różnice między ich ramionami w charakterystyce pacjentów. W badaniu STEPS różnice te wykazano dla odsetków pacjentów z pozostałą okrężnicą, a w badaniu Jeppesen 2011 dla energii ŻP (kJ/dzień).
- Według autorów badania STEPS jego ograniczeniem jest to, że nie stratyfikowano w nim pacjentów pod kątem otrzymywania tylko dożylnych płynów i elektrolitów, w związku z czym brakuje informacji co do różnic w odpowiedzi na leczenie u tych pacjentów względem pacjentów wymagających ŻP. Chociaż niektórzy pacjenci otrzymywali tylko ŻP a inni tylko żywienie dożylnie na wejściu do badania, badacze mogli zmienić skład ŻP podczas badania, według indywidualnych, klinicznych potrzeb pacjentów. W badaniu nie wymagano, żeby pacjenci dokumentowali szczegóły dotyczące przyjmowanego żywienia, np. stosowania doustnych roztworów nawadniających, w związku z czym nie jest możliwe wskazanie czy mogło mieć to wpływ na różnice w odpowiedzi. Natomiast w badaniu Jeppesen 2011 wykonano randomizację pacjentów ze stratyfikacją dla trzech grup i objętości pozajelitowej na trzech poziomach konsumpcji. Mimo to ani w analizie ani w publikacji źródłowej nie

przedstawiono wyników dla tych podgrup, w związku z czym brakuje danych, czy występują różnice w odpowiedzi na TED między tymi grupami.

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

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 130 002 zł (3 x 43 334 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę efektywności kosztowej TED podawanego razem z żywieniem pozajelitowym przeprowadzono względem żywienia pozajelitowego, przy użyciu analizy kosztów-użyteczności w dożywotnim (50 lat) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (która jest tożsama z perspektywą płatnika). W analizie uwzględniono koszty TED (substancji czynnej i jej podania diagnostyki, monitorowania leczenia), żywienia pozajelitowego oraz leczenia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem TED oraz ŻP w warunkach domowych. Przyjęto dyskontowanie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie TED z ŻP w miejsce ŻP jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności (ICUR) dla porównania ocenianej interwencji z komparatorem wyniósł 586 192 zł/QALY przy nieuwzględnieniu RSS oraz [redacted] przy uwzględnieniu RSS z perspektywy NFZ. Wartość ta w obydwu wariantach znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

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

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

Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Deterministyczna analiza wrażliwości wykazała, że TED stawał się technologią użyteczną kosztowo, tylko w wariancie z RSS, przy zastosowaniu:

- maksymalnej wartości prawdopodobieństwa uzyskania autonomii pokarmowej po leczeniu TED przez max. 30 miesięcy,
- prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi po zakończeniu leczenia TED u chorych, którzy nie uzyskali autonomii pokarmowej,
- maksymalnej wyjściowej liczby dni ŻP na tydzień,
- maksymalnej wartości utraty użyteczności za dodatkowy dzień ŻP w tygodniu,
- 5% rocznej stopy dyskontowej dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych,
- 0% rocznej stopy dyskontowej dla kosztów i wyników zdrowotnych.

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

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

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

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- Przedstawione wyniki analizy ekonomicznej oszacowano niepoprawnie, ponieważ nieprawidłowo wyliczono koszty TED z perspektywy NFZ. Zgodnie z interpretacją przedstawiciela NFZ zapisów Zarządzenia nr 66/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 czerwca 2016 r. w sytuacji, gdy świadczenie wykonywane jest w trybie leczenia w warunkach domowych (jak założono w analizie), rozliczaniu podlegają wydane świadczeniobiorcy leki. Ilość wydanych pacjentowi leków musi wynikać ze schematu dawkowania (opisu programu). Tym samym, gdy przeciętnemu pacjentowi zostanie wydana do domu 1 fiolka leku na dobę, pomimo niewykorzystania jej w całości, świadczeniodawca ma prawo rozliczyć wydaną ilość leku, czyli 1 fiolkę na dobę. Natomiast w analizie wnioskodawcy przyjęto, że NFZ będzie płacił tylko za podaną ilość leku. Takie założenie wnioskodawcy zaniża zużycie i koszty TED. Zgodnie z ChPL leku Revestive w trakcie przygotowywania pojedynczej porcji leku wykorzystywana jest cała zawartość fiołki (dla pacjentów o masie ciała ≤ 100 kg). Bezpośrednio przed podaniem leku należy pozbyć się nadmiaru preparatu dopasowując jego porcję do masy ciała pacjenta. Dodatkowo w ChPL leku Revestive wskazano, iż może on zostać podany maksymalnie do 3 godz. od przygotowania roztworu - w związku z tym nie ma fizycznej możliwości zachowania niewykorzystanej części do późniejszego użycia.

- Brak wiarygodnych danych odnośnie utrzymywania się autonomii pokarmowej po zastosowaniu leczenia TED. W analizie ekonomicznej założenie to przyjęto w oparciu o polskie wytyczne kliniczne (opracowane na podstawie opinii ekspertów) oraz ograniczone dane kliniczne (trzech pacjentów, którzy utrzymali autonomię rok i jednego, który ją podtrzymał 7 lat po odstawieniu leczenia). Należy zatem brać pod uwagę ewentualną konieczność ponownego zastosowania leczenia u części pacjentów. Warto także wskazać, że parametr ten był testowany w ramach analizy wrażliwości, w której przyjęto skuteczność ponownej terapii na tym samym poziomie co terapii pierwszej z zastosowaniem TED. Ponadto zapisy programu lekowego nie precyzują czy pacjent może być leczony w programie tylko taką liczbę powtórzeń, która nie spowoduje, że łączna terapia przekroczy 2,5 roku czy też zgodnie z założeniem wnioskodawcy może być leczony wielokrotnie za każdym razem maksymalnie 2,5 roku.

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Przeżycie pacjentów z ZKJ prognozowano na podstawie krzywych OS (przeżycie całkowite) najlepiej dopasowywanych do dostępnych 10-letnich danych, ale estymacje na kolejne lata nie w pełni odzwierciedlały umiarkowaną niepewność. Dlatego też w ramach analizy uwzględniono dodatkowe dane, tak aby oszacowane ryzyko zgonu w modelu nie było niższe od tego z populacji ogólnej. Należy wskazać, że podejście takie jest niepewne w przypadku pacjentów, którzy nie uzyskali autonomii pokarmowej, gdyż mogą oni umrzeć z powodu dodatkowych komplikacji (np. nawracającej posocznicy, infekcji żyły centralnej cewnika, cholestazy związanej z ŻP). Warto też zauważyć, że założenia (dla poszczególnych krzywych przeżycia całkowitego) przyjęte z badania Amiot 2013 zostały w dużym stopniu uproszczone, co wpływa na ich niepewność. Warto zauważyć, że alternatywne modele parametryczne dla OS testowane w analizie wrażliwości, powodowały zmianę ICUR w zakresie od -16% do +12% w wariancie bez RSS oraz [redacted] w wariancie z RSS.
- W żadnym z badań włączonych do analizy klinicznej nie wykazano różnic istotnych statystycznie w jakości życia pomiędzy porównywanymi technologiami. W analizie ekonomicznej nie podano uzasadnienia dlaczego dane te nie zostały wykorzystane w ramach oszacowania użyteczności. Oszacowania te oparte zostały o niepublikowane dane o użyteczności, dostarczone przez wnioskodawcę, uzyskane wśród brytyjskiej populacji ogólnej. Takie postępowanie wiąże się z niepewnością, gdyż wartości użyteczności mierzone wśród pacjentów z ZKJ mogłyby być inne od tych otrzymanych w populacji generalnej.

Obliczenia własne Agencji

W związku z odnalezieniem w analizie wnioskodawcy nieprawidłowości, związanych z zaniżeniem zużycia leku, czyli liczby fiolek wykorzystywanych na jedno podanie (zgodnie z interpretacją przedstawiciela NFZ rozliczaniu podlegają wydane świadczeniobiorcy leki, czyli 1 fiołka na 1 podanie), a tym samym kosztów TED z perspektywy NFZ

przeprowadzono oszacowania własne Agencji.

Według obliczeń Agencji TED stosowany z ŻP w porównaniu do samego ŻP pozostaje technologią nieużyteczną kosztowo bez względu na zastosowanie RSS. Oszacowany ICUR dla porównania ocenianej interwencji z komparatorem wyniósł z perspektywy NFZ (tożsamej z perspektywą wspólną):

- 1 007 982 zł/QALY przy nieuwzględnieniu RSS
- [redacted] przy uwzględnieniu RSS.

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

- 7 491,03 zł przy nieuwzględnieniu RSS,
- [redacted] przy uwzględnieniu RSS.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z przedstawieniem badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 4 lata z perspektywy NFZ oraz wspólnej (pacjent + NFZ). Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie TED po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 34, 29, 4, 4 osób w kolejnych latach finansowania. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty TED, inne koszty przedmiotowego programu lekowego (m.in.: kwalifikacja, monitorowanie), koszty żywienia pozajelitowego, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych powiązanych z TED i żywnością pozajelitową.

Z perspektywy NFZ oszacowane wyniki inkrementalne wynoszą:

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

W analizie wrażliwości przyjęto alternatywne wielkości populacji docelowych, w wariantcie minimalnym od 3 do 27 pacjentów i w wariantcie maksymalnym od 5 do 36 pacjentów w poszczególnych latach analizy.

Według obliczeń w analizie wrażliwości objęcie finansowaniem TED spowoduje dodatkowe koszty z perspektywy NFZ w wysokości:

- w wariantcie bez RSS:

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

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet było przyjęcie nieprawidłowej metody szacowania kosztów leczenia wnioskowaną technologią lekową (tj. przyjęcie odpłatności za wykorzystany preparat nie zaś za wydaną fiolkę leku), co zostało szczegółowo opisane w ograniczeniach analizy ekonomicznej.

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- W trakcie szacowania wielkości populacji docelowej oraz określania przepływu pacjentów w trakcie realizacji programu lekowego, wnioskodawca nie zaokrąglił liczby pacjentów do wartości całkowitych. Otrzymane w trakcie obliczeń niecałkowite wartości liczby pacjentów były wykorzystywane w trakcie obliczania wyników analizy wpływu na budżet. Powyższe podejście, w połączeniu z wykonywaniem obliczeń dla cykli o długości 6 miesięcy spowodowały wystąpienie niewielkich różnic pomiędzy liczebnościami populacji. Jednak przy wysokim koszcie leku każde niedoszacowanie populacji może skutkować dużą różnicą w całkowitych wydatkach, wobec czego stanowi to ograniczenie analizy.

Obliczenia własne Agencji

W obliczeniach własnych Agencji dot. wpływu na budżet uwzględniono założenia tożsame z założeniami w obliczeniach własnych dot. analizy ekonomicznej.

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

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

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Należy zauważyć, że mimo propozycji RSS technologia nie jest efektywna kosztowo. Dlatego też zasadnym wydaje się, aby wnioskodawca pogłębił RSS, celem obniżenia wartości ICUR co najmniej do progu opłacalności.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W kryteriach uniemożliwiających udział w programie podano, m.in.: „ciężkie kliniczne niestabilne choroby innych układów (np. układu oddechowego, endokrynologicznego, OUN, zakażenia)”.

Natomiast w ChPL Revestive poinformowano, że lek ten nie był badany u pacjentów z jednocześnie występującymi ciężkimi, klinicznie niestabilnymi chorobami (np. układu krwionośnego, oddechowego, nerek, zakażenia, endokrynologicznymi, wątroby lub OUN). W związku z czym zasadne jest dopisanie do projektu programu lekowego wszystkie przykłady wymienione w ChPL Revestive.

W badaniach przy kwalifikacji proponuje się dodać:

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

W badaniach przy kwalifikacji i monitorowaniu leczenia proponuje się dodać:

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

Należy mieć także na uwadze niespójności pomiędzy zaproponowanym programem lekowym a przedłożonymi analizami, które zostały opisane w części dot. ograniczeń analizy klinicznej, a mianowicie różnic w zakresie przyjmowanej ilości płynów, długości jelita cienkiego oraz uwzględnienia zoptymalizowanej i ustabilizowanej podaży płynów i pokarmów. Ponadto zapisy programu lekowego nie określają dokładnie momentu zakończenia programu. Nie jest jasne czy pacjent może być leczony łącznie maksymalnie 2,5 roku bez względu na liczbę wejść do programu czy też może być każdorazowo leczony maksymalnie 2,5 roku.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, w którym głównym źródłem oszczędności ma być w wprowadzenie na rynek odpowiedników dla leku rytuksymab (MabThera; grupa limitowa 1035.0), trastuzumab (Herceptin; grupa limitowa 1082.0).

Oszczędności oszacowano na 129 904 665 PLN w I i II okresie rozliczeniowym. Oszacowane oszczędności kompensują dodatkowe wydatki budżetowe związane z finansowaniem leczenia produktem Revestive u pacjentów z ZKJ w wszystkich rozważanych scenariuszach obejmujących uwzględnienie lub nie zaproponowanego RSS oraz przyjęty przez Agencję sposób szacowania kosztu TED.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne: Polskie Towarzystwo Żywienia Pozajelitowego, Dojelitowego i Metabolizmu (POLSPEN 2005), Polska Sieć Ośrodków Leczenia Niewydolności Przewodu Pokarmowego (PSOLNPP 2016), Europejskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego i Metabolizmu (ESPEN 2016, European Society for Clinical Nutrition and Metabolism).

Wytyczne POLSPEN 2005 opisują żywienie pozajelitowe u chorych, których nie można w wystarczającym zakresie odżywiać drogą przewodu pokarmowego, nie poruszają natomiast kwestii leczenia czynnikami wzrostu. W wytycznych ESPEN 2016 opisano natomiast sposób postępowania z

pacjentami chorymi na ZJK, w których zaleca się, aby wśród pacjentów z ZKJ, u których możliwe jest zastosowanie leczenia czynnikami wzrostu terapią pierwszego wyboru był teduglutyd. Ocena skuteczności leczenia z zastosowaniem czynników wzrostu powinna przebiegać w oparciu o wystandaryzowany protokół z pomiarem poziomu płynów, elektrolitów i, jeśli to możliwe, bilansu energetycznego. Farmakoterapia w leczeniu ZKJ powinna być przepisywana w oparciu o indywidualne zapotrzebowanie pacjenta, określane na podstawie zdolności wchłaniania w jelicie, wiedzy o właściwościach fizykochemicznych leku. U chorych z ZKJ z ograniczoną zdolnością wchłaniania należy rozważyć dojelitową lub przezskórną drogę podania leków. W dokumencie PSOLNPP określono kryteria leczenia teduglutydem, które są zbieżne z zapisami proponowanego programu lekowego.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne Gemeinsame Bundesausschuss 2015/Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2014, Haute Autorité de Santé 2015, 2014, w tym 1 z ograniczeniem Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2015 i 2 rekomendacje negatywne Scottish Medicines Consortium 2016, All Wales Medicines Strategy Group 2012. W rekomendacjach pozytywnych zwrócono głównie uwagę na status sierocy leku, korzyść z jego stosowania, pomimo braku dowodów naukowych wysokiej jakości i danych długookresowych, brak alternatywnych terapii. Ponadto w rekomendacji pozytywnej, warunkowej ograniczono leczoną populację (zgodnie z tą włączaną do badań klinicznych) oraz zaproponowano m.in. obniżenie ceny produktu Revestive. Rekomendacje negatywne wydano z powodu niezłożenia wniosku refundacyjnego przez podmiot odpowiedzialny.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Revestive jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych, brak informacji dla Chorwacji): Francja, Niemcy, Norwegia, Szwecja, Wielka Brytania. Najczęściej refundacji jest indywidualna (4 kraje) i w dwóch krajach poziom refundacji wynosi 100 %. W jednym kraju (Francja) stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.10.2016. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.449.2016.6.MB IK:662632), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Revestive (teduglutyd) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg, 28 szt., kod EAN 5060374860018 na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 12/2017 z dnia 23 stycznia 2017 roku w sprawie oceny leku Revestive (teduglutyd), kod EAN: 5060374860018, we wskazaniu: u dorosłych pacjentów z zespołem krótkiego jelita w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem krótkiego jelita (ICD-10: K91.2)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2017 z dnia 23 stycznia 2017 roku w sprawie oceny leku Revestive (teduglutyd), kod EAN: 5060374860018, we wskazaniu: u dorosłych pacjentów z zespołem krótkiego jelita w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem krótkiego jelita (ICD-10: K91.2)”
2. Raport nr OT.4351.35.2016 „Wniosek o objęcie refundacją leku Revestive (teduglutyd) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z zespołem krótkiego jelita (ICD-10: K91.2)” data ukończenia: 13 styczeń 2017 r.