

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4351.35.2016
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Revestive (teduglutyd) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z zespołem krótkiego jelita (ICD-10: K91.2)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: Andrzej Rytel

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:
Revestive, teduglutyd, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg, 28 szt., EAN 5060374860018, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego w ramach programu lekowego: "Leczenie chorych z zespołem krótkiego jelita (ICD-10 K91.2)"

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości -dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
- Złożenie uwag w związku z upubliczniętym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:

- pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
- pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.
- prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

Dyrektor Shire Polska Sp. z o.o.

Podaję *relacje wynikające z umów o świadczenie usług*

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK1

18/01/2017 *[Podpis]*

⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer*
(rozdziału, tabeli,
wykresu, strony)

Uwagi

„Wnioskowane wskazanie jest zawężone w stosunku do badań klinicznych odnalezionych dla wnioskowanej technologii.”

Odp.:

Teduglutyd jest zaliczany do grupy leków sierocych, stosowanych w terapii chorób rzadkich (zespół krótkiego jelita), należy więc spodziewać się ograniczonych danych w badaniach klinicznych. W Polsce oszacowana liczba chorych na ZKJ spełniających w kolejnych latach (2016 do 2021) kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego wyniosła około [REDACTED]

W programie lekowym określono bardzo szczegółowe kryteria włączenia, celowane na wyselekcjonowanie chorych z największym prawdopodobieństwem wystąpienia autonomii pokarmowej. Uwzględnienie tak szczegółowych kryteriów na etapie przeglądu systematycznego uniemożliwiłoby włączenie większości i tak już ograniczonych dowodów naukowych.

W wykonanym przeglądzie systematycznym uwzględniono zatem szerszą populację, by nadmiernie nie ograniczać możliwych danych do włączenia, a w obrębie odnalezionych badań poszukiwano podgrup populacji w pełni zgodnych z kryteriami programu lekowego. Ponadto, analizę poszerzono o badania kliniczne bez randomizacji (również te opisane jedynie w doniesieniach konferencyjnych lub posterach), w tym o opisy przypadków.

Rozdział
3.1.2.3,
Rozdział
4.1.1.,
Tabela 9
(Populacja)

Dodatkowo przeprowadzono szczegółową ocenę populacji spełniającej kryteria włączenia do programu lekowego z populacją uwzględnioną we włączonych badaniach. Wskazuje ona, że rezultaty uzyskane w badaniach RCT są wynikami konserwatywnymi, bowiem włączenie do badań wyłącznie chorych o charakterystykach zbliżonych do odnotowanych w podgrupie pacjentów osiągających całkowitą niezależność od ŻP (a więc jednocześnie zbliżonych do podgrupy polskich pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego) prawdopodobnie zwiększyłoby odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie i prawdopodobieństwo wystąpienia autonomii pokarmowej.

Ponadto w raporcie przeprowadzono szczegółową analizę chorych uzyskujących autonomię pokarmową w ramach włączonych prób RCT i badań bez randomizacji, która dowodzi, że wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne tych pacjentów korespondują z wymogami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Przeprowadzenie oceny w populacji nieodpowiadającej proponowanemu programowi lekowemu jest również uzasadnione aktualnymi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, które dopuszczają takie postępowanie w przypadku braku populacji docelowej w odnalezionym materiale dowodowym. Takie działanie musi być jedynie poparte właściwą dyskusją różnic między tymi populacjami, co również zostało przedyskutowane w przedłożonym raporcie, zwłaszcza wobec najbardziej interesującej płatnika populacji polskiej.

Punkty końcowe: „Pominięto przeżycie całkowite, które wg polskich wytycznych HTA jest istotnym klinicznie punktem końcowym.”

Odp.:

Rozdział
4.1.1.,
Tabela 9
(Punkty
końcowe)

Odnalezione badania kliniczne dotyczące teduglutylidu celowane były na ocenę wielkości zmniejszenia objętości żywienia pozajelitowego, do osiągnięcia całkowitej autonomii. W żadnym z nich analiza przeżycia całkowitego nie stanowiła odrębnego punktu końcowego, co jest zrozumiałe biorąc pod uwagę, że ocena dotyczy choroby rzadkiej o przewlekłym charakterze. Ocenę śmiertelności (przeżycia całkowitego) uwzględniono w raporcie w ramach oceny bezpieczeństwa. W odnalezionych próbach klinicznych podano liczbę odnotowanych zgonów lub informacje o ich braku. W badaniach RCT w podstawowych fazach nie stwierdzono żadnych zgonów – w badaniu Jeppesen 2011 zgonów nie zaobserwowano również w fazie wydłużonej, natomiast w STEPS-2 (faza wydłużona) raportowano 3 zgony. Spośród badań bez randomizacji, informacje o zgonach zawierało tylko badanie Gill 2016 (jeden

niezwiązany z leczeniem).

„Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji
Za największe ograniczenie analizy klinicznej wnioskodawcy należy uznać, zauważoną również przez jej autorów, niezgodność populacji we włączonych badaniach z populacją docelową zgodną z proponowanym programem lekowym. W badaniu Jeppesen 2011 występował znaczny (powyżej 20 %) odsetek pacjentów, który przyjmował powyżej 12 l żywienia pozajelitowego na tydzień. W badaniu STEPS również byli tacy pacjenci, jednakże ich odsetek jest nieznany. Części pacjentów w obu badaniach przy enterestomii pozostało mniej niż 120 cm jelita cienkiego. Kryteria włączenia w badania 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.

Rozdział
4.1.3.2.,
str. 23

Odp.:
Wyjaśnione także powyżej – ze względu na rzadki charakter schorzenia dostępne dane są ograniczone, dodatkowo jeszcze uwzględniając szczegółowe kryteria włączenia do programu lekowego mające na celu selekcję pacjentów z największym prawdopodobieństwem wystąpienia autonomii pokarmowej. Wspomniane niezgodności charakterystyk populacji wskazują na obecność pacjentów z mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia autonomii pokarmowej, zatem wyniki włączonych badań RCT dla populacji ogólnej należy uznać za konserwatywne. Ze względu na te ograniczenia przeprowadzono szeroki przegląd systematyczny obejmujący także próby bez randomizacji i opisy przypadków (nie uwzględniony w AWA).

Zgodnie z polskimi wytycznymi klinicznie istotnym punktem końcowym jest przeżycie całkowite, które nie było oceniane we włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy badaniach.

Odp.:
Wyjaśnione także powyżej – analiza bezpieczeństwa uwzględniała ocenę śmiertelności (przeżycia całkowitego).

„Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:
Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TED w okresie zgodnym z projektem programu lekowego, czyli 2,5 roku pochodzą tylko z jednego badania (STEPS i STEPS-2). Podczas gdy wyniki dla drugiego badania (Jeppesen 2011) są dostępne tylko dla jednorocznego okresu stosowania TED.

Rozdział
4.1.4., str. 24-
25

Odp.:
W analizowanym raporcie uwzględniono wszystkie próby, które spełniły szersze kryteria dotyczące obserwacji, niż w proponowanym programie lekowym. Poza dwoma głównymi badaniami klinicznymi z randomizacją (dla jednego z nich okres obserwacji był zgodny z kryteriami wspomnianego programu), do analizy włączono także próby bez randomizacji – w części z nich zaprezentowano wyniki dotyczące efektywności klinicznej leczenia teduglutydem w okresie obserwacji dłuższym niż w badaniach RCT (nie uwzględnione w AWA).

W badaniach okres optymalizacji i stabilizacji ŻP/dożylnego obejmował 12-16 tygodni, podczas gdy projekt programu lekowego wskazuje, że okres ten powinien być nie krótszym niż 12 miesięcy.

Odp.:
Ponieważ okres optymalizacji i stabilizacji ŻP/dożylnego przyjęty w próbach klinicznych był krótszy niż zakładany w programie lekowym można przyjąć, że uzyskane w nich wyniki mają charakter konserwatywny.

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).

Odp.:

Wymienione powyżej różnice były jedynymi istotnymi statystycznie różnicami obserwowanymi pomiędzy ramionami w obu badaniach. Dla pozostałych przedstawionych obszernych charakterystyk wyjściowych nie wykazano znamiennych różnic między grupami. Należy jednak zauważyć, że różnice dla energii ŻP dotyczyły teduglutylu w dawce 0,10 mg/kg/dzień, która to grupa nie była analizowana w raporcie, gdyż zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego zarejestrowana jest jedynie dawka 0,05 mg/kg/dzień.

Odp.:

Rozdział
4.2.1.1., str.
27

Dla punktu końcowego „Zmiana stężenia cytruliny w surowicy” wynik metaanalizy (Random Effect) danych z badań Jeppesen 2011 i STEPS według autorów AKL wynosi: 14,38 (3,70; 25,06), $p = 0,008$ (obliczenia wykonano w programie StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0), natomiast obliczenia własne Agencji wyniosły: 14,49 (3,81;25,18), $p=0,008$. Analitycy Agencji nie podali jaką metodą wykonywali obliczenia, a prawdopodobnie różnice wynikają z użycia innych programów statystycznych. Niemniej jednak nie zmieniają one wnioskowania odnośnie efektywności rozpatrywanej interwencji, ani heterogeniczności, ani wielkości obserwowanego efektu. Autorzy AKL sprawdzili powyższe obliczenia i uzyskany wynik nie zmienił się.

Rozdział
4.1.3.

„Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją porównujące teduglutyl z placebo (Jeppesen 2011, STEPS (Jeppesen 2012, Jeppesen 2013)) oraz ich otwarte fazy wydłużone (O’Keefe 2013 (Gilroy 2010), STEPS-2 (Schwartz 2016, Schwartz 2013, Jeppesen 2014, Jeppesen 2014a). Ponadto w analizie uwzględniono 5 badań bez randomizacji (Compher 2011, Compher 2015, Compher 2015a, Iturrino 2015 i Zyczynski 2015), których nie opisano w niniejszej AWA ze względu na dostępność badań z wyższego poziomu wiarygodności.”

Odp.:

Por. poniżej

Odp.:

Rozdział 4.3.,
str. 34

W analizie weryfikacyjnej całkowicie pomięto dane o efektywności klinicznej pochodzące z badań bez randomizacji. Należy zauważyć, że zespół krótkiego jelita jest chorobą rzadką, nie jest zatem możliwe przeprowadzenie badania klinicznego o wysokiej wiarygodności na dużej grupie chorych. Dodatkowo w programie lekowym określono bardzo szczegółowe kryteria mające selekcjonować pacjentów z najwyższym prawdopodobieństwem uzyskania autonomii pokarmowej. Należy więc oczekiwać trudności w odnalezieniu prób klinicznych oceniających populację całkowicie spełniającą kryteria włączenia do programu lekowego. W związku z tymi ograniczeniami celem uzyskania pełnej oceny efektywności klinicznej leku, ocenie poddano wszystkie dostępne dowody naukowe, w tym opisy przypadków. Zalecają to również wytyczne Oceny Technologii Medycznych, które stwierdzają, że „w przypadku chorób rzadkich i/lub uwarunkowań etycznych dotyczących prowadzenia prób klinicznych uzasadniona jest ocena efektywności eksperymentalnej w oparciu o badania jednoramienne, szczególnie gdy taki rodzaj badań jest rekomendowany przez organy rejestracyjne”. Ponadto w dokumencie tym podkreślono także, że dane efektywności eksperymentalnej powinny być uzupełnione o dane efektywności praktycznej, której źródłem są badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w tym właśnie prospektywne lub retrospektywne badania obserwacyjne.

Tymczasem w AWA (rozdział 4.1.3) stwierdzono, że nie opisano badań bez randomizacji „ze względu na dostępność badań z wyższego poziomu wiarygodności”. Zatem z jednej strony Agencja uznaje, że jakość dowodów w postaci badań RCT jest

wystarczająca do przeprowadzenia oceny wnioskowanego leku na ich podstawie i odrzuca pozostałe dowody, a następnie wymienia szereg ograniczeń tychże badań RCT. Takie podejście wydaje się sprzeczne z Wytycznymi.

Zdaniem autorów analiz, rozumiejąc ograniczenia dostępnych badań RCT dla teduglutylidu, uzasadniają konieczność rozszerzenia oceny klinicznej o badania bez randomizacji. Dla porównania, badania RCT, fazy z randomizacją: obejmowały 137 chorych (51 w Jeppesen 2011, 86 w STEPS), fazy wydłużone badań RCT (chorzy, którzy ukończyli fazy z randomizacją): 113 chorych (25 z Jeppesen 2011, 88 ze STEPS-2); dodatkowo w fazie wydłużonej STEPS-3 uczestniczyło 14 chorych (ze STEPS-2), a badania bez randomizacji: 117 chorych. Jak więc widać, pominięte przez AOTMiT badania zwiększają populację badaną prawie 2-krotnie.

Podsumowując, nie można zgodzić się z podejściem Agencji, zgodnie z którym w AWA kilkakrotnie są podkreślane ograniczenia związane z niezgodnością populacji badań RCT i programu lekowego, natomiast pominięte są dodatkowe dane z badań bez randomizacji mogące zmniejszać niepewność tych oszacowań, co ma szczególne znaczenie w przypadku chorób rzadkich, takich jak zespół krótkiego jelita.

(...) Oszacowania w wariancie z RSS zawierając nieprawidłowo wyliczony koszt Revestive w pierwszym cyklu modelu, ponieważ pomimo, że [REDACTED].

Odp.:

Zgodnie z opisem wnioskowanego programu lekowego, skuteczność leczenia teduglutylidem należy ocenić najpóźniej po upływie 6 miesięcy. Natomiast w badaniu STEPS, ocena skuteczności była przeprowadzona po 20 i po 24 tygodniach (Jeppesen 2012), co wynika m.in. z wielkości opakowania leku Revestive, które wystarcza na 4 tygodnie terapii. [REDACTED]

Rozdział 5.2.,
str. 39,
Rozdział
5.3.2, str. 46

Koszty

teduglutylidu ponoszone po pierwotnej ocenie skuteczności (tylko u chorych kontynuujących leczenie) uwzględnione są w kolejnych cyklach modelu.

(...) Nieprawidłowo wyliczono koszty TED z perspektywy NFZ.

Odp.:

Wydaje się, że zapisy Zarządzenia 66/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. nie wskazują jednoznacznie na uwzględnienie w rozliczeniu kosztów terapii całych fiolek w przypadku stosowania leku w warunkach domowych. W § 15. ust. 7 Zarządzenia 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 programy zdrowotne (lekowe), znajduje się zapis: „Świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość leku, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom”, co wskazuje na możliwość rozliczenia całych fiolek wydanych pacjentom do domu, jednakże dalej znajduje się zapis: „Niewykorzystane części postaci leku nie podlegają rozliczeniu”. Z tego względu w analizach przyjęto, iż w rozliczeniu z NFZ uwzględniona zostanie tylko podana choremu ilość leku, a nie cała fiołka, a Wnioskodawca [REDACTED]. Jeżeli w opinii przedstawiciela NFZ rozliczenie może obejmować całą fiołkę wydawaną choremu, [REDACTED]

Rozdział 5.2.,
str. 39



W analizie w stanie autonomii pokarmowej nie uwzględniono żadnych kosztów. Natomiast zgodnie z projektem programu lekowego „leczenie teduglutydem zostanie zakończone po okresie 2 miesięcy od zakończenia żywienia pozajelitowego przy potwierdzeniu autonomii pokarmowej”. Tym samym w stanie tym powinno się doliczyć dwumiesięczne koszty leczenia, co powoduje zwiększenie ICUR (o 65,0% w wariantcie bez RSS i [REDACTED] w wariantcie z RSS).

Odp.:

Zgodnie z opisem programu całkowity czas terapii teduglutydem nie może przekroczyć 2,5 roku, co zostało podkreślone w jego uzgodnionej z MZ treści 3-krotnie. Z tego względu zapis: „Leczenie teduglutydem zostanie zakończone po okresie 2 miesięcy od zakończenia żywienia pozajelitowego przy potwierdzeniu autonomii pokarmowej”, wydaje się problematyczny w zestawieniu ze ścisłym ograniczeniem czasu terapii do 2,5 roku. W szczególności w przypadku chorych, którzy uzyskują autonomię pokarmową tuż przed tym okresem, doliczanie kosztu dodatkowych 2 miesięcy terapii u pacjentów tym bardziej nie wydaje się więc zasadne.

Rozdział
5.3.2., str. 45

Aby uwzględnić oba te elementy programu lekowego, przyjęto, że koszt stosowania TED przez dodatkowe 2 miesiące do potwierdzenia autonomii jest wliczony w koszty oszacowane w modelu dla 6-miesięcznego cyklu. Niezależnie od przeprowadzanej co 6 miesięcy oceny odpowiedzi na leczenie w programie, w dowolnym momencie leczenia (np. na początku 6-miesięcznego cyklu) może wystąpić autonomia pokarmowa. Stwierdzenie niezależności od żywienia pozajelitowego jest możliwe np. w ramach monitorowania przebiegu leczenia, które – zgodnie z opisem programu lekowego – odbywa się poprzez planowe wizyty co 2 miesiące do zakończenia programu. W modelu ekonomicznym przyjęto natomiast konserwatywnie, że pacjenci osiągają autonomię na koniec każdego 6 miesięcznego cyklu, co oznacza, że mają naliczane koszty pełnego cyklu nawet w sytuacji zakończenia żywienia pozajelitowego już np. po 2 lub 4 miesiącach półrocznego cyklu. Ze względu na powyższe, zakładając, że pacjenci osiągający autonomię mogą zakończyć żywienie pozajelitowe średnio w połowie cyklu, koszt stosowania TED przez dodatkowe 2 miesiące do potwierdzenia autonomii jest całkowicie wliczony w 6-miesięczne koszty oszacowane w modelu. Wyjaśnienia te zawarto w rozdziale 1.3.6 analizy ekonomicznej dla leku Revestive.

Podsumowując, doliczenie kosztu 2-miesięcznej terapii przez analityków AOTMiT jest nieprawidłowe i zawyża koszt teduglutydu, który i tak został oszacowany w analizach w sposób konserwatywny.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji zidentyfikowali nieprawidłowość polegającą na pominięciu korekty połowy cyklu w kosztach początkowych w stanie leczenie początkowe TED, co powodowało zmniejszenie ICUR (o 20% bez RSS oraz [REDACTED] w wariantcie z RSS).

Rozdział
5.3.2., str. 46

Odp.:

Korektę połowy cyklu dla kosztów teduglutydu w stanie leczenia początkowego (do momentu pierwotnej oceny skuteczności) uznano za niezasadną z następujących względów:

- Zastosowanie korekty połowy opiera się na założeniu, że pacjenci „wypadają” z danego stanu średnio w połowie cyklu. Tymczasem zgodnie z opisem programu, pierwotna ocena skuteczności następuje mniej więcej w tym samym punkcie czasowym u wszystkich chorych (po ok. 6 miesiącach, w praktyce – po wykorzystaniu 6 opakowań Revestive®), chyba że wcześniej uzyska się autonomię pokarmową. W konsekwencji, u pacjentów którzy nie uzyskują odpowiedzi i w związku z tym odstawiają leczenie teduglutydem po 6 miesiącu (pacjenci ci stanowią 30% wyjściowej populacji w analizie podstawowej), po zastosowaniu korekty połowy cyklu naliczane są jedynie koszty 3-miesięcznej terapii (należy zauważyć, że koszty te nie są „zwracane” w późniejszych cyklach, gdyż ww. stan nie może być stanem końcowym modelem). W skrajnym przypadku, przy założeniu 0% dla odsetka odpowiedzi po 6 miesiącach, średni koszt teduglutylu po korekcie połowy cyklu odpowiadałby kosztowi terapii 3-miesięcznej pomimo że chorzy ci otrzymaliby terapię przez pełne 6 miesięcy, zgodnie z określonym w programie punktem czasowym pierwotnej oceny odpowiedzi.

W przypadku korekty połowy cyklu koszty leku powinny być jednakowe w każdym cyklu (tak, by ew. koszty „zwracane” w ostatnim cyklu odpowiadały kosztom „zabieranych” w cyklu początkowym).

Zdaniem wykonawcy, pominięcie korekty połowy cyklu dla kosztów teduglutylu w stanie leczenia początkowego jest z punktu widzenia wyników analizy poprawne oraz ma charakter konserwatywny (zwiększa istotnie wartość parametru ICUR).

A AWB wnioskodawcy uwzględniono nieprawidłowy sposób rozliczania kosztu TED.

Głównym ograniczeniem modelu wnioskodawcy było przyjęcie nieprawidłowej metody szacowania kosztów leczenia wnioskowaną technologią lekową.

Rozdział 6.3.
str. 51,
Rozdział
6.3.1, str. 52

Odp.:

Zgodnie z wyjaśnieniami przedstawionymi wyżej, kwestią problematyczną jest koszt niewykorzystanej części leku.

Zatem przedstawione w analizach wnioskodawcy cena efektywna Revestive oraz wyniki pozostają aktualne.

W otrzymanych przez AOTMiT opiniach ekspertów klinicznych wskazano, iż do leczenia TED każdego roku może się kwalifikować od 4 do 8 nowych pacjentów. Jest to wartość wyższa niż wynikająca z przeprowadzonych przez wnioskodawcę oszacowań, uwzględniających do 3 nowych pacjentów włączanych co roku do przedmiotowego programu lekowego. W przypadku potwierdzenia się prognoz przedstawionych w opiniach ekspertów klinicznych, nastąpiłby wzrost wydatków płatnika publicznego względem przedstawionych w AWB oszacowań wnioskodawcy.

Odp.:

Rozdział
6.3.1, str. 52

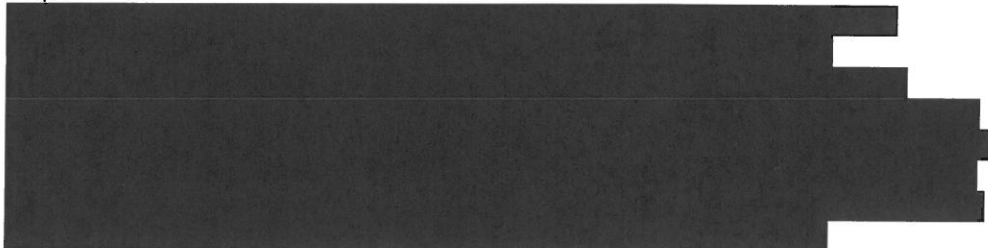
Rozważany we wniosku refundacyjnym problem zdrowotny dotyczy bardzo ograniczonej populacji, a produkt Revestive ma status leku sierociego. Należy oczekiwać, że populacja spełniająca kryteria kwalifikacji do programu lekowego nie powinna znacząco wzrosnąć, choć mogą występować wahania liczby kwalifikowanych w kolejnych latach. Przyjmując mimo wszystko maksymalną częstość rozpoznań wskazaną przez ekspertów, wydatki płatnika wzrastają do [redacted], co w obliczu spodziewanego zysku zdrowotnego (całkowite wyleczenie niektórych pacjentów) nie wydaje się dużym kosztem. Należy również pamiętać, że czas leczenia w programie jest ściśle ograniczony do 2,5 roku, a nawet w przypadku ponownego włączenia do programu, restrykcyjne kryteria dot. kontynuacji terapii oraz założenia modelu ekonomicznego powodują, że tylko ok. 10% pacjentów zostanie ponownie włączonych do programu lekowego i ok. 1% zostanie włączony po raz trzeci. Jedynie początkowy koszt programu jest bardziej istotny, gdyż

istnieje określona grupa chorych, którzy kwalifikują się do programu jednocześnie. Po ich „przeleczeniu”, w perspektywie kolejnych lat spodziewane wydatki płatnika będą utrzymywać się na stałym, względnie niewielkim poziomie.



Odp.:

Rozdział
6.3.1, str. 53



* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.