

Warszawa, 3 kwietnia 2018 r.

Szanowny Pan
Roman Topór-Mądry
Prezes Agencji Oceny
Technologii Medycznych i Taryfikacji

Dotyczy: Odpowiedź na pismo OT.4330.4.2018.PW_PK.3 z dnia 07.03.2018 r.

Szanowny Panie Prezesie,

W odpowiedzi na pismo znak: OT.4330.4.2018.PW_PK.3 nt. uwag do analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu:

- Nutilis Clear®, produkt do szybkiego zagęszczania płynów, proszek 175 g, EAN: 5016533647815;

uprzejmie prosimy o przyjęcie następujących wyjaśnień i uzupełnień zapewniających zgodność analiz załączonych do przedmiotowego wniosku z wymaganiami określonymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r., w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku, który nie ma odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Odpowiedź Wnioskodawcy
1) W ramach analizy klinicznej: Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Populacja uwzględniona w ramach analiz	Celem rozszerzenia populacji docelowej w przeglądzie było zwiększenie czułości wyszukiwania. Należy zwrócić uwagę, że żadne wytyczne/rekomendacje kliniczne (zarówno krajowe, jak i międzynarodowe) nie wskazują złotego standardu wykrywania dysfagii z zastosowaniem metod przesiewowych. Wskazują one jedynie na zalety i wady poszczególnych metod oraz metody preferowane. Jedną z nich jest właśnie

Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Odpowiedź Wnioskodawcy
<p>załączonych do wniosku refundacyjnego jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana.</p>	<p>proponowana przez wnioskodawcę skala GUSS (ang. <i>Gugging Swallowing Screen</i>). Pozwala ona nie tylko na ocenę występowania i zaawansowania dysfagii, ale również daje lekarzowi możliwość bezpośredniego testowania w trakcie badania próbek o konsystencji modyfikowanej z użyciem Nutilis Clear®, tj. takiej formy modyfikacji konsystencji pokarmów, jaką pacjent będzie stosował docelowo w ramach terapii. W związku z tą mnogością występowania metod rozpoznania dysfagii praktycznie niemożliwe jest odnalezienie badań klinicznych wykorzystujących konkretną metodę diagnostyczną. Skonstruowanie tak wąsko zdefiniowanego przeglądu systematycznego wiązałoby się z nieodnalezieniem jakichkolwiek dowodów klinicznych i tym samym pominięciem wielu istotnych danych.</p> <p>Populacja pacjentów włączonych do analizy stanowi zatem możliwie największe przybliżenie populacji docelowej. W istocie stanowi jej subpopulację, tj. obejmuje pacjentów, którzy odpowiadają na terapię. Jest to założenie konserwatywne. Populacja docelowa bowiem (dorośli pacjenci z dysfagią po udarze mózgu oraz z aspiracją o nasileniu 10-14 pkt w skali GUSS) stanowi grupę bardziej jednorodną, która charakteryzuje się lepszymi wynikami zdrowotnymi. Zaletą zastosowania skali GUSS jest możliwość bezpośredniego testowania skuteczności Nutilis Clear® u każdego z pacjentów, u których prowadzone jest badanie przesiewowe. Pozwala to na dokładne wyselekcjonowanie pacjentów rzeczywiście odpowiadających na leczenie.</p>

Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Odpowiedź Wnioskodawcy
	<p>Podsumowując, populacja włączona do przeglądu systematycznego jest możliwie najbardziej zbliżona do populacji docelowej. Należy mieć na uwadze, iż populacja docelowa charakteryzuje się lepszą odpowiedzią na leczenie niż populacja włączona do analizy (założenie konserwatywne), a także, że zastosowanie Nutilis Clear® podczas badania przesiewowego pozwala lekarzowi na precyzyjne wyselekcjonowanie pacjentów odpowiadających na leczenie. Dwie ostatnie zależności potencjalnie minimalizują wpływ ograniczeń przeglądu systematycznego analizy klinicznej.</p>
<p>2) W ramach analizy ekonomicznej: 1. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, 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) – w dokumentacji brak jest pliku z modelem farmakoekonomicznym.</p>	<p>W ramach aktualizacji analizy o wymaganiach minimalnych załączono do niniejszego pisma model farmakoekonomiczny (Załącznik 1).</p>
<p>3) W ramach analizy ekonomicznej: 2. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystywanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1) – w</p>	<p>W celu przetestowania wpływu długości okresu stosowania wnioskowanej technologii na wyniki analizy przygotowano dwa modele ekonomiczne. W modelu statycznym oszacowania przygotowano na podstawie maksymalnego średniego okresu występowania dysfagii na podstawie Greenberger 2012, w którym wskazano, iż</p>

Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Odpowiedź Wnioskodawcy
<p>ramach modelu statycznego nie testowano wpływu na wyniki analizy wrażliwości okresu stosowania wnioskowanej technologii.</p>	<p>zaburzenia połykania u pacjentów po udarze utrzymują się średnio przez 6–8 tygodni. W modelu przyjęto założenie konserwatywne, tj. założono, że u pacjentów po udarze dysfagia trwa średnio osiem tygodni. W modelu dynamicznym z kolei oszacowania oparto na danych badań klinicznych, w których raportowano przemijanie dysfagii u pacjentów po udarze (Smithard 1997 oraz Barer 1989). Zatem przedstawienie dwóch modeli ekonomicznych miało na celu testowanie na wyniki analizy długości stosowania wnioskowanej technologii.</p> <p>W ramach aktualizacji analizy o wymaganiach minimalne przeprowadzono dodatkowo testowanie modelu statycznego w zakresie wpływu długości okresu stosowania wnioskowanej technologii o minimalny średni czas trwania dysfagii, na podstawie publikacji Greeneberger 2012. W scenariuszu uwzględniono odmienny czas trwania terapii Nutilis Clear® równy sześć tygodni.</p> <p>W tym celu zmodyfikowano model farmakoekonomiczny poprzez dodanie do niego powyższego wariantu analizy wrażliwości. Powtórzenie obliczeń możliwe jest po wybraniu w zakładce Results_AE w polu D4 wartości komórki „Dysphagia duration” z listy rozwijanej. Podobnie jak w przypadku innych wariantów analizy możliwe jest przeprowadzenie obliczeń z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy pacjenta oraz z perspektywy wspólnej pacjentów.</p> <p>Na podstawie oszacowań można stwierdzić, że stosowanie Nutilis Clear® we wnioskowanym wskazaniu wiąże się ze zwiększeniem QALY o ok.</p>

Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Odpowiedź Wnioskodawcy
	<p>0,022 w porównaniu z BSC. Koszt inkrementalny stosowania Nutilus Clear® jest wyższy o ok. ██████ ██████ w przypadku analizy z perspektywy NFZ i o ok. ██████ ██████ z perspektywy wspólnej. Tym samym oszacowany inkrementalny współczynnik użyteczności - kosztów wynosi ██████ ██████ z perspektywy NFZ i ██████ ██████ z perspektywy wspólnej, a zatem jest niższy niż obowiązujący w Polsce próg opłacalności, tj. 134 514 PLN/QALY.</p> <p>Tabelę ze szczegółowymi wynikami obliczeń oraz odniesienia bibliograficzne przedstawiono w załączniku do niniejszego pisma (Załącznik 2).</p>
<p>4) W ramach analizy ekonomicznej: 3. Analiza wrażliwości nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast użytych w analizie podstawowej (§ 5. ust. 9 pkt 3) – nie przedstawiono wymaganych danych w odniesieniu do parametrów testowanych w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości.</p>	<p>Uzupełniono analizę o wymagania minimalne. W załączniku do niniejszego pisma przedstawiono wymagane wyniki, tj. efekty oraz koszty całkowite stosowania Nutilus Clear® oraz BSC, a także oszacowanie ceny progowej w odniesieniu do parametrów testowanych w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości. Model farmakoekonomiczny (makro „Tornado” oraz makro „tornado-static”) został również przystosowany w celu umożliwienia powtórzenia obliczeń.</p>
<p>5) W ramach analizy wpływu na budżet: 1. BIA nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 10) – w dokumentacji</p>	<p>W ramach aktualizacji analizy o wymagania minimalne załączono do niniejszego pisma model farmakoekonomiczny (Załącznik 1).</p>

Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Odpowiedź Wnioskodawcy
brak jest pliku z modelem farmakoekonomicznym.	

W załączeniu przekazano również:

- Załącznik 1. Model farmakoekonomiczny – analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet. Plik Nutilis_CUA_BIA_2017.03.19.xlsm, stanowiący aktualizację pliku Nutilis_CUA_BIA_2017.12.22.xlsm. (płyta)
- Załącznik 2. Szczegółowe wyniki analiz uzupełnione w ramach wymagań minimalnych. Plik Nutilis_minimalne_2017.03.19.docx.

Z wyrazami szacunku,

Do wiadomości:

1. Dyrektor Iga Lipska, Departament Polityki Lekowej i Farmacji, Ministerstwo Zdrowia, Warszawa, ul. Miodowa 15.