



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie  
urzędowej ceny zbytu produktu  
lecniczego Entyvio (wedolizumab)  
w ramach programu lekowego:  
„Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita  
grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4351.10.2017

Data ukończenia: 14 lipiec 2017 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Takeda Pharma Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Takeda Pharma Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Takeda Pharma Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>5-ASA</b>	Kwas 5-aminosalicylowy
<b>6-MP</b>	6-merkaptopuryna
<b>6-TGN</b>	Nukleotyd 6-tioguaniny (6-thioguanine nucleotide)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMIT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AHRQ</b>	Agency for Healthcare Research and Quality
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AST</b>	aminotransferaza asparaginowa
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>AZA</b>	azatiopryna
<b>bd.</b>	brak danych
<b>BKG</b>	Biała Księga Gastroenterologii
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChLC</b>	choroba Leśniowskiego-Crohna
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CMV</b>	wirus cytomegalii
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DB</b>	podwójne zaślepienie badania (double-blind)
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>GIN</b>	Guidelines International Network
<b>HRQL</b>	jakość życia związana ze zdrowiem (health related quality of life)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>IBDQ</b>	kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>INF</b>	infliksymab
<b>ITT</b>	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (intention to treat)
<b>KCE</b>	Belgian Federal Health Care Knowledge Centre
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MMX</b>	Multi Matrix System
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NGC</b>	National Guideline Clearinghouse
<b>NHMRC</b>	National Health and Medical Research Council
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NIH</b>	Narodowy Instytut Zdrowia (National Institute for Health Research)
<b>NIHR</b>	Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem (National Institute for Health Research)
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)

<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>NZGG</b>	New Zealand Guidelines Group
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PLC</b>	placebo
<b>PML</b>	ang. progressive multifocal leukoencephalopathy – postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PUCAI</b>	Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RD</b>	bezwzględna różnica ryzyka (risk difference)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie MZ z dnia 18.12.2013 r. ws sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie MZ z dnia 02.04.2012 r. ws minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SAE</b>	ciężkie zdarzenie niepożądane (serious adverse event)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SF-36</b>	kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia (36-Item Short Form Survey)
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	czynnik martwicy nowotworu alfa (tumor necrosis factor alpha)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793.)
<b>VAS</b>	wizualna skala analogowa (Visual Analogue Scale)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WED</b>	wedolizumab
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Wersja 3.0. Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>WZJG</b>	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	24
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	25
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>26</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	34
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	39
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	39
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	39
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	48
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	51
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	51
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	55
4.3. Komentarz Agencji .....	59
<b>5. Ocena analizy ekonomicznej .....</b>	<b>63</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	63
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	63
5.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	67
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	69
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej .....	69

---

5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	70
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	71
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	72
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	72
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	74
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	75
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	75
5.4.	Komentarz Agencji .....	77
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>80</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	80
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	80
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	80
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	82
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	86
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	87
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	91
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	92
6.4.	Komentarz Agencji .....	93
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>96</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>97</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>98</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>100</b>
<b>11.</b>	<b>Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów .....</b>	<b>101</b>
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych .....	101
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów .....	102
<b>12.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>104</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>109</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>111</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 13.03.2017 r.  
PLR.4600.2028.3.2016.MS

---

Przedmiot wniosku (art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją leku Entyvio (wedolizumab)
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN 5909991138202
  - Wnioskowane wskazanie:  
Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Entyvio, wedolizumab, proszeko do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN 5909991138202 –
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

Takeda Pharma A/S, Dybendal Alle 10, 2630 Taastrup, Dania

---

Wnioskodawca

Takeda Pharma Sp z o.o.

ul. Prosta 68

00-838 Warszawa

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13 marca 2017 r., znak PLR.4600.2028.3.2016.MS (data wpływu do AOTMiT 14.03.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN: 5909991138202.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, o czym wnioskodawca, do wiadomości Ministra Zdrowia, został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 13.04.2017 r., znak OT.4351.10.2017.PW.3. Minister Zdrowia, na wniosek wnioskodawcy, zawiesił postępowanie pismem znak PLR.4600.2028.4.2016.MS z dnia 25 kwietnia 2017 r. Dnia 23 czerwca 2017 r. Minister Zdrowia podjął postępowanie pismem znak PLR.4600.2028.5.2016.MS (data wpływu do AOTMiT 26.06.2017 r.). Wnioskodawca pismem z dnia 23 czerwca 2017 r. przekazał Agencji zaktualizowane wersje wszystkich analiz w zakresie komparatorów. Dnia 30.06.2017 r. otrzymano uzupełnienia względem wymagań minimalnych.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego, Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.0, [REDACTED], Warszawa, 1 grudnia 2016 r.;
- Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego, Analiza kliniczna, Wersja 1.0, [REDACTED], Warszawa, 1 grudnia 2016 r.;
- Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego, Analiza ekonomiczna, Wersja 1.0, [REDACTED], Warszawa, 21 grudnia 2016 r.;
- Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.0, [REDACTED], Warszawa, 21 grudnia 2016 r.;
- Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego, Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.0, [REDACTED], Warszawa, 21 grudnia 2016 r.

Aktualizacja analiz względem komparatora:

- Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego, Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.0, [REDACTED], Warszawa, 5 czerwca 2017 r.;
- Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego, Analiza kliniczna, Wersja 1.0, [REDACTED], Warszawa, 5 czerwca 2017 r.;
- Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego, Analiza ekonomiczna, Wersja 1.0, [REDACTED], Warszawa, 20 czerwca 2017 r.;
- Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.0, [REDACTED], Warszawa, 20 czerwca 2017 r.;
- Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego, Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.0, [REDACTED], Warszawa, 20 czerwca 2017 r.

Uzupełnienie wymagań minimalnych do raportu HTA:

- Pismo: Dotyczy: odpowiedzi na pismo w sprawie uwag minimalnych do analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Entyvio (wedolizumab).



Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, poza:

- W przypadku porównania WED z INF zdaniem Agencji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, w związku z tym nie spełnione są następujące wymagania minimalne: § 5. ust.6 pkt 1; § 5. ust.6 pkt 2; § 5. ust.6 pkt 3;
- BIA nie zawiera 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 oszacowaniach rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją wykorzystano dane dotyczące liczby chorych leczonych w obecnym programie lekowym dla WZJG oraz uwzględniono liczbę chorych leczonych wedolizumabem w ramach badania klinicznego GEMINI LTS w Polsce. Wspomniany program lekowy obejmuje tylko pacjentów z ciężką postacią WZJG, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane, podczas gdy wnioskowany program lekowy umożliwia włączanie pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią WZJG, niezależnie od niewskazania lub przeciwwskazania do leczenia cyklosporyną.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN: 5909991138202
<b>Kod ATC</b>	L04AA33
<b>Substancja czynna</b>	wedolizumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	W leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF $\alpha$ ).
<b>Dawkowanie</b>	<u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</u> Zalecany schemat dawkowania obejmuje 300 mg produktu <u>Entyvio</u> podawane we wlewie dożylnym w: Tygodniu 0, Tygodniu 2, i Tygodniu 6, a następnie co 8 tygodni. W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ciągu 10 tygodni należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia. U pacjentów, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstości dawkowania do 300 mg produktu Entyvio co cztery tygodnie. U pacjentów, którzy zareagowali na leczenie produktem Entyvio można zmniejszyć dawkę i (lub) odstawić kortykosteroidy zgodnie z przyjętym standardem opieki. Wznowienie leczenia W razie przerwania leczenia i konieczności wznowienia leczenia produktem Entyvio można rozważyć podawanie produktu co cztery tygodnie. Okres przerwy w leczeniu w badaniach klinicznych wynosił do jednego roku. Podczas wznowienia leczenia ponownie uzyskano skuteczność wedolizumabu bez dowodów zwiększonej częstości i nasilenia zdarzeń niepożądanych lub reakcji związanych z wlewem.
<b>Droga podania</b>	dożylna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Wedolizumab jest selektywnym wobec jelit biologicznym produktem immunosupresyjnym. Jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się swoiście z integryną $\alpha 4\beta 7$ , która ulega preferencyjnej ekspresji na wychwytywanych w jelitach pomocniczych limfocytach T. Wedolizumab, wiążąc się z $\alpha 4\beta 7$ na odpowiednich limfocytach, hamuje ich przyleganie do cząsteczki adhezyjnej MAdCAM-1 (ang. mucosal addressin cell adhesion molecule-1), ale nie do cząsteczki adhezyjnej VCAM-1(ang. vascular cell adhesion molecule-1). MAdCAM-1 ulega ekspresji głównie na komórkach śródbłonna naczyń jelita i odgrywa zasadniczą rolę w zatrzymywaniu limfocytów T w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego. Wedolizumab nie wiąże się ani nie hamuje działania integryny $\alpha 4\beta 1$ i $\alpha E\beta 7$ . Wedolizumab zmniejsza stan zapalny przewodu pokarmowego u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Źródło: ChPL Entyvio

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [Źródło: ChPL Entyvio]

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Pierwsze dopuszczenie do obrotu: (USA) 20 maja 2014 r. – dorośli; (UE): 22 maja 2014 r. – dorośli.
---	--



	<p>(AZA), lub</p> <p>3) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).</p> <p>4) Do programu mogą zostać również włączeni chorzy w przypadku niepowodzenia terapii lekami anty TNF definiowanym jako brak odpowiedzi lub utrata odpowiedzi klinicznej na zastosowanie leku z grupy anty TNF<math>\alpha</math> lub w przypadku wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację takiego leczenia. Przez brak odpowiedzi klinicznej należy rozumieć brak zmniejszenia aktywności choroby w skali Mayo (0-9 pkt) o 3 punkty lub o 30% wartości wyjściowych i jednocześnie brak zmniejszenia nasilenia krwawienia w tej skali przynajmniej o 1 punkt lub utrzymywanie się krwawienia ocenianego w tej skali na co najmniej 2 punkty.</p> <p>W przypadku kobiet w okresie rozrodczym konieczne jest wyrażenie zgody na świadomą kontrolę urodzeń w trakcie leczenia i do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki wedolizumabu.</p>
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	<p>Terapia indukująca remisję – infuzja wedolizumabu w 0, 2, 6 tygodniu.</p> <p>W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ciągu 10 tygodni należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia.</p> <p>Leczenie podtrzymujące wedolizumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie, jednak nie dłużej niż przez 54 tygodnie od momentu podania pierwszej dawki wedolizumabu w terapii indukcyjnej.</p>
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<p>Zakończenie leczenia następuje w przypadku:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wystąpienia działań niepożądanych leczenia lub,</li> <li>2) wystąpienia pow kłai wymagających innego specyficznego leczenia.</li> </ol>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Analizy wnioskodawcy są zgodne z wnioskowanym wskazaniem, opisanym w załączonym projekcie programu lekowego. Analitycy nie zgłaszają uwag względem kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności. Wnioskodawca zaproponował RSS.

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa od wskazań rejestracyjnych leku (populacja docelowa jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego przez kryteria kwalifikacji wnioskowanego PL).

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

**Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG, ang. ulcerative colitis, kod ICD-10 K51)** jest rozlanym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń. W WZJG zmiany chorobowe najczęściej rozpoczynają się w odbytnicy i esicy, skąd szerzą się w sposób ciągły, w zaawansowanych przypadkach zajmują całe jelito grube.

Wyróżnia się trzy postacie WZJG w zależności od rozległości zmian zapalnych: zapalenie odbytnicy (E1 według klasyfikacji montrealskiej), postać lewostronną WZJG (E2 – zmiany sięgają od odbytnicy do okolicy zagięcia śledzionowego okrężnicy) oraz postać z zajęciem całego jelita grubego (E3 – zajęcie odbytnicy oraz okrężnicy proksymalnie do zagięcia śledzionowego).

[Źródło: Szczyklik 2016, Zawadzka 2006, PTGE 2013]

### Etiologia i patogenez

WZJG należy wraz z chorobą Leśniowskiego-Chrona do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit o niewyjaśnionej etiologii. W etiopatogenezie tych chorób uczestniczą następujące czynniki:

- genetyczne - rodzinne występowanie WZJG w 6-7% przypadków; zidentyfikowano kilka genów podatności na zachorowanie oraz miejsca 163 polimorfizmów w genie;
- środowiskowe - flora bakteryjna jelit w nieswoistych chorobach zapalnych jelit różni się ilościowo i jakościowo od tej u osób zdrowych, szczególną rolę mogą odgrywać niektóre szczepy *Euscherichia coli* i *Bacteroides vulgatus*, osoby u których wycięto wyrostek robaczkowy przed 20 rokiem życia rzadziej chorują na WZJG;
- immunologiczne - występuje wzmożona aktywacja limfocytów T o fenotypie CD4<sup>+</sup> co powoduje zwiększone ilości cytokin, od których zależy dalszy przebieg odpowiedzi immunologicznej, u chorych na WZJG dominuje subpopulacja komórek Th2 produkujących interleukiny (IL) 4,5,6 i 10 odpowiedzialne za humoralny typ odpowiedzi ze zwiększoną syntezą przeciwciał. Dokładny mechanizm uszkodzeń tkankowych w nieswoistych zapaleniach jelit nie jest wyjaśniony. Główną rolę patogenetyczną przypisuje się obecnie cytokinom prozapalnym (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-12), które są w przewadze w stosunku do cytokin o działaniu przeciwnym (IL-1ra, IL-4, IL-10, IL-13). Ostatnie badania wskazują na udział także IL-23 oraz komórek Th17.

[Źródło: Szczyklik 2016]

### Epidemiologia

Najwięcej zachorowań na WZJG występuje pomiędzy 20 a 40 rokiem życia, około 15-20% przypadków rozpoczyna się u dzieci i młodzieży szkolnej. Zapadalność w Europie w populacji ogólnej wynosi 10/100 000 mieszkańców/rok, natomiast w Stanach Zjednoczonych 8,8/100 000 mieszkańców/rok. Przyjmuje się, że częstość występowania wrzodziejącego zapalenia jelit w ostatnich dekadach jest stabilna i wynosi od 1,5 do 10/100 000 ludności. Z analizy populacji Europy i Stanów Zjednoczonych wynika, że szacunkowa chorobowość wynosi od 70 do 150/100 000 mieszkańców.

Brak jest jednoznacznych danych określających wielkość populacji chorych z WZJG w Polsce, na podstawie danych europejskich można szacować liczbę chorych na ponad 50 000 chorych.

Brytyjskie dane epidemiologiczne opublikowane przez NICE wskazują, że ok. 80% osób dotkniętych chorobą ma postać łagodną lub umiarkowaną, natomiast 20% pacjentów ma ciężką postać WZJG. W ciągu 10 lat trwania choroby u 20% dorosłych osób zachodzi konieczność przeprowadzenia zabiegu kolektomii.

### Postacie kliniczne choroby

Postacie kliniczne WZJG sklasyfikowano w zależności od zakresu choroby, stopnia ciężkości i schorzeń towarzyszących. Zakres choroby wpływa na drogę podania leku (doustnie lub odbytniczo) i na decyzje o nadzorze związanym ze zwiększonym ryzykiem nowotworu jelita grubego.

Rozmieszczenie zmian obejmuje:

- proctitis – zmiany ograniczone do odbytnicy (proksymalna granica zmian nie przekracza zagięcia odbytniczo-esiczego),
- postać lewostronna – zmiany zlokalizowane dystalnie do zagięcia śledzionowego,

- postać rozległa – zmiany zlokalizowane proksymalnie do zagięcia śledzionowego, w tym pancolitis.

### **Naturalny przebieg choroby i objawy WZJG**

Kardynalnym objawem WZJG jest krwawa biegunka oraz objawy towarzyszące takie jak: kolki i bóle brzucha, silne parcie na stolec. WZJG jest to ciężka choroba, która przed wprowadzeniem leczenia charakteryzowała się wysoką chorobowością i śmiertelnością. Obecnie istniejące możliwości diagnostyczne umożliwiające rozpoznanie choroby i jej leczenie spowodowały znaczący spadek śmiertelności. Jednak ciężkie zapalenie jelita grubego jest nadal chorobą potencjalnie zagrażającą życiu. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą przewlekłą, przebiegającą najczęściej pod postacią ostrych rzutów trwających od kilku tygodni do kilku miesięcy, przedzielonych okresami pełnej remisji. Często trudno uchwycić przyczyny nawrotów – można do nich zaliczyć: stres psychiczny, zmiany w sposobie odżywiania, leki przeciwbólowe (szczególnie niesteroidowe leki przeciwzapalne), zakażenia jelitowe oraz innych narządów leczone antybiotykami. Największe znaczenie mają zakażenia *Clostridium difficile* i wirusem cytomegalii. Choroba ma cięższy przebieg, a nawroty są częstsze u młodszych chorych (< 40 r.ż.), a także u tych, u których pierwszy rzut był ciężki lub zmiany obejmowały całą okrężnicę. W przypadku chorych na WZJG regułą są okresy samoistnego cofania się objawów – tzw. remisji. Jednak po kilku tygodniach, miesiącach, a nawet latach objawy choroby mogą znowu powrócić. Istnieje niestety też grupa chorych, którzy dolegliwości mają stale, o różnym natężeniu. Mniej więcej w 5% przypadków przebieg choroby jest piorunujący, zagrażający życiu.

W przewlekłym przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego występują ostre rzuty, które pojawiają się nawrotowo. W większości przypadków na podłożu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego rozwija się przewlekły nieżyt jelita grubego z biegunkami krwawymi, hipoproteinemią, niedokrwistością, chudnięciem. Nielezione wrzodziejące zapalenie jelita grubego może prowadzić do przetoki, ropnia około odbytniczego, zwężenia jelita czy przebicia do jamy otrzewnej i ciężkiej anemii. Głębokie owrzodzenia błony śluzowej jelita grubego mogą powodować zagrażające życiu powikłania takie jak: przedziurawienie okrężnicy i toksyczne rozdęcie okrężnicy oraz powikłaniem w postaci zapalenia wątroby, dróg żółciowych i otrzewnej.

Zmiany WZJG mogą być ograniczone do odbytnicy lub szerzą się proksymalnie w sposób ciągły, obejmując część lub całą okrężnicę, a niekiedy dalszy odcinek jelita krętego (backwash ileitis).

#### *Objawy jelitowe*

Pierwszym objawem choroby jest zwykle przewlekła (dłużej niż 6 tygodni) biegunka z widoczną domieszką świeżej krwi. Występuje ona u ok. 90% chorych. Nasilenie objawów zależy od rozległości i nasilenia zmian w jelicie (ocenianego w endoskopii stopnia uszkodzenia błony śluzowej).

Przy zmianach rozległych dominuje przewlekła biegunka z domieszką świeżej krwi lub obfite krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Występują także: gwałtowne uczucia parcia na stolec, domieszka treści śluzowo-ropnej w stolcu, nocne wypróżnienia, kurczowe bóle brzucha lub dolegliwości bólowe w okolicy lewego dołu biodrowego nasilone bezpośrednio przed wypróżnieniem i łagodniejące po oddaniu stolca. Chorzy ze zmianami ograniczonymi do odbytnicy mają zwykle objawy gwałtownego parcia na stolec z krwawieniem z dolnego odcinka przewodu pokarmowego i czasem zaparcia stolca zamiast biegunki.

#### *Objawy ogólne*

Objawom ze strony jelita grubego mogą towarzyszyć zaburzenia ogólnoustrojowe: gorączka, tachykardia, chudnięcie, nudności i wymioty.

#### *Objawy pozajelitowe*

W przebiegu WZJG możliwe są objawy pozajelitowe dotyczące: stawów, skóry lub błony śluzowej jamy ustnej, narządów wewnętrznych (wątroba), układu naczyniowego (zakrzepica żylna).

[raport AOTMiT-OT-4351-46/2015]

### **Ocena aktywności choroby**

Ustalenie stopnia aktywności choroby decyduje o wyborze sposobu leczenia. W skalach aktywności klinicznych, opartych na objawach chorobowych, badaniu endoskopowym i wynikach badań laboratoryjnych, wyróżnia się postać łagodną, umiarkowaną, ciężką oraz stan klinicznej remisji.

W celu identyfikacji i wyłonienia poszczególnych grup zaawansowania choroby najczęściej stosuje się skalę Mayo. Służy ona do oceny aktywności choroby w ramach 4 domen (częstość oddawania stolca,

krwawienie z odbytnicy, zmiany endoskopowe, ocena przez lekarza prowadzącego) zgodnie z poniższą tabelą. W ramach każdej domeny zakres oceny wynosi od 0 do 3 pkt. Łączny zakres oceny w skali Mayo wynosi od 0 do 12. Wyższy wynik odzwierciedla cięższą postać choroby

**Tabela 5. Klasyfikacja Mayo oceniająca aktywność WZJG z uwzględnieniem obrazu endoskopowego**

Objawy	Punkty
Liczba płynnych wypróżnień nas dobę	0 = prawidłowa dla chorego liczba stolców
	1 = 1-2 stolce ponad normę dla chorego
	2 = 3-4 stolce ponad normę dla chorego
	3 = 5 lub więcej stolców ponad normę dla chorego
Obecność krwi w stolcu	0 = nieobecna
	1 = 1-2 pasma krwi w mniej niż połowa stolców
	2 = 3-4 krew widoczna w większości stolców
	3 = 5 krew niezależnie od stolca
Obraz endoskopowy	0 = norma lub choroba nieaktywna
	1 = lekki rzut choroby (rumień, zatarty rysunek naczyń, niewie ka kruchość błony śluzowej)
	2 = średnio-ciężki rzut choroby (wyraźny rumień, zatarcie rysunku naczyń, kruchość błony śluzowej, nadżerki)
	3 = ciężki rzut choroby (samoistna krwawliwość, owrzodzenia)
Ogólna ocena lekarza	0 = norma
	1 = lekki rzut choroby
	2 = średnio-ciężki rzut choroby
	3 = ciężki rzut choroby
Interpretacja: 0 pkt. – remisja choroby 1–4 pkt. – łagodna postać choroby 5–8 pkt. – choroba o średniej aktywności 9–12 pkt. – ciężki rzut WZJG	

[Źródło: PTGE 2013; raport AOTMiT-OT-4351-46/2015]

## Leczenie

Decyzja o sposobie leczenia (zachowawcze czy operacyjne) oraz wybór leku i drogi jego podania zależą od: rozległości zmian; stopnia aktywności i przebiegu choroby (częstość nawrotów, możliwość utrzymania długotrwałej remisji, reakcja na stosowane wcześniej leki, działania niepożądane leków w przeszłości, objawy pozajelitowe).

Podstawowymi grupami leków stosowanych w farmakoterapii WZJG są:

1. Preparaty kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA - mesalazyna, sulfasalazyna) wykorzystuje się w przede wszystkim w leczeniu łagodnych i średnich rzutów choroby. Oprócz tabletek mamy do dyspozycji także inne postacie 5-ASA: wlewki i czopki doodbytnicze są skuteczne w leczeniu zajęcia odbytnicy i esicy.
2. Doustnie przyjmowane glikokortykosteroidy (GKS) (hydrokortyzon w składzie czopków lub wlewek do stosowania p.r.; p.o. – prednizon lub prednizolon; i.v. hydrokortyzon, metyloprednizolon) są skutecznymi lekami w umiarkowanym WZJG i pozwalają na uzyskanie poprawy w ciągu 3 tygodni. Podawany dożylnie metyloprednizolon stosuje się u chorych hospitalizowanych z powodu ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.
3. Leki immunosupresyjne (azatiopryna i merkaptopuryna) – ich stosowanie jest wskazane w pewnych sytuacjach klinicznych, takich jak oporność na leczenie glikokortykosteroidami, a ponadto w celu zmniejszenia dawek podawanych glikokortykosteroidów oraz gdy występują ich ciężkie działania niepożądane.
4. W ciężkich postaciach stosuje się także inne leki: cyklosporynę, takrolimus oraz przeciwciała monoklonalne - infliksymab.
5. Czasami konieczne jest leczenie chirurgiczne, zwłaszcza gdy ciężki rzut choroby nie poddaje się leczeniu farmakologicznemu. Stosowane metody chirurgiczne to resekcja części lub całego jelita grubego.

[Źródło: raport AOTMiT-OT-4351-46/2015]

## Przebieg naturalny

WZJG jest chorobą przewlekłą, przebiegającą najczęściej pod postacią ostrych rzutów trwających kilka tygodni do kilku miesięcy, przedzielonych okresami pełnej remisji. Często trudno uchwycić przyczyny nawrotów; mogą nimi być: stres psychiczny, zmiany w sposobie odżywiania, leki

przeciwbólowe (zwłaszcza NSLPZ), zakażenia jelitowe oraz innych narządów leczone antybiotykami; największe znaczenie mają zakażenia *Clostridium difficile* i wirusem cytomegalii (CMV). Choroba ma cięższy przebieg, a nawroty są częstsze u młodszych pacjentów (<40 r.ż.), a także u tych, u których pierwszy rzut był ciężki lub zmiany obejmowały całą okrężnicę (*pancolitis*).

[Źródło: Szczyklik 2016]

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 6. Liczebność populacji docelowej na podstawie danych NFZ oraz opinii ekspertów klinicznych

Dane NFZ	Prof. dr hab. Jarosław Reguła – KK w dziedzinie gastroenterologii	Dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka – KW w dziedzinie gastroenterologii	Dr hab. n. med. Danuta Owczarek – KW w dziedzinie gastroenterologii
<p>Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 K51 (jako rozpoznanie główne, wraz z podkodami):</p> <p>2012 – 62 237; 2013 – 63 283; 2014 – 65 852; 2015 – 67 691; 2016 – 68 001.</p> <p>Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)”:</p> <p>2014 – 206; 2015 – 298; 2016 – 251</p>	<p>„248 osób było leczonych w ramach programu terapeutycznego 2016 (3 dawki).</p> <p>Liczba osób ze wskazaniem do przewlekłego leczenia trudna do oszacowania. To może być połowa tej grupy (50%) oraz dodatkowo jeszcze raz tyle leczonych na koszt NFZ poza programem terapeutycznym lub w badaniach klinicznych, czyli około 400 osób.</p> <p>Do toczącego się obecnie badania klinicznego u chorych z WZJG umożliwiającego roczne leczenie biologiczne VEDO lub adalimumabem włączono w Polsce ponad 100 osób (informacja od CRO).</p> <p>W związku z możliwością wydłużenia leczenia infliksymabem w ramach programu do 1 roku (2017), należy się spodziewać, przesunięcia chorych leczonych poza programem do programu”.</p> <p><b>Liczba nowych przypadków na rok:</b> „Trudna do oszacowania”.</p>	<p><b>Liczba osób w Polsce z WZJG:</b> 50 tys., z tego 20 tys. Z ciężką postacią choroby.</p> <p><b>Liczba nowych przypadków na rok:</b> 700/rok z tego 200 z ciężką postacią choroby.</p>	<p><b>Liczba osób w Polsce z WZJG:</b> -</p> <p><b>Liczba nowych przypadków na rok:</b> -</p>

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 20.04.2017 r. analitycy Agencji przeprowadzili niesystematyczne wyszukiwanie polsko- i angielskojęzycznych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia dorosłych pacjentów WZJG. W związku z tym, że data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla wedolizumabu to 22 maja 2014 r., z przeglądu rekomendacji postanowiono wyłączyć dokumenty opublikowane w roku 2013 lub wcześniej. W celu odnalezienia rekomendacji klinicznych przeszukano następujące źródła:

- Google,
- Google Scholar,
- Medline (via PubMed),
- strony internetowe/bazy danych następujących organizacji zajmujących się tematyką ochrony zdrowia:
  - Guidelines International Network (GIN),
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
  - National Health and Medical Research Council (NHMRC),
  - Prescrire International,
  - Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE),
  - National Guideline Clearinghouse (NGC),
  - New Zealand Guidelines Group (NZGG),
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),



- Trip DataBase,
- UpToDate,
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ),
- strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:
  - American College of Gastroenterology (ACG),
  - American Gastroenterological Association (AGA),
  - Asia Pacific Association of Gastroenterology (APAGE),
  - British Society of Gastroenterology (BSG),
  - Canadian Association of Gastroenterology (CAG)
  - European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)
  - European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN),
  - New Zealand Society of Gastroenterology (NZSG),
  - Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG),
  - World Gastroenterology Organization (WGO)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 8 wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z WZJG:

1. Europejskie: „Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management” wydane przez European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) w 2017 r.
2. Brytyjskie: „Inducing remission in people with ulcerative colitis” wydane przez NICE w 2017 r.
3. Nowozelandzkie: „New Zealand Society of Gastroenterology Guidelines for the Management of Refractory Ulcerative Colitis” wydane przez New Zealand Society of Gastroenterology (NZSG) w 2015 r.
4. Polskie: „New pharmaceuticals in inflammatory bowel disease” wydane przez Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne (PTG) w 2015 r. będące aktualizacją wytycznych z 2013 r.: „Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego”.
5. Światowe: „World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, Inflammatory Bowel Disease” wydane przez World Gastroenterology Organisation (WGO) w 2015 r.
6. Amerykańskie: „Identification, assessment and initial medical treatment of Ulcerative Colitis, clinical care pathway” wydane przez American Gastroenterological Association (AGA) w 2015 r.,
7. Brazylijskie: „Management of ulcerative colitis: a clinical update” wydane przez Sociedade Brasileira de Coloproctologia (SBC) w 2015 r.
8. Kanadyjskie: „Clinical Practice Guidelines for the Medical Management of Nonhospitalized Ulcerative Colitis: The Toronto Consensus” wydane przez Canadian Association of Gastroenterology (CAG) w 2015 r.

Szczegółowy opis poszczególnych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Przedstawiając najnowsze europejskie wytyczne ECCO 2017 oraz polskie PTG 2015 opisano rekomendacje dla wszystkich linii leczenia WZJG, w celu weryfikacji i uzupełnienia informacji przedstawionych w problemie zdrowotnym niniejszej AWA (rozdz.3.2). W przypadku pozostałych dokumentów, opis wytycznych skoncentrowano wokół interwencji odnoszących się do wnioskowanego wskazania, tj. u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem umiarkowanego lub ciężkiego WZJG z niedostateczną odpowiedzią na leczenie/nietolerujący leczenia/mający przeciwwskazania do leczenia standardowego, w tym kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, oraz po niepowodzeniu terapii lekami z grupy anty-TNF. Wytyczne PTG 2015 stanowią uzupełnienie wytycznych PTG 2013, dlatego w opisie uwzględniono oba dokumenty.

**Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
ECCO 2017* Europa	TERAPIA INDUKUJĄCA  <u>Umiarkowana postać WZJG</u> Pacjenci z krwawymi biegunkami występującymi 4 lub więcej razy na dobę oraz z objawami zatrucia (puls $\leq 90$ /min, temperatura $< 37,8^{\circ}\text{C}$ , hemoglobina $\geq 10,5$ g/dl, OB. $\leq 30$ mm/h, lub CRP $\leq 30$ mg/l) mają umiarkowaną postać WZJG. Mesalazyna jest preferowana w ramach leczenia początkowego łagodnego bądź umiarkowanego zapalenia okrężnicy [EL1]. Łączenie mesalazyny stosowanej miejscowo z mesalazyną

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
	<p>stosowaną doustnie lub steroidami stosowanymi miejscowo jest bardziej skuteczne [EL2]. Oporne na leczenie zapalenie okrężnicy może wymagać zastosowania steroidów systemowych, leków immunosupresyjnych i/lub leków biologicznych [EL4].</p> <p>Łagodna lub umiarkowana postać lewostronnego WZJG powinna być początkowo leczona lewatywą aminosalicylanową [EL1] w skojarzeniu z mesalazyną [EL]. Systemowe kortykosteroidy stanowią właściwe podejście terapeutyczne u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywnością lewostronnego WZJG [EL1].</p> <p>Łagodna/umiarkowana postać aktywnego rozległego WZJG powinna być początkowo leczona lewatywami aminosalicylanowymi [EL1] w skojarzeniu z mesalazyną [EL1]. Systemowe kortykosteroidy są wskazane u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywnością choroby [EL1].</p> <p><b>Ciężka postać WZJG</b></p> <p>Pacjenci z krwawymi biegunkami występującymi <math>\geq 6</math> razy na dobę oraz z objawami zatrucia (puls <math>&gt;90</math>/min, temperatura <math>&gt;37,8^{\circ}\text{C}</math>, hemoglobina <math>&lt;10,5</math> g/dl, OB. <math>&gt; 30</math> mm/h, lub CRP <math>&gt;30</math>mg/l) cierpią na ciężką postać WZJG i powinni być przyjęci do szpitala oraz objęci intensywną terapią [EL4]. Pacjenci z chorobami współistniejącymi lub <math>&gt;60</math> r.ż. mają wyższe ryzyko śmiertelności [EL3].</p> <p>W ramach leczenia początkowego rekomenduje się steroidy podawane dożylnie [EL1]. Monoterapia z zastosowaniem dożylną cyklosporynę [EL2] stanowi alternatywę zwłaszcza w przypadkach poważnych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem steroidów. Wszyscy pacjenci powinni otrzymywać odpowiednią ilość płynów podawanych dożylnie oraz heparynę o niskiej masie cząsteczkowej w profilaktyce przeciwzakrzepową; w razie potrzeby należy przeciwdziałać zaburzeniom elektrolitów i anemii [EL5]. Najlepszą opiekę lekarską zapewniają łącznie gastroenterolog i chirurg jelita grubego [EL5].</p> <p><b>WZJG oporne na steroidy podawane dożylnie</b></p> <p>Odpowiedź na dożylną podanie steroidów powinna być oceniana do trzeciego dnia [EL3]; w przypadku osób nieodpowiadających na taką terapię, opcje leczenia uwzględniają cyklosporynę [EL1], infl ksymbab [EL1], takrolimus [EL2] lub należy rozważyć interwencję chirurgiczną. Kolektomia jest zalecana w przypadku braku poprawy po 4-7 dniach terapii ratującej [EL4].</p> <p>Pacjenci z chorobą steroido-zależną powinni być leczeni tiopuryną [EL2], anti-TNF [EL1] (najlepiej w skojarzeniu z tiopurynami, przynajmniej dla infl ksymbabu [EL2]), <b>wedolizumabem</b> [EL2], lub metotreksatem [EL2]. W przypadku niepowodzenia leczenia, należy rozważyć drugą linię leczenia z wykorzystaniem alternatywnych przeciwciał <b>anti-TNF</b> [EL4], <b>wedolizumabu</b> [EL2] lub kolektomii.</p> <p><b>WZJG oporne na steroidy podawane doustnie</b></p> <p>Umiarkowana postać choroby odpornej na doustnie podawane steroidy powinna być leczona zarówno steroidami podawanymi dożylnie [EL4] lub anti-TNF [EL1] (najlepiej w skojarzeniu z tiopurynami, przynajmniej dla infl ksymbabu [EL2]), <b>wedolizumabem</b> [EL2] lub takrolimusem [EL2]. Opcją może być także terapia drugiej linii obejmująca inne leki biologiczne z grupy anti-TNF [EL4] lub <b>wedolizumab</b> [EL2]. Kolektomia również powinna być rozważana.</p> <p><b>WZJG oporna na leczenie immunomodulujące</b></p> <p>Pacjenci z umiarkowanym WZJG oporni na tiopuryny powinni być leczeni anti-TNF [EL1] (najlepiej w skojarzeniu z tiopurynami, przynajmniej dla infl ksymbabu [EL2]), lub <b>wedolizumab</b> [EL2]. W przypadku niepowodzenia leczenia należy rozważyć inne leki <b>anti-TNF</b> [EL4] lub <b>wedolizumab</b> [EL2], a kolektomia zalecana, jeśli dalsza terapia nie przynosi wyraźnych korzyści klinicznych [EL5].</p> <p><b>TERAPIA PODTRZYMUJĄCA</b></p> <p>Celem terapii podtrzymującej jest utrzymanie remisji niezależnej od stosowania steroidów zdefiniowanej klinicznie [EL1] i endoskopowo [EL2].</p> <p>Długofalowa terapia podtrzymująca jest zalecana dla prawie wszystkich pacjentów [EL1]. Terapia przerywana jest akceptowana u niektórych pacjentów z zapaleniem okrężnicy [EL3].</p> <p>Stopniowa eskalacja terapii podtrzymującej obejmuje zwiększanie dawki doustnej/doodbytniczej aminosalicylanów [E1], dodanie tiopuryn [EL2] i <b>terapii anti-TNF</b> lub <b>wedolizumabu</b> [EL1].</p> <p>Związki mesalazyny są pierwszą linią leczenia podtrzymującego u pacjentów odpowiadających na mesalazynę lub steroidy (doustne i doodbytnicze) [EL1]. Doodbytnicza mesalazyna stanowi pierwszą linię leczenia podtrzymującego w zapaleniu okrężnicy i alternatywną opcję w lewostronnym zapaleniu jelita [EL1]. Kombinacja mesalazyny podawanej doustnie i doodbytniczo może być stosowana jako druga linia terapii podtrzymującej [EL1].</p> <p>Tiopuryny są rekomendowane dla (1) pacjentów z łagodną do umiarkowanej aktywności choroby, którzy doświadczyli wczesnych lub częstych nawrotów stosując mesalazynę w optymalnej dawce, lub którzy nie tolerują mesalazaminy [EL5]; (2) pacjentów zależnych od steroidów [EL2]; (3) pacjentów odpowiadających na cyklosporynę lub takrolimus [EL3].</p> <p>W przypadku pacjentów odpowiadających na anti-TNF, utrzymanie remisji poprzez kontynuowanie terapii <b>anti-TNF</b> z lub bez tiopuryn jest podejściem prawidłowym [EL1]. Zastosowanie tiopuryn w podtrzymaniu jest opcjonalne [EL3].</p> <p><b>Anti-TNF</b> lub <b>wedolizumab</b> mogą być stosowane w ramach pierwszej linii leczenia biologicznego. <b>Wedolizumab</b> jest skuteczny w leczeniu pacjentów po niepowodzeniu terapii <b>anti-TNF</b> [EL2]. Terapia podtrzymująca z zastosowaniem <b>wedolizumabu</b> jest podejściem właściwym u pacjentów odpowiadających na ten lek [EL2].</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej tiopuryn z ciężkim zapaleniem jelita odpowiadających na steroidy, cyklosporynę lub takrolimus, tiopuryny mogą być stosowane w celu utrzymania</p>

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
	<p>remisji [EL2]. Pacjenci odpowiadający na infliksymab powinni kontynuować infliksymab z lub bez tiopuryn [EL2]; zastosowanie tiopuryn w podtrzymaniu jest opcjonalne [EL4].</p> <p>Stosowanie mesalazyny w podtrzymaniu powinno być kontynuowane w perspektywie długoterminowej [EL3]; to może zmniejszyć ryzyko raka jelita grubego [EL3].</p> <p>W świetle ograniczonych dowodów, nie można wydać rekomendacji dla czasu trwania leczenia z zastosowaniem azatiopryny, <b>anty-TNF<math>\alpha</math></b> lub <b>wedolizumabu</b>, przy czym wydłużone stosowanie tych leków może być konieczne [EL4]</p>
<p><b>NICE 2017</b> Anglia</p>	<p><b>INDUKCJA REMISJI U OSÓB Z WZJG</b></p> <p><u>Umiarkowana postać WZJG</u></p> <p>Dруга linia leczenia</p> <p>Jeśli nie ma poprawy w ciągu 4 tygodni od momentu rozpoczęcia terapii pierwszej linii z wykorzystaniem aminosalicylanów lub jeśli objawy pogorszą się pomimo leczenia, to należy rozważyć dodanie doustnego prednizolonu do terapii aminosalicylanami w celu indukcji remisji u pacjentów z łagodnym bądź umiarkowanym WZJG. Dodanie doustnego prednizolonu wiąże się z przerwaniem stosowania dipropionianu beklometazonu. Jeśli odpowiedź na doustny prednizolon jest niewystarczająca po 2-4 tygodniach, to należy rozważyć dodanie doustnego takrolimusu.</p> <p><b>Infliksymab</b>, adalimumab i golimumab są rekomendowane (w zakresie swoich wskazań rejestracyjnych) jako opcje w leczeniu pacjentów dorosłych z umiarkowaną do ciężką czynną postacią WZJG z niewystarczającą odpowiedzią na terapię konwencjonalną z zastosowaniem kortykosteroidów i merkaptopuryny lub azatiopryny, lub z nietolerancją, lub przeciwwskazaniami do takich terapii. <b>Infliksymab</b>, adalimumab i golimumab powinny być podawane zgodnie z zaplanowanym przebiegiem leczenia do momentu niepowodzenia terapii (w tym konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego) lub nie dłużej jak 12 miesięcy od momentu rozpoczęcia leczenia. Decyzja o dalszym leczeniu zależy od specjalisty, który powinien rozważyć z pacjentem bądź jego opiekunem korzyści i ryzyko kontynuacji terapii. Terapia powinna być kontynuowana tylko jeśli są jednoznaczne dowody wskazujące na odpowiedź determinowaną objawami klinicznymi, markerami biologicznymi i badaniami (w tym endoskopia, o ile jest konieczna). Pacjenci, którzy kontynuują leczenie powinni być ponownie oceniani przynajmniej co 12 miesięcy w celu weryfikacji, czy trwające leczenie jest w dalszym ciągu klinicznie zasadne. Należy rozważyć próbne wycofanie z leczenia dla wszystkich pacjentów, którzy są w stabilnej klinicznej remisji. Pacjentom z nawrotami choroby po przerwaniu leczenia należy umożliwić ponowne rozpoczęcie terapii.</p> <p><b>Wedolizumab</b> jest rekomendowany (w zakresie wskazań rejestracyjnych) jako opcja w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej postaci aktywnego WZJG u pacjentów dorosłych, o ile firma dostarczy <b>wedolizumab</b> z ceną uzgodnioną w ramach <i>patient access scheme</i>.</p> <p><b>Wedolizumab</b> powinien być podawany do momentu aż przestanie działać bądź niezbędna jest interwencja chirurgiczna. W 12 miesiącu od momentu leczenia pacjenci powinni być ponownie oceniani, aby określić zasadność dalszego leczenia. Leczenie powinno być kontynuowane tylko w przypadku jednoznacznych dowodów na utrzymujące się korzyści kliniczne z leczenia. W przypadku osób z pełną remisją w 12 miesiącu terapii należy rozważyć przerwanie <b>wedolizumabu</b>, a następnie wznowienie leczenia w przypadku wystąpienia nawrotu. Pacjenci kontynuujący terapię <b>wedolizumabem</b> powinni być ponownie oceniani przynajmniej co 12 miesięcy, aby określić czy zasadne jest dalsze leczenie <b>wedolizumabem</b>.</p> <p><u>Ciężka postać WZJG (pacjent przyjęty do szpitala)</u></p> <p>Dруга linia leczenia</p> <p>Dla pacjentów, którzy mają niewielkie lub brak postępów w okresie 72 godzin od momentu rozpoczęcia podawania dożylnych kortykosteroidów lub, u których objawy pogorszyły się w dowolnym momencie pomimo leczenia kortykosteroidami, do dożylnych kortykosteroidów należy rozważyć dodanie dożylnej cyklosporyny. Należy wziąć pod uwagę preferencje pacjenta przy wyborze terapii.</p> <p>Wytyczne dla <b>infliksymabu</b> odnoszą się do terapii indukującej z zastosowaniem 3 dawek leku. <b>Infliksymab</b> jest rekomendowany jako opcja w leczeniu ostrych zaostrzeń ciężkiej postaci aktywnego WZJG tylko dla pacjentów, u których cyklosporyna jest przeciwwskazana lub klinicznie nieodpowiednia, w oparciu o dokładną ocenę ryzyka i korzyści leczenia dla każdego pacjenta indywidualnie. W przypadku pacjentów, którzy nie spełniają powyższych kryteriów, <b>infliksymab</b> powinien być stosowany tylko w leczeniu ostrych zaostrzeń silnie aktywnego WZJG w ramach badań klinicznych.</p> <p><u>Utrzymanie remisji</u></p> <p>Wśród możliwych terapii wytyczne wymieniają aminosalicylany podawane doustnie i/lub miejscowo oraz doustną azatioprynę lub merkaptopurynę.</p>
<p><b>NZSG 2015</b> Nowa Zelandia</p>	<p>Głównym założeniem w postępowaniu z oporną na leczenie WZJG jest minimalizacja narażenia pacjenta na przewlekłe stosowanie steroidów. Wybór terapii alternatywnej powinien uwzględniać siłę leku, profil działań niepożądanych, preferencje pacjenta, wiek, płeć, obecnie stosowane leki, uprzednią odpowiedź na zastosowane leczenie oraz brak lub obecność dodatkowych objawów w obrębie jelita. Przed wdrożeniem nowych leków immunosupresyjnych ważne jest, aby zoptymalizować standardowe leczenie pierwszej i drugiej linii. Ponadto, terapie drugiej linii z zastosowaniem leków immunomodulujących, biologicznych i interwencji chirurgicznych mogą być konieczne.</p> <p>W pierwszej kolejności zaleca się zoptymalizowanie terapii z wykorzystaniem 5-aminosalicylanów (5ASA) i leków immunomodulujących - tiopuryn (azatiopryny, 6-merkaptopuryny). Wśród leków drugiej linii wytyczne wymieniają metotreksat, takrolimus i cyklosporynę A. W ramach leczenia biologicznego autorzy wskazują na terapię anty-TNF: infliksymab, adalimumab, terapię skojarzoną azatiopryna z anty-TNF<math>\alpha</math>.</p>

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Autorzy wytycznych uwzględnili również terapie inne niż anty-TNF-<math>\alpha</math> o udokumentowanej skuteczności, zwrócono jednak uwagę, że w Nowej Zelandii technologie te nie są refundowane i łatwo dostępne: golimumab, <b>wedolizumab</b>, tofacitinib.</p> <p>Wśród terapii o niepewnej skuteczności wymieniono leukocytaferzę i przeszczepienie flory kałowej.</p> <p><u>Wnioski/rekomendacje:</u></p> <p>Jeśli optymalizacja standardowej immunosupresji w ramach leczenia łagodnego do umiarkowanego WZJG zakończy się niepowodzeniem, to główną dostępną opcją terapeutyczną jest terapia anty-TNF<math>\alpha</math> i kolektomia. Choć istnieją inne strategie immunosupresyjne, to nie wykazano, że są na równi skuteczne co terapia anty-TNF<math>\alpha</math>. Obecnie dowody dla metotreksatu są ograniczone, zaś dostępne badania dla takrolimusu obejmują małą populację. W podejmowaniu decyzji odnośnie kolejnego etapu leczenia opornego na standardową terapię WZJG ważne jest podejście multidyscyplinarne. Dyskusja z chirurgiem jelita grubego oraz terapeutą w zakresie stomii nad tym, co wiąże się z interwencją chirurgiczną, w znacznym stopniu wspomogą podjęcie decyzji, dlatego powinna być przeprowadzona na wczesnym etapie procesu leczenia. W wielu przypadkach okres próbny terapii anty-TNF-<math>\alpha</math> jest wymagany, ale w niektórych sytuacjach bezpośrednio przejście do interwencji chirurgicznej</p>
<p><b>PTG 2013, 2015 Polska</b></p>	<p><u>Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku nieskuteczności leczenia podtrzymującego sulfasalazyną lub mesalazyną lekami drugiego wyboru są pochodne tiopuryn.</li> <li>• W przypadku wystąpienia zjawiska steroido-oporności lub steroido-zależności należy zastosować preparaty z grupy tiopuryn (azatiopryna w dawce 2–2,5 mg/kg m.c. lub 6-merkaptopuryna w dawce 1–1,5 mg/kg m.c.).</li> <li>• W przypadku braku remisji klinicznej WZJG u chorych leczonych steroidami i preparatami tiopuryn (lub z nietolerancją takiego leczenia) należy rozważyć zastosowanie terapii anty-TNF.</li> <li>• Lekami z wyboru w ciężkim rzucie WZJG są steroidy o działaniu układowym podawane dożylnie w dawce dobowej nieprzekraczającej 60 mgw przeliczeniu na metyloprednizolon (400 mg w prze liczeniu na hydrokortyzon). Leczenie dodatkowe (wyrównanie ewentualnych niedoborów wodno-elektrolitowych, antybiotyki, leczenie żywieniowe, leczenie niedokrwistości, profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych) powinno być prowadzone równolegle w zależności od stanu chorego i wyników badań laboratoryjnych.</li> <li>• W przypadku nieskuteczności steroidoterapii po 3–4 dniach leczenia należy rozważyć terapię ratunkową cyklosporyną (2 mg/kg m.c. dożylnie) lub infliksymabem (pojedyncza dawka 5–10 mg/ kg m.c.). Brak poprawy jest wskazaniem do leczenia chirurgicznego.</li> <li>• W leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu remisji za pomocą terapii ratunkowej stosuje się leki immunosupresyjne (tiopuryny, a w razie stwierdzenia ich nieskuteczności cyklosporynę) lub infl ksymbab w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym.</li> <li>• Leczenie chirurgiczne należy rozważyć w każdym przypadku ciężkiego rzutu WZJG. Wskazaniami do pilnego leczenia operacyjnego są ponadto: perforacja, toksyczne rozdęcie okrężnicy, masywne krwawienie z przewodu pokarmowego. Brak odpowiedzi na leczenie farmakologiczne oraz rak jelita grubego są wskazaniami do planowego leczenia chirurgicznego.</li> <li>• Proktokolektomia z wytworzeniem zbiornika jelitowego jest metodą z wyboru u chorych poddawanych kolektomii w przebiegu WZJG. Operacje tego typu powinny być wykonywane w ośrodkach posiadających duże doświadczenie w zakresie tej techniki operacyjnej.</li> <li>• Steroidy stosowane przewlekłe (powyżej 20 mg/dobę przez co najmniej 6 tygodni w przeliczeniu na prednizolon) mogą zwiększać ryzyko wystąpienia powikłań około- i pooperacyjnych. Tiopuryny nie zwiększają ryzyka rozwoju powikłań około- i pooperacyjnych. Dane dotyczące terapii anty-TNF są niepełne i niejednoznaczne.</li> </ul> <p><u>Nowe leki w zapalnych chorobach jeli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Budezonid MMX (ang. <i>Multi Matrix System</i>) raz dziennie w dawce 9 mg jest skuteczny w indukcji remisji u pacjentów z łagodnym do umiarkowanym aktywnym WZJG, w sytuacji, kiedy nie osiągnięto remisji po leczeniu mesalazyną lub sulfasalazyną lub przy braku tolerancji leków 5-ASA. Ze względu na korzystny profil bezpieczeństwa, budezonid MMX powinien być pierwszym wyborem w ramach terapii steroidami.</li> <li>• <b>Wedolizumab</b> jest wskazany w przypadku braku skuteczności bądź nietolerancji względem konwencjonalnej terapii i/lub leczenia z wykorzystaniem leków z grupy anty-TNF-<math>\alpha</math>, u pacjentów z umiarkowanym do ciężkim WZJG.</li> <li>• Golimumab jest skuteczny w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego WZJG u pacjentów opornych lub nietolerujących leczenia standardowego.</li> </ul>
<p><b>SBC 2015 Brazylia</b></p>	<p>Postępowanie w WZJG</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zapalenie odbytnicy: W przypadku braku odpowiedzi na terapię wstępną (mesalazyna) można zastosować łącznie postać doustną i miejscową mesalazyny (samą lub ze steroidami stosowanymi miejscowo). Jeśli powyższe postępowanie zakończy się niepowodzeniem, lekarz może zasugerować zastosowanie leków immunosupresyjnych i/lub terapii biologicznych.</li> <li>• Postać lewostronna W przypadkach opornych na leczenie standardowe (5-ASA, mesalazyna, kortykosteroidy doodbytnicze, prednizon, azatiopryna) można zastosować inne leki immunomodulujące, takie jak</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
	<p>6-merkaptopuryny i metotreksat.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zapalenie okrężnicy lub rozległe zapalenie jelita grubego Pacjenci z łagodną do umiarkowaną postacią choroby oporni na terapię konwencjonalną z zastosowaniem salicylanów i leków immunomodulujących powinni być leczeni lekami biologicznymi w skojarzeniu z azatiopryną lub bez.</li> <li>Zapalenie odbytnicy, lewostronne zapalenie jelita grubego, zapalenie okrężnicy o przebiegu umiarkowanym/silnym Istnieją silne dowody naukowe wskazujące na skuteczność leków anti-TNF (infliksymbab i adalimumab) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego nieswoistego WZJG opornego na leczenie standardowe. Stosowanie leków anti-TNF u pacjentów z nieswoistym WZJG nie było powiązane ze zwiększonym ryzykiem poważnych zdarzeń niepożądanych.</li> <li>Ciężkie ostre zapalenie jelita grubego W ostrym lub szybko postępującym zapaleniu jelita grubego lekiem z wyboru jest hydrokortyzon lub metylprednizolon. Należy unikać lewatywy barowej i kolonoskopii. Interwencje wspierające obejmują post, nawadnianie, dożylnie kortykosteroidy, antybiotyki (cyprofloksacyna), metronidazol, ceftriakson oraz w razie konieczności transfuzję krwi. W przypadku braku poprawy po 3-4 dniach terapii kortykosteroidami podawanymi pozajelitowo należy wprowadzić leczenie ratunkowe (cyklosporyna lub <b>infliksymbab</b>). Wykazano, że w takiej sytuacji klinicznej infliksymbab jest skuteczny w zapobieganiu kolektomii zarówno w perspektywie krótko- i długoterminowej. Po 48-72 godzinach terapii ratującej przy pogarszającym się stanie pacjenta konieczne jest przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego.</li> </ul>
TC 2015, Kanada	<p>Rekomendacje dotyczące terapii anti-TNF:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Terapia anti-TNF rekomendowana jest w celu uzyskania całkowitej remisji wolnej od stosowania kortykosteroidów u pacjentów, którzy nie odpowiadają na tiopuryny lub kortykosteroidy [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości]</li> <li>W momencie rozpoczęcia terapii anti-TNF zalecane jest skojarzenie leczenia z tiopurinami lub metotreksatem bardziej niż monoterapia, w celu indukcji remisji całkowitej [silna rekomendacja, dowody o umiarkowanej jakości dla azatiopryny i dowody o bardzo niskiej jakości dla metotreksatu].</li> <li>W przypadku pacjentów z WZJG zależnych od leczenia kortykosteroidami zalecana jest terapia anti-TNF w celu indukcji i utrzymania całkowitej remisji wolnej od stosowania kortykosteroidów [silna rekomendacja, dowody o bardzo niskiej jakości].</li> <li>Zaleca się, aby odpowiedź objawowa na terapię indukującą anti-TNF u pacjentów z WZJG była oceniana w 8-12 tygodniu w celu określenia potrzeby wprowadzenia zmian w leczeniu [silna rekomendacja, dowody niskiej jakości].</li> <li>W przypadku pacjentów z WZJG, którzy odpowiadają na terapię indukującą anti-TNF zaleca się kontynuowanie terapii anti-TNF w celu utrzymania całkowitej remisji [silna rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów dla infliksymbabu i adalimumabu i wysoka jakość dowodów dla golimumabu].</li> <li>W przypadku pacjentów z WZJG, którzy mają suboptymalną odpowiedź na terapię indukującą anti-TNF rekomendowane jest zwiększenie dawki w celu osiągnięcia całkowitej remisji [silna rekomendacja, dowody o bardzo niskiej jakości]</li> <li>W przypadku pacjentów z WZJG, którzy tracą odpowiedź na terapię podtrzymującą anti-TNF zaleca się optymalizację dawki w celu odzyskania całkowitej remisji [silna rekomendacja, dowody o bardzo niskiej jakości]</li> <li>Zaleca się, aby optymalizacja dawki dla pacjentów z WZJG odbywała się przy pomocy terapeutycznego monitoringu leków [silna rekomendacja, dowody o niskiej jakości].</li> </ul> <p>Rekomendacje dotyczące terapii innej niż anti-TNF</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku pacjentów z pierwotnym brakiem odpowiedzi na terapię anti-TNF zaleca się zmianę leku na <b>wedolizumab</b> bardziej niż zmianę na inny lek z grupy anti-TNF w celu indukcji całkowitej remisji wolnej od stosowania kortykosteroidów [silna rekomendacja, dowody o bardzo niskiej jakości]</li> <li>W przypadku pacjentów z wtórnym brakiem odpowiedzi na terapię anti-TNF zaleca się zmianę leku na inny z grupy anti-TNF lub <b>wedolizumab</b> w oparciu o wyniki terapeutycznego monitoringu leków w celu indukcji całkowitej remisji wolnej od stosowania kortykosteroidów [silna rekomendacja, dowody o bardzo niskiej jakości].</li> <li>W przypadku pacjentów z umiarkowanym do ciężkim WZJG, którzy nie odpowiadają na kortykosteroidy, tiopuryny, lub terapię anti-TNF, zaleca się stosowanie <b>wedolizumabu</b> w celu indukcji całkowitej remisji wolnej od stosowania kortykosteroidów [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów].</li> <li>Zaleca się, aby pacjenci z WZJG byli oceniani w kierunku braku odpowiedzi objawowej na terapię indukującą <b>wedolizumabem</b> w 8-14 tygodniu w celu określenia potrzeby modyfikacji terapii [silna rekomendacja, dowody o bardzo niskiej jakości]</li> <li>W przypadku pacjentów z WZJG, którzy odpowiadają na terapię <b>wedolizumabem</b>, zaleca się kontynuowanie leczenia tym lekiem w celu utrzymania całkowitej remisji wolnej od stosowania kortykosteroidów [silna rekomendacja, dowody o umiarkowanej jakości].</li> <li>W przypadku pacjentów z WZJG nie zaleca się przeszczepienia flory kałowej w celu indukcji lub utrzymania całkowitej remisji w warunkach innych niż badanie kliniczne [silna rekomendacja, dowody o niskiej jakości]</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
WGO 2015, Świat	<p>Ograniczone zasoby</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku, gdy ostre WZJG nie odpowiada na dożylnie kortykosteroidy lub pacjent ma przewlekłą oporność na kortykosteroidy/WZJG zależne od kortykosteroidów, należy rozważyć kolektomię. U pacjentów z ostrym WZJG decyzja powinna być podjęta w odpowiednim czasie. Można rozważyć zarówno oksfordzkie, jak i szwedzkie markery efektów w trzecim dniu dożylnego podawania kortykosteroidów.</li> <li>Pacjenci z chorobą oporną na leczenie powinni być aktywnie badani w kierunku CMV i <i>C. difficile</i>.</li> </ul> <p>Średnie zasoby</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jeśli remisja nie została uzyskana po terapii 5-ASA, należy rozważyć azatioprynę lub 6-MP/AZA. W przypadku niepowodzenia terapii azatiopryna należy rozważyć anty-TNF lub <b>wedolizumab</b></li> <li>Jeśli dostępne są leki biologiczne, to w zależności od stopnia nasilenia choroby ich stosowanie może być wskazane w zamian prób leczenia monoterapią immunomodulującą.</li> </ul> <p>Szeroki dostęp do zasobów</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cyklosporyna może być rozważona u pacjentów z ciężkim WZJG</li> <li>Infl ksymba i adalimumab mogą być rozważone w leczeniu ciężkiego WZJG, umiarkowanie ciężkiego WZJG zależnego do kortykosteroidów lub opornego na kortykosteroidy.</li> <li>Infl ksymba lub <b>wedolizumab</b> podawane dożylnie, lub Humira (adalimumab) lub golimumab podawane podskórnym stanowią opcje dla pacjentów przyjmowanych ambulatoryjnie z chorobą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim</li> <li>Azatiopryna lub 6-MP – w przypadku niepowodzenia leczenia azatiopryną, należy rozważyć anty-TNFα lub <b>wedolizumab</b>.</li> </ul>
AGA 2015, USA	<p>Terapia indukująca i podtrzymująca (pacjenci wysokiego ryzyka, przyjmowani ambulatoryjnie)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Krótki cykl steroidów z rozpoczęciem leczenia tiopuryną w ramach terapii indukującej, w przypadku remisji należy rozważyć następujące opcje: tiopuryna i zmniejszane dawki steroidów przez 60 dni, terapia anty-TNF z lub bez tiopuryny, <b>wedolizumab</b> z lub bez tiopuryny lub metotreksatu</li> <li>Terapia anty-TNF z lub bez tiopuryny w ramach terapii indukującej i podtrzymującej.</li> <li><b>Wedolizumab</b> z lub bez leku immunomodulującego w ramach terapii indukującej i podtrzymującej.</li> </ul> <p>Terapia dla pacjentów wysokiego ryzyka przyjmowanych ambulatoryjnie, u których nie osiągnięto remisji</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Brak odpowiedzi na prednizon: terapia anty-TNF z lub bez tiopuryn, lub <b>wedolizumab</b> z lub bez leku immunomodulujących.</li> <li>Niepowodzenie utrzymania remisji zależnej od steroidów w wyniku zastosowania terapii tiopuryną: przy poziomie 6TGN &lt;230 pmol/8x10<sup>8</sup> krwinek czerwonych należy zwiększyć dawkę tiopuryny i sprawdzić ponownie poziom metabolitów, natomiast przy poziomie 6TGN &gt;230 pmol/8x10<sup>8</sup> krwinek czerwonych należy przejść na leczenie anty-TNF lub <b>wedolizumab</b>.</li> <li>Utrata odpowiedzi na terapię anty-TNF: przy subterapeutycznym poziomie przeciwciał (brak lub niski poziom) należy zwiększyć dawkę i lub zmniejszyć odstępy między podaniami leku oraz rozważyć dodanie leków immunomodulujących; przy poziomie subterapeutycznym poziomie przeciwciał (wysoki poziom) należy przejść na inny lek z grupy anty-TNFα; przy poziomie terapeutycznym przeciwciał należy przejść na <b>wedolizumab</b> z lub bez leków immunomodulujących.</li> <li>Utrata odpowiedzi na <b>wedolizumab</b>: należy zwiększyć dawkę co 4 tygodnie maksymalnie do 300 mg, a przy braku odpowiedzi przejść na terapię anty-TNFα z lub bez tiopuryny.</li> </ul> <p>Terapia indukująca i podtrzymująca (pacjenci wysokiego ryzyka, hospitalizowani)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Terapia indukująca: steroidy dożylnie, infliksymba, cyklosporyna dożylnie</li> <li>Terapia podtrzymująca remisję indukowaną steroidami podawanymi dożylnie: tiopuryna, anty-TNFα z lub bez tiopuryny, <b>wedolizumab</b> z lub bez leku immunomodulującego.</li> <li>Niepowodzenie leczenia dożylnymi steroidami: infl ksymba, cyklosporyna, kolektomia.</li> <li>Terapia podtrzymująca remisję indukowaną infl ksymba: kontynuacja leczenia infliksymba z lub bez tiopuryny.</li> <li>Niepowodzenie leczenia infl ksymba: kolektomia.</li> <li>Terapia podtrzymująca remisję indukowaną cyklosporyną: rozpoczęcie terapii tiopuryną, anty-TNFα z lub bez tiopuryny, <b>wedolizumab</b> z lub bez leku immunomodulującego.</li> <li>Niepowodzenie leczenia cyklosporyną: kolektomia</li> </ul>

\*Poziomy dowodów wg. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, [www.cebm.net](http://www.cebm.net)

## Terapia indukująca

W ramach terapii indukującej europejskie wytyczne **ECCO 2017** rekomenduje stosowanie leków biologicznych z grupy anty-TNF i wedolizumab, zarówno w pierwszej, jak i drugiej linii leczenia, u następujących pacjentów: (1) z chorobą steroido-zależną lub (2) umiarkowaną postacią choroby oporną na doustne steroidy, (2) lub z umiarkowanym WZJG opornym na tiopuryny. W przypadku pacjentów nieodpowiadających na dożylnie steroidy autorzy wytycznych sugerują zastosowanie cyklosporyny, infliksymba, takrolimusu lub ewentualnie interwencji chirurgicznej, natomiast nie

uwzględniają wedolizumabu. **NICE 2017** rekomenduje stosowanie infliksymabu, adalimumabu, golimumabu, wedolizumabu w leczeniu WZJG w zakresie wskazań rejestracyjnych. Wedolizumab wskazany jest do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami TNF- $\alpha$  – w takim zakresie stosowanie wnioskowanej technologii rekomenduje również Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (**PTG 2015**). Światowe rekomendacje **WGO 2015** zalecają stosowanie infliksymabu, wedolizumabu, golimumabu i adalimumabu u pacjentów przyjmowanych ambulatoryjnie z chorobą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim, przy umiarkowanym i szerokim dostępie do zasobów; w przypadku niepowodzenia terapii tiopurynami autorzy sugerują rozważenie leków z grupy anti-TNF lub wedolizumab. Nowozelandzkie wytyczne **NZSG 2015** wśród dostępnych opcji biologicznych w terapii opornej na leczenie WZJG wymieniają infliksymab, adalimumab oraz azatioprynę z anti-TNF- $\alpha$ . Autorzy dokumentu nie określili rekomendacji dla golimumabu, wedolizumabu i tofacitinibu ze względu na brak refundacji tych leków w Nowej Zelandii. Brazylijskie rekomendacje **SBC 2015** nie odnoszą się do wedolizumabu. W leczeniu umiarkowanego do ciężkiego nieswoistego WZJG opornej na leczenie standardowe zalecają infliksymab i adalimumab, a w przypadku braku poprawy po 3-4 dniach terapii kortykosteroidami podawanymi pozajelitowo sugerują wprowadzenie leczenia ratunkowego (cyklosporyną lub infliksymabem). Według amerykańskich wytycznych **AGA 2015** pacjenci wysokiego ryzyka przyjmowani ambulatoryjnie w ramach terapii indukującej powinni być leczeni krótkim cyklem steroidów z rozpoczęciem terapii tiopuryną, anti-TNF (z tiopuryną lub w monoterapii), wedolizumabem (z lekiem immunomodulującym lub w monoterapii); przy braku remisji należy stosować terapię anti-TNF lub wedolizumab. Przy utracie odpowiedzi na terapię anti-TNF w zależności od poziomu terapeutycznego leku należy optymalizować terapię anti-TNF w zakresie dawki i interwałów lub przejść na wedolizumab. W przypadku pacjentów wysokiego ryzyka i hospitalizowanych, po niepowodzeniu leczenia dożylnymi steroidami, należy rozważyć infliksymab, cyklosporynę i ewentualnie kolektomię, a w przypadku niepowodzenia leczenia infliksymabem – kolektomię.

### Terapia podtrzymująca

Zdaniem autorów publikacji **ECCO 2017**, u pacjentów odpowiadających na terapię anti-TNF $\alpha$  rekomendowane jest kontynuowanie terapii anti-TNF z lub bez tiopuryn. Wedolizumab jest skuteczny w leczeniu pacjentów po niepowodzeniu terapii anti-TNF. Leczenie podtrzymujące z zastosowaniem wedolizumabu jest zalecane u pacjentów odpowiadających na ten lek. W świetle ograniczonych dowodów, autorzy nie mogli wydać rekomendacji dla czasu trwania leczenia anti-TNF lub wedolizumabem, przy czym zaznaczono, że wydłużone stosowanie tych leków może być konieczne. Nie ustalono jednak optymalnego czasu leczenia i kryteriów wspierających decyzję o przerwaniu leczenia. Nie ustalono również wpływu leczenia na występowanie remisji i zaostrzeń po zakończeniu leczenia. Polskie wytyczne **PTG 2015** nie odnoszą się do terapii podtrzymującej z wykorzystaniem wedolizumabu; według **PTG 2013** w leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu remisji za pomocą terapii ratunkowej stosuje się leki immunosupresyjne (tiopuryny, a w razie stwierdzenia ich nieskuteczności cyklosporynę) lub infliksymab w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym. Kanadyjskie rekomendacje **TC 2015** wskazują, że pacjenci, którzy odpowiadają na terapię wedolizumabem powinni kontynuować leczenie tym lekiem w celu utrzymania całkowitej remisji wolnej od stosowania kortykosteroidów. W opinii **AGA 2015**, w przypadku wystąpienia remisji u pacjentów wysokiego ryzyka przyjmowanych ambulatoryjnie należy rozważyć następujące opcje: tiopurynę i zmniejszane dawki steroidów przez 60 dni, terapię anti-TNF z lub bez tiopuryny, lub wedolizumab z lub bez tiopuryny lub metotreksatu. Natomiast w przypadku pacjentów wysokiego ryzyka i hospitalizowanych, w ramach terapii podtrzymującej remisję indukowaną steroidami podawanymi dożylnie lub cyklosporyną należy zastosować tiopurynę, anti-TNF $\alpha$  (z lub bez tiopuryny), wedolizumab (z lub bez leku immunomodulującego). Leczenie podtrzymujące w sytuacji niepowodzenia utrzymania remisji zależnej od steroidów w wyniku zastosowania terapii tiopuryną zależy od poziomu 6TGN, na podstawie którego optymalizuje się dawkę tiopuryny lub zmienia interwencję na anti-TNF $\alpha$  lub wedolizumab.

Podsumowując, aktualne rekomendacje światowe, europejskie i polskie rekomendują stosowanie wnioskowanej technologii we wnioskowanym wskazaniu, zarówno w ramach terapii indukującej, jak i podtrzymującej. Wytyczne europejskie ECCO 2017 oraz amerykańskie AGA 2015 w przypadku niepowodzenia leczenia dożylnymi steroidami wśród możliwych opcji terapeutycznych wymieniają infliksymab, cyklosporynę, takrolimus i kolektomię, nie wspominają jednak o wedolizumabie.

### Komentarz Agencji

Aktualne europejskie wytyczne praktyki klinicznej (ECCO 2017) dla postępowania w WZJG nie wymieniają wedolizumabu jako możliwej opcji terapeutycznej w przypadku niepowodzenia terapii

dożylnymi kortykosteroidami. W świetle rekomendacji klinicznych należy rozważyć, czy wnioskowany programem lekowy nie powinien wykluczać pacjentów po niepowodzeniu leczenia dożylnymi steroidami, skoro zalecane interwencje to infliksymab, cyklosporyna, tocilizumab czy kolektomia.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac wystąpiono do 7 ekspertów klinicznych z prośbą o opinię. Do dnia 12 lipca 2017 r. uzyskano 3 opinie, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Jarosław Reguła – KK w dziedzinie gastroenterologii	Dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka – KW w dziedzinie gastroenterologii	Dr hab. n. med. Danuta Owczarek – KW w dziedzinie gastroenterologii
<b>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu</b>	<p><b>Umiarkowana postać WZJG:</b> 1.Sulfasalazyna; 2.Mesalazyna doustnie; 3.Mesalazyna miejscowo; 4. Cortiment MMX; 5.Kortykosteroidy systemowe; 6.Azatiopryna; 7.6-merkaptopuryna; 8.Metotreksat</p> <p><b>Ciężka postać WZJG:</b> 1.infliksymab; 2.adalimumab; 3.kolektomia; 4.kortykosteroidy dożylnie.</p>	<p><b>Umiarkowana postać WZJG:</b> Mesalazyna, sterydy miejscowe, leki immunosupresyjne, leczenie biologiczne.</p> <p><b>Ciężka postać WZJG:</b> Sterydy systemowe, leki immunosupresyjne, leki biologiczne.</p>	<p><b>Umiarkowana postać WZJG:</b> Mesalazyna, kortykosteroidy, immunosupresja, przeciwciała przeciw TNF.</p> <p><b>Ciężka postać WZJG:</b> Azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy, cyklosporyna, infliksymab.</p>
<b>Technologie medyczne które zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię</b>	<p><b>Umiarkowana postać WZJG:</b> „VEDO może częściowo wyprzeć infliksymab i adalimumab, chyba, że program zezwoli na stosowanie VEDO dopiero w przypadku nieskuteczności jednego z nich. VEDO może uchronić niektórych chorych przed kolektomią (jeszcze za mało danych)”.</p> <p><b>Ciężka postać WZJG:</b> „Nie dotyczy (nie było dotąd oceny skuteczności VEDO w tym wskazaniu – czyli przypomnę w ciężkim rzucie)”.</p>	<p><b>Umiarkowana postać WZJG:</b> Leczenie alternatywne.</p> <p><b>Ciężka postać WZJG:</b> Leczenie alternatywne.</p>	<p><b>Umiarkowana postać WZJG:</b> „Przy zaproponowanych wskazaniach zastąpi: kortykosteroidy, azatioprynę, merkaptopurynę, jak również infliksymab”.</p> <p><b>Ciężka postać WZJG:</b> Kortykosteroidy, azatioprynę, merkaptopurynę, cyklosporynę, jak również infliksymab.</p>
<b>Najtańsza technologia stosowaną w Polsce w wnioskowanym wskazaniu</b>	<p><b>Umiarkowana postać WZJG:</b> Sulfasalazyna, azatiopryna, kortykosteroidy.</p> <p><b>Ciężka postać WZJG:</b> Kortykosteroidy dożylnie.</p>	<p><b>Umiarkowana postać WZJG:</b> Mesalazyna</p> <p><b>Ciężka postać WZJG:</b> Sterydy systemowe.</p>	<p><b>Umiarkowana postać WZJG:</b> Kortykosteroidy.</p> <p><b>Ciężka postać WZJG:</b> Kortykosteroidy.</p>
<b>Technologia najskuteczniejsza za stosowaną w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	<p><b>Umiarkowana postać WZJG:</b> „Leczenie krok po kroku wg wytycznych European Crohn's and Colitis Organisation. (Najpierw leki przeciwzapalne, potem sterydy, immunosupresja, wreszcie leczenie biologiczne). <a href="https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/2962457/Third">https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/2962457/Third</a>”.</p> <p><b>Ciężka postać WZJG:</b> „<a href="https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/2962457/Third">https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/2962457/Third</a>”</p>	<p><b>Umiarkowana postać WZJG:</b> Mesalazyna, sterydy miejscowe.</p> <p><b>Ciężka postać WZJG:</b> Sterydy systemowe, immunosupresja, leczenie biologiczne.</p>	<p><b>Umiarkowana postać WZJG:</b> „Kortykosteroidy – odpowiada około 60% chorych, pozostali chorzy wymagają leczenia biologicznego – aby uzyskać remisję”.</p> <p><b>Ciężka postać WZJG:</b> „przeciwciała przeciw TNFα – infliksymab. Odpowiedź na cykl indukcyjny około 60% (ACT 1, 69,4%; ACT 2, 64,5% - wyniki badań klinicznych). Jest to grupa chorych, która nie odpowiedziała na leczenie kortykosteroidami.”</p>



### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Produkty lecznicze finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach analizowanego wskazania przedstawiono w tabeli poniżej (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.71)).

Tabela 9. Produkty lecznicze finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach analizowanego wskazania

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Odpłatność	WDS
Infliximabum	Infectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991078881	1050.3, blokery TNF - infliksimab	1436,40	1508,22	1508,22	bezpłatny	0
	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991086305		1436,40	1508,22	1508,22	bezpłatny	0

UCZ – Urzędowa Cena Zbytu; CHB – Cena Hurtowa Brutto; WLF – Wysokość Limitu Finansowania; WDS – Wysokość Dopłaty Świadczeniobiorcy;

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego - <b>infliksymab</b>	„(...) W Polsce u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego leki biologiczne (infliksymab) refundowane są w ramach programu lekowego obejmującego indukcję i leczenie podtrzymujące (do 12 miesięcy leczenia). Kryteria włączenia chorych do tego programu lekowego umożliwiają leczenie chorych z niedostateczną odpowiedzią, nietolerancją lub przeciwwskazaniami do standardowego leczenia, z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów, u których cyklosporyna jest niewskazana lub przeciwwskazana. Infliksymab stanowi zatem aktualną praktykę kliniczną i powinien stanowić komparator dla wedolizumabu w populacji chorych uprzednio nieleczonych inhibitorami TNF $\alpha$ . Jeśli zaś chodzi o cyklosporynę, to należy zauważyć, że w wytycznych jej zastosowanie jest ograniczone do terapii ratunkowej, a dodatkowo tylko ciężkich rzutów – wytyczne nie przewidują stosowania leczenia przewlekłego. (...)”	<b>Wybór zasadny.</b> Zdaniem Agencji ocenianą interwencję porównano z właściwym komparatorem.
Chorzy po niepowodzeniu leczenia inh bitorami TNF $\alpha$ - <b>leczenie standardowe (kortykosteroidy, tiopuryny, aminosalicylany)</b>	„W przypadku niepowodzenia terapii inh bitorami TNF $\alpha$ chorym pozostaje jedynie stosowanie nieskutecznego w ich przypadku leczenia standardowego. (...)”	<b>Wybór zasadny.</b> Zdaniem Agencji ocenianą interwencję porównano z właściwym komparatorem.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AK wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab) w porównaniu do infliksymabu oraz leczenia standardowego w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Tabela 11. Kryteria PICO

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Dorośli chorzy na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego, z wynikiem w skali Mayo &gt; 6 punktów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub z przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną lub</li> <li>po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa definiowanym jako brak odpowiedzi, utrata odpowiedzi klinicznej lub wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia.</li> </ul> <p><b>Komentarz wnioskodawcy:</b> włączano publikacje, w których przedstawione wyniki dotyczyły grupy chorych, z których co najmniej 70% stanowiła populacja docelowa.</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego uprzednio nieleczeni.</p>	<p>Populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym.</p>
Interwencja	<p><u>Wedolizumab 300 mg podawany we wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 2. i tygodniu 6. (indukcja), a następnie co 8 tygodni (leczenie podtrzymujące).</u></p> <p>W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej u w ciągu 10 tygodni należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia.</p> <p>Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.</p>	<p>Inna niż wymieniona.</p>	<p>Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Komparatory</b>	<p><b>Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego:</b>  <b>Infliksymab:</b> 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylniej w tygodniu 0., tygodniu 2. i tygodniu 6., a następnie co 8 tygodni.            Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u chorych, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w czasie 14 tyg. od rozpoczęcia leczenia.</p> <p><b>Komentarz wnioskodawcy:</b> dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.</p> <p><b>Chorzy po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa:</b>  <b>Leczenie standardowe</b> (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.</p> <p>Dowolny w przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatory.</p> <p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.</p>	Niezgodne z założeniami.	Komparator zdefiniowany prawidłowo.
<b>Punkty końcowe</b>	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakość życia;</li> <li>• odpowiedź kliniczna;</li> <li>• remisja kliniczna;</li> <li>• wygojenie błony śluzowej;</li> <li>• wyniki badań endoskopowych i histologicznych;</li> <li>• wynik w skali Mayo;</li> <li>• stosowanie kortykosteroidów;</li> <li>• parametry laboratoryjne;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p>Komentarz wnioskodawcy: w przypadku braku możliwości oceny jakości życia lub profilu bezpieczeństwa w populacji docelowej, dopuszczono możliwość oceny w populacji szerszej (np. niezależnie od wcześniej stosowanego leczenia).</p> <p>Ocena indukcji i leczenia podtrzymującego zostanie przeprowadzona dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji</p>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założeniami.	Nie oceniano wpływu interwencji na przeżycie całkowite, a ocena jakości życia stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.
<b>Typ badań</b>	<p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).</p> <p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).</p> <p>Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).</p>	Przeglądy, opisy przypadków, opracowania pogładowe, abstrakty konferencyjne, badania, w których udział wzięło mniej niż 10 chorych.	Brak uwag.
<b>Inne kryteria</b>	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.	Brak uwag.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano wyszukiwania w bazach Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid), Cochrane Library. Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę Centre for Reviews and Dissemination (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia). Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa wedolizumabu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, ADRReports, FDA oraz URPLW MiPB.

W opinii Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji i interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 27 czerwca 2017 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 22 publikacje opisujące 10 badań:

- 6 badań oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania wedolizumabu w leczeniu WZJG: 1 badanie RCT GEMINI I (publikacje: Feagan 2013, Fegan 2017, Feagan 2017a, Lam 2014, EMA 2014; materiały nieopublikowane: Takeda 2016, Takeda 2014, Takeda 2014a, Clinical study report C13006 - CSR 2012, Model 2014 - model ekonomiczny wykorzystywany w procesie refundacyjnym w innych krajach); 5 badań jednoramiennych: GEMINI LTS ( Loftus 2016), Kopylov 2017, Baumgart 2016, Stallmach 2016, Vivio 2016.
- 4 badania oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania infliksymabu: 4 badania RCT – ACT I i ACT II (Rteerts 205, Feagan 2007, Sandborn 2017), Kobayashi 2016, Jiang 2015.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy – badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wedolizumabu (WED) i infliksymabu (INF).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>WED vs. PLC</b>			
<p><b>GEMINI I</b></p> <p>(Feagan 2013, Feagan 2017, Lam 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Millennium Pharmaceuticals</p>	<p>Międzynarodowe (n=34), wieloośrodkowe (n=211) badanie 3 fazy.</p> <p><b>Randomizacja:</b> tak</p> <p><b>Zaślepienie:</b> DB</p> <p><b>Hipoteza:</b> superiority</p> <p><b>Interwencja:</b></p> <p>Indukcja (kohorta 1 i kohorta 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• WED w dawce 300 mg i.v. podawany w tygodniu 0 i 2;</li> </ul> <p>Leczenie podtrzymujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• WED w dawce 300 mg i.v. co 8 tyg. (PLC podawane do drugą dawkę);</li> <li>• WED w dawce 300 mg i.v. co 4 tyg.</li> </ul> <p><b>Komparator:</b></p> <p>Indukcja (kohorta 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PLC i.v. podawany w tygodniu 0 i 2;</li> </ul> <p>Leczenie podtrzymujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PLC i.v. podawane co 4 tyg.</li> </ul> <p><b>Okres obserwacji:</b> 52 tygodnie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– pacjenci w wieku 18-80 lat z aktywną postacią WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (def. ocena choroby w skali Mayo od 6 do 12 pkt w tym ocena endoskopowa w podskali Mayo <math>\geq 2</math>, choroba obejmująca 15 cm lub więcej od ujścia odbytu);</li> <li>– nieskuteczność wcześniejszych terapii w ciągu 5 lat poprzedzających badanie (lub niewystarczająca odpowiedź na leczenie/ nieakceptowalne zdarzenia niepożądane) za pomocą 1 lub więcej glikokortykosteroidów*, środków immunosupresyjnych** (azatropina i 6-merkaptopuryna), lub antagonistów TNF***;</li> </ul> <p><u>Niektóre kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– stosowanie inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> w ciągu 60 dni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>– stosowanie cyklosporyn, talidomidu lub terapii w trakcie badań 30 dni przed rozpoczęciem badania w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>– wcześniejsze stosowanie wedolizumabu, natalizumabu, efalizumabu lub rytuksymabu;</li> <li>– toksyczne rozszerzenie okrężnicy, ropień w jamie brzusznej, objawowe zwężenie okrężnicy, stomia, kolektomia, zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań infekcyjnych, dysplazja lub gruczolak okrężnicy;</li> <li>– nieprawidłowości w wyn kach laboratoryjnych, nowotwór złośliwy.</li> </ul> <p><u>Wcześniejsze i równoczesne terapie:</u> pacjenci mogli kontynuować leczenie za pomocą melasaminy (dawka odpowiadająca 30 mg prednizonu raz dziennie) lub leczenie immunosupresyjne w stabilnych dawkach, stosowanie melasaminy i glikokortykosteroidów w podaniu doodbytniczym powinno być odstawione 2 tyg. przed rozpoczęciem badania.</p> <p><b>Populacja:</b></p> <p>Do badania włączono ogółem 895 pacjentów, którzy zostali przydzieleni do 2 kohort w fazie indukcji następnie pacjenci przyjmujący WED z obu kohortach zostali włączeni do leczenia podtrzymującego, jeżeli w 6 tyg. leczenia wykazywali oni odpowiedź na leczenie WED (n=373).</p> <p><u>Indukcja</u></p> <p>Kohorta 1 (faza RCT):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci przyjmujący WED n=225 (7 pacjentów utracono z badania z powodu: braku skuteczności leczenia n=2, wycofanie zgody na udział w badaniu n=4, naruszenie protokołu n=1);</li> <li>- pacjenci przyjmujący PLC n=149 (14 pacjentów utracono z badania z powodu: zdarzeń niepożądanych n=4, naruszenie protokołu n=1, braku skuteczności leczenia n=5, wycofanie zgody na udział w badaniu n=3, utrata follow-up n=1).</li> </ul> <p>Kohorta 2 (open-label):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci przyjmujący WED n=521 (36 pacjentów utracono z badania z powodu: zdarzeń niepożądanych n=7, naruszenie protokołu n=6, braku skuteczności leczenia n=14, wycofaniu zgody na udział w badaniu</li> </ul>	<p>Indukcja</p> <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie w 6 tyg. fazy indukcji (odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako redukcja punktacji w skali Mayo o 3 pkt oraz <math>\geq 30\%</math> w stosunku do wartości wyjściowej z równoczesnym zmniejszeniem o <math>\geq 1</math> punkt oceny w podskali krwawienia z odbytnicy lub całkowita ocena w tej podskali przyjmująca wartości 0 lub 1.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe (indukcja):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja kliniczna w 6 tyg. (def. punktacja w skali Mayo niższa od 2 oraz punktacja w podskali Mayo nie wyższa od 1),</li> <li>• gojenie śluzówki (def. ocena w skali endoskopowej od 0 do 1),</li> </ul> <p>Leczenie podtrzymujące</p> <p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja kliniczna w 52 tyg.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trwała odpowiedź kliniczna (utrzymująca się odpowiedź od 6 do 52 tyg.),</li> <li>• trwała remisja kliniczna (utrzymująca się od 6 do 52 tyg.),</li> <li>• gojenie śluzówki,</li> <li>• odsetek pacjentów, którzy zaprzestali stosowania glikokortykosteroidów w 52 tyg.</li> <li>• jakość życia (kwestionariusz IBDQ, SF 36, EQ-5D);</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		n=8, utrata follow-up n=1). <u>Leczenie podtrzymujące (faza RCT)</u> - pacjenci przyjmujący WED co 8 tyg. n=122 (utracono 45 pacjentów z powodu: zdarzeń niepożądanych n=7, braku skuteczności n=31, wycofanie zgody na udział w badaniu n=5, utrata follow-up n=2); - pacjenci przyjmujący WED co 4 tyg. n=125 (utracono 41 pacjentów z powodu: zdarzeń niepożądanych n=6, braku skuteczności n=33, wycofaniu zgody na udział w badaniu n=2); - pacjenci przyjmujący PLC n=126 (utracono 78 pacjentów z powodu: zdarzeń niepożądanych n=15, braku skuteczności n=61, wycofaniu zgody na udział w badaniu n=2).	<ul style="list-style-type: none"> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<b>INF vs. PLC</b>			
<b>ACT I</b> (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009)  <u>Źródło finansowania:</u> Centocor, Schering Plough	Wieloośrodkowe (n=62) badanie 3 fazy. <b>Randomizacja:</b> tak <b>Zaślepienie:</b> DB <b>Hipoteza:</b> superiority <b>Interwencja:</b> INF i.v. w dawce 5 lub 10 mg/ kg m.c. podany w tygodniach: 0, 2, 6 a następnie co 8 tyg. do 46 tyg. (tj. 14, 22, 30, 38 oraz 46 tyg.). <b>Komparator:</b> PLC i.v. podany w tygodniach: 0, 2, 6 a następnie co 8 tyg. do 46 tyg. (tj. 14, 22, 30, 38 oraz 46 tyg.). <b>Okres obserwacji:</b> 54 tygodnie	<u>Kryteria włączenia:</u> – aktywna postać WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (ocena w skali Mayo od 6 do 12 pkt., w endoskopowa ocena w podskali Mayo min. 2 pkt.) pomimo leczenia kortykosteroidami w monoterapii lub w połączeniu z azatropiną/ merkapturyną; – pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami w przeciągu 18 mies. poprzedzających badanie lub wykazywali nietolerancję na kortykosteroidy; – brak odpowiedzi/tolerancji na leczenie azatiopryną i merkaptopuryną w ciągu 5 lat poprzedzających włączenie do badania lub nietolerancja tego leczenia. <u>Niektóre kryteria wyłączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>pozytywny wyn k próby tuberkulinowej;</li> <li>miejscowe (doodbytnicze) stosowanie kortykosteroidów lub leków zawierających aminosalicylany w ciągu 2 tyg. poprzedzających kwalifikację do badania, dożylne stosowanie kortykosteroidów w ciągu 2 tyg. poprzedzających badanie;</li> <li>ryzyko zabiegu kolektomii w ciągu 12 mies. od momentu włączenia do badania;</li> <li>wcześniejsze stosowanie infl ksymabu lub innych inh bitorów TNF<math>\alpha</math>;</li> <li>rozpoznanie nieokreślonego zapalenia jelita grubego lub choroby L-C.</li> </ul> <u>Wcześniejsze i równoczesne terapie:</u> dawki leków przyjmowanych przez pacjentów pozostały niezmiennione, jedynie dawki kortykosteroidów uległy stopniowej redukcji po 8 tyg. badania. Początkowo zmniejszono dawkę o 5 mg tygodniowo aż do osiągnięcia dawki 20 mg na dobę, następnie dawkę zmniejszono o 2,5 mg tygodniowo aż do zupełnego zaprzestania podawania kortykosteroidów. <b>Populacja:</b> Ogółem do fazy RCT włączono 364 pacjentów w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>grupa INF 10 mg: 122 pacjentów (49 pacjentów nie otrzymało wszystkich wlewów INF, 3 pacjentów, którzy przyjęli wszystkie dawki INF oraz 36 pacjentów, którzy nie otrzymali wszystkich dawek INF nie ukończyli okresu follow-up);</li> <li>grupa INF 5 mg: 121 pacjentów (45 pacjentów nie otrzymało wszystkich wlewów INF, 39 z tych pacjentów nie ukończyło również okresu follow-up);</li> <li>grupa PLC: 121 pacjentów (74 pacjentów nie otrzymało wszystkich dawek PLC, 1 pacjent, który przyjął wszystkie dawki PLC oraz 56 pacjentów, którzy nie otrzymali wszystkich dawek PLC nie ukończyło okresu follow-up).</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź kliniczna w 8 tyg. (odpowiedź kliniczna zdefiniowana jako spadek punktacji w skali Mayo min. 3 pkt w stosunku do wartości wyjściowej oraz z równoczesnym zmniejszeniem o <math>\geq 1</math> punkt oceny w podskali krwawienia z odbytnicy lub całkowita ocena w tej podskali przyjmująca wartości 0 lub 1).</li> </ul> <u>Drugorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź kliniczna w 30 i 54 tyg.;</li> <li>remisja kliniczna w 30 i 54 tyg. (def. punktacja w skali Mayo niższa od 2 oraz punktacja w podskali Mayo nie wyższa od 1);</li> <li>gojenie śluzówki w 30 i 54 tyg. (ocena endoskopowa w przedziale 0-1);</li> <li>odpowiedź kliniczna w 8 tyg u pacjentów opornych an leczenie kortykosteroidami;               <ul style="list-style-type: none"> <li>immunogenność;</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul> </li> </ul>
<b>ACT II</b> (Rutgeerts 2005, Sandborn	Wieloośrodkowe (n=55) badanie 3 fazy.	<u>Kryteria włączenia:</u> – aktywna postać WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (ocena w skali Mayo od 6 do 12 pkt., w endoskopowa ocena w podskali Mayo min. 2 pkt.) pomimo leczenia kortykosteroidami w monoterapii	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź kliniczna w 8 tyg.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>2009)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Centocor, Schering Plough</p>	<p><b>Randomizacja:</b> tak <b>Zaślepienie:</b> DB <b>Hipoteza:</b> superiority <b>Interwencja:</b> INF w dawce 5 lub 10 mg/kg m.c. podawany w tygodniach: 0, 2, 6 a następnie co 8 tyg. do 22 tyg. (tj 14 i 22 tyg.). <b>Komparator:</b> PLC i.v. podawany w tygodniach: 0, 2, 6 a następnie co 8 tyg. do 22 tyg. (tj 14 i 22 tyg.). <b>Okres obserwacji:</b> 30 tyg. (ocena bezpieczeństwa 54 tyg.)</p>	<p>lub w połączeniu z azatropiną/ merkaptopuryną oraz produktami leczniczymi zawierającymi aminosalicylany;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie korytkosterodami w przeciągu 18 mies. poprzedzających badanie lub wykazywali nietolerancję na korytkosteroidy;</li> <li>– brak odpowiedzi/tolerancji na leczenie azatiopryną i merkaptopuryną w ciągu 5 lat poprzedzających włączenie do badania lub nietolerancja tego leczenia;</li> <li>– brak odpowiedzi/tolerancji na leczenie aminosalicynami w przeciągu 18 mies. poprzedzających badanie.</li> </ul> <p><u>Niektóre kryteria wyłączenia:</u> jak w ACT I. <u>Wcześniejsze i równoczesne terapie:</u> jak w ACT I.</p> <p><b>Populacja:</b> Ogółem do fazy RCT włączono 364 pacjentów w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• grupa INF 10 mg: 120 pacjentów (26 pacjentów nie otrzymało wszystkich wlewnów INF, 1 pacjent, który przyjął wszystkie dawki INF oraz 23 pacjentów, którzy nie otrzymali wszystkich dawek INF nie ukończyło okresu follow-up);</li> <li>• grupa INF 5 mg: 121 pacjentów (24 pacjentów nie otrzymało wszystkich wlewnów INF, 3 pacjentów, którzy przyjęli wszystkie dawki INF oraz 21 pacjentów, którzy nie otrzymali wszystkich dawek INF nie ukończyło okresu follow-up).</li> <li>• grupa PLC: 123 pacjentów (64 pacjentów nie otrzymało wszystkich dawek PLC, 3 pacjentów, którzy przyjęli wszystkie dawki PLC oraz 47 pacjentów, którzy nie otrzymali wszystkich dawek PLC nie ukończyło okresu follow-up).</li> </ul>	<p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź kliniczna w 30 tyg.;</li> <li>• remisja kliniczna w 30 tyg.;</li> <li>• gojenie śluzówki w 30 tyg.;</li> <li>• immunogenność;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p>Definicje poszczególnych punktów końcowych analogiczne jak w badaniu ACT I.</p>
<p><b>Kobayashi 2016</b> (Kobayashi 2016)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Mitsubishi Tanabe Pharma Corp.</p>	<p>Wieloośrodkowe (67 ośrodków w Japonii) badanie 3 fazy. <b>Randomizacja:</b> tak <b>Zaślepienie:</b> DB <b>Hipoteza:</b> superiority <b>Interwencja:</b> INF i.v. w dawce 5 mg/kg m.c. podawany w tygodniach: 0, 2, 6 badania. <b>Komparator:</b> PLC i.v. podawany w tygodniach: 0, 2, 6 badania  Pacjenci, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie INF w 8 tyg. badania podano INF lub PLC także w 14 i 22 tyg. badania. <b>Okres obserwacji:</b> 38 tygodni - pacjenci,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– aktywna postać WZJG (ocena w skali Mayo 6-12 pkt, ocena w podskali endoskopowej <math>\geq 2</math>);</li> <li>– udokumentowane niepowodzenie jednej lub kilku wcześniejszych terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak odpowiedzi na terapię azatiopryną i merkaptopuryną rozpoczętą co najmniej 12 tygodni przed włączeniem do badania oraz zachowanie stałej dawki leku przez co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania lub brak odpowiedzi trwającą co najmniej 12 tygodni w ciągu 5 lat poprzedzających włączenie do badania; nietolerancja leczenia azatiopryną i 6-merkaptopuryną w ciągu 5 lat poprzedzających włączenie do badania;</li> <li>• steroidooporność (brak odpowiedzi na doustne korytkosteroidy podawane co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania w dawce co najmniej 20 mg/dobę i stosowane w stałej dawce,</li> <li>• steroidozależność (brak odpowiedzi na korytkosteroidy (ekwiwalent prednizolonu co najmniej 40 mg/dobę podawane co najmniej przez 2 tygodnie doustnie lub co najmniej tydzień dożylnie) lub wystąpienie nietolerancji na leki steroidowe w ciągu 18 miesięcy przed włączeniem do badania.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Niektóre kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– zabiegi chirurgiczne jelita w ostatnim czasie;</li> <li>– powikłania jelitowe np. zwężenie jelita, przetoka, dysplazja;</li> <li>– stosowanie leków biologicznych, metotreksatu, inhibitorów kalcyneuryny (możliwy wpływ tych substancji na skuteczność IFX);</li> <li>– zabieg cytaferazy w ciągu 18 miesięcy poprzedzających włączenie do badania;</li> <li>– ciężkie stany chorobowe, np. przewlekła niewydolność serca, utajone choroby zakaźne (np. wirusowe zapalenie wątroby typu C, zakażenie wirusem niedoboru odporności) lub inne przewlekłe choroby zakaźne.</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź kliniczna w 8 tyg.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja kliniczna w 8 tyg.;</li> <li>• gojenie śluzówki w 8 tyg.;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p>Definicje poszczególnych punktów końcowych analogiczne jak w badaniu ACT I.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>którzy odpowiedzieli na leczenie po 8 tygodniach od włączenia do badania, 16 tygodni od ostatniego podania - pacjenci, u których nie stwierdzono odpowiedzi klinicznej na leczenie oraz chorych, którzy przedwcześnie zakończyli udział w badaniu.</p>	<p><u>Wcześniejsze i równoczesne terapie:</u> kortykosteroidy, aminosalicylany, azatropina i merkaptopuryna w stabilnych dawkach. W przypadku kortykosteroidów dawka podczas badania była zmniejszana (analogicznie jak w ACT I i ACTII).</p> <p><b>Populacja:</b> Do badania ogółem włączono 208 pacjentów.</p> <p><u>Faza indukcji (podanie INF/ PLC w tyg.:0, 2, 6):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• grupa INF 104 pacjentów</li> <li>• grupa PLC 104 pacjentów</li> </ul> <p>Utracono 37 pacjentów w tym 15 z powodu zaostrzenia objawów WZJG, 11 z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego, 7 z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 z powodu braku skuteczności terapii. W badaniu nie podano przynależności do poszczególnych grup utraconych pacjentów.</p> <p><u>Faza leczenia podtrzymującego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 172 pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną w 8 tyg, przydzielono do grup: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ grupa INF 73 pacjentów;</li> <li>○ grupa PLC 72 pacjentów.</li> </ul> </li> </ul> <p>Utracono 28 uczestników w tym 16 z powodu zaostrzenia objawów WZJG, 5 z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (2,8%) z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego, 3 z powodu braku skuteczności. W badaniu nie podano przynależności do poszczególnych grup utraconych pacjentów.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupa 26 pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej w 8 tyg (utracono 2 chorych: 1 z powodu zaostrzenia WZJG oraz 1 z powodu wycofania zgody na udział w badaniu).</li> </ul>	
<p><b>Jiang 2015</b> (Jiang 2015)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd.</p>	<p>Jednośrodkowe (Chiny) badanie prospektywne.</p> <p><b>Randomizacja:</b> tak</p> <p><b>Zaślepienie:</b> DB</p> <p><b>Hipoteza:</b> superiority</p> <p><b>Interwencja:</b> INF i.v. w dawce 3,5 mg/kg m.c. podawany w tygodniach 0, 2, 6 a następnie w 14 i 22 tyg. INF i.v. w dawce 5 mg/kg m.c. podawany w tygodniach 0, 2, 6 a następnie w 14 i 22 tyg.</p> <p><b>Komparator:</b> PLC i.v. podawany w tygodniach 0, 2, 6 a następnie w 14 i 22 tyg.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 30 tygodni</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wiek 18-65 lat;</li> <li>– aktywna postać WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (diagnoza postawiona tydzień przed rozpoczęciem badania na podstawie endoskopii i biopsji);</li> <li>– ocena w skali Mayo wynosząca 6-12 pkt oraz ocena w podskali endoskopowej <math>\geq 2</math> pkt pomimo równoczesnego leczenia kortykosteroidami w monoterapii lub w połączeniu z azatropiną oraz leków zawierających aminosalicylany.</li> </ul> <p><u>Niektóre kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– choroba Leśniowskiego- Crohna nieokreślenie zapalenie jelita grubego;</li> <li>– wiek poniżej 18 lat;</li> <li>– zakażenia (aktywne, przewlekłe lub nawracające), szczególnie gruźlica, zapalenie wątroby typu B;</li> <li>– niewydolność serca, nowotwór złośliwy w wywiadzie;</li> <li>– WZJG o ciężkim nasileniu, wymagające dożylnego podania kortykosteroidów;</li> <li>– leczenie miejscowe (doodbytnicze) kortykosteroidami lub oraz lekami zawierającymi aminosalicylany w ciągu 2 tygodni poprzedzających badanie;</li> <li>– brak odpowiedzi klinicznej na leczenie kortykosteroidami lub lekami zawierającymi aminosalicylany w ciągu 18 miesięcy poprzedzających włączenie do badania lub nietolerancja takiego leczenia;</li> <li>– brak odpowiedzi klinicznej na leczenie azatiopryną, merkaptopuryną w ciągu 5 lat poprzedzających włączenie do badania lub nietolerancja takiego leczenia;</li> <li>– zapalenie okrężnicy wywołane cytomegalowirusem.</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź kliniczna w 8 tyg.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź kliniczna w 30 tyg. (po zaprzestaniu stosowania kortykosteroidów);</li> <li>• remisja kliniczna w 30 tyg. (po zaprzestaniu stosowania kortykosteroidów);</li> <li>• gojenie śluzówki w 8 i 30 tyg.;</li> <li>• odpowiedź kliniczna w 8 tyg. u pacjentów opornych na kortykosteroidy;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p>Definicje poszczególnych punktów końcowych analogiczne jak w badaniu ACT I.</p>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><b>Wcześniejsze i równoczesne terapie:</b> terapie stosowane uprzednio nie zostały przerwane i były stosowane w niezmiennych dawkach z wyjątkiem kortykosteroidów (w przypadku kortykosteroidów dawka podczas badania była zmniejszana analogicznie jak w ACT I i ACT II).</p> <p><b>Populacja:</b></p> <p><b>Ogółem do badania włączono 123 pacjentów w tym:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• grupa INF 3,5 mg: 41 pacjentów (utracono 8 pacjentów);</li> <li>• grupa INF 5 mg: 41 pacjentów (utracono 7 pacjentów);</li> <li>• grupa PLC: 41 pacjentów (utracono 19 pacjentów).</li> </ul>	




































\*niepowodzenie leczenia glikokortykosteroidami definiowane jako: objawy aktywnej choroby pomimo stosowania co najmniej jednego schematu indukcji 4-tygodniowej w dawce odpowiadającej 30 mg na dobę prednizonu doustnie przez 2 tygodnie lub dożylnie przez 1 tydzień lub 2 nieudane próby zmniejszenia dawki kortykosteroidów poniżej dawki odpowiadającej 10 mg na dobę prednizonu, w podaniu doustnym lub wystąpienie nietolerancji na kortykosteroidy w przeszłości; \*\* niepowodzenie leczenia środkami immunosupresyjnymi definiowane jako: objawy aktywnej choroby pomimo stosowania przez 1 - 8 tyg. (doustna azatiopryna w dawce  $\geq 1,5$  mg/ kg lub 6- merkaptopuryna w dawce  $\geq 0,75$  mg/kg) lub wystąpienie nietolerancji jednego lub więcej środka immunosupresyjnego w przeszłości; \*\*\* niepowodzenie terapii antagonistami TNF definiowane jako: objawy aktywnej choroby pomimo stosowania przez 1-4 tyg. indukcji infl ksymbem w dawce 5 mg/ kg podawanego dożylnie (2 dawki w przeciągu min. 2 tyg.) lub powracające objawy choroby podczas regularnego podawania po wcześniejszej klinicznej skuteczności (nie kwalifikuje się przerwanie leczenia pomimo korzyści klinicznych) lub wcześniejsza nietolerancja infl ksymbabu.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badań RCT wnioskodawca przeprowadził przy wykorzystaniu skali Jadad oraz narzędzia do oceny ryzyka błędów systematycznego Cochrane Collaboration. Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE. Badania jednoramienne oceniono w skali NICE.

Ocenę jakości badań randomizowanych: GEMINI I, ACT I, ACT II, Kobayahi 2016, Jiang 2015 w skali Jadad oraz Cochrane Collaboration przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Ocena badań RCT w skali Cochrane Collaboration oraz skali Jadad.

Domena	GEMINI I	ACT I	ACT II	Kobayahi 2016	Jiang 2015
<b>Cochrane Collaboration</b>					
generowanie sekwencji losowej (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 
utajenie reguły alokacji (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 
zaślepienie pacjentów i personelu (błąd wykonania, ang. performance bias)	Niskie ryzyko 	niemożliwe do określenia 	niemożliwe do określenia 	niemożliwe do określenia 	niemożliwe do określenia 
zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe (błąd detekcji, ang. detection bias)	Niskie ryzyko 	niemożliwe do określenia 	niemożliwe do określenia 	niemożliwe do określenia 	niemożliwe do określenia 
niekompletne dane końcowe (błąd utraty, ang. attrition bias)	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 
selektywna prezentacja wyników (błąd raportowania, ang. reporting bias)	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 
inne źródła błędów (ang. other sources of bias)	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 	Wysokie ryzyko 
Skala JADAD (punktacja w skali od 0-5pkt)	5	4 (brak opisu metody zaślepienia)	4 (brak opisu metody zaślepienia)	4 (brak opisu metody zaślepienia)	4 (brak opisu metody zaślepienia)

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa o charakterze dychotomicznym w analizie wnioskodawcy przedstawiano za pomocą parametru względnego OR i parametru bezwzględnego RD (ang. risk difference – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również NNT (ang. number needed-to-treat – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) lub NNH (ang. number needed-to-harm – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego) wraz z 95% przedziałami ufności. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą Peto (Peto OR, ang. Peto odds ratio). Do porównań parametrów ciągłych (np. średnia zmiana wyniku IBDQ) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (MD, ang. mean difference) oraz 95% przedział ufności. Porównanie pośrednie wedolizumabu z infliksymabem wykonano metodą Buchera.

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo wedolizumabu z infliksymabem w populacji docelowej, przy czym przeprowadzono porównanie pośrednie na wysokiej jakości badaniach randomizowanych.
- W badaniu GEMINI I oddzielnie analizowano skuteczność leczenia indukcyjnego oraz indukcji + leczenia podtrzymującego. Przeprowadzono dwukrotną randomizację, w wyniku czego do zaślepionej części badania w fazie leczenia podtrzymującego zostali zakwalifikowani chorzy z potwierdzoną odpowiedzią kliniczną na leczenie indukcyjne. W badaniu ACT I oraz ACT II, a także Jiang 2015 randomizację przeprowadzono jednokrotnie, a leczenie podtrzymujące otrzymywali wszyscy chorzy wyjściowo zakwalifikowani do badania, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi po zakończonej indukcji. Taki sposób postępowania jest niezgodny z praktyką kliniczną, gdyż do leczenia podtrzymującego inhibitorem TNF $\alpha$  kwalifikują się wyłącznie chorzy, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną. Jedynie w badaniu Kobayashi 2015 leczenie podtrzymujące

kontynuowali wyłącznie chorzy z odpowiedzią kliniczną w 8. tygodniu. Należy podkreślić jednak, że odmienny przebieg badań dotyczył leczenia podtrzymującego, uznano zatem, że nie miał wpływu na ocenę skuteczności etapu indukcji (zatem ograniczenie istnieje tylko w przypadku rozpatrywania łącznego okresu leczenia – indukcja + leczenie podtrzymujące).

- Nie odnaleziono badań analizujących wpływ wedolizumabu na przeżycie chorych w populacji docelowej, przy czym dostępne są dane dotyczące częstości występowania zgonów (zgon w badaniu GEMINI I odnotowano tylko u 1 chorego leczonego wedolizumabem).
- Populacja wnioskowana różni się w pewnym stopniu od populacji leczonej w badaniach włączonych do analizy. Proponowany oraz obecny program lekowy zakłada kwalifikację chorych z wynikiem powyżej 6 punktów w skali Mayo, natomiast w badaniach udział wzięli chorzy z wynikiem od 6 do 12 punktów. Zapis ten wynika bezpośrednio z dopasowania kryteriów włączenia programu do obecnej praktyki klinicznej w Polsce (tj. programu lekowego dla infliksymabu). Ponadto w badaniach włączonych do analizy, do leczenia wedolizumabem lub infliksymabem kwalifikują się chorzy po niepowodzeniu kortykosteroidów lub leczenia immunosupresyjnego – w projekcie programu lekowego (oraz w obecnie obowiązującym programie lekowym) u chorego należy odnotować niepowodzenie zarówno po leczeniu kortykosteroidami, jak i merkaptopuryną lub azatiopryną. W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono jednak badań, które spełniałyby powyższe kryteria, dlatego wyniki opracowano na podstawie najlepszych dostępnych dowodów – tj. w populacji chorych, u których niepowodzenie terapii standardowej określano jako niepowodzenie leczenia kortykosteroidami lub merkaptopuryną lub azatiopryną. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniu GEMINI I w ośrodkach ze Stanów Zjednoczonych chorzy po niepowodzeniu leczenia jedynie glikokortykosteroidami nie byli włączani (ok. 30-40% chorych leczono w ośrodkach w Stanach Zjednoczonych). Można zatem przypuszczać, że u części z tych chorych odnotowano niepowodzenie zarówno glikokortykosteroidami, jak i lekami immunosupresyjnymi.
- Odnotowano heterogeniczność populacji w badaniach dotyczących wedolizumabu oraz infliksymabu wynikającą z różnego odsetka chorych leczonych wcześniej inhibitorami TNF $\alpha$  w momencie rozpoczęcia terapii indukcyjnej. We wszystkich badaniach dotyczących infliksymabu (ACT I, ACT II, Kobayashi 2016 oraz Jiang 2016) oceniano wyłącznie chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF $\alpha$  (obecny program lekowy w leczeniu WZJG nie wyklucza ponownej terapii infliksymabem), natomiast w badaniu dotyczącym wedolizumabu (GEMINI I) chorzy nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF $\alpha$  stanowili 50-60% badanej populacji. W celu zachowania porównywalności analizowanych populacji, skuteczność i bezpieczeństwo wedolizumabu oceniano, o ile było to możliwe, w obrębie populacji, w której oceniany był komparator oraz w obrębie populacji opisanej w proponowanym programie lekowym. Wyjątek stanowi część wyników dla jakości życia z badania GEMINI I oraz część analizy bezpieczeństwa, które przedstawiono dla populacji ogólnej.
- W porównaniu pośrednim wedolizumabu z infliksymabem część wyników z badania GEMINI I przedstawiono dla podgrup, które nie odpowiadały w pełni populacji z badań dla infliksymabu, tj. podgrupa chorych, u których nie odnotowano niepowodzenia inhibitorami TNF $\alpha$  oraz dla podgrupy z niepowodzeniem terapii lekami immunosupresyjnymi, ale nieodnotowanym niepowodzeniem inhibitorami TNF $\alpha$  oraz wyłącznie niepowodzeniem leczenia kortykosteroidami. Oznacza to, że wśród chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF $\alpha$  mogli potencjalnie znajdować się chorzy, którzy stosowali uprzednio takie leczenie. Dane dla tej podgrupy nie odpowiadają populacji z badań dla infliksymabu, jednak odpowiadają w pełni populacji docelowej opisanej w projekcie programu lekowego. Zamiarem analityków było przedstawienie możliwie najbardziej pełnego obrazu skuteczności wedolizumabu w analizowanej grupie chorych.
- W badaniach włączonych do analizy odnotowano różnice w odsetkach chorych stosujących leczenie towarzyszące, jednak kluczowy wydaje się przede wszystkim fakt, że w każdym z badań zdecydowana większość chorych stosowała terapię standardową jako leczenie wspomagające. Według opinii analityków oraz na podstawie wyników uzyskanych w analizie, różnice w leczeniu podtrzymującym nie wpłynęły w znaczący sposób na przeprowadzone porównania, a homogeniczność włączonych do analizy badań była wystarczająca, aby przeprowadzić metaanalizy i porównanie pośrednie. Zasadność ich wykonania dodatkowo potwierdza NICE, która przeprowadziła porównanie pośrednie na podstawie badań GEMINI I oraz ACT I i ACT II, analizy weryfikacyjne AOTMiT, w których wykonano metaanalizy badań ACT I i ACT II oraz przeglądy systematyczne włączone do niniejszej analizy, w których przeprowadzono porównania pośrednie (m.in. wedolizumab w porównaniu z infliksymabem).
- W przypadku badania GEMINI I część danych dla populacji docelowej oraz dla podgrup o charakterystyce zbliżonej do populacji docelowej pochodzi z nieopublikowanych źródeł.
- Nie jest dostępna charakterystyka wyjściowa dla każdej z analizowanych podgrup z badania GEMINI I. Po analizie charakterystyki wyjściowej populacji ogólnej uczestniczącej w badaniu oraz danych dla podgrupy nieleczonej uprzednio inhibitorami TNF $\alpha$ , można wnioskować, że są one zbliżone. Prawdopodobnie

charakterystyka wyjściowa była zbliżona także w podgrupach, dla których nie są dostępne dane. W badaniu Baumgart 2015 również nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki dla populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego.

- Czas prowadzenia terapii indukcyjnej wedolizumabem lub infliksymabem wynosi we włączonych badaniach odpowiednio 6 tygodni oraz 8 tygodni, podczas gdy z zapisów w ChPL dla tych produktów wynika, że odpowiedź kliniczną w przypadku wedolizumabu uzyskuje się w ciągu 10 tygodni leczenia, a w przypadku infliksymabu w ciągu 14 tygodni leczenia (w obu przypadkach po podaniu trzech dawek).
- Porównanie pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia wedolizumabem oraz infliksymabem przeprowadzono dla możliwie najbardziej zbliżonych okresów obserwacji (różnica w okresach obserwacji wynosiła maksymalnie 2 tygodnie). Należy podkreślić jednak fakt, że ocena odpowiedzi klinicznej w badaniu GEMINI I po 6. tygodniach była przedwczesna, gdyż chorzy otrzymali zaledwie dwie z przewidzianych trzech dawek wedolizumabu. Zamawiający dostarczył jednak wyniki dla 10 tygodnia (tj. po trzech dawkach wedolizumabu), aby zminimalizować to ograniczenie. Wyniki skuteczności leczenia infliksymabem oceniane po 8. tygodniu od przyjęcia pierwszej dawki leku porównano w związku z tym z wynikami dla wedolizumabu ocenionymi po 6. oraz po 10. tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Należy w tym miejscu dodatkowo podkreślić, że w 10. tygodniu odsetek odpowiedzi klinicznej (a w następstwie także remisji klinicznej) jest zgodny z podejściem konserwatywnym, gdyż w 6. tygodniu chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie przydzielano do niezaślepionego leczenia wedolizumabem w ramach odrębnej grupy. Ocena w 10. tygodniu nie uwzględnia zatem chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie po 6. tygodniu (dane z Model 2014). Zamawiający dostarczył również dane jednostkowe (Takeda 2014a), które umożliwiały ocenę odpowiedzi klinicznej w 10. tygodniu w pierwotnej populacji przydzielonej do grupy leczonej wedolizumabem lub placebo w ramach populacji ITT (tj. uwzględniono dane dla chorych, którzy w 6. tygodniu ze względu na brak odpowiedzi zostali przydzieleni do leczenia niezaślepionego). Wyniki w 10. tygodniu można uznać za bardziej miarodajne, gdyż dotyczą pełnego cyklu indukcji, jednak należy mieć na uwadze, że dane te nie zostały opublikowane, przez co mogą mieć niższą wiarygodność.
- Remisję kliniczną i odpowiedź kliniczną w ramach indukcji w badaniu GEMINI I w 10. tygodniu oceniano w częściowej skali Mayo, natomiast w badaniach ACT I i ACT II w 8. tygodniu w pełnej skali Mayo. W opracowaniu CSR 2012 dotyczącym badania GEMINI I przeprowadzono porównanie wyników przedstawionych w oparciu o obie skale. Korelacja pomiędzy skalami została oceniona jako wysoka (przykładowo współczynnik korelacji Pearsona dla danych otrzymanych w tygodniu 6. przedstawionych w obu skalach przyjął wartość 0,98). Należy podkreślić, że obie skale stanowią wiarygodny wskaźnik oceny skuteczności leczenia, a wnioski są spójne niezależnie od zastosowanej skali.
- W badaniu GEMINI I w grupach przyjmujących wedolizumab (WED/WED) lub placebo (WED/PLC) w czasie leczenia podtrzymującego, w ramach indukcji mógł być stosowany wedolizumab w sposób niezaślepiony, gdyż do leczenia podtrzymującego powtórnie zrandomizowano chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie wedolizumabem w 6. tyg. (niezależnie od tego czy byli leczeni w sposób zaślepiony czy otwarty).
- W grupie PLC/PLC z badania GEMINI I (terapia PLC przez cały okres trwania badania) chorzy nie zostali powtórnie zrandomizowani do leczenia podtrzymującego, przez co byli leczeni w tym czasie w sposób niezaślepiony. Na potrzeby porównań pośrednich wykorzystano jednak dane dla tej grupy, w celu zachowania jak najwyższej homogeniczności pomiędzy grupami kontrolnymi z badań dla WED i INF. Jest to jedyny sposób wykonania porównań pośrednich, zapewniający zachowanie odpowiednio wysokiej wiarygodności. Wykorzystanie do tego celu wyników dla grupy WED/PLC byłoby na tyle znaczącym ograniczeniem, że wnioskowanie na podstawie takiego porównania byłoby nieuprawnione.
- Populacja z badania Jiang 2015, w porównaniu z badaniami ACT I, ACT II oraz Kobayashi 2016, odpowiadała w najmniejszym stopniu populacji z badania GEMINI I. Dodatkowo zwracają uwagę nieścisłości w publikacji Jiang 2015, np. stratyfikacja ze względu na ośrodek badawczy, podczas gdy podana jest informacja, że było to badanie jednośrodkowe, rozbieżne kryteria włączenia i wykluczenia oraz brak informacji na temat sposobu klasyfikacji nasilenia WZJG, co uniemożliwiało jednoznaczne określenie charakterystyki chorych kwalifikowanych do badania. Ze względu na te ograniczenia wyniki z tego badania przedstawiono jedynie w ramach analizy wrażliwości. Nie odnotowano jednak znacznych różnic w wynikach metaanaliz, w których uwzględniono badanie Jiang 2015. Dodatkowo autorzy tego badania w ramach dyskusji porównywali uzyskane wyniki z wynikami z badań ACT I i ACT II, co dodatkowo potwierdza wiarygodność wyników przedstawionych w analizie wrażliwości.
- We wszystkich badaniach dotyczących infliksymabu nie zamieszczono opisu metody zaślepienia.
- W ramach oceny jakości życia w czasie leczenia wedolizumabem w porównaniu z infliksymabem możliwe było zestawienie tylko jednego punktu końcowego w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego. W populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF $\alpha$  możliwe było przedstawienie wyników w porównaniu z leczeniem standardowym, jednak liczba punktów końcowych, na podstawie których przeprowadzono porównanie również była ograniczona. W związku z tym zdecydowano o przedstawieniu wyników jakości życia również w populacji ogólnej (niezależnie od wcześniejszego leczenia) w porównaniu

z leczeniem standardowym oraz punktów końcowych w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego w porównaniu z leczeniem standardowym.

- Dla części punktów końcowych przeprowadzono analizę post-hoc, która przeważnie uważana jest za mniej wartościową od analizy wykonanej zgodnie z protokołem badania. Należy jednak zaznaczyć, że analizę tę wykonano dla zdecydowanej mniejszości punktów i ich ocena nie wpływa na ogólne wnioski.
- Niewielka ilość danych dla długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa wedolizumabu w analizowanej populacji (dostępne są jedynie informacje dotyczące długoterminowego badania GEMINI LTS dotyczące bezpieczeństwa w populacji chorych na WZJG w populacji ogólnej).
- W badaniu GEMINI LTS chorzy stosowali wedolizumab co 4 tygodnie – dawka ta nie jest zgodna z wnioskiem refundacyjnym, jednak biorąc pod uwagę wyniki z badania GEMINI I dla WED stosowanego co 4 tyg. można wnioskować o zbliżonym profilu bezpieczeństwa dla dawki podawanej co 8 tyg. Dodatkowo uwzględnienie wyników bezpieczeństwa dla częściej stosowanej dawki, czyli dawki o potencjalnie większej toksyczności, jest zgodne z podejściem konserwatywnym.
- Część danych wykorzystane do oceny skuteczności praktycznej wedolizumabu dotyczy niewielkiej grupy chorych.
- Część danych w analizie odczytano z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi pewne ryzyko niepewności.
- W badaniu Vivio 2016 nie podano charakterystyki chorych dla kohorty ocenianej w sposób retrospektywny.
- W badaniu Kopylov 2017 u ok. 7% chorych w grupie chorych na WZJG rozpoznano niesklasyfikowany typ nieswoistej choroby zapalnej jelita grubego. Wyniki dla tych chorych przedstawiano łącznie w grupie chorych na WZJG. Należy jednak podkreślić, że liczebność chorych z rozpoznaniem innym niż WZJG była niewielka i z dużym prawdopodobieństwem można stwierdzić, że nie miała wpływu na wyniki.
- W badaniach Amiot 2016, Baumgart 2016, Kopylov 2017, Stallmach 2016, Vivio 2016, na podstawie których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ , odpowiednio 3%, 24%, 15%, 18%, 24% chorych nie stosowało uprzednio inhibitora TNF $\alpha$ .
- W badaniach Baumgart 2016, na podstawie którego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ , niepowodzenie tej terapii odnotowano u 74%.
- W badaniach Amiot 2016, Arijs 2016, Stallmach 2016 oraz Vivio 2016 nie podano, u ilu chorych odnotowano niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ , jednak wiadomo, że zdecydowana większość chorych była nimi uprzednio leczona.
- W badaniu Vivio 2016 u 29% spośród wszystkich chorych uczestniczących w badaniu w grupie chorych na WZJG rozpoznano postać łagodną choroby – nie ma pewności czy taki sam odsetek chorych z postacią łagodną dotyczy podgrupy po uprzednim leczeniu inhibitorami TNF $\alpha$ . Należy jednak przypuszczać, że może on być niższy, gdyż chorzy w tej podgrupie wykorzystali więcej opcji leczenia. Zakłada się zatem, że analizowana podgrupa chorych spełnia kryteria włączenia do analizy.
- W przypadku porównania pośredniego wedolizumabu i infliksymabu dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF $\alpha$  oraz jakości życia u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego występuje nieścisłość w charakterze stanowiącej wspólną referencję grupy leczonej placebo. W badaniu GEMINI I grupa PLC obejmuje chorych, którzy wykazali odpowiedź kliniczną na leczenie wedolizumabem w fazie indukcji, natomiast w badaniu ACT I grupa kontrolna otrzymywała PLC przez cały okres badania. Źródłem tej różnicy jest odmiennie zaprojektowany przebieg obu badań. Należy jednak zaznaczyć, że dobór takiej podgrupy zmniejsza efekt kliniczny dla grupy WED/WED w porównaniu z grupą WED/PLC, a zatem wykorzystanie tych wyników jest zgodne z podejściem konserwatywnym. Ograniczenie to dotyczy również wyników dla chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ .
- W przypadku nielicznych wyników parametr OR dla porównania wedolizumabu z leczeniem standardowym był mniej korzystny niż w przypadku porównania wedolizumabu z infliksymabem – wynika to z faktu, iż w populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF $\alpha$  należy oczekiwać gorszych wyników niż w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego. Sytuacja ta miała jednak miejsce na tyle rzadko, że nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków – w zdecydowanej większości przypadków parametr OR był korzystniejszy dla porównania WED vs PLC.
- W ramach porównania pośredniego wedolizumabu i infliksymabu oceniającego jakość życia istnieje nieznaczna rozbieżność w przypadku analizowanego punktu końcowego – w badaniu GEMINI I oceniano skorygowaną zmianę wyniku kwestionariusza IBDQ – w badaniu ACT I zmiana ta nie była skorygowana.
- W przypadku oceny częstości występowania zdarzeń niepożądanych w publikacji Baumgart 2016 nie podano, czy podane wartości oznaczają liczbę zdarzeń czy liczbę chorych, u których wystąpiło dane zdarzenie – w analizie przyjęto, że podane wartości to liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie. Nie podano również okresu obserwacji – przyjęto, że jest to maksymalny okres obserwacji oceniany w badaniu, czyli 14 tygodni.

- Ze względu na brak danych niemożliwe było wykonanie porównania w zakresie oceny bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego wedolizumabem oraz infliksymabem. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa infliksymabu raportowano wyłącznie z całego okresu leczenia (indukcja + leczenie podtrzymujące), dla którego przeprowadzono porównanie.
- Odnotowano w kilku przypadkach istotną heterogeniczność wyników w metaanalizach która nie była związana z brakiem homogeniczności badań. Heterogeniczność dotyczyła następujących punktów końcowych: remisja kliniczna oceniana w 8. tygodniu (metaanaliza badań ACT I, ACT II z badaniem Kobayashi 2016 oraz bez badania Kobayashi 2016, a także z badaniem Jiang 2015), częstość występowania ciężkich zakażeń oraz zakażeń górnych dróg oddechowych po 54. tygodniach leczenia (metaanaliza badań ACT I i ACT II). W związku z tym metaanalizę przeprowadzono metodą efektów losowych.
- W badaniu GEMINI LTS analizowano wyniki przedstawione w populacji szerszej niż w populacja docelowa (u ponad 40% chorych odnotowano uprzednio niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ , a zatem niemożliwe było wykorzystanie wyników dla wybranej podgrupy, np. tylko chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego). Większość chorych leczona była dawką WED co 4 tyg., tj. niezgodną z określoną we wniosku refundacyjnym (w ramach badania GEMINI I i/lub w ramach badania GEMINI LTS), część chorych w ramach badania GEMINI I leczona była PLC. Badanie to postanowiono jednak uwzględnić w analizie, ponieważ dotyczyło długookresowej oceny profilu bezpieczeństwa.
- W badaniach włączonych do analizy utracono stosunkowo znaczny odsetek chorych (nawet do 72% wśród chorych leczonych wedolizumabem, u których nie odnotowano odpowiedzi w 6. tygodniu w badaniu GEMINI I, przy czym należy wskazać, że grupa ta była szczególnie narażona na utratę chorych).”

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Brak danych bezpośrednio porównujących WED z INF, w związku z tym wykonano porównanie pośrednie;
- Należy podkreślić, że w badaniach ACT I oraz ACT II, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim, chorzy stosowali infliksymab lub placebo przez cały okres badania, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu indukcji. Z kolei w badaniu GEMINI I do leczenia podtrzymującego wedolizumabem mogli przystąpić wyłącznie chorzy, u których w 6 tygodniu odnotowano odpowiedź na leczenie. Chorzy zostali następnie zrandomizowani do grup przyjmujących wedolizumab (WED/WED) lub placebo (WED/PLC) i dla tych grup zostały przedstawione wyniki dla 52. tygodnia leczenia. Należy podkreślić jednak, że odmienny przebieg badań dotyczył leczenia podtrzymującego, uznano zatem, że nie miał wpływu na ocenę skuteczności etapu indukcji (zatem ograniczenie istnieje tylko w przypadku rozpatrywania łącznego okresu leczenia – indukcja + leczenie podtrzymujące). Dodatkowo odnotowano heterogeniczność populacji w badaniach dotyczących wedolizumabu oraz infliksymabu wynikającą z różnego odsetka chorych leczonych wcześniej inhibitorami TNF $\alpha$  w momencie rozpoczęcia terapii indukcyjnej. Na powyższe ograniczenia zwrócił uwagę również wnioskodawca.
- Większość wyników z badania GEMINI I pochodzi z źródeł nieopublikowanych co zmniejsza ich wiarygodność;
- W badaniach nie analizowano wpływu interwencji na przeżycie całkowite;
- Brak danych długoterminowych określających skuteczność WED we wnioskowanej populacji pacjentów;
- Brak badań oceniających optymalny czas stosowania WED oraz zachowanie pacjentów po odstawieniu leczenia;
- Jakość życia oceniana była post-hoc jako drugorzędowy punkt końcowy;
- Ocena skuteczności indukcji w badaniu GEMINI I została wykonana po przyjętych 2 dawkach WED (3 dawka została podana w dniu oceny co jest jednoznaczne z brakiem oceny po 3 dawkach), co jest niezgodne z wnioskowaną procedurą leczenia (3 dawki WED w ramach indukcji);
- Nie określono jaki wpływ ma zaprzestanie terapii WED u pacjentów chorujących na WZJG;
- W badaniu GEMINI I nie określono minimalnej skutecznej dawki WED;
- W przypadku niektórych analizowanych subpopulacji pacjentów w badaniu GEMINI I liczebność grup była niska co mogło mieć zaburzający wpływ na uzyskane wyniki;
- Ze względu na ograniczoną wielkość badanej populacji nie jest możliwa ocena występowania rzadkich zdarzeń niepożądanych.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Brak jest badań, w których analizowano wpływ porównywanych interwencji na **przeżycie całkowite**.

Jakość życia **była analizowana jako drugorzędowy punkt końcowy**.

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### Wyniki oceny jakości życia – badanie GEMINI I

Ocenę jakości życia pacjentów w badaniu GEMINI I wykonano za pomocą kwestionariuszy: IBDQ (*ang. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*), SF-36 (*ang. 36-Item Short Form Health Survey*), EQ-5D (*ang. EuroQol-5 Dimension*). Jakość życia pacjentów została oceniona podczas badań wstępnych oraz przed podaniem WED w tygodniach: 6, 30 i 52 (w razie wcześniejszego zakończenia badania na ostatniej wizycie pacjenta). Kwestionariusz **IBDQ** to specyficzne dla WZJG narzędzie oceny jakości życia które zawiera 4 podskale dotyczące: objawów jelitowych, objawów ogólnoustrojowych, funkcjonowania społecznego oraz stanu emocjonalnego. Przedział punktowy kwestionariusza IBDQ plasuje się pomiędzy 32 a 224, przy czym wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Wynik powyżej 170 punktów oznacza całkowite umorzenie objawów WZJG. Narzędzie **SF-36** jest jednym z najczęściej stosowanym, przeznaczonym do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 elementów tj.: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, vitalność, funkcjonowanie socjalne, funkcjonowanie emocjonalne i zdrowie psychiczne. Wskaźnik jakości życia jest sumą punktów oceny wszystkich 8 skal jakości życia i umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia. Kolejnym narzędziem oceny jakości życia jest **EQ-5D** który ocenia pięć wymiarów stanu zdrowia (mobilność, samoopiekę, wykonywanie codziennych czynności, ból / dyskomfort, lęk / depresję) w skali 3-punktowej (1 - brak problemów, 2 - umiarkowane problemy, 3 - skrajne problemy). EQ-5D zawiera także wizualną skalę analogową, w której stan zdrowia jest oceniany od 0 (najgorszy) do 100 (najlepszy). W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki dotyczące oceny jakości życia pacjentów w badaniu GEMINI I po 52 tyg. obserwacji.

Tabela 14. Ocena jakości życia w badaniu GEMINI I ( wg. kwestionariuszy: IBDQ, SF-36, EQ-5D)

Badanie (publikacja)	Populacja	Punkt końcowy	WEDWED		PLC		MD (95% CI)
			Średnia** (SD)	N	Średnia** (SD)	N	
<b>Kwestionariusz IBDQ (52 tyg.)</b>							
GEMINI I (Feagan 2017a)	Niepowodzenie leczenia standardowego lub inhibitorami TNF $\alpha$	Ogółem	48,4 (37,40)	121	27,3 (37,04)	126	<b>21,10 (11,81; 30,39)</b>
		Objawy jelitowe	17,1 (12,10)	121	8,5 (12,35)	126	<b>8,60 (5,55; 11,65)</b>
		Stan emocjonalny	16,2 (14,30)	121	9,1 (13,47)	126	<b>7,10 (3,63; 10,57)</b>
		Funkcjonowanie społeczne	7,9 (7,70)	121	5,2 (6,73)	126	<b>2,70 (0,89; 4,51)</b>
		Objawy ogólnoustrojowe	7,3 (6,60)	121	4,4 (5,61)	126	<b>2,90 (1,37; 4,43)</b>
	Niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF $\alpha$	Ogółem	b/d	43	b/d	38	14,1 (-2,5; 30,7)
	Wynik w skali Mayo <9		b/d	66	b/d	69	<b>20,8 (8,4; 33,1)</b>
Wynik w skali Mayo $\geq$ 9		b/d	55	b/d	57	<b>21,7 (7,6; 35,9)</b>	
<b>Kwestionariusz SF-36 (52 tyg.)</b>							
GEMINI I (Feagan 2017a)	Nieodnotowane niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF $\alpha$	Zdrowie fizyczne	b/d	78	b/d	88	<b>3,9 (1,7; 6,2)</b>
	Niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF $\alpha$		b/d	43	b/d	38	2,2 (-1,0; 5,4)
	Wynik w skali Mayo <9		b/d	66	b/d	69	<b>2,6 (0,2; 5,0)</b>
	Wynik w skali Mayo $\geq$ 9		b/d	55	b/d	57	<b>4,1 (1,3; 6,9)</b>
	Nieodnotowane niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF $\alpha$	Zdrowie psychiczne	b/d	78	b/d	88	<b>6,0 (2,9; 9,0)</b>
	Niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF $\alpha$		b/d	43	b/d	38	3,3 (-1,2; 7,8)
	Wynik w skali Mayo <9		b/d	66	b/d	69	<b>5,1 (1,6; 8,6)</b>
Wynik w skali Mayo $\geq$ 9	b/d		55	b/d	57	<b>4,3 (0,8; 7,8)</b>	
<b>Kwestionariusz EQ-5D (52 tyg.)</b>							

<b>GEMINI I (Feagan 2017a)</b>	<b>Niepowodzenie leczenia standardowego lub inhibitorami TNF<math>\alpha</math></b>	<b>EQ-5D (skala VAS)</b>	19,0 (18,70)	121	9,7 (19,01)	125	<b>9,30 (4,59; 14,01)</b>
		<b>EQ-5D (indeks użyteczności)</b>	0,131 (0,21)	121	0,083 (0,21)	126	0,05 (-0,004; 0,10)
	<b>Nieodnotowane niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF<math>\alpha</math></b>	<b>EQ-5D (skala VAS)</b>	b/d	78	b/d	88	<b>10,6 (4,9; 16,3)</b>
	<b>Niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF<math>\alpha</math></b>		b/d	43	b/d	37	6,8 (-1,8; 15,5)
	<b>Wynik w skali Mayo &lt;9</b>		b/d	66	b/d	68	<b>8,2 (1,7; 14,6)</b>
	<b>Wynik w skali Mayo <math>\geq</math>9</b>		b/d	55	b/d	57	<b>10,5 (3,4; 17,5)</b>
	<b>Nieodnotowane niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF<math>\alpha</math></b>		b/d	78	b/d	88	<b>0,062 (0,003; 0,120)</b>
	<b>Niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF<math>\alpha</math></b>	<b>EQ-5D (indeks użyteczności)</b>	b/d	43	b/d	38	0,033 (-0,073; 0,139)
	<b>Wynik w skali Mayo &lt;9</b>		b/d	66	b/d	69	0,007 (-0,052; 0,066)
	<b>Wynik w skali Mayo <math>\geq</math>9</b>		b/d	55	b/d	57	<b>0,098 (0,006; 0,190)</b>

\*okres obserwacji, \*\* skorygowana średnia zmiana wyników wg kwestionariuszy: IBDQ, SF-36, EQ-5D); \*\*\* skorygowana zmiana wyników oceniana metodą LOCF (ang. last observation carried forward – ekstrapolacja ostatniej obserwacji; uwzględnia wyjściowe dane jednostkowe).

Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ u chorych leczonych WED w ramach indukcji i leczenia podtrzymującego była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, wyniki znamienne statystycznie odnotowano zarówno w przypadku wyniku ogólnego jak i w poszczególnych domenach IBDQ. Znamiennej statystycznie różnicy nie obserwowano u chorych z subpopulacji: po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ .

Ocena jakości życia wg SF-36 w podgrupach chorych: z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ , u chorych z wynikiem w skali Mayo <9 oraz z wynikiem w skali Mayo  $\geq$ 9 wykazała istotną statystycznie przewagę kohorty WED w porównaniu z PLC, zarówno w przypadku wyników dotyczących zdrowia fizycznego, jak i psychicznego. W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF $\alpha$  nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla wyniku kwestionariusza SF-36.

W populacji ogólnej zmiana wyniku EQ-VAS w porównaniu z wartością początkową była istotnie statystycznie większa w grupie WED niż w grupie PLC po 52 tygodniach. W przypadku skorygowanej zmiany użyteczności EQ-5D nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami w populacji ogólnej. W podgrupie chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ , u chorych z wynikiem w skali Mayo <9 oraz z wynikiem w skali Mayo  $\geq$ 9 odnotowano istotną statystycznie różnicę w grupie przyjmującej WED w porównaniu z grupą PLC w przypadku skorygowanej zmiany wyniku EQ-VAS (LOCF). W przypadku skorygowanej zmiany użyteczności EQ-5D (LOCF) różnica była istotna statystycznie u chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF $\alpha$  oraz u chorych z wynikiem w skali Mayo  $\geq$ 9. W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF $\alpha$  nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie EQ-VAS oraz użyteczności EQ-5D ocenianych metodą LOCF.

W publikacji Feagan 2017a przedstawiono również odsetek pacjentów, którzy uzyskali istotną klinicznie poprawę wg użytych kwestionariuszy. Dla IBDQ ogólny wynik powyżej 170 punktów wskazuje na remisję kliniczną. Minimalna klinicznie istotna różnica względem wartości początkowej wynosi  $\geq$  16 pkt. dla IBDQ,  $\geq$  5 pkt dla SF-36 (zarówno dla domeny zdrowia fizycznego jak i psychicznego),  $\geq$  10 pkt dla EQ-5D (skala VAS) oraz dla użyteczności zmiana o wartość 0,5. Poniższa tabela przedstawia szczegółowe wyniki istotnych klinicznie zmian dla tych kwestionariuszy.

Tabela 15. Ocena jakości życia – odsetek pacjentów z istotną kliniczną poprawą wg. kwestionariuszy IBDQ, SF-36, EQ-5D.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	O	WED/WED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
			n (%)*	N	n (%)*	N			
<b>Kwestionariusz IBDQ</b>									
<b>GEMINI I (Feagan 2017a)</b>	<b>Łączny wynik kwestionariusza IBDQ powyżej 170</b>	<b>52 tyg.</b>	71 (58,2)	122	47 (37,3)	126	<b>2,34 (1,41; 3,90)</b>	<b>0,21 (0,09; 0,33)</b>	<b>5 (4; 12)</b>
	<b>Istotna klinicznie poprawa łącznego wyniku kwestionariusza IBDQ</b>		97 (80,2)	121	76 (60,3)	126	<b>2,66 (1,50; 4,71)</b>	<b>0,20 (0,09; 0,31)</b>	<b>5 (4; 12)</b>
<b>Kwestionariusz SF-36</b>									
<b>GEMINI I (Feagan 2017a)</b>	<b>Zdrowie fizyczne</b>	<b>52 tyg.</b>	80 (66,1)	121	59 (46,8)	126	<b>2,22 (1,33; 3,70)</b>	<b>0,19 (0,07; 0,31)</b>	<b>6 (4; 15)</b>
	<b>Zdrowie psychiczne</b>		71 (58,7)	121	62 (49,2)	126	1,47 (0,89; 2,42)	0,09 (-0,03; 0,22)	nd.
<b>Kwestionariusz EQ-5D</b>									
<b>GEMINI I (Feagan)</b>	<b>EQ-5D (skala VAS)</b>	<b>52 tyg.</b>	81 (66,9)	121	65 (52,0)	125	<b>1,87 (1,12; 3,13)</b>	<b>0,15 (0,03; 0,27)</b>	<b>7 (4; 34)</b>



2017a)	EQ-5D (indeks użyteczności)		56 (46,3)	121	49 (38,9)	126	1,35 (0,82; 2,25)	0,07 (-0,05; 0,20)	nd.
--------	-----------------------------	--	-----------	-----	-----------	-----	----------------------	-----------------------	-----

\* dane odczytane z wykresu

W populacji ogólnej łączny wynik IBDQ powyżej 170 punktów po 52 tyg. leczenia odnotowano istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych WED w porównaniu z grupą PLC (**OR=2,34 (95%CI 1,41; 3,90)**). Również w przypadku istotnej klinicznie poprawy łącznego wyniku kwestionariusza IBDQ w porównaniu z wynikiem początkowym obserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść WED (**OR=2,66 (95%CI: 1,50; 4,71)**). Dla kwestionariusza SF-36 istotną statystycznie różnicę na korzyść WED wykazano w przypadku domeny: zdrowie fizyczne (**OR=2,22 (95%CI 1,33; 3,70)**). Odsetek pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę wg EQ- 5D (skala VAS) był znacząco wyższy u pacjentów przyjmujących WED niż pacjentów z grupy PL (**OR=1,87 (95%CI:1,12; 3,13)**). Klinicznie istotna wartość indeksu użyteczności EQ-5D występowała u podobnego odsetka pacjentów w obu analizowanych grupach.

Wnioskodawca przeprowadził także porównanie pośrednie WED vs INF wyników kwestionariusza IBDQ. Nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami. Z powodu ograniczonej wiarygodności danych dla INF (dane odczytane z wykresu, liczebność grupy przyjęta z innej publikacji niż ta z której odczytano wyniki kwestionariusza IBDQ) wyniki te nie zostały przedstawione w niniejszej AWA.

### Analiza efektywności klinicznej – porównanie pośrednie WED vs. INF

#### Indukcja

W ramach porównania pośredniego WED z INF wykorzystano wyniki badania GEMINI I dla WED oraz wyniki metaanalizy badań ACT I i ACT II dla INF. Wykonano również analizę wrażliwości polegającą na uwzględnieniu w metaanalizie badań INF prób o niższej wiarygodności: Kobayashi 2016 oraz Jiang 2015.

#### Odpowiedź kliniczna

Pierwszorządowy punkt końcowy - Odpowiedź kliniczna (zdefiniowana jako redukcja oceny w skali Mayo o min. 3 pkt oraz  $\geq 30\%$  w stosunku do wartości wyjściowej z równoczesnym zmniejszeniem o  $\geq 1$  punkt oceny w podskali krwawienia z odbyticy lub całkowita ocena w tej podskali przyjmująca wartości 0 lub 1) w badaniu GEMINI I określono w 6 tygodniu badania po otrzymaniu 2 dawek WED w tyg. 0 i 2, dodatkowo na podstawie danych nieopublikowanych Takeda 2014a przedstawiono wyniki z 10 tyg. aby porównać wyniki po 3 dawkach (3 dawka podana w 6 tyg.) natomiast w badaniach dot. komparatora odpowiedź kliniczną rejestrowano w 8 tyg. po 3 dawkach INF. Szczegółowe wyniki porównania pośredniego WED vs INF dla subpopulacji po niepowodzeniu leczenia standardowego lub nieodnotowanym niepowodzeniu/braku leczenia TNF $\alpha$  przedstawia tabela poniżej.

Tabela 16. Wyniki porównania pośredniego WED vs. INF – odpowiedź kliniczna

Punkt końcowy (populacja)	GEMINI I					Metaanaliza badań ACT I, ACT II				Porównanie pośrednie OR/RD (95% CI)	
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC			OR/RD (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N		
Odpowiedź kliniczna (brak uprzedniego leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ )	6 tyg. (WED, Feagan 2017) – 8 tyg. (INF, Rutgeerts 2005)										
	69 (53,1)	130	20 (26,3)	76	OR=3,17 (1,71; 5,86) RD=0,27 (0,14;0,40)	162 (66,9)	242	81 (33,2)	244	OR=4,10 (2,81; 5,99) RD=0,34 (0,25; 0,42)	OR=0,77 (0,38; 1,59) RD=-0,07 (-0,23; 0,09)
	10 tyg. (WED; Takeda 2014a) – 8 tyg. (INF, Rutgeerts 2005)										
Odpowiedź kliniczna (nieodnotowane niepowodzenie inhibitorami TNF $\alpha$ )	6 tyg. (WED, Lam 2014) – 8 tyg. (INF, Rutgeerts 2005)										
	74 (51,7)	143	25 (29,1)	86	OR=2,62 (1,48;4,62) RD=0,23 (0,10;0,35)	162 (66,9)	242	81 (33,2)	244	OR=4,10 (2,81; 5,99) RD=0,34 (0,25; 0,42)	OR=0,64 (0,32; 1,27) RD=-0,11 (-0,26; 0,04)
	6 tyg. (WED, Feagan 2013) – 8 tyg. (INF, Rutgeerts 2005)										
Odpowiedź kliniczna (niepowodzenie terapii lekami immunosup., ale nieodnotowane niepowodzenia inhibitorami TNF $\alpha$ oraz wyłącznie niepowodzenie leczenia CKS)	6 tyg. (WED, Feagan 2013) – 8 tyg. (INF, Rutgeerts 2005)										
	72 (52,2)	138	24 (30,0)	80	OR=2,55 (1,42;4,56) RD=0,22 (0,09;0,35)	162 (66,9)	242	81 (33,2)	244	OR=4,10 (2,81; 5,99) RD=0,34 (0,25; 0,42)	OR=0,62 (0,31; 1,25) RD=-0,12 (-0,28;0,04)
	<b>ANALIZA WRAŻLIWOŚCI</b>										

Punkt końcowy (populacja)	GEMINI I					Metaanaliza badań: ACT I, ACT II, Kobayashi 2016					Porównanie pośrednie OR/RD (95% CI)
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N		
Odpowiedź kliniczna (brak uprzedniego leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ )	6 tyg. (WED, Feagan 2016) – 8 tyg. (INF, Rutgeerts 2005, Kobayashi 2016)										
	69 (53,1)	130	20 (26,3)	76	OR=3,17 (1,71; 5,86) RD=0,27 (0,14; 0,40)	219 (63,3)	346	118 (33,9)	348	OR=3,36 (2,46; 4,59) RD=0,29 (0,22; 0,36)	OR=0,94 (0,47; 1,88) RD=-0,02 (-0,17; 0,13)
	10 tyg. (WED; Takeda 2014a) – 8 tyg. (INF, Rutgeerts 2005, Kobayashi 2016)										
Odpowiedź kliniczna (nieodnotowane niepowodzenie inhibitorami TNF $\alpha$ )	6 tyg. (WED, Lam 2014) – 8 tyg. (INF, Rutgeerts 2005, Kobayashi 2016)										
	74 (51,7)	143	25 (29,1)	86	OR=2,62 (1,48; 4,62) RD=0,23 (0,10; 0,35)	219 (63,3)	346	118 (33,9)	348	OR=3,36 (2,46; 4,59) RD=0,29 (0,22; 0,36)	OR=0,78 (0,41; 1,49) RD=-0,06 (-0,20; 0,08)
	6 tyg. (WED, Feagan 2013) – 8 tyg. (INF, Rutgeerts 2005, Kobayashi 2016)										
Odpowiedź kliniczna (niepowodzenie terapii lekami immunosup., ale nieodnotowane niepowodzenia inhibitorami TNF $\alpha$ oraz wyłącznie niepowodzenie leczenia CKS)	6 tyg. (WED, Feagan 2013) – 8 tyg. (INF, Rutgeerts 2005, Kobayashi 2016)										
	72 (52,2)	138	24 (30,0)	80	OR=2,55 (1,42; 4,56) RD=0,22 (0,09; 0,35)	219 (63,3)	346	118 (33,9)	348	OR=3,36 (2,46; 4,59) RD=0,29 (0,22; 0,36)	OR=0,76 (0,39; 1,47) RD=-0,07 (-0,22; 0,08)
	6 tyg. (WED, Feagan 2017) – 8 tyg. (INF, Rutgeerts 2005, Kobayashi 2016, Jiang 2015)										
Odpowiedź kliniczna (brak uprzedniego leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ )	6 tyg. (WED, Feagan 2017) – 8 tyg. (INF, Rutgeerts 2005, Kobayashi 2016, Jiang 2015)										
	69 (53,1)	130	20 (26,3)	76	OR=3,17 (1,71; 5,86) RD=0,27 (0,14; 0,40)	251 (64,9)	387	133 (34,2)	389	OR=3,56 (2,65; 4,79) RD=0,31 (0,24; 0,37)	OR=0,89 (0,45; 1,76) RD=-0,04 (-0,19; 0,11)
	10 tyg. (WED; Takeda 2014a) – 8 tyg. (INF, Rutgeerts 2005, Kobayashi 2016, Jiang 2015)										
Odpowiedź kliniczna (nieodnotowane niepowodzenie inhibitorami TNF $\alpha$ )	6 tyg. (WED, Lam 2014) – 8 tyg. (INF, Rutgeerts 2005, Kobayashi 2016, Jiang 2015)										
	74 (51,7)	143	25 (29,1)	86	OR=2,62 (1,48; 4,62) RD=0,23 (0,10; 0,35)	251 (64,9)	387	133 (34,2)	389	OR=3,56 (2,65; 4,79) RD=0,31 (0,24; 0,37)	OR=0,83 (0,43; 1,60) RD=-0,05 (-0,20; 0,10)
	6 tyg. (WED, Feagan 2013) – 8 tyg. (INF, Rutgeerts 2005, Kobayashi 2016, Jiang 2015)										
Odpowiedź kliniczna (niepowodzenie terapii lekami immunosup., ale nieodnotowane niepowodzenia inhibitorami TNF $\alpha$ oraz wyłącznie niepowodzenie leczenia CKS)	6 tyg. (WED, Feagan 2013) – 8 tyg. (INF, Rutgeerts 2005, Kobayashi 2016, Jiang 2015)										
	72 (52,2)	138	24 (30,0)	80	OR=2,55 (1,42; 4,56) RD=0,22 (0,09; 0,35)	251 (64,9)	387	133 (34,2)	389	OR=3,56 (2,65; 4,79) RD=0,31 (0,24; 0,37)	OR=0,74 (0,39; 1,40) RD=-0,08 (-0,22; 0,06)

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania odpowiedzi klinicznej po okresie terapii indukcyjnej pomiędzy interwencją wnioskowaną WED a komparatorem INF w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego dla którejkolwiek analizowanej subpopulacji pacjentów. Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości (wprowadzenie dodatkowych badań do metaanalizy INF) nie wpłynęła na wyniki porównania pośredniego.

#### Remisja kliniczna

Porównanie pośrednie WED vs. INF dla punktu końcowego remisja kliniczna (zdefiniowana jako ocena w skali Mayo  $\leq 2$ ; ocena w podskali  $>1$ ) zostało przeprowadzone analogicznie jak w przypadku odpowiedzi klinicznej. Szczegółowe dane dla subpopulacji pacjentów nie leczonych wcześniej inhibitorami TNF $\alpha$  i subpopulacji z nieodnotowanym niepowodzeniem tej terapii przedstawia tabela poniżej.

Tabela 17. Wyniki porównania pośredniego WED vs. INF – remisja kliniczna

Punkt końcowy (populacja)	GEMINI I					Metaanaliza badań ACT I, ACT II					Porównanie pośrednie OR/RD (95% CI)
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N		
Remisja kliniczna (brak uprzedniego leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ )	6 tyg. (WED, Feagan 2017) – 8 tyg. (INF, Rutgeerts 2005)										
	30 (23,1)	130	5 (6,6)	76	OR=4,26 (1,58; 11,52)	88 (36,4)	242	25 (10,2)	244	OR=5,28 (2,30; 12,09)	OR=0,81 (0,22; 2,94)

Punkt końcowy (populacja)	GEMINI I				Metanaliza badań: ACT I, ACT II, Kobayashi 2016				Porównanie pośrednie OR/RD (95% CI)		
	WED/WED n (%)	N	PLC/PLC n (%)	N	OR/RD (95% CI)	INF/INF n (%)	N	PLC/PLC n (%)		N	OR/RD (95% CI)
Remisja kliniczna (nieodnotowane niepowodzenie inhibitorami TNF $\alpha$ )	10 tyg. (WED; Takeda 2014a) – 8 tyg. (INF, Rutgeerts 2005)										
		88 (36,4)	242	25 (10,2)	244	OR=5,28 (2,30;12,09)	RD=0,26 (0,19; 0,33)				
	RD=0,16 (0,07; 0,26)	RD=0,26 (0,19; 0,33)	RD=-0,10 (-0,22; 0,02)								
Remisja kliniczna (nieodnotowane niepowodzenie inhibitorami TNF $\alpha$ )	6 tyg. (WED, Takeda 2014) – 8 tyg. (INF, Rutgeerts 2005)										
		88 (36,4)	242	25 (10,2)	244	OR=5,28 (2,30;12,09)	RD=0,26 (0,19; 0,33)				
	RD=0,16 (0,07; 0,26)	RD=0,26 (0,19; 0,33)	RD=-0,10 (-0,22; 0,02)								
<b>ANALIZA WRAŻLIWOŚCI</b>											
Punkt końcowy (populacja)	GEMINI I				Metanaliza badań: ACT I, ACT II, Kobayashi 2016				Porównanie pośrednie OR/RD (95% CI)		
	WED/WED n (%)	N	PLC/PLC n (%)	N	OR/RD (95% CI)	INF/INF n (%)	N	PLC/PLC n (%)		N	OR/RD (95% CI)
Remisja kliniczna (brak uprzedniego leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ )	6 tyg. (WED, Feagan 2017) – 8 tyg. (INF, Rutgeerts 2005, Kobayashi 2016)										
	30 (23,1)	130	5 (6,6)	76	OR=4,26 (1,58;11,52)	109 (31,5)	346	36 (10,3)	348	OR=3,96 (1,93; 8,13)	OR=1,08 (0,32; 3,67)
	RD=0,16 (0,07; 0,26)	RD=0,21 (0,09; 0,32)	RD=-0,05 (-0,20; 0,10)								
Remisja kliniczna (nieodnotowane niepowodzenie inhibitorami TNF $\alpha$ )	10 tyg. (WED; Takeda 2014a) – 8 tyg. (INF, Rutgeerts 2005, Kobayashi 2016)										
		109 (31,5)	346	36 (10,3)	348	OR=3,96 (1,93; 8,13)	RD=0,21 (0,09; 0,32)				
	RD=0,16 (0,07; 0,26)	RD=0,21 (0,09; 0,32)	RD=-0,05 (-0,20; 0,10)								
Remisja kliniczna (nieodnotowane niepowodzenie inhibitorami TNF $\alpha$ )	6 tyg. (WED, Takeda 2014) – 8 tyg. (INF, Rutgeerts 2005, Kobayashi 2016)										
		109 (31,5)	346	36 (10,3)	348	OR=3,96 (1,93; 8,13)	RD=0,21 (0,09; 0,32)				
	RD=0,16 (0,07; 0,26)	RD=0,21 (0,09; 0,32)	RD=-0,05 (-0,20; 0,10)								
Punkt końcowy (populacja)	GEMINI I				Metanaliza badań: ACT I, ACT II, Kobayashi 2016, Jiang 2015				Porównanie pośrednie OR/RD (95% CI)		
	WED/WED n (%)	N	PLC/PLC n (%)	N	OR/RD (95% CI)	INF/INF n (%)	N	PLC/PLC n (%)		N	OR/RD (95% CI)
Remisja kliniczna (brak uprzedniego leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ )	6 tyg. (WED, Feagan 2017) – 8 tyg. (INF, Rutgeerts 2005, Kobayashi 2016, Jiang 2015)										
	30 (23,1)	130	5 (6,6)	76	OR=4,26 (1,58;11,52)	131 (33,9)	387	45 (11,6)	389	OR=4,03 (2,75; 5,89)	OR=1,06 (0,36; 3,06)
	RD=0,16 (0,07; 0,26)	RD=0,22 (0,12; 0,32)	RD=-0,06 (-0,20; 0,08)								
Remisja kliniczna (nieodnotowane niepowodzenie inhibitorami TNF $\alpha$ )	10 tyg. (WED; Takeda 2014a) – 8 tyg. (INF, Rutgeerts 2005, Kobayashi 2016, Jiang 2015)										
		131 (33,9)	387	45 (11,6)	389	OR=4,03 (2,75; 5,89)	RD=0,22 (0,12; 0,32)				
	RD=0,16 (0,07; 0,26)	RD=0,22 (0,12; 0,32)	RD=-0,06 (-0,20; 0,08)								
Remisja kliniczna (nieodnotowane niepowodzenie inhibitorami TNF $\alpha$ )	6 tyg. (WED, Takeda 2014) – 8 tyg. (INF, Rutgeerts 2005, Kobayashi 2016, Jiang 2015)										
		131 (33,9)	387	45 (11,6)	389	OR=4,03 (2,75; 5,89)	RD=0,22 (0,12; 0,32)				
	RD=0,16 (0,07; 0,26)	RD=0,22 (0,12; 0,32)	RD=-0,06 (-0,20; 0,08)								

\*Wyniki nie zostały odnalezione w publikacji źródłowej podane przez wnioskodawcę

**Nie wykazano istotnych statystycznie różnic** w częstości występowania remisji klinicznej po okresie terapii indukcyjnej pomiędzy interwencją wnioskowaną WED a komparatorem INF w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego dla którejkolwiek z analizowanych subpopulacji pacjentów. Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości (wprowadzenie dodatkowych badań do metaanalizy INF) nie wpłynęła na wyniki porównania pośredniego.

#### Wygojenie błony śluzowej

Porównanie pośrednie WED vs. INF dla punktu końcowego wygojenie błony śluzowej (zdefiniowane jako wynik w endoskopowej podskali Mayo od 0 do 1) zostało przeprowadzone analogicznie jak w przypadku odpowiedzi klinicznej i remisji klinicznej. Szczegółowe dane dla subpopulacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF $\alpha$  przedstawia tabela poniżej.

Tabela 18. Wyniki porównania pośredniego WED vs. INF – wygojenie błony śluzowej.

Punkt końcowy (populacja)	GEMINI I			Metanaliza badań ACT I, ACT II			Porównanie pośrednie
	WED/WED	PLC/PLC	OR/RD	INF/INF	PLC/PLC	OR/RD	

	n (%)	N	n (%)	N	(95% CI)	n (%)	N	n (%)	N	(95% CI)	OR/RD (95% CI)
Wygojenie błony śluzowej (brak poprzedniego leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ )	6 tyg. (WED, Feagan 2017) – 8 tyg. (INF, Rutgeerts 2005)										
	64 (49,2)	130	19 (25,0)	76	OR=2,91 (1,56; 5,42) RD=0,24 (0,11; 0,37)	148 (61,2)	242	79 (32,4)	244	OR=3,29 (2,27; 4,77) RD=0,29 (0,20; 0,37)	OR=0,88 (0,43; 1,83) RD=-0,05 (-0,21; 0,11)
<b>ANALIZA WRAŻLIWOŚCI</b>											
Punkt końcowy (populacja)	GEMINI I					Metanaliza badań: ACT I, ACT II, Kobayashi 2016					Porównanie pośrednie OR/RD (95% CI)
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N		
Wygojenie błony śluzowej (brak poprzedniego leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ )	6 tyg. (WED, Feagan 2017) – 8 tyg. (INF, Rutgeerts 2005, Kobayashi 2016)										
	64 (49,2)	130	19 (25,0)	76	OR=2,91 (1,56; 5,42) RD=0,24 (0,11; 0,37)	196 (56,6)	346	108 (31,0)	348	OR=2,93 (2,14; 4,00) RD=0,26 (0,19; 0,33)	OR=0,99 (0,49; 1,99) RD=-0,02 (-0,17; 0,13)
Punkt końcowy (populacja)	GEMINI I					Metanaliza badań: ACT I, ACT II, Kobayashi 2016, Jiang 2015					Porównanie pośrednie OR/RD (95% CI)
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N		
Wygojenie błony śluzowej (brak poprzedniego leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ )	6 tyg. (WED, Feagan 2017) – 8 tyg. (INF, Rutgeerts 2005, Kobayashi 2016, Jiang 2015)										
	64 (49,2)	130	19 (25,0)	76	OR=2,91 (1,56; 5,42) RD=0,24 (0,11; 0,37)	220 (56,8)	387	118 (30,3)	389	OR=3,05 (2,26; 4,10) RD=0,27 (0,20; 0,33)	OR=0,95 (0,48; 1,90) RD=-0,03 (-0,18; 0,12)

**Nie wykazano istotnych statystycznie różnic** w częstości występowania wygojenia błony śluzowej po okresie terapii indukcyjnej pomiędzy interwencją wnioskowaną WED a komparatorem INF w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego dla którejkolwiek z analizowanych subpopulacji pacjentów. Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości (wprowadzenie dodatkowych badań do metaanalizy INF) nie wpłynęła na wyniki porównania pośredniego.

#### Indukcja + leczenie podtrzymujące

W ramach porównania pośredniego WED z INF wykorzystano wyniki badania GEMINI I dla WED oraz wyniki badania ACT I dla INF.

#### Remisja kliniczna, trwała remisja kliniczna, remisja kliniczna bez konieczności stosowania CKS

Pierwszorzędownym punktem końcowym po pełnym cyklu leczenia (indukcja + leczenie podtrzymujące) była remisja kliniczna. Po pełnym cyklu leczenia oceniano również: trwałą remisję kliniczną (zdefiniowaną jako remisja odnotowana zarówno w 6 (WED - GEMINI I) / 8 (INF - ACT I) tyg. jak i 52/54 tyg.), remisję kliniczną bez konieczności stosowania CKS w 52 tygodniu (GEMINI I) lub 54 tygodniu (ACT I). Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki porównania pośredniego WED vs. INF.

Tabela 19. Wyniki porównania pośredniego WED vs. INF – remisja kliniczna w 52 tyg.

Punkt końcowy (populacja)	GEMINI I					ACT I					Porównanie pośrednie OR/RD (95% CI)
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N		
<b>Remisja kliniczna</b>											
Remisja kliniczna (brak poprzedniego leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ )	52 tyg. (WED, Feagan 2017, Takeda 2016) – 54 tyg. (INF, Rutgeerts 2005)										
							42 (34,7)	121	20 (16,5)	121	OR=2,68 (1,46; 4,93) RD=0,18 (0,07; 0,29)
Remisja kliniczna (nieodnotowane niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ )	52 tyg. (WED, Lam 2014, Takeda 2016) – 54 tyg. (INF, Rutgeerts 2005)										
							42 (34,7)	121	20 (16,5)	121	OR=2,68 (1,46; 4,93) RD=0,18 (0,07; 0,29)
Remisja kliniczna (niepowodzenie terapii lekami immunosupresyjnymi, ale nieodnotowane niepowodzenia inhibitorami TNF- $\alpha$ oraz wyłącznie	52 tyg. (WED, Feagan 2013, Takeda 2016) – 54 tyg. (INF, Rutgeerts 2005)										
							42 (34,7)	121	20 (16,5)	121	OR=2,68 (1,46; 4,93)

niepowodzenie leczenia CKS)											RD=0,18 (0,07; 0,29)	
Trwała remisja kliniczna	52 tyg. (WED, Feagan 2017, Takeda 2016) – 54 tyg. (INF, Rutgeerts 2005)											
						24 (19,8)	121	8 (6,6)	121	OR=3,49 (1,50; 8,14) RD=0,13 (0,05; 0,22)		
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania CKS	52 tyg. (WED, Feagan 2017, Takeda 2016) – 54 tyg. (INF, Rutgeerts 2005)											
						18 (25,7)	70	7 (8,9)	79	OR=3,56 (1,39, 9,14) RD=0,17 (0,05, 0,29)		

Częstość występowania remisji klinicznej w ramach indukcji + leczenia podtrzymującego WED jest znamienne statystycznie wyższa w porównaniu do leczenia INF w podgrupach chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem terapii inhibitorami TNF $\alpha$  ( ) oraz nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF $\alpha$  ( ). W przypadku remisji klinicznej w subpopulacji chorych po niepowodzeniu terapii lekami immunosupresyjnymi, ale z nieodnotowanym niepowodzeniem inhibitorami TNF $\alpha$  oraz po wyłącznym niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami wykazano IS dla OR, natomiast brak IS dla RD. Dla punktów końcowych: trwała remisja kliniczna oraz remisja kliniczna bez konieczności stosowania CKS nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy WED a INF.

#### Trwała odpowiedź kliniczna

Trwała odpowiedź kliniczna (zdefiniowana jako odpowiedź odnotowana zarówno w 6 / 8 tyg. jak i 52/54 tyg. – odpowiednio GEMINI I i ACT I) została oceniona w subpopulacjach pacjentów: nie leczonych wcześniej inhibitorami TNF $\alpha$ , z nieodnotowanym niepowodzeniem terapii inhibitorami TNF $\alpha$ . Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki porównania pośredniego WED vs. INF.

Tabela 20. Wyniki porównania pośredniego WED vs INF – trwała odpowiedź kliniczna

Punkt końcowy (populacja)	GEMINI I					ACT I					Porównanie pośrednie OR/RD (95% CI)	
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)		
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Trwała odpowiedź kliniczna (brak uprzedniego leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ )	52 tyg. (WED, Feagan 2017, Takeda 2016) – 54 tyg. (INF, Rutgeerts 2005)											
						47 (38,8)	121	17 (14,0)	121	OR=3,89 (2,07; 7,29) RD=0,25 (0,14; 0,35)		
Trwała odpowiedź kliniczna (nieodnotowane niepowodzenie inhibitorami TNF $\alpha$ )	52 tyg. (WED, Takeda 2014, Takeda 2016) – 54 tyg. (INF, Rutgeerts 2005)											
						47 (38,8)	121	17 (14,0)	121	OR=3,89 (2,07; 7,29) RD=0,25 (0,14; 0,35)		

Częstość występowania trwałej odpowiedzi klinicznej była istotnie statystycznie wyższa u pacjentów przyjmujących WED w porównaniu do INF w obu analizowanych subpopulacjach: nie leczonych wcześniej inhibitorami TNF $\alpha$  ( ), z nieodnotowanym niepowodzeniem inhibitorami TNF $\alpha$  ( ).

#### Wygojenie błony śluzowej

Częstość wygojenia błony śluzowej oceniono w subpopulacjach pacjentów: nie leczonych wcześniej inhibitorami TNF $\alpha$ ; z niepowodzeniem terapii lekami immunosupresyjnymi, ale nieodnotowanym niepowodzeniem inhibitorami TNF $\alpha$  oraz z wyłącznie niepowodzeniem leczenia CKS. Szczegółowe wyniki porównania pośredniego WED vs INF przedstawia tabela poniżej.

Tabela 21. Wyniki porównania pośredniego WED vs INF – wygojenie błony śluzowej

Punkt końcowy (populacja)	GEMINI I					ACT I					Porównanie pośrednie OR/RD (95% CI)	
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)		
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Wygojenie błony śluzowej (brak uprzedniej terapii inhibitorami TNF $\alpha$ )	52 tyg. (WED, Feagan 2017, Takeda 2016) – 54 tyg. (INF, Rutgeerts 2005)											
						55 (45,5)	121	22 (18,2)	121	OR=3,75 (2,09; 6,73)		

													RD=0,27 (0,16; 0,38)	
Wygojenie błony śluzowej (niepowodzenie terapii lekami immunosup., ale nieodnotowane niepowodzenia inhibitorami TNF $\alpha$ oraz wyłącznie niepowodzenie leczenia CKS)	52 tyg. (WED, Takeda 2014, Takeda 2016) – 54 tyg. (INF, Rutgeerts 2005)													
													OR=3,75 (2,09; 6,73)	
													RD=0,27 (0,16; 0,38)	

Odnosnie wygojenia błony śluzowej istotną statystycznie różnicę na korzyść WED odnotowano tylko w subpopulacji nie leczonej wcześniej inhibitorami TNF $\alpha$  dla parametru RD ( ), dla OR nie odnotowano IS. W subpopulacji z niepowodzeniem terapii lekami immunosupresyjnymi, ale nieodnotowanym niepowodzeniem inhibitorami TNF $\alpha$  oraz z wyłącznie niepowodzeniem leczenia CKS nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami.

## Analiza efektywności klinicznej – porównanie WED vs. leczenie standardowe

### Indukcja

W ocenie indukcji przeprowadzono porównanie wedolizumabu i leczenia standardowego (podawanego w grupie placebo) u chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF $\alpha$  (populacja ogólna). Wykorzystano wyniki zawarte w badaniu GEMINI I (Feagan 2013, Feagan 2017) oraz dane nieopublikowane dostarczone przez wnioskodawcę (Takeda 2014a).

### Odpowiedź kliniczna

W ramach indukcji odpowiedź kliniczna była oceniana w 6 tyg. po zastosowaniu 2 dawek WED oraz w 10 tyg. po podaniu 3 dawek (dane nieopublikowane). Szczegółowe dane dotyczące odpowiedzi klinicznej przedstawia tabela poniżej.

Tabela 22. Wyniki porównania WED vs leczenie standardowe – odpowiedź kliniczna

Punkt końcowy (populacja)	Publikacja, okres obserwacji	GEMINI I						
		WED/WED		PLC/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź kliniczna (ogółem*)	Feagan 2013, 6 tyg.	32 (39,0)	82	13 (20,6)	63	2,46 (1,16; 5,23)	0,18 (0,04; 0,33)	6 (4; 25)
	Takeda 2014a, 10 tyg.							
Odpowiedź kliniczna (niewystarczająca odpowiedź na leczenie inhibitorem TNF $\alpha$ )	Feagan 2017, 6 tyg.	14 (31,8)	44	10 (34,5)	29	0,89 (0,33; 2,40)	-0,03 (-0,25; 0,19)	nd.
Odpowiedź kliniczna (utrata odpowiedzi na leczenie inhibitorem TNF $\alpha$ )		15 (46,9)	32	2 (7,7)	26	10,59 (2,14; 52,49)	0,39 (0,19; 0,59)	3 (2; 6)
Odpowiedź kliniczna (brak tolerancji na leczenie inhibitorem TNF $\alpha$ )		7 (53,8)	13	2 (20,0)	10	4,67 (0,70; 31,04)	0,34 (-0,03; 0,71)	nd.

\*pacjenci po niepowodzeniu leczenia/ nietolerancji inhibitorami TNF $\alpha$

Odpowiedź kliniczna występowała istotnie statystycznie częściej w 6 tyg. u pacjentów, którzy uprzednio doznali niepowodzenia terapii inhibitorami TNF $\alpha$  (ogółem) oraz w subpopulacji pacjentów, którzy utracili odpowiedź na leczenie inhibitorami TNF $\alpha$  w grupie pacjentów przyjmujących WED w porównaniu do kohorty przyjmujących PLC (populacja: ogółem – **OR=2,46 (95%CI 1,16; 5,23)**; utrata odpowiedzi na leczenie inhibitorem TNF $\alpha$  – **OR=10,59 (95%CI 2,14; 52,49)**). W 10 tyg. leczenia nie odnotowano istotnej statystycznej różnicy pomiędzy grupami.

### Remisja kliniczna

W ramach indukcji remisja kliniczna była oceniana w 6 tyg. po zastosowaniu 2 dawek WED oraz w 10 tyg. po podaniu 3 dawek. Szczegółowe dane dotyczące remisji klinicznej przedstawia tabela poniżej.

Tabela 23. Wyniki porównania WED vs leczenie standardowe – remisja kliniczna.

Punkt końcowy (populacja)	Publikacja, okres obserwacji	GEMINI I						
		WED/WED		PLC/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N			
Remisja kliniczna (ogółem*)	CSR 2012, 6 tyg.							
	Takeda 2014a, 10 tyg.							

Remisja kliniczna (niewystarczająca odpowiedź na leczenie inhibitorem TNF $\alpha$ )	Feagan 2017, 6 tyg.	3 (6,8)	44	1 (3,4)	29	2,05 (0,20; 20,72)	0,03 (-0,07; 0,13)	nd.
Remisja kliniczna (utrata odpowiedzi na leczenie inhibitorem TNF $\alpha$ )		3 (9,4)	32	1 (3,8)	26	2,59 (0,25; 26,46)	0,06 (-0,07; 0,18)	nd.
Remisja kliniczna (brak tolerancji na leczenie inhibitorem TNF $\alpha$ )		2 (15,4)	13	0 (0,0)	10	6,38 (0,36; 111,60)	0,15 (-0,08; 0,39)	nd.

\*pacjenci po niepowodzeniu leczenia/ nietolerancji inhibitorami TNF $\alpha$

Odsetek pacjentów uzyskujących remisję kliniczną w 6 tyg. leczenia w badaniu GEMINI I był wyższy w grupie pacjentów przyjmujących WED, jednak w żadnej z analizowanych subpopulacji oraz populacji ogółem **nie uzyskano IS różnicy** pomiędzy grupami. Również w 10 tyg. leczenia nie odnotowano istotnej statystycznej różnicy pomiędzy grupami.

#### Wygojenie błony śluzowej

W ramach indukcji wygojenie błony śluzowej było oceniane w 6 tyg. po zastosowaniu 2 dawek WED. Tabela poniżej przedstawia szczegółowe dane dla tego punktu końcowego.

Tabela 24. Wyniki porównania WED vs. leczenie standardowe – wygojenie błony śluzowej.

Punkt końcowy (populacja)	Publikacja, okres obserwacji	GEMINI I						
		WED/WED		PLC/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N			
Wygojenie błony śluzowej (ogółem*)	CSR 2012, 6 tyg.							
Wygojenie błony śluzowej (niewystarczająca odpowiedź na leczenie inhibitorem TNF $\alpha$ )	Feagan 2017, 6 tyg.	12 (27,3)	44	7 (24,1)	29	1,18 (0,40; 3,47)	0,03 (-0,17; 0,24)	nd.
Wygojenie błony śluzowej (utrata odpowiedzi na leczenie inhibitorem TNF $\alpha$ )		11 (34,4)	32	3 (11,5)	26	4,02 (0,98; 16,40)	<b>0,23</b> <b>(0,02; 0,43)</b>	<b>5 (3; 50)</b>
Wygojenie błony śluzowej (brak tolerancji na leczenie inhibitorem TNF $\alpha$ )		5 (38,5)	13	4 (40,0)	10	0,94 (0,17; 5,07)	-0,02 (-0,42; 0,39)	nd.

\*pacjenci po niepowodzeniu leczenia/ nietolerancji inhibitorami TNF $\alpha$

Częstość występowania wygojenia błony śluzowej u pacjentów z utratą odpowiedzi na leczenie TNF $\alpha$  była istotnie statycznie wyższa w grupie przyjmującej WED niż w grupie PLC (**RD=0,23 (95%CI: 0,02; 0,43)**), jednak należy wynik ten interpretować z ostrożnością, ponieważ parametr OR nie wykazywał IS różnicy pomiędzy interwencjami. Nie odnotowano IS różnic w pozostałych analizowanych subpopulacjach oraz w populacji ogólnej.

#### Indukcja + leczenie podtrzymujące

W badaniu GEMINI I, w ramach oceny pełnego cyklu leczenia w 52 tygodniu raportowano wyniki dla następujących punktów końcowych: remisja kliniczna, trwała remisja kliniczna, remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów, trwała odpowiedź kliniczna, wygojenie błony śluzowej. Szczegółowe wyniki porównania WED vs. PLC + leczenie standardowe dla tego okresu obserwacji zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wyniki porównania WED vs leczenie standardowe – remisja kliniczna, trwała remisja kliniczna, remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów, trwała odpowiedź kliniczna, wygojenie błony śluzowej.

Punkt końcowy (publikacja)	Okres obserwacji	GEMINI I						
		WED/WED		PLC/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N			
Remisja kliniczna (Feagan 2017)	52 tyg.	16 (37,2)	43	2 (5,3)	38	10,67 (2,26; 50,37)	0,32 (0,16; 0,48)	4 (3; 7)
Trwała remisja kliniczna (Feagan 2017)		9 (20,9)	43	1 (2,6)	38	9,79 (1,18; 81,42)	0,18 (0,05; 0,31)	6 (4; 20)
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów (Feagan 2017)		6 (23,1)	26	1 (4,3)	23	6,60 (0,73; 59,68)	0,19 (0,01; 0,37)	6 (3; 100)
Trwała odpowiedź kliniczna (Feagan 2017)		20 (46,5)	43	6 (15,8)	38	4,64 (1,61; 13,36)	0,31 (0,12; 0,50)	4 (2; 9)
Wygojenie błony śluzowej (Feagan 2017)		18 (41,9)	43	3 (7,9)	38	8,40 (2,23; 31,62)	0,34 (0,17; 0,51)	3 (2; 6)

\*Wyniki dla podgrupy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ , kortykosteroidy na początku badania

W 52 tygodniu **istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów leczonych WED** wykazywał remisję kliniczną, trwałą remisję kliniczną, remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów, trwałą odpowiedź kliniczną oraz wygojenie błony śluzowej. Wyniki te należy jednak interpretować z ostrożnością ze względu na niską liczebność chorych w poszczególnych grupach.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Analiza bezpieczeństwa– porównanie pośrednie WED vs. INF

Analiza profilu bezpieczeństwa WED w porównaniu do INF została przedstawiona dla dwóch subpopulacji pacjentów w grupie interwencji: WED po niepowodzeniu leczenia standardowego lub inhibitorami TNF $\alpha$  oraz pacjenci stosujący WED, u których nie wystąpiło niepowodzenie terapii inhibitorami TNF $\alpha$ . Szczegółowe wyniki przedstawiają kolejne tabele poniżej.

Tabela 26. Profil bezpieczeństwa, wyniki porównania pośredniego WED vs. INF (WED po niepowodzeniu leczenia standardowego lub inhibitorami TNF $\alpha$ ).

Zdarzenia niepożądane (AEs)	GEMINI I - 52 tyg. (Feagan 2013, EMA 2014)				Metanaliza ACT I, ACT II- 54 tyg (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009)						Porównanie pośrednie OR/RD (95% CI)	
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)		INF/INF		PLC/PLC			OR/RD (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N		
<b>AEs ogółem</b>	100 (82,0)	122	114 (76,5)	149	OR=1,40 (0,77; 2,54) RD=0,05 (-0,04; 0,15)	208 (86,0)	242	196 (80,3)	244	OR=1,50 (0,93; 2,43) RD=0,06 (-0,01; 0,12)	OR=0,93 (0,43; 2,01) RD=-0,01 (-0,13; 0,11)	
<b>SAEs ogółem</b>	10 (8,2)	122	17 (11,4)	149	OR=0,69 (0,31; 1,58) RD=-0,03 (-0,10; 0,04)	43 (17,8)	242	57 (23,4)	244	OR=0,71 (0,45; 1,10) RD=-0,06 (-0,13; 0,02)	OR=0,97 (0,38; 2,46) RD=0,03 (-0,07; 0,13)	
<b>Zgony</b>	0 (0)	122	0 (0)	149	OR nd RD=0 (-0,01;0,01)	0 (0)	242	0 (0)	244	OR nd RD=0 (-0,01;0,01)	OR nd RD=0 (-0,01;0,01)	
<b>Ciężkie zakażenia*</b>	3 (2,5)	122	4 (2,7)	149	OR=0,91 (0,20; 4,16) RD=-0,002 (-0,04; 0,04)	7 (2,9)	242	6 (2,5)	244	OR=1,31 (0,20; 8,71) RD=0,01 (-0,04; 0,05)	OR=0,69 (0,06; 7,82) RD=-0,01 (-0,07; 0,05)	
<b>Zakażenia</b>	87 (71,3)	122	66 (44,3)	149	OR=3,13 (1,88; 5,20) RD=0,27 (0,16; 0,38)	94 (38,8)	242	80 (32,8)	244	OR=1,30 (0,90; 1,90) RD=0,06 (-0,02; 0,14)	<b>OR=2,41 (1,28;4,53)**</b> <b>RD=0,21 (0,07; 0,35)</b>	
<b>Zakażenie górnych dróg oddechowych</b>	12 (9,8)	122	8 (5,4)	149	OR=1,92 (0,76; 4,87) RD=0,04 (-0,02; 0,11)	39 (16,1)	242	43 (17,6)	244	OR=0,92 (0,46; 1,84) RD=-0,01 (-0,11; 0,09)	OR=2,09 (0,65; 6,65) RD=0,05 (-0,07; 0,17)	
<b>Zapalenie zatok</b>	2 (1,6)	122	2 (1,3)	149	OR=1,23 (0,17; 8,83) RD=0,00 (-0,03; 0,03)	20 (8,3)	242	12 (4,9)	244	OR=1,75 (0,83; 3,67) RD=0,03 (-0,01; 0,08)	OR=0,70 (0,09; 5,80) RD=-0,03 (-0,08; 0,02)	
<b>Niedokrwistość</b>	5 (4,1)	122	11 (7,4)	149	OR=0,54 (0,18; 1,59) RD=-0,03 (-0,09; 0,02)	11 (4,5)	242	25 (10,2)	244	OR=0,42 (0,20; 0,87) RD=-0,06 (-0,10;-0,01)	OR=1,29 (0,35; 4,78) RD=0,03 (-0,04; 0,10)	
<b>Ból głowy</b>	16 (13,1)	122	13 (8,7)	149	OR=1,58 (0,73; 3,43) RD=0,04 (-0,03; 0,12)	44 (18,2)	242	45 (18,4)	244	OR=0,98 (0,62; 1,55) RD=-0,00 (-0,07; 0,07)	OR=1,61 (0,66; 3,96) RD=0,04 (-0,06; 0,14)	
<b>Zaostrzenie objawów WZJG</b>	15 (12,3)	122	29 (19,5)	149	OR=0,58 (0,30; 1,14) RD=-0,07 (-0,16; 0,01)	36 (14,9)	242	61 (25,0)	244	OR=0,52 (0,32; 0,82) RD=-0,10 (-0,17;-0,03)	OR=1,12 (0,49; 2,52) RD=0,03 (-0,08; 0,14)	
<b>Ból brzucha</b>	9 (7,4)	122	8 (5,4)	149	OR=1,40 (0,52; 3,76) RD=0,02 (-0,04; 0,08)	22 (9,1)	242	31 (12,7)	244	OR=0,69 (0,39; 1,22) RD=-0,04 (-0,09; 0,02)	OR=2,03 (0,65; 6,36) RD=0,06 (-0,02; 0,14)	
<b>Nudności</b>	4 (3,3)	122	11 (7,4)	149	OR=0,43 (0,13; 1,37) RD=-0,04 (-0,09; 0,01)	21 (8,7)	242	23 (9,4)	244	OR=0,91 (0,49; 1,70) RD=-0,01 (-0,06; 0,04)	OR=0,47 (0,12; 1,79) RD=-0,03 (-0,10; 0,04)	
<b>Ból stawów</b>	11 (9,0)	122	10 (6,7)	149	OR=1,38 (0,56; 3,36) RD=0,02 (-0,04; 0,09)	40 (16,5)	242	26 (10,7)	244	OR=1,66 (0,98; 2,82) RD=0,06 (-0,00; 0,12)	OR=0,83 (0,29; 2,35) RD=-0,04 (-0,13; 0,05)	
<b>Reakcja związana z wlewem</b>	7 (5,7)	122	1 (0,7)	149	OR=9,01 (1,09; 74,26) RD=0,05 (0,01; 0,09)	12 (9,9)	242	13 (10,7)	244	OR=0,91 (0,40; 2,09) RD=-0,01 (-0,08; 0,07)	OR=9,90 (1,03; 95,53) RD=0,06 (-0,03; 0,15)	



Zmęczenie	5 (4,1)	122	5 (3,4)	149	OR=1,23 (0,35; 4,35)	21 (8,7)	242	19 (7,8)	244	OR=1,12 (0,59; 2,15)	OR=1,10 (0,27; 4,53)
					RD=0,01 (-0,04; 0,05)					RD=0,01 (-0,04; 0,06)	RD=0,00 (-0,07; 0,07)
Gorączka	3 (2,5)	122	5 (3,4)	149	OR=0,73 (0,17; 3,10)	27 (11,2)	242	22 (9,0)	244	OR=1,27 (0,70; 2,29)	OR=0,57 (0,12; 2,76)
					RD=-0,01 (-0,05; 0,03)					RD=0,02 (-0,03; 0,07)	RD=-0,03 (-0,09; 0,03)

\*definiowane zgodnie z kryteriami MedDRA (v. 15), \*\*NNH (95% CI) = 4 (2; 14).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych była podobna u pacjentów stosujących WED po niepowodzeniu leczenia standardowego lub inhibitorami TNF $\alpha$  jak i u pacjentów stosujących INF po niepowodzeniu leczenia standardowego. W populacji pacjentów chorujących na WZJG po niepowodzeniu leczenia standardowego lub inhibitorami TNF $\alpha$  nie raportowano przypadków zgonu u pacjentów stosujących WED, w populacji ogólnej stosujących INF również nie odnotowano zgonów. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym były zakażenia które występowały u większego odsetka pacjentów stosujących WED w stosunku do komparatora - INF, różnica ta była istotna statystycznie (**OR=2,41 (95%CI: 1,28;4,53)**).

W przypadku pacjentów przyjmujących WED, u których nie wystąpiło wcześniej niepowodzenie terapii inhibitorami TNF $\alpha$  oraz populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego stosującej INF zbliżony odsetek pacjentów doświadczył zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych. Najczęstszym AEs w obu grupach był ból głowy. Szczegółowe wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 27. Profil bezpieczeństwa, wyniki porównania pośredniego WED vs. INF (pacjenci WED, u których nie wystąpiło niepowodzenie terapii inhibitorami TNF $\alpha$ ).

Zdarzenia niepożądane (AEs)	GEMINI I - 52 tyg. (CSR 2012)					Metanaliza ACT I, ACT II- 54 tyg (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009)					Porównanie pośrednie OR/RD (95% CI)
	WED/WED		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	INF/INF		PLC/PLC		OR/RD (95% CI)	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N		
AEs ogółem						208 (86,0)	242	196 (80,3)	244	OR=1,50 (0,93; 2,43) RD=0,06 (-0,01; 0,12)	
SAEs ogółem						43 (17,8)	242	57 (23,4)	244	OR=0,71 (0,45; 1,10) RD=-0,06 (-0,13; 0,02)	
Zakażenie górnych dróg oddechowych						39 (16,1)	242	43 (17,6)	244	OR=0,92 (0,46; 1,84) RD=-0,01 (-0,11; 0,09)	
Niedokrwistość						11 (4,5)	242	25 (10,2)	244	OR=0,42 (0,20; 0,87) RD=-0,06 (-0,10; -0,01)	
Ból głowy						44 (18,2)	242	45 (18,4)	244	OR=0,98 (0,62; 1,55) RD=-0,00 (-0,07; 0,07)	
Zaostrzenie objawów WZJG						36 (14,9)	242	61 (25,0)	242	OR=0,52 (0,32; 0,82) RD=-0,10 (-0,17; -0,03)	
Ból brzucha						22 (9,1)	242	31 (12,7)	242	OR=0,69 (0,39; 1,22) RD=-0,04 (-0,09; 0,02)	
Nudności						21 (8,7)	242	23 (9,4)	242	OR=0,91 (0,49; 1,70) RD=-0,01 (-0,06; 0,04)	
Ból stawów						40 (16,5)	242	26 (10,7)	242	OR=1,66 (0,98; 2,82) RD=0,06 (-0,00; 0,12)	
Zmęczenie						21 (8,7)	242	19 (7,8)	242	OR=1,12 (0,59; 2,15) RD=0,01 (-0,04; 0,06)	

Gorączka	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	27 (11,2)	242	22 (9,0)	242	OR=1,27 (0,70; 2,29)	[redacted]
										RD=0,02 (-0,03; 0,07)	

\*ze względu na brak innych danych grupę kontrolną dla SAE stanowili pacjenci którzy w indukcji stosowali WED a w fazie podtrzymującej PLC, [redacted]

### Analiza bezpieczeństwa – porównanie WED vs. leczenie standardowe

Profil bezpieczeństwa WED oceniany w badaniu GEMINI I przedstawiono dla populacji pacjentów, którzy uprzednio doznali niepowodzenia terapii inhibitorami TNF $\alpha$  zarówno w grupie przyjmującej PLC + leczenie standardowe jak i WED. Oceny dokonano po pełnym cyklu leczenia (indukcja+ leczenie podtrzymujące) po 52 tyg. Szczegółowe wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 28. Profil bezpieczeństwa, wyniki porównania WED vs. leczenie standardowe (WED po niepowodzeniu inhibitorami TNF $\alpha$ ).

Zdarzenia niepożądane (AEs)	GEMINI I (Feagan 2017)					
	WED/WED (N=266)		PLC/PLC (N=63)		OR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n (%)	n/1000 PY***	n (%)	n/1000 PY***		
Ogółem AEs	233 (88)	4895.5	53 (84)	7283.0	1,33 (0,62; 2,87)	0,03 (-0,06; 0,13)
Ogółem SAE	44 (17)	274.1	7 (11)	297.3	1,59 (0,68; 3,71)	0,05 (-0,04; 0,14)
Ciężkie zakażenia	8 (3)	47.2	2 (3)	80.3	0,95 (0,2; 4,57)	0 (-0,05; 0,05)
Zaostrzenie objawów WZJG	54 (20)	335.2	11 (17)	457.5	1,2 (0,59; 2,46)	0,03 (-0,08; 0,13)
Zapalenie nosogardzieli	46 (17)	309.8	8 (13)	333.2	1,44 (0,64; 3,22)	0,05 (-0,05; 0,14)
Ból głowy	40 (15)	267.8	10 (16)	448.5	0,94 (0,44; 2)	-0,01 (-0,11; 0,09)
Ból stawów	28 (11)	174.8	5 (8)	208.9	1,36 (0,51; 3,69)	0,03 (-0,05; 0,1)
Zapalenie górnych dróg oddechowych	26 (10)	161.1	3 (5)	118.2	2,17 (0,63; 7,4)	0,05 (-0,01; 0,11)
Zmęczenie	20 (8)	123.8	5 (8)	212.2	0,94 (0,34; 2,62)	0 (-0,08; 0,07)
Nudności	20 (8)	121.9	7 (11)	310.1	0,65 (0,26; 1,61)	-0,04 (-0,12; 0,05)
Kaszel	18 (7)	111.2	2 (3)	79.4	2,21 (0,5; 9,8)	0,04 (-0,02; 0,09)
Ból gardła	17 (6)	104.1	2 (3)	80.9	2,08 (0,47; 9,26)	0,03 (-0,02; 0,08)
Zapalenie oskrzeli	17 (6)	102.9	4 (6)	172.8	1,01 (0,33; 3,1)	0 (-0,07; 0,07)
Gorączka	15 (6)	90.7	4 (6)	163.8	0,88 (0,28; 2,75)	-0,01 (-0,07; 0,06)
Wymioty	14 (5)	83.7	4 (6)	164.0	0,82 (0,26; 2,58)	-0,01 (-0,08; 0,06)
Ból brzucha	14 (5)	83.0	6 (10)	263.2	0,53 (0,19; 1,43)	-0,04 (-0,12; 0,03)
Ból pleców	12 (5)	72.0	3 (5)	124.4	0,94 (0,26; 3,45)	0 (-0,06; 0,06)
Obrzęk	12 (5)	71.8	5 (8)	220.9	0,55 (0,19; 1,62)	-0,03 (-0,11; 0,04)
Anemia	12 (5)	71.6	6 (10)	256.3	0,45 (0,16; 1,25)	-0,05 (-0,13; 0,03)
Zwiększony poziom neutrofilii	2 (<1)	11.7	3 (5)	119.3	<b>0,15 (0,02; 0,93)</b>	-0,04 (-0,09; 0,01)
Amnezja	0	0.0	3 (5)	123.2	<b>0,01 (0; 0,09)**</b>	-

\*obliczenia Agencji; \*\*obliczenia metodą peto OR,\*\*\*pacjenci ze zdarzeniem na 1000 pacjentolat.

Odsetek pacjentów z uprzednim niepowodzeniem terapii inhibitorami TNF $\alpha$ , którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń wynosił odpowiednio 88% i 17%, u pacjentów leczonych WED i odpowiednio 84% i 11% w grupie PLC. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w obu grupach były: zaostrzenie objawów WZJG, zapalenie nosogardzieli oraz bóle głowy. Uzyskano istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji wnioskowanej w przypadku częstości występowania zwiększonego poziomu neutrofilii (**OR=0,15 (95%CI: 0,02; 0,93)**) oraz amnezji (**OR=0,01 (95%CI: 0; 0,09)**).

#### Immunogenność (Feagan 2017)

Wśród wszystkich pacjentów leczonych WED w ramach badania GEMINI I w sposób ciągły (indukcja + leczenie podtrzymujące), u 15 (6%) pacjentów z odnotowanym wcześniej niepowodzeniem leczenia TNF $\alpha$  odnotowano występowanie przeciwciał anti-WED (co najmniej 1 pomiar wykazywał występowanie przeciwciał), u 3 (1%) pacjentów występowanie przeciwciał anti-WED utrzymywało się w sposób trwały (tj. 2 lub więcej kolejnych próbek było pozytywne). Wśród osób, które nie stosowały uprzednio terapii inhibitorami TNF $\alpha$ , 9 (3%) miało co najmniej 1 pozytywny wynik, a 3 u (1%) pacjentów występowanie przeciwciał anti-WED utrzymywało się.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### GEMINI LTS

Badanie 3 fazy jednoramienne typu open-label analizujące pacjentów chorujących na umiarkowaną lub ciężką postać WZJG pochodzących z badania GEMINI I oraz badania C13004 (długoterminowe badanie oceniające bezpieczeństwo WED w dawce 2 lub 6 mg/kg) oraz pacjentów na WZJG wcześniej nieleczonych WED oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wedolizumabu (WED). W badaniu zastosowano leczenie WED dawce 300 mg i.v. co 4 tyg., od 0. tyg. W ramach badania GEMINI LTS pacjenci przyjmowali WED około 100 tyg. jednak ekspozycja na lek była w przypadku pacjentów pochodzących z badania GEMINI I dużo dłuższa, około 3 lat (152 tyg.). Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła długookresowa ocena bezpieczeństwa, oceniono również wpływ terapii na jakość życia pacjentów (kwestionariusze: IBDQ, SF-36, EQ-5D), odpowiedź kliniczną (zdefiniowana jako redukcja oceny w skali Mayo o min. 2 pkt oraz  $\geq 25\%$  w stosunku do wartości wyjściowej z równoczesnym zmniejszeniem o  $\geq 1$  punkt oceny w podskali krwawienia z odbytnicy lub całkowita ocena w tej podskali przyjmująca wartości 0 lub 1), remisję kliniczną (zdefiniowana jako ocena w skali Mayo  $\leq 2$ ; ocena w podskali  $>1$ ). Ze względu na odmienną dawkę WED w badaniu GEMINI LTS wyniki analizy skuteczności nie zostały przedstawione.

#### Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa badania GEMINI LTS.

Tabela 29. Profil bezpieczeństwa – GEMINI LTS

Zdarzenia niepożądane (AEs)	GEMINI LTS (Loftus 2016)
	WED n (%) (N=894)
<b>AEs ogółem</b>	789 (88)
<b>AEs związane z leczeniem</b>	317 (35)
<b>AEs prowadzące do przerwania leczenia</b>	87 (10)
<b>SAE</b>	183 (20)
<b>SAE - Ciężkie infekcje</b>	42 (5)
<b>SAE związane z leczeniem</b>	24 (3)
<b>SAE prowadzące do przerwania leczenia</b>	38 (4)
<b>Zgony</b>	3 (<1)
<b>Nowotwór</b>	6 (<1)
<b>Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia</b>	0
<b>Reakcje w miejscu podania</b>	28 (3)
<b>AEs występujące u <math>\geq 5\%</math> pacjentów</b>	
<b>Zaostrzenie objawów WZJG</b>	218 (24)
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	207 (23)
<b>Ból głowy</b>	142 (16)
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych</b>	136 (15)
<b>Ból stawów</b>	127 (14)
<b>Kaszel</b>	99 (11)
<b>Mdłości</b>	81 (9)
<b>Ból brzucha</b>	78 (9)
<b>Niedokrwistość</b>	76 (9)
<b>Zmęczenie</b>	72 (8)
<b>Grypa</b>	66 (7)
<b>Gorączka</b>	66 (7)
<b>Nieżyt żołądka i jelit</b>	63 (7)
<b>Ból pleców</b>	60 (7)
<b>Zapalenie zatok</b>	59 (7)
<b>Zapalenie oskrzeli</b>	56 (6)
<b>Biegunka</b>	55 (6)
<b>Bóle ustno-gardłowe</b>	55 (6)
<b>Zakażenie dróg moczowych</b>	48 (5)
<b>Wysypka</b>	47 (5)
<b>Dreszcze</b>	42 (5)
<b>Ból górnej części brzucha</b>	41 (5)

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych lub poważnych zdarzeń niepożądanych w GEMINI LTS wynosiła odpowiednio 88% i 20%. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi było zaostrzenie WZJG i zapalenie nosogardzieli. Poważne infekcje i reakcje związane z infuzją były rzadkie, występowały odpowiednio u 5% i 3% pacjentów. U około 10% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do

przerwania udziału w badaniu (zaburzenia żołądkowo-jelitowe były najczęstszą przyczyną wycofań z badania). Żaden pacjent nie przerwał badania ze względu na zapalenie nosogardzieli. Pooperacyjne zakażenie rany miało miejsce u 2 (<1%) pacjentów. U sześciu pacjentów (<1%) wystąpił nowotwór (czerniak złośliwy u 2 chorych), po 1 przypadku: rak piersi in situ, przerzuty do otrzewnej/rak okrężnicy, rak odbytnicy, złośliwy nowotwór płuc). Nie zgłaszano przypadków postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatia.

### Baumgart 2016

Badanie prospektywne, obserwacyjne przeprowadzone w 17 ośrodkach w Niemczech włączało pacjentów z chorobami zapalnymi jelit (WZJG lub ChLC). Pacjenci stosowali WED w dawce 300 mg i.v. w 0., 2., 6. tygodniu, następnie w dawce 300 mg i.v. co 8 tygodni. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 14 tygodni. Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu stanowiła remisja kliniczna w 14 tygodniu, natomiast drugorzędowe punkty końcowe to: remisja kliniczna w 6 tygodniu, remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 6 i 14 tyg., odpowiedź kliniczna w 6 i 14 tyg., poziom CRP, hemoglobiny, kalprotektyny oraz profil bezpieczeństwa.

### Analiza skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa badania Baumgart 2016 w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF $\alpha$ .

Tabela 30. Ocena skuteczności WED - Baumgart 2016.

Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji	WED	
			n (%)	N
Remisja kliniczna	Niepowodzenie terapii inh bitorem TNF $\alpha$ (73,9% chorych)	6 tyg.	13 (11,3)	115
		14 tyg.	27 (23,5)	115
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów		6 tyg.	10 (8,7)	115
		14 tyg.	22 (19,1)	115
Odpowiedź kliniczna		6 tyg.	49 (42,6)	115
		14 tyg.	66 (57,4)	115
Skuteczne zmniejszenie dawki kortykosteroidów		6 tyg.	36 (31,3)	115
		14 tyg.	21 (18,3)	115

Mniej niż jedna czwarta wszystkich pacjentów uzyskała remisję kliniczną po 14 tyg. Odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję kliniczną zwiększył się z 11,3% w 6 tyg. do 23,5% w 14 tyg. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów wzrosła z 8,7% do 19,1% odpowiednio w 6 i 14 tyg. wzrost ten był znamieny statystycznie ( $p=0.012$ ). Odpowiedź kliniczna wystąpiła u 49 (42,6%) pacjentów w 6 tyg., liczba pacjentów z odpowiedzią wzrosła w 14 tyg. do 66 (57,4%). U 36 (31,3%) pacjentów w 6 tyg. możliwe było zmniejszenie dawki kortykosteroidów, natomiast w 14 tyg. liczba pacjentów spadła do 21 (18,3%).

### Kopylov 2017

Badanie prospektywne przeprowadzone w wielu ośrodkach w Izraelu przeprowadzono w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii WED u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit (WZJG oraz ChLC). Okres obserwacji wynosił 14 tygodni. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła remisja kliniczna w 14 tyg., dodatkowo oceniono również odpowiedź kliniczną w 14 tyg., remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 14 tyg. oraz profil bezpieczeństwa. Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy skuteczności badania Kopylov 2017 u pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ .

Tabela 31. Ocena skuteczności WED - Kopylov 2017.

Punkt końcowy (okres obserwacji)	Populacja	WED	
		n (%)	N
Remisja kliniczna (14 tyg.)	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF $\alpha$ (85% chorych, w tym 2 inhibitorami TNF $\alpha$ 34%), WZJG (93%)	20 (27,0)	74
	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF $\alpha$ (85% chorych, w tym 2 inhibitorami TNF $\alpha$ 34%), WZJG (93%), dostępny wynik w skali Mayo na początku badania	13 (28,3)	46
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów (14 tyg.)	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF $\alpha$ (85% chorych, w tym 2 inhibitorami TNF $\alpha$ 34%), WZJG (93%)	18 (24,3)	74
	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF $\alpha$ (85% chorych, w tym 2 inhibitorami TNF $\alpha$ 34%), WZJG (93%), leczenie kortykosteroidami na początku badania	9 (14,3)	63
Odpowiedź kliniczna (14 tyg.)	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF $\alpha$ (85% chorych, w tym 2 inhibitorami TNF $\alpha$ 34%), WZJG (93%)	69 (57,0)	121
	Niepowodzenie terapii inhibitorem TNF $\alpha$ (85% chorych, w tym 2 inhibitorami TNF $\alpha$ 34%), WZJG (93%), leczenie kortykosteroidami na początku badania	66 (57,4)*	115

W 14 tygodniu 20 (27%) pacjentów uzyskało remisję kliniczną, a 18 (24,3%) osiągnęło remisję bez konieczności stosowania kortykosteroidów. Odpowiedź kliniczna u pacjentów po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF $\alpha$  wystąpiła u 69 (57%) pacjentów.

#### Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa badania Kopylov 2017, w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF $\alpha$ .

Tabela 32. Profil bezpieczeństwa - Kopylov 2017

Zdarzenia niepożądane (AEs)	Kopylov 2017 (N= 74; 14 tyg.)	
	WED n (%)	
<b>AEs ogółem</b>	11 (14,9)	
Zgony	0	
Zakażenie wirusem <i>clostridium difficile</i>	2 (2,8)	
Zapalenie nosogardzieli	2 (2,7)	
Ból głowy	1 (1,4)	
Utrata słuchu	1 (1,4)	
Zakażenie wirusem cytomegalii	1 (1,4)	
Trombopenia	1 (1,4)	
Duszność	1 (1,4)	
Wykwity skórne	1 (1,4)	
Podwyższone próby wątrobowe	1 (1,4)	

#### Stallmach 2016

Stallmach 2016 stanowi wielośrodowe jednoramienne badanie obserwacyjne. W badaniu analizowano pacjentów chorych na WZJG (n=60) lub ChLC (n=67) leczonych WED. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła remisja kliniczna w 54 tyg., oceniano także odpowiedź kliniczną oraz remisję kliniczną bez konieczności stosowania CKS. Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki analizy skuteczności w populacji pacjentów z WZJG nie leczonych / leczonych uprzednio inhibitorami TNF $\alpha$ .

Tabela 33. Ocena skuteczności WED - Stallmach 2016

Punkt końcowy	Populacja	OBS	WED	
			n (%)	N
Remisja kliniczna	Brak uprzedniej terapii inhibitorami TNF $\alpha$	14 tyg.	6 (54,5)	11
		30 tyg.	13 (21,7)	60
	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF $\alpha$ (82%)	30 tyg.	11 (18,3)**	60
		54 tyg.	15 (25,0)	60
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania CKS	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF $\alpha$ (82%)	14 tyg.	9 (15,0)	60
		30 tyg.	9 (15,0)**	60
		54 tyg.	13 (21,7)	60
Odpowiedź kliniczna	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF $\alpha$ (82%)	14 tyg.	27 (45,0)	60
		30 tyg.	28 (46,7)**	60
		54 tyg.	23 (38,3)	60
Brak konieczności stosowania CKS		54 tyg.	25 (83,3)*	30

Odpowiedź kliniczna i remisja w 54. tygodniu badania wystąpiła u 15/60 (25%) chorych na WZJG. W porównaniu z wartościami remisji klinicznej w 14 tygodniu, wskaźnik po 54 tygodniach nie różnił się znacząco (22% w porównaniu z 25%). Odsetek odpowiedzi klinicznych wyniósł 45% i 38% odpowiednio w 14 i 52 tygodniu

#### Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa badania Stallmach 2016 w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF $\alpha$ .

Tabela 34. Profil bezpieczeństwa – Stallmach 2016

Zdarzenia niepożądane (AEs)	Kopylov 2017 (54 tyg.)	
	WED	
	n (%)	N
<b>AEs ogółem</b>	37 (61,7)	60
AEs Inne, niesklasyfikowane	6 (10,0)	60
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	13 (21,7)	60
Objawy grypopodobne	10 (16,7)	60

	2 (3,3)	60
<b>Zakażenie wywołane Clostridium difficile</b>	2 (3,3)	60
<b>Zawroty głowy</b>	5 (8,3)	60
<b>Ból głowy</b>	5 (8,3)	60
<b>Nudności/wymioty</b>	3 (5,0)	60
<b>Ostra uogólniona wysypka krostkowa</b>	8 (13,3)	60
<b>Ból mięśni/ból stawów</b>	6 (10,0)	60
<b>Zmęczenie</b>	9 (15,0)	60

### Vivio 2016

Badanie obserwacyjne, prospektywno-retrospektywne, jednoramienne, dwuośrodkowe, kohortowe, otwarte. Do grupy analizowanej prospektywnie włączono ostatecznie 51 chorych z IBD (ang. Inflammatory Bowel Disease) (21 chorych z WZJG lub 30 chorych z ChLC), pozostałych chorych zaklasyfikowano do grupy ocenianej retrospektywnie. Analizowano następujące punkty końcowe: remisja kliniczna w 14 tyg., odpowiedź kliniczna w 14 tyg. wygojenie błony śluzowej w 22 tyg., poprawa wyniku w badaniu endoskopowym w 22 tyg. oraz skuteczne zmniejszenie dawki CKS. Szczegółowe wyniki zawiera tabela poniżej.

Tabela 35. Tabela 32. Ocena skuteczności WED – Vivio 2016

Punkt końcowy	Populacja	WED	
		n (%)	N
<b>Remisja kliniczna 14 tyg.</b>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF $\alpha$ (76%)	bd. (55)	bd.
<b>Wygojenie błony śluzowej 22 tyg.</b>		20 (69,0)	29
<b>Poprawy wyniku w badaniu endoskopowym 22 tyg.</b>		22 (75,9)	29
<b>Skuteczne zmniejszenie dawki CKS</b>		bd. (73)	bd.

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali remisję kliniczną w 14 tyg. wyniósł 55%, wygojenie błony śluzowej oraz poprawę wyniku w badaniu endoskopowym w 22 tyg. uzyskało odpowiednio u 69% i 75,9% pacjentów. U 73% pacjentów skutecznie zmniejszono dawkę kortykosteroidów.

### Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa badania Vivio 2016 w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF $\alpha$ .

Tabela 36. Profil bezpieczeństwa – Vivio 2016

Zdarzenia niepożądane (AEs)	Vivio 2016 (N= 74; 14 tyg.)	
	WED n (%)	
<b>AEs ogółem</b>	6 (28,6)	21
<b>Zapalenie spojówek &lt;14 tyg.</b>	2 (6,7)	30
<b>Gorączka 24 godz.</b>	1 (4,8)	21
<b>Całkowita proktokolektomia</b>	<14 tyg.	2 (9,5)
	>14 tyg.	2 (6,7)
<b>Ileostomia pętlowa</b>	1 (4,8)	21
	1 (4,8)	21

### Amiot 2016

Obserwacyjne, jednoramienne badanie 3 fazy mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania WED u chorych z chorobami zapalnymi jelit (WZJG i ChLC). Do badania włączono 121 pacjentów z WZJG oraz 173 pacjentów z ChLC. WED podawano w dawce 300 mg i.v. w tyg. 0, 2, 6, następnie co 8 tyg. Oceny leczenia dokonano w 14 tygodniu badania. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 14 tyg. (zdefiniowana jako: ocena w podskali Mayo <3 pkt. oraz redukcja o  $\geq 1$  punkt oceny w podskali krwawienia z odbytnicy), oceniono także remisję kliniczną i odpowiedź kliniczną w 14 tyg., remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 6 tyg. Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki analizy skuteczności w populacji pacjentów z WZJG leczonych uprzednio inhibitorami TNF $\alpha$ .

Tabela 37. Ocena skuteczności WED - Amiot 2016

Punkt końcowy	Populacja	OBS	WED	
			n (%)	N
<b>Remisja kliniczna</b>	Wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF $\alpha$	6 tyg.	39 (32,2)	121
		14 tyg.	47 (38,8)	121
<b>Remisja kliniczna bez konieczności stosowania</b>		6 tyg.	26 (21,5)	121

<b>kortykosteroidów</b>	14 tyg.	44 (36)	121
<b>Odpowiedź kliniczna</b>	6 tyg.	50 (41,3)	121
	14 tyg.	69 (57,0)	121
	6 tyg.	32 (26,4)	121
<b>Odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów</b>	14 tyg.	60 (49,6)	121

Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 14 tyg. została uzyskana u 36% pacjentów biorących udział w badaniu, odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów wyniósł 49,6%. Remisja kliniczna i odpowiedź kliniczna z możliwością stosowania kortykosteroidów w 14 tyg. uzyskano u odpowiednio 38,8% i 57% pacjentów.

### Arijs 2016

Badanie przeprowadzono w uniwersyteckich szpitalach Leuven (Belgia) w celu oceny skuteczności terapii WED w wygojeniu błony śluzowej u pacjentów chorujących na WZJG. Pacjenci analizowani w badaniu pochodzili z badań: GEMINI I i GEMINI LTS, łącznie w badaniu wzięło udział 44 pacjentów, którzy uprzednio uczestniczyli w tych badaniach (31 pacjentów z GEMINI I i 13 z GEMINI LTS), a 41 z 44 pacjentów leczono WED po włączeniu. Biopsje wykonywano w określonych punktach czasowych (tydzień 0, 6, 12 i 52 lub po wycofaniu pacjentów z badania). Do analizy włączono 120 próbek biopsji śluzówki jelita grubego. Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki dla subpopulacji pacjentów uprzednio leczonych INF.

Tabela 38. Wygojenie błony śluzowej – Arijs 2016

Punkt końcowy	Populacja	OBS	WED	
			n (%)	N
Wygojenie błony śluzowej w badaniu histologicznym	Uprzednie leczenie INF (obecne wygojenie błony śluzowej w badaniu endoskopowym w czasie leczenia WED)	6 tyg.	3 (50,0)	6
		12 tyg.	2 (66,7)	3
		52 tyg.	7 (58,3)	12
		0-52 tyg.	12 (54,5)	22
	Uprzednie leczenie INX (brak wygojenia błony śluzowej w badaniu endoskopowym w czasie leczenia WED)	6 tyg.	0 (0,0)	21
		12 tyg.	1 (10,0)	10
		52 tyg.	0 (0,0)	4
		0-52 tyg.	1 (2,9)	35

W czasie leczenia WED wygojenie błony śluzowej w badaniu histologicznym u chorych z obecnym wygojeniem błony śluzowej w badaniu endoskopowym występowało u 50-67% chorych, w zależności od czasu przeprowadzania badania. Wśród chorych, u których nie odnotowano wygojenia błony śluzowej w badaniu endoskopowym, wygojenie błony śluzowej w badaniu histologicznym obserwowano maksymalnie u 10% chorych, a zatem wyniki badania endoskopowego oraz histologicznego są dość spójne. Wyniki w tych podgrupach należy interpretować z ostrożnością ze względu na niską liczebność chorych.

#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Tabela 39. Najczęściej występujących działania niepożądane na podstawie ChPL Entyvio.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie jamy nosowogardłowej	Bardzo często
	Zapalenie oskrzeli, zapalenie przewodu pokarmowego, zakażenie górnych dróg oddechowych, grypa, zapalenie zatok, zapalenie gardła	Często
	Zakażenie dróg oddechowych, kandydoza sromu i pochwy, kandydoza jamy ustnej	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Parestezje	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból jamy ustnej i gardła, niedrożność nosa, kaszel	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ropień odbytu, szczelina odbytu, nudności, niestrawność, zaparcie, rozdęcie jamy brzusznej, wzdęcie z oddawaniem wiatrów, guzy krwawnicze odbytu	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, świąd, wyprysk, rumień, nocne poty, trądzik	Często
	Zapalenie mieszków włosowych	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki	Bóle stawów	Bardzo często
	Skurcze mięśni, ból pleców, osłabienie mięśni, zmęczenie, bóle kończyn	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania*
łąicznej		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Reakcja w miejscu wlewu (obejmująca: ból w miejscu wlewu i podrażnienie w miejscu wlewu), reakcja związana z wlewem, dreszcze, uczucie zimna	Niezbyt często

\*Częstości zdarzeń określano według następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

## Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Entyvio

### Reakcje związane z wlewem

W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie reakcji związanych z wlewem (ang. infusion-related reactions, IRR) i reakcji nadwrażliwości; większość tych reakcji miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

W razie wystąpienia ciężkiej IRR, reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji należy natychmiast przerwać podawanie produktu Entyvio i wdrożyć odpowiednie leczenie (np. adrenalinę i leki przeciwhistaminowe).

W razie wystąpienia łagodnej lub umiarkowanej IRR można zmniejszyć szybkość podawania lub wstrzymać wlew i wdrożyć odpowiednie leczenie. Po ustąpieniu łagodnej lub umiarkowanej IRR można kontynuować wlew. U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną IRR na wedolizumab w wywiadzie, w celu zminimalizowania zagrożenia, można rozważyć zastosowanie premedykacji (np. lekiem przeciwhistaminowym, hydrokortyzonem i (lub) paracetamolem) przed kolejnym wlewem.

### Zakażenia

Wedolizumab jest działającym selektywnie w obrębie jelit antagonistą integryny bez ogólnoustrojowego działania immunosupresyjnego.

Należy mieć świadomość potencjalnego zwiększenia ryzyka zakażeń oportunistycznych lub zakażeń, dla których jelito stanowi barierę obronną. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Entyvio u pacjentów z czynnym, ciężkim zakażeniem do czasu opanowania zakażenia; należy rozważyć wstrzymanie leczenia u pacjentów, u których dojdzie do ciężkiego zakażenia podczas długotrwałego leczenia produktem Entyvio. Należy zachować ostrożność przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu wedolizumabu u pacjentów z opanowanym, przewlekłym ciężkim zakażeniem lub nawracającymi ciężkimi zakażeniami w wywiadzie. Przed, podczas i po zakończeniu leczenia pacjentów należy dokładnie obserwować, czy występują u nich zakażenia. Produkt Entyvio jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną gruźlicą. Przed rozpoczęciem leczenia wedolizumabem pacjenci muszą przejść badanie przesiewowe wykluczające gruźlicę zgodnie z lokalnie przyjętą praktyką. W razie rozpoznania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia wedolizumabem należy wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwgruźlicze zgodnie z miejscowymi wytycznymi. W przypadku pacjentów, u których rozpoznano gruźlicę podczas leczenia wedolizumabem należy przerwać leczenie wedolizumabem do czasu ustąpienia zakażenia gruźliczego. Niektórzy antagoniści integryny i niektóre ogólnoustrojowe środki immunosupresyjne związane są z występowaniem postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (ang. PML), rzadkiego i często prowadzącego do zgonu zakażenia oportunistycznego wywołanego przez wirusa Johna Cunninghama (ang. JC wirus). Wedolizumab, wiążąc się z integryną  $\alpha 4\beta 7$  występującą na powierzchni limfocytów związanych z jelitem wywiera działanie immunosupresyjne w obrębie jelita. Nie zaobserwowano ogólnoustrojowego działania immunosupresyjnego u zdrowych ochotników, jednakże działanie produktu na ogólnoustrojową czynność układu odpornościowego u pacjentów z chorobą zapalną jelit jest nieznane. W badaniach klinicznych obejmujących wedolizumab nie zgłaszano przypadków PML. Jednakże personel medyczny powinien obserwować pacjentów leczonych wedolizumabem pod kątem pojawienia się nowych lub nasilenia przedmiotowych i podmiotowych objawów neurologicznych określonych w materiałach informacyjnych i rozważyć konsultację neurologiczną w razie ich wystąpienia. Pacjent ma otrzymać Kartę Ostrzeżeń dla Pacjenta. W razie podejrzenia PML należy wstrzymać leczenie wedolizumabem, a w razie jego potwierdzenia należy zaprzestać leczenia.

### Nowotwory złośliwe

Pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna mają zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego. Produkty o działaniu immunomodulującym mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego. Wcześniejsze i jednoczesne stosowanie produktów biologicznych Nie ma danych z badań klinicznych obejmujących stosowanie wedolizumabu u pacjentów leczonych wcześniej natalizumabem lub rytuksymabem. Należy zachować ostrożność przy rozważaniu stosowania produktu Entyvio u takich pacjentów. Pacjenci z wcześniejszą ekspozycją na natalizumab powinni odczekać co najmniej 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia produktem Entyvio, chyba że stan kliniczny pacjenta wymaga innego



postępowania. Nie ma danych z badań klinicznych dotyczących jednoczesnego stosowania wedolizumabu z biologicznymi produktami immunosupresyjnymi. W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu Entyvio w tej grupie pacjentów.

#### Żywe i doustne szczepionki

W badaniu kontrolowanym placebo z udziałem zdrowych ochotników pojedyncza dawka 750 mg wedolizumabu nie obniżyła wskaźników ochrony odpornościowej przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B u osób, które otrzymały domięśniowo trzy dawki rekombinowanego antygeny powierzchniowego zapalenia wątroby typu B. Pacjenci po ekspozycji na wedolizumab mieli mniejsze wskaźniki serokonwersji po otrzymaniu doustnej zabitej szczepionki przeciwko cholerze. Wpływ na inne szczepionki doustne i donosowe jest nieznan. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem Entyvio wszyscy pacjenci uzupełnili pominięte szczepienia zgodnie z aktualnymi lokalnymi zaleceniami dotyczącymi szczepień. Pacjenci leczeni wedolizumabem mogą w dalszym ciągu otrzymywać szczepionki inne niż żywe. Nie ma danych na temat wtórnego przeniesienia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących wedolizumab. Podanie szczepionki przeciwko grypie powinno być wykonane przez wstrzyknięcie zgodnie z rutynową praktyką kliniczną. Inne żywe szczepionki mogą być podawane jednocześnie z wedolizumabem tylko wtedy, gdy korzyści będą zdecydowanie przeważać nad zagrożeniem.

### **Ostrzeżenia i komunikaty bezpieczeństwa**

#### **URPLWMI PB**

Do dnia 14.07.2017 r. na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa.

#### **EMA**

Odnaleziono trzy dokumenty wydane przez PRAC (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii), tj. PRAC 2016, PRAC 2016a oraz PRAC 2015.

#### PRAC 2016a

W dokumencie Komisja oceniła dokument PSUR dla wedolizumabu. Stosunek korzyści do ryzyka wedolizumabu pozostaje bez zmian (pozostaje korzystny) w odniesieniu do poprzednich rekomendacji. Komisja zaleciła jednocześnie, aby podmiot odpowiedzialny w kolejnym dokumencie PSUR zaktualizował sekcję dotyczącą uszkodzenia wątroby, podkreślając, że stanowi ono ważne potencjalne ryzyko i szczegółowo opisał związane z tym zagadnieniem bezpieczeństwo stosowania leku. Ponadto, podmiot odpowiedzialny powinien opracować propozycję kwestionariusza stosowanego podczas badań klinicznych do raportowania zdarzeń występujących po wprowadzeniu leku do obrotu, pozwalającą na uzupełniającą ocenę występowania zaburzeń wątroby oraz zapalenia wątroby o podłożu autoimmunologicznym.

#### PRAC 2016

W dokumencie Komisja zaleca rozpatrzenie nowego zgłoszenia dotyczącego hepatotoksyczności wedolizumabu w trybie wspólnej oceny okresowych raportów bezpieczeństwa, mającej wpływ na treść okresowego raportu dotyczącego bezpieczeństwa (PSUR).

#### PRAC 2015

W dokumencie Komisja oceniła dokument PSUR dla wedolizumabu. Stosunek korzyści do ryzyka wedolizumabu jest korzystny. Komisja zaleciła jednocześnie, aby podmiot odpowiedzialny w kolejnym dokumencie PSUR zwiększył stopień ostrzeżenia odnoszącego się do reakcji nadwrażliwości oraz określił sposoby postępowania w przypadku wystąpienia ostrej reakcji nadwrażliwości (w tym anafilaksji) wywołanej podaniem wedolizumabu, m.in. przez zawarcie odpowiednich zaleceń dotyczących dawkowania i sposobu podania. Komisja zaleciła również dodanie do listy zdarzeń niepożądanych częste występowanie bólu kończyn.

#### **FDA**

W dokumencie odnalezionym na stronie FDA z 2014 roku zamieszczono informację, że stosowanie wedolizumabu u chorych na WZJG może być związane z ryzykiem wystąpienia przedstawionych poniżej działań niepożądanych.

#### *Reakcje związane z wlewem i reakcje nadwrażliwości*

W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznej (w tym duszności, pokrzywki, wysypki, skurczu oskrzeli, zwiększenia ciśnienia krwi oraz częstości skurczu mięśnia

sercowego). Większość tych reakcji miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. W razie wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej lub reakcji anafilaktycznej należy natychmiast przerwać podawanie wedolizumabu i wdrożyć odpowiednie leczenie. Doświadczenie z zastosowaniem innych leków biologicznych wskazuje, że w przypadku wedolizumabu reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w czasie wlewu, po jego zakończeniu lub nawet do kilku godzin od podania leku.

### *Zakażenia*

U chorych stosujących wedolizumab występuje zwiększone ryzyko rozwoju zakażeń. W badaniach klinicznych w grupie stosującej WED częściej zgłaszano występowanie zakażeń w obrębie górnych dróg oddechowych i błony śluzowej nosa w przeciwieństwie do grupy otrzymującej PLC. Wśród chorych stosujących wedolizumab zgłaszano także występowanie ciężkich zakażeń m.in. ropni odbytu, posocznicy, gruźlicy, wywołanego przez bakterie *Listeria* zapalenia opon mózgowych, a także przypadków zachorowań na lambliozę oraz zapalenie jelita grubego wywołanego przez wirusa cytomegalii.

Nie wolno rozpoczynać leczenia wedolizumabem u chorych z czynnym, ciężkim zakażeniem do czasu opanowania zakażenia. Należy rozważyć wstrzymanie leczenia u chorych, u których dojdzie do ciężkiego zakażenia podczas leczenia wedolizumabem. Należy zachować ostrożność przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu leczenia u chorych z nawracającymi zakażeniami o ciężkim nasileniu w wywiadzie. Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć wykonanie badania przesiewowego wykluczającego gruźlicę zgodnie z lokalnie przyjętą praktyką.

### *Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa*

Inni antagoniści integryny związani są z występowaniem PML, rzadkiego i często prowadzącego do zgonu zakażenia oportunistycznego ośrodkowego układu nerwowego wywołanego przez wirusa Johna Cunninghama. Zakażenie to występuje u chorych z obniżoną odpornością.

W badaniach klinicznych nie zgłaszano przypadków PML. Mimo to, nie można wykluczyć występowania ryzyka rozwoju PML u chorych leczonych wedolizumabem. Należy monitorować chorych pod kątem pojawienia się nowych lub nasilenia objawów neurologicznych. W razie podejrzenia PML należy wstrzymać leczenie, a w razie jego potwierdzenia należy zaprzestać leczenia.

### *Uszkodzenie wątroby*

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki zwiększenia stężenia aminotransferaz i/lub bilirubiny u chorych stosujących wedolizumab. Jednoczesne zwiększenie stężenia aminotransferaz i bilirubiny bez występowania udowodnionej niedrożności uważane jest za czynnik wskazujący na uszkodzenie wątroby o ciężkim nasileniu, które może prowadzić do zgonu lub konieczności przeszczepienia wątroby. Należy przerwać stosowanie wedolizumabu u chorych z żółtaczką lub innym znaczącym uszkodzeniem wątroby.

### *Żywe i doustne szczepionki*

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia wszyscy chorzy uzupełnili pominięte szczepienia zgodnie z aktualnymi lokalnymi zaleceniami dotyczącymi szczepień. Chorzy leczeni wedolizumabem mogą w dalszym ciągu otrzymywać szczepionki inne niż żywe. Inne żywe szczepionki mogą być podawane jednocześnie z wedolizumabem tylko wtedy, gdy korzyści będą zdecydowanie przeważać nad zagrożeniem. Nie ma danych na temat wtórnego przeniesienia zakażenia przez żywe szczepionki u chorych otrzymujących wedolizumab.

### *Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach klinicznych*

Wśród 769 chorych na WZJG uczestniczących w badaniach klinicznych, zdarzenia niepożądane występowały u 49% chorych leczonych wedolizumabem i 37% chorych stosujących PLC, zaś ciężkie zdarzenia niepożądane występowały odpowiednio u 8% i 7% chorych.

W badaniach klinicznych u 6 (4,0%) z 1434 chorych stosujących wedolizumab raportowano występowanie nowotworów złośliwych (w tym m.in. raka okrężnicy i raka piersi). W przypadku chorych otrzymujących PLC odnotowano 1 (0,3%) przypadek nowotworu złośliwego. Ogółem częstość występowania nowotworów złośliwych w badaniach klinicznych była niewielka, jednak dane dotyczące długotrwałej ekspozycji na lek są ograniczone.

Ogółem w badaniach klinicznych dla wedolizumabu (chorzy na ChLC lub WZJG) najczęściej (u co najmniej 3% chorych stosujących WED i co najmniej 1% u chorych otrzymujących PLC) raportowano występowanie (odpowiednio w grupie WED i PLC) następujących zdarzeń niepożądanych: zapalenie nosogardzieli (13% vs 7%), ból głowy (12% vs 11%), ból stawów (12% vs 10%), nudności (9% vs 8%), gorączkę (9% vs 7%), zakażenie górnych dróg oddechowych (7% vs 6%), zmęczenie (6% vs 3%), kaszel (5% vs 3%), zapalenie

oskrzeli (4% vs 3%), grypę (4% vs 2%), ból pleców (4% vs 3%), wysypkę (3% vs 2%), świąd (3% vs 1%), zapalenie zatok (3% vs 1%), ból jamy ustnej gardła (3% vs 1%), ból kończyn (3% vs 1%).

### 4.3. Komentarz Agencji

W toku przeszukiwań medycznych baz danych wnioskodawca zidentyfikował 23 przeglądy systematyczne. Zdecydowana większość przeglądów dotyczyła populacji szerszej niż populacja docelowa niniejszego wniosku, dlatego nie zostały przedstawione w niniejszej AWA (patrz AKL Wnioskodawcy rozdz. 3.7. str. 50-67). W AWA przedstawiono wyniki publikacji Vickers 2016 gdzie wyniki w przeglądzie zostały przedstawione w podziale na populacje w zależności od wcześniej stosowanego leczenia.

#### Vickers 2016

**Cel:** Porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa zarejestrowanych terapii biologicznych (WED, ADA, INF, GOL) w indukcji oraz leczeniu podtrzymującym u chorych na aktywną postać WZJG o nasileniu umiarkowanym i ciężkim z uwzględnieniem uprzedniej ekspozycji na inhibitory TNF $\alpha$  na podstawie metaanalizy.

**Metodyka:** Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach: Medline, Embase oraz Cochrane library (data przeszukania: 11 lutego 2014), oraz przeszukano międzynarodową platformę WHO rejestrującą badania kliniczne (ang. WHO International Clinical Trials Registry Platform), stronę clinicalTrials.gov, materiały konferencyjne (European Crohn's and Colitis Organisation, 2009-2013; Digestive Disease Week, 2009-2013, referencje odnalezionych badań.

#### Wyniki i wnioski:

**Skuteczność: Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego.**

W badaniu GEMINI I wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność WED w porównaniu z PLC w przypadku odpowiedzi klinicznej (OR=3,17 (95% CI: 1,72; 6,16)), remisji klinicznej (parametr OR=4,42 (95% CI: 1,72; 14,00)) oraz wygojenia błony śluzowej (parametr OR=2,97 (95% CI: 1,59; 5,37)) w fazie indukcji, a także w ocenie remisji klinicznej (parametr OR=3,63 (95% CI: 1,75; 7,72)), trwałej odpowiedzi klinicznej (parametr OR=5,27 (95% CI: 2,68; 11,00)) oraz wygojenia błony śluzowej (parametr OR=4,79 (95% CI: 2,33; 9,93)) w fazie leczenia podtrzymującego.

W przypadku porównania z inhibitorami TNF $\alpha$  (INF, GOL, ADA) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w przypadku odpowiedzi klinicznej, remisji klinicznej ani wygojenia błony śluzowej w fazie indukcji. Z kolei w przypadku leczenia podtrzymującego odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść WED w porównaniu z INF w odniesieniu do trwałej odpowiedzi klinicznej (parametr OR=3,18 (95% CI: 1,14; 9,20)) oraz remisji klinicznej (OR=2,93 (95% CI: 1,03; 8,28)). Różnic nie odnotowano w przypadku wygojenia błony śluzowej (OR=2,43 (95% CI: 0,87; 6,66)). Istotne statystycznie różnice w czasie leczenia podtrzymującego na korzyść WED odnotowano także w porównaniu z GOL w odniesieniu do trwałej odpowiedzi klinicznej (OR=2,33 (95% CI: 1,04; 5,41)), a także w porównaniu z ADA w odniesieniu do trwałej odpowiedzi klinicznej (OR=3,96 (95% CI: 1,67; 9,8)) oraz wygojenia błony śluzowej (OR=3,21 (95% CI: 1,33; 7,35)).

#### *Chorzy po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF $\alpha$*

W badaniu GEMINI I wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność WED w porównaniu z PLC w przypadku odpowiedzi klinicznej (parametr OR=2,51 (95% CI: 1,18; 5,48)) w fazie indukcji, a także w leczeniu podtrzymującym w przypadku remisji klinicznej (parametr OR=12,14 (95% CI: 3,14; 78,38)), trwałej remisji klinicznej (parametr OR=4,89 (95% CI: 1,74; 15,89)) oraz wygojenia się błony śluzowej (parametr OR=9,09 (95% CI: 2,74; 40,06)). W porównaniu z ADA istotne statystycznie różnice na korzyść WED odnotowano jedynie w przypadku wygojenia błony śluzowej w czasie leczenia podtrzymującego (parametr: OR=6,72 (95% CI: 1,36; 41,0)).

#### **Wniosek końcowy AK wnioskodawcy:**

„Wśród chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego analiza skuteczności wedolizumabu w porównaniu z infliksymabem w indukcji wykazała porównywalną skuteczność obu leków oraz wyższą skuteczność wedolizumabu w czasie całego okresu leczenia (indukcja + leczenie podtrzymujące). Z kolei wśród chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF $\alpha$  wedolizumab zarówno w czasie indukcji, jak i w czasie indukcji połączonej z leczeniem podtrzymującym jest istotnie statystycznie bardziej skuteczny niż leczenie standardowe. Profil bezpieczeństwa wedolizumabu w porównaniu z infliksymabem jest porównywalny, natomiast w porównaniu z leczeniem standardowym jest korzystniejszy. Ponadto profil bezpieczeństwa leku jest zbliżony, niezależnie od wcześniej stosowanego leczenia (jedynie leczenie standardowe lub leczenie standardowe i inhibitory TNF $\alpha$ ). Co istotne, w ramach długookresowej oceny bezpieczeństwa nie odnotowano żadnego

przypadku PML (postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa – przypis analityka) (ryzyko powstania tego zdarzenia jest związane z leczeniem infliksymabem).”

### Podsumowanie Analityków AOTMiT

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 22 publikacje opisujące 10 badań: 6 badań oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania wedolizumabu w leczeniu WZJG: 1 badanie RCT GEMINI I (publikacje: Feagan 2013, Fegan 2017, Feagan 2017a, Lam 2014, EMA 2014; materiały nieopublikowane: Takeda 2016, Takeda 2014, Takeda 2014a, Clinical study report C13006 - CSR 2012, Model 2014 - model ekonomiczny wykorzystywany w procesie refundacyjnym w innych krajach); 5 badań jednoramiennych: GEMINI LTS (Loftus 2016), Kopylov 2017, Baumgart 2016, Stallmach 2016, Vivio 2016); 4 badania oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania infliksymabu: 4 badania RCT – ACT I i ACT II (Rteerts 205, Feagan 2007, Sandborn 2017), Kobayashi 2016, Jiang 2015.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Brak jest badań, w których analizowano wpływ porównywanych interwencji na przeżycie całkowite, a jakość życia była analizowana jako drugorzędowy punkt końcowy.

#### Analiza skuteczności klinicznej:

##### Porównanie pośrednie wedolizumab (WED) vs. infliksymab (INF)

Ocena skuteczności terapii indukcyjnej WED (badanie GEMINI I) w porównaniu do INF (metaanaliza badań: ACT I, ACT II) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w ramach następujących punktów końcowych: odpowiedź kliniczna, remisja kliniczna, wygojenie błony śluzowej w subpopulacjach pacjentów: z nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF $\alpha$ ; z nieodnotowanym niepowodzeniem inhibitorami TNF $\alpha$ ; z niepowodzeniem terapii lekami immunosupresyjnymi, ale nieodnotowanym niepowodzeniem terapii inhibitorami TNF $\alpha$  oraz z wyłącznie niepowodzeniem leczenia kortykosteroidami (wyniki dla tej subpopulacji dostępne dla odpowiedzi klinicznej). Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości nie wpłynęła istotnie na uzyskane wyniki co wskazuje na stabilność oszacowań.

Porównanie pośrednie WED (GEMINI I) vs INF (ACT I) dla całego cyklu terapii tj. indukcja + leczenie podtrzymujące wykazało istotnie statystycznie wyższą częstość występowania remisji klinicznej podczas leczenia WED w porównaniu do leczenia INF w podgrupach chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem terapii inhibitorami TNF $\alpha$  oraz nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF $\alpha$ . Remisja kliniczna w subpopulacji chorych po niepowodzeniu terapii lekami immunosupresyjnymi, ale z nieodnotowanym niepowodzeniem terapii inhibitorami TNF $\alpha$  oraz po wyłącznym niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami występowała częściej u pacjentów stosujących WED niż INF, jednak wyniki porównania pośredniego nie wykazały IS różnicy pomiędzy interwencjami. Dla punktów końcowych: trwała remisja kliniczna oraz remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów nie wykazano znamiennej statystycznie różnic pomiędzy WED a INF. W przypadku punktu końcowego: trwała odpowiedź kliniczna istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów przyjmujących WED osiągał trwałą odpowiedź kliniczną w porównaniu do INF w następujących subpopulacjach: nie leczonych wcześniej inhibitorami TNF $\alpha$  z nieodnotowanym niepowodzeniem terapii inhibitorami TNF $\alpha$ . Wygojenie błony śluzowej odnotowano u znamiennej wyższego odsetka pacjentów w grupie przyjmującej WED niż w przypadku terapii INF w podgrupie pacjentów nie leczonych wcześniej inhibitorami TNF $\alpha$ ). W podgrupie pacjentów z niepowodzeniem terapii lekami immunosupresyjnymi, ale nieodnotowanym niepowodzeniem inhibitorami TNF $\alpha$  oraz z wyłącznie niepowodzeniem leczenia kortykosteroidami nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w ramach porównania pośredniego.

##### Porównanie wedolizumab (WED) vs. leczenie standardowe

Do oceny skuteczności WED w porównaniu z terapią standardową wykorzystano wyniki badania GEMINI I, w którym WED został porównany z PLC (w kohorcie pacjentów przyjmujących PLC stosowano dodatkowo leczenie standardowe).

Znamiennej statystycznie różnicy pod względem jakości życia nie obserwowano u chorych z subpopulacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ . Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ u chorych leczonych WED w ramach indukcji i leczenia podtrzymującego była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, wyniki znamienne statystycznie odnotowano zarówno w przypadku wyniku ogólnego jak i w poszczególnych domenach IBDQ. Ocena jakości życia wg SF-36 w podgrupach chorych: z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ , u chorych z wynikiem w skali Mayo <9 oraz z wynikiem w skali Mayo  $\geq$ 9 wykazała istotną statystycznie przewagę kohorty WED w porównaniu z PLC,

zarówno w przypadku wyników dotyczących zdrowia fizycznego, jak i psychicznego. W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF $\alpha$  nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla wyniku kwestionariusza SF-36. W populacji ogólnej zmiana wyniku EQ-VAS w porównaniu z wartością początkową była istotnie statystycznie większa w grupie WED niż w grupie PLC po 52 tygodniach. W przypadku skorygowanej zmiany użyteczności EQ-5D nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami w populacji ogólnej. W podgrupie chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ , u chorych z wynikiem w skali Mayo <9 oraz z wynikiem w skali Mayo  $\geq$ 9 odnotowano istotną statystycznie różnicę w grupie przyjmującej WED w porównaniu z grupą PLC w przypadku skorygowanej zmiany wyniku EQ-VAS. W przypadku skorygowanej zmiany użyteczności EQ-5D różnica była istotna statystycznie u chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF $\alpha$  oraz u chorych z wynikiem w skali Mayo  $\geq$ 9. W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF $\alpha$  nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie EQ-VAS oraz użyteczności EQ-5D ocenianych metodą LOCF.

Odpowiedź kliniczna w okresie indukcji występowała istotnie statystycznie częściej w 6 tyg. u pacjentów, którzy uprzednio doznali niepowodzenia terapii inhibitorami TNF $\alpha$  (ogółem) oraz w subpopulacji pacjentów, którzy utracili odpowiedź na leczenie inhibitorami TNF $\alpha$  w grupie pacjentów przyjmujących WED w porównaniu do kohorty przyjmujących PLC (populacja: ogółem – ██████████; utrata odpowiedzi na leczenie inhibitorem TNF $\alpha$  – OR=10,59 (95%CI 2,14; 52,49)). W 10 tyg. leczenia również nie odnotowano istotnej statystycznej różnicy pomiędzy grupami. Odsetek pacjentów uzyskujących remisję kliniczną w 6 tyg. leczenia w badaniu GEMINI I był wyższy w grupie pacjentów przyjmujących WED, jednak w żadnej z analizowanych subpopulacji oraz populacji ogółem nie uzyskano IS różnicy pomiędzy grupami. Częstość występowania wygojenia błony śluzowej u pacjentów z utratą odpowiedzi na leczenie TNF $\alpha$  była istotnie statystycznie wyższa w grupie przyjmującej WED niż w grupie PLC (██████████), jednak należy wynik ten interpretować z ostrożnością, ponieważ parametr OR nie wykazywał IS różnicy pomiędzy interwencjami. Nie odnotowano IS różnic w pozostałych analizowanych subpopulacjach oraz w populacji ogólnej.

W 52 tygodniu (indukcja + leczenie podtrzymujące) istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów leczonych WED wykazywał remisję kliniczną, trwałą remisję kliniczną, remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów, trwałą odpowiedź kliniczną oraz wygojenie błony śluzowej. Wyniki te należy jednak interpretować z ostrożnością ze względu na niską liczebność chorych w poszczególnych grupach.

#### Analiza bezpieczeństwa:

##### Porównanie pośrednie wedolizumab (WED) vs. infilksymab (INF)

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych była podobna u pacjentów stosujących WED po niepowodzeniu leczenia standardowego lub inhibitorami TNF $\alpha$  jak i u pacjentów stosujących INF po niepowodzeniu leczenia standardowego. W populacji pacjentów chorujących na WZJG po niepowodzeniu leczenia standardowego lub inhibitorami TNF $\alpha$  nie raportowano przypadków zgonu u pacjentów stosujących WED, w populacji ogólnej stosujących INF również nie odnotowano zgonów. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym były zakażenia które występowały u większego odsetka pacjentów stosujących WED w stosunku do komparatora - INF, różnica ta była istotna statystycznie (OR=2,41 (95%CI: 1,28; 4,53)).

W przypadku pacjentów przyjmujących WED, u których nie wystąpiło wcześniej niepowodzenie terapii inhibitorami TNF $\alpha$  oraz populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego stosującej INF zbliżony odsetek pacjentów doświadczał zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych. Najczęstszym AEs w obu grupach był ból głowy.

##### Porównanie wedolizumab (WED) vs. leczenie standardowe

Odsetek pacjentów z uprzednim niepowodzeniem terapii inhibitorami TNF $\alpha$ , którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń wynosił odpowiednio 88% i 17%, u pacjentów leczonych WED i odpowiednio 84% i 11% w grupie PLC. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w obu grupach były zaostrzenie objawów WZJG, zapalenie nosogardzieli oraz bóle głowy. Uzyskano istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji wnioskowanej w przypadku częstości występowania zwiększonego poziomu neutrofilii (OR=0,15 (95%CI: 0,02; 0,93)) oraz amnezji (OR=0,01 (95%CI: 0; 0,09)).

Immunogenność: Wśród wszystkich pacjentów leczonych WED w ramach badania GEMINI I w sposób ciągły (indukcja + leczenie podtrzymujące), u 15 (6%) pacjentów z odnotowanym wcześniej niepowodzeniem leczenia TNF $\alpha$  odnotowano występowanie przeciwciał anti-WED (co najmniej 1 pomiar wykazywał występowanie przeciwciał), u 3 (1%) pacjentów występowanie przeciwciał anti-WED utrzymywało się w sposób trwały (tj. 2 lub więcej kolejnych próbek było pozytywne). Wśród osób, które nie stosowały uprzednio terapii inhibitorami TNF $\alpha$ , 9 (3%) miało co najmniej 1 pozytywny wynik, a 3 u (1%) pacjentów występowanie przeciwciał anti-WED utrzymywało się.

Głównym ograniczeniem niniejszego przeglądu systematycznego jest brak badań bezpośrednio porównujących wedolizumab i infliksymab w populacji docelowej oraz brak badań, w których analizowano wpływ interwencji na przeżycie całkowite. Ponadto większość wyników badania GEMINI I pochodzi z źródeł nieopublikowanych co zmniejsza ich wiarygodność. Inne ograniczenia stanowią: ocena skuteczności indukcji w badaniu GEMINI I została wykonana po przyjętych 2 dawkach WED (3 dawka została podana w dniu oceny co jest jednoznaczne z brakiem oceny po 3 dawkach), co jest niezgodne z wnioskowaną procedurą leczenia (3 dawki WED w ramach indukcji), dane po 3 dawkach stanowią dane niepublikowane; nie określono jaki wpływ ma zaprzestanie terapii WED u pacjentów chorujących na WZJG; w badaniu GEMINI I nie określono minimalnej skutecznej dawki WED; W przypadku niektórych analizowanych subpopulacji pacjentów w badaniu GEMINI I liczebność grup była niska co mogło mieć zaburzający wpływ na uzyskane wyniki; brak danych długoterminowych określających skuteczność WED w wnioskowanej populacji pacjentów jak również. Brak badań oceniających optymalny czas stosowania WED oraz zachowanie pacjentów po odstawieniu leczenia.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy jest określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.

##### Populacja

Dorośli chorzy na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego, z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów:

- 1) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub z przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną;
- 2) po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF $\alpha$  definiowanym jako brak odpowiedzi, utrata odpowiedzi klinicznej lub wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia.

Średni wiek pacjenta uwzględnionego w modelowaniu przyjęto na poziomie 40,59 lat.

##### Interwencja

Wedolizumab (WED).

Dawkowanie: zgodnie z wnioskowanym programem lekowym - w indukcji i leczeniu podtrzymującym po indukcji jedna fiołka WED stanowi podawaną jednorazowo dawkę leku. Wedolizumab w dawce 300 mg podawany jest we wlewie dożylnym trwającym 30 minut w tygodniu 0, 2 i 6 a następnie co 8 tygodni. Zgodnie z zapisami programu lekowego u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie można zmniejszyć dawkę glikokortykoidów lub odstawić kortykosteroidy zgodnie z przyjętym standardem opieki. Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego maksymalny czas trwania terapii WED wynosi 54 tygodnie.

##### Komparator

- infliksymab (INF) - chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego

Dawkowanie: dawkowanie INF przyjęto zgodnie z programem lekowym B55: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, a zatem zgodnie z ChPL dla produktów leczniczych zawierających infliksymab – 5 mg / kg m.c. w infuzji dożylniej, INF podawany jest w tygodniu 0, 2 i 6 a następnie co 8 tygodni. Wielkość dawek wyznaczono z wykorzystaniem średniej masy ciała chorych z badań GEMINI-I, ULTRA-1, ULTRA-2, ACT-1, ACT-2 oraz PURSUIT-S.C. – masę ciała przyjęto na poziomie 76,62 kg z odchyleniem standardowym wynoszącym 17,18 kg. W analizie założono, że rozkład masy ciała jest normalny i na tej podstawie oszacowano prawdopodobieństwo konieczności zastosowania danej liczby fiołek leku. W obliczeniach liczbę wykorzystanych fiołek zaokrąglano w górę, w celu uwzględnienia ilości fiołek leku jaka zostanie wykorzystana w terapii. Zgodnie z zapisami obowiązującego programu lekowego maksymalny czas trwania terapii INF wynosi 12 miesięcy.

##### Komentarz Agencji:

Należy podkreślić, że infliksymab stosowany jest w ramach programu lekowego, a zatem NFZ finansuje rzeczywiście zużytą ilość leku (bez uwzględnienia „wastage”), nie zaś ilość wynikającą z liczby zużytych fiołek leku. Zatem założenie przyjęte przez autorów (zaokrąglenie zużycia INF do pełnych fiołek) może w rzeczywistości zawyżać koszty komparatora z perspektywy NFZ. Zdaniem Agencji poprawne byłoby

podejście uwzględniające średnie zużycie leku na podstawie średniej masy ciała pacjenta. Autorzy analizy wnioskodawcy oszacowali zużycie INF na cykl na poziomie 433,09 mg (na podstawie zużytej liczby fiolek, z zaokrągleniem wzwyż do pełnych fiolek), podczas gdy szacując zużycie INF na podstawie ilości zużytych mg INF średnia dawka wynosi 383,09 mg. Można zatem wnioskować, że szacunki wnioskodawcy zawyżają zużycie INF, a co za tym idzie koszty INF z perspektywy płatnika.

- leczenie standardowe (BSC) - populacja po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF $\alpha$

Leczenie standardowe zdefiniowano na podstawie badania GEMINI I, uwzględniono następujące leki: preparaty 5-ASA (mesalazyna, sulfasalazyna), steroidy (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, hydrokortyzon), immunosupresanty (azatiopryna, merkaptopuryna).

### Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA).

### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (63 lata).

### Dyskontowanie

Uwzględniono 5% stopę dyskontową dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

### Koszty

W ramach niniejszej analizy uwzględniono koszty leków, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego, koszty leczenia standardowego, koszty zależne od stanu zdrowia oraz zabiegów chirurgicznych.

W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, ze względu na przyjęcie założenia (na podstawie wyników analizy klinicznej) o braku różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych III i IV stopnia.

Wnioskodawca zaproponował instrumentu podziału ryzyka (RSS)

### Model

W celu przeprowadzenia obliczeń wnioskodawca dostarczył model farmakoeconomiczny wykonany w aplikacji MS Excel. W analizie założono, że wnioskowana technologia nie ma bezpośrednio wpływu na całkowity czas przeżycia chorego. W związku z tym, nie modelowano całkowitego przeżycia chorych, zaś jedynie prawdopodobieństwa przejść chorych do poszczególnych stanów, które były utożsamiane z progresją choroby (w tym uwzględniono stan „zgon”). Następnie tym stanom przyporządkowano jakości życia.

W modelu chory może być leczony z wykorzystaniem następujących terapii:

- leczenie indukcyjne i leczenie podtrzymujące wedolizumabem (zarówno w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, jak i w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ );
- leczenie indukcyjne i leczenie podtrzymujące infliksymabem (w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego);
- leczenie z wykorzystaniem terapii standardowej (w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ ).

W modelu terapię WED i INF stanowią terapie dodane do standardowej farmakoterapii (preparaty 5-ASA, kortykosteroidy, immunosupresanty).

Modelowanie można podzielić na dwie fazy:

- modelowanie indukcji - pierwszy cykl modelowania,
- modelowanie podtrzymania remisji – pozostałe cykle.

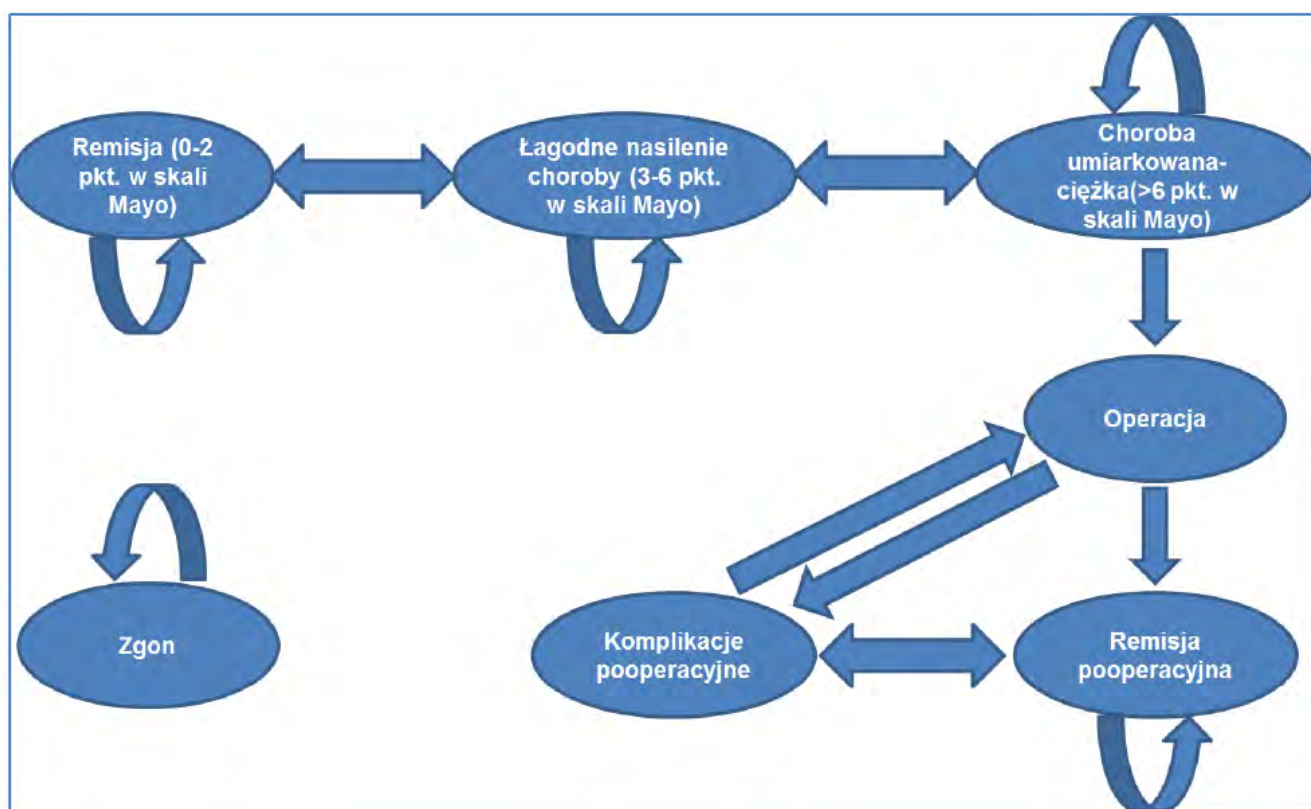
Cykl modelowania w indukcji trwa 6 tygodni, a cykl modelowania leczenia podtrzymującego trwa 8 tygodni.



Wszyscy chorzy wchodzą do modelu w stanie umiarkowanym do ciężkiego (stan MS) nasilenia choroby. W wyniku skutecznej indukcji chorzy zmieniają stan na odpowiadający bardziej łagodnemu nasileniu choroby, tj. remisja (stan R) lub łagodne nasilenie choroby (stan M). Niektórzy chorzy odpowiadający na leczenie mogą również pozostać w stanie umiarkowanym do ciężkiego (chorzy z wysokim wyjściowym Mayo), co wciąż pozwala na zakwalifikowanie ich do terapii podtrzymującej po indukcji (stan MS z odpowiedzią na leczenie). Pozostali chorzy pozostają w stanie MS (nie odpowiadają na leczenie indukcyjne) lub zostają poddani zabiegowi chirurgicznemu (stan S) lub przechodzą do stanu „ZGON”. Prawdopodobieństwo zgonu i zabiegu chirurgicznego wyznaczono na podstawie danych literaturowych. W modelu przyjęto odsetek chorych odpowiadających na leczenie i ich rozkład w poszczególnych stanach na podstawie analizy klinicznej.

Należy podkreślić, że choć cykl indukcji w modelu określono jako 6 tygodni, przyjęta skuteczność indukcji odpowiada ocenie tego parametru dla okresu obserwacji 10 tygodni (WED oraz BSC) oraz 8 tygodni (INF). Zdaniem autorów AE wnioskodawcy nie ma to istotnego wpływu na wyniki oszacowania modelu i jest zabiegiem technicznym (przydzielone odsetki chorych do poszczególnych stanów oraz odpowiadające im użyteczności odpowiadają okresowi 6-14 tydzień w modelu, przy czym dla oszacowania QALY wykonana jest korekta połowy cyklu). Poza tym leki rzeczywiście podawane są w okresie 6 tygodni, natomiast ocena po 10 tygodniach jest w stanie realnie uchwycić efekt kliniczny ostatniej dawki indukcji (ocena po 6 tygodniu nie byłaby w stanie uchwycić tego efektu).

Poniżej przedstawiono strukturę modelu wykorzystanego do modelowania fazy leczenia podtrzymującego. Chorzy znajdujący się w następujących stanach: R, M i MS z odpowiedzią na indukcję, mogą w kolejnych cyklach modelowania doświadczyć niepowodzenia terapii i przerwać leczenie (kontynuują wówczas jedynie leczenie standardowe). Niepowodzenie terapii definiowane jest jako utrata skuteczności leczenia lub wystąpienie działań niepożądanych.



Rysunek 1. Struktura modelu wykorzystana do modelowania w fazie leczenia podtrzymującego.

Stany w modelu można podzielić na dwie grupy: grupa stanów przedoperacyjnych oraz grupa stanów pooperacyjnych, do której trafiają chorzy, którzy byli przynajmniej raz poddani interwencji chirurgicznej z powodu WZJG.

### Analiza wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki analizy. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych, która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry

wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze. Testowane parametry zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40. Parametry testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Parametr	Wariant podstawowy	Wariant analizy wrażliwości
Stopa dyskontowa	5% dla kosztów i wyników zdrowotnych	
	0% dla kosztów i wyników zdrowotnych	
	0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów	
Horyzont czasowy (lata)	63	10
Koszt podania WED (PLN)	104,00	468,00
Średnia masa ciała chorego (kg)	76,62	59,44
		93,80
Odsetek chorych stosujących steroidy	53,70%	0,00%
		100,00%
Odsetek chorych stosujących preparaty 5-ASA	74,00%	0,00%
		100,00%
Odsetek chorych stosujących immunosupresanty	34,40%	0,00%
		100,00%
Roczna częstość hospitalizacji nieoperacyjnych – remisja	0,01	0,00
Roczna częstość hospitalizacji nieoperacyjnych – łagodne nasilenie choroby	0,02	0,03
Roczna częstość hospitalizacji nieoperacyjnych – nasilenie umiarkowane do ciężkiego	0,24	0,03
Uwzględnienie danych do obliczenia prawdopodobieństwa operacji	Dane po 1955 roku	Dane po 2000 roku
Prawdopodobieństwo wczesnych powikłań pooperacyjnych w cyklu	49,98%	42,42%
Prawdopodobieństwo ponownego zabiegu chirurgicznego w cyklu	0,00%	5,03%
Koszt leczenia standardowego podczas terapii aktywnej względem braku terapii aktywnej	50,00%	100,00%
Wartość użyteczności	Punekar 2010	Woehl 2008
		Swinburn 2012
Odsetek chorych, u których operacja przebiega dwuetapowo (u pozostałych trzyetapowo)	70,00%	0,00%
		100,00%
		50,00%
Koszt podania INF (PLN)	468,00	0,00
		104,00

## Ograniczenia analizy

### Zgodnie z AE wnioskodawcy:

„W analizie uwzględniono dożywny horyzont czasowy, który technicznie określono na około 63 lata. W analizie wrażliwości testowano krótszy, 10 letni horyzont czasowy.

Z faktu, że leczenie biologiczne ma za zadanie ograniczyć stosowanie leczenia standardowego obejmującego między innymi leczenie kortykosteroidami, któremu przy długotrwałym stosowaniu towarzyszy wiele działań niepożądanych, w niniejszej analizie założono, że w ramieniu leczenia biologicznego (WED oraz INF) dawkowanie oraz koszt leków wchodzących w skład leczenia standardowego będą niższe niż w przypadku braku aktywnego leczenia. Uzasadnieniem takiego podejścia są wyniki w zakresie stosowania leczenia standardowego podczas terapii aktywnej WED zaprezentowane w badaniu obserwacyjnym (*Amiot 2016*). W badaniu tym spośród 294 chorych na WZJG lub chorobę Leśniowskiego-Crohna, którzy stosowali wedolizumab, tylko 44% chorych przyjmowało jednocześnie leczenie standardowe w postaci kortykosteroidów. W związku z tym w analizie przyjęto założenie, że w ramieniu leczenia biologicznego zużycie leków wchodzących w skład terapii standardowej będzie o 50% niższe w porównaniu do leczenia standardowego bez zastosowania leku biologicznego. W ramach analizy wrażliwości testowany był wariant, w którym zasoby leków

wchodzących w skład leczenia standardowego są równe w przypadku leczenia biologicznego oraz braku leczenia biologicznego.

Ograniczenie analizy stanowi metoda wyznaczania macierzy przejść dla stanów przedoperacyjnych. Ze względu na fakt, że na podstawie 2 znanych wartości dopasowano 7 nieznanymi wartości, można stwierdzić, że zjawisko wystąpienia przeuczenia modelu prowadzące do ograniczenia zdolności modelu do uogólniania danych na populację generalną jest bardzo prawdopodobne. Istotną niepewność stanowią również przyjęte wartości początkowe w procesie optymalizacji macierzy przejść. Nie istnieją jednak przesłanki pozwalające na uzasadnienie lub zdyskredytowanie obecnie przyjętych wartości.

W analizie uwzględniono prawdopodobieństwo wykonania operacji u chorych zgodne z polskim Rejestrem. Z uwagi na fakt, że dane z rejestru obejmują stosunkowo krótki okres obserwacji (w przypadku chorych, u których wystąpiło zdarzenie był to okres około 16,7 miesiąca od zaostrzenia choroby) uznano za zasadne uwzględnienie dodatkowego prawdopodobieństwa wykonania operacji u chorych, jakie odnaleziono w literaturze (dane dla dłuższego okresu obserwacji chorych) (...).

Z powodu braku dostępności odpowiednich danych przyjęto taki sam wzrost ryzyka zgonu dla stanu remisji pooperacyjnej oraz komplikacji pooperacyjnych. Z uwagi na fakt, że komplikacje pooperacyjne są stanem tunelowym wpływ tego założenia na wyniki analizy jest znikomy.

Ograniczenie analizy stanowi również przyjęcie wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie publikacji *Punekar 2010*, która prezentuje wartości użyteczności dla stanów: remisja, choroba aktywna, remisja pooperacyjna oraz komplikacje pooperacyjne. Nie prezentowała natomiast wartości użyteczności dla stanów: łagodne nasilenie choroby oraz operacja. W związku z tym, w wariancie podstawowym niniejszej analizy założono, że użyteczność chorych na WZJG w stanie S jest taka sama jak w przypadku chorych w stanie MS. Wartość użyteczności dla stanu łagodnego nasilenia choroby została natomiast zaczerpnięta z publikacji *Tsai 2008*.

Istotnym założeniem analizy jest również korekta wartości dotyczących skuteczności leczenia pochodzących z badania klinicznego o zbiorcze dane „pooled placebo” (korekta odpowiadająca metodzie Buchera, niwelująca różnice wynikające ze wspólnej referencji – w tym przypadku PLC), które uwzględniają dane z badań klinicznych dla interwencji (WED) oraz komparatora (INF). Uznano, że jest to właściwa metoda korekty jaką należy wykonać celem zniwelowania różnic w metodyce badań i odpowiada standardowej korekcie wykonywanej w Analizie klinicznej celem określenia istotności statystycznej dla różnic w wynikach skuteczności. Brak uwzględnienia korekty mógłby prowadzić do faworyzowania jednej z interwencji.

W analizie przyjęto założenie o okresowym utrzymaniu skuteczności leczenia biologicznego po zakończeniu leczenia. Przyjęto, że uzyskany efekt terapeutyczny w postaci remisji po zakończeniu rocznej terapii aktywnej będzie się utrzymywał w czasie z określonym prawdopodobieństwem. Efekt ten będzie dotyczyć zarówno chorych leczonych WED jak i INF i będzie oznaczał, że prawdopodobieństwo pozostania chorego w stanie remisja będzie inne niż dla chorych, którzy otrzymują BSC (a wcześniej nie otrzymywali WED lub INF, lub otrzymywali te terapie krócej niż rok). Podstawą do takiego wnioskowania są odnalezione dane literaturowe. W wyniku wykonanego przeglądu bazy Medline odnaleziono przegląd systematyczny z 2016 roku (*Gisbert 2016*). W przeglądzie tym przedstawiono dane wskazujące na utrzymywanie się w czasie uzyskanego wyniku zdrowotnego dla terapii biologicznych u chorych na WZJG oraz chorych na ChLC (chorzy głównie naiwni) w przypadku zakończenia rocznej terapii w stanie remisji”.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W poniższej tabeli wyszczególniono założenia wykorzystane przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej.

Tabela 41. Zestawienie danych wejściowych wykorzystanych w modelu farmakoekonomicznym.

Parametr	Wartość
Stopy dyskontowe	5% dla kosztów
	3,5% dla efektów
Horizont czasowy	Dożywotni (63 lata)
Liczba mg WED używana w pojedynczej dawce	300 mg
Wnioskowana cena zbytu netto leku Entyvio (PLN)	
RSS dla Entyvio	
Koszt 1 mg WED (PLN)	

<b>Koszt 1 mg INF na podstawie komunikatu DGL (PLN)</b>	11,30
<b>Liczba mg INF zużywana w pojedynczej dawce</b>	433,09
<b>Średnia masa ciała chorego (kg)</b>	76,62
<b>Odchylenie standardowe masy ciała chorego (kg)</b>	17,18
<b>Koszt podania WED (PLN)</b>	104,00
<b>Koszt podania INF (PLN)</b>	468,00
<b>Czas trwania leczenia w ramach PL (lata)</b>	1,00
<b>Odsetek chorych płci męskiej</b>	59%
<b>Średni wiek chorych (lata)</b>	40,59
<b>Roczny koszt diagnostyki w ramach PL (PLN)</b>	832,00
<b>Próg opłacalności (PLN)</b>	130 002,00

W poniższej tabeli przedstawiono koszty leczenia standardowego na jeden cykl terapii podtrzymującej (8 tygodni). Koszt leczenia standardowego zawarty w poniższej tabeli dotyczy wyłącznie chorych, którzy nie są leczeni aktywnie z wykorzystaniem leków biologicznych. W analizie założono, że w przypadku chorych leczonych z wykorzystaniem WED lub INF (leczenie biologiczne) zużycie leków wchodzących w skład leczenia standardowego będzie o połowę mniejsze niż w przypadku braku aktywnego leczenia (jednym z celów zastosowania terapii biologicznej jest redukcja dawki sterydów i immunosupresantów). W związku z powyższym koszt leczenia standardowego chorych leczonych w ramach programu lekowego będzie równy połowie kosztu leczenia chorego poza programem lekowym.

Tabela 42. Koszt terapii standardowej na 1 cykl terapii podtrzymującej

Lek	Odsetek stosujących	Koszt dobowy – perspektywa NFZ (PLN)	Koszt dobowy – perspektywa wspólna (PLN)	Średni koszt na cykl – perspektywa NFZ (PLN)	Średni koszt na cykl – perspektywa wspólna (PLN)
Mesalazyna	0,49	3,03	3,59	168,07	214,54
Sulfazalazyna	0,25	1,68	2,40		
Azatiopryna	0,33	1,82	2,06		
6-merkaptopuryna	0,02	1,58	1,78		
Prednizon	0,09	0,95	1,31		
Prednizolon	0,00	2,11	2,75		
Metyloprednizolon	0,43	0,84	1,41		
Hydrokortyzon	0,01	1,73	2,47		

Poniżej przedstawiono koszty, na 1 cykl terapii podtrzymującej (8 tygodni) związane z poszczególnymi stanami zdrowia uwzględnionymi w modelu farmakoekonomicznym.

Tabela 43. Koszty związane z poszczególnymi stanami zdrowia na 1 cykl terapii podtrzymującej

Stan zdrowia	Koszt na 1 cykl (PLN)
Remisja	145,17
Łagodne nasilenie choroby	290,33
Nasilenie umiarkowane do ostrego	590,31
Remisja pooperacyjna	9,89
Powikłania pooperacyjne	291,95
<b>Zabieg operacyjny (Odtwórcze usunięcie jelita grubego i zespolenie zbiornikowo-odbytowe)</b>	Koszt pojedynczego zabiegu – 13 191,84; Założono, że 70% pacjentów przechodzi zabieg dwuetapowo, a 30% trzyetapowo, zatem średni koszt operacji przyjęto na 30 341,23.

Poniżej przedstawiono użyteczności poszczególnych stanów zdrowia przyjęte przez autorów niniejszej analizy.

Tabela 44. Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy

Stan zdrowia	Użyteczność		
	Punekar 2010 – analiza podstawowa	Woehl 2008	Swinburn 2012
Remisja	0,88	0,87	0,91
Łagodne nasilenie choroby	0,76	0,76	0,80
Nasilenie umiarkowane do ostrego	0,42	0,41	0,55
Operacja	0,42	0,41	0,55
Remisja pooperacyjna	0,60	0,71	0,59
Powikłania pooperacyjne	0,42	0,54	0,42

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono niezależnie dla populacji pacjentów do niepowodzeniu terapii standardowej (komparator stanowi INF) i dla populacji po nieskutecznej terapii anty-TNF $\alpha$  (komparator stanowi leczenie standardowe – BSC). Przedstawione poniżej wyniki uwzględniają terapię indukcyjną wraz z terapią podtrzymującą (czas aktywnej terapii – WED i INF – wynosi 1 rok), po której pacjenci stosują leczenie standardowe. Pacjenci stosujący WED i INF stosują jednocześnie BSC, jak wspomniano wyżej, stosują niższe dawki leków w ramach BSC.

#### Wyniki dla porównania z infliksymabem (INF) - chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego

Poniższe wyniki uwzględniają założenie, o zaokrągleniu zużycia INF do pełnych fiolek – uwzględniają „wastage”. Należy podkreślić, że infliksymab stosowany jest w ramach programu lekowego, a zatem NFZ finansuje rzeczywiście zużytą ilość leku (bez uwzględnienia „wastage”), nie zaś ilość wynikającą z liczby zużytych fiolek leku. Autorzy analizy wnioskodawcy oszacowali zużycie INF na podanie na poziomie 433,09 mg, podczas gdy szacując zużycie INF na podstawie ilości zużytych mg INF średnia dawka wynosi 383,09 mg. Wyniki uwzględniające ilość rzeczywiście zużytych mg INF przedstawiono w ramach obliczeń własnych Agencji.

Tabela 45. Wyniki CUA dla porównania WED vs INF

Kategoria kosztu	Wartość * – perspektywa NFZ*	Wartość * – perspektywa wspólna
Całkowity koszt terapii WED (PLN)		
Całkowity koszt terapii INF (PLN)		
Wynik zdrowotny WED (QALY)		7,03
Wynik zdrowotny INF		6,88
Koszt inkrementalny (PLN)	26 250,39 /	26 294,12 /
Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)		0,15
ICUR (PLN-QALY)	174 152,94 /	174 443,04 /

\* - wyniki bez RSS / z RSS

Zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy stosowanie **WED w miejsce INF u pacjentów po niepowodzeniu terapii standardowej** jest droższe i wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym. Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ, oszacowano na 174 153 PLN/QALY bez RSS ( PLN/QALY z RSS), natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) ICUR oszacowano na 174 443 PLN/QALY bez RSS ( PLN/QALY z RSS). W żadnym przypadku technologia wnioskowana nie jest użyteczna kosztowo.

## Wyniki dla porównania z leczeniem standardowym (BSC) - populacja po niepowodzeniu anty-TNF $\alpha$

Tabela 46. Wyniki CUA dla porównania WED vs BSC

Kategoria kosztu	Wartość * – perspektywa NFZ*	Wartość * – perspektywa wspólna
Całkowity koszt terapii WED (PLN)	[redacted]	[redacted]
Całkowity koszt terapii BSC (PLN)	[redacted]	[redacted]
Wynik zdrowotny WED (QALY)		6,99
Wynik zdrowotny BSC		6,59
Koszt inkrementalny (PLN)	47 289,93 / [redacted]	47 345,10 / [redacted]
Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)		0,40
ICUR (PLN-QALY)	119 022,06 / [redacted]	119 160,92 / [redacted]

\* - wyniki bez RSS / z RSS

Zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy stosowanie **WED w miejsce BSC u pacjentów po niepowodzeniu terapii anty-TNF $\alpha$**  jest droższe i wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym. Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ, oszacowano na 119 022 PLN/QALY bez RSS ([redacted] PLN/QALY z RSS), natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) ICUR oszacowano na 119 161 PLN/QALY bez RSS ([redacted] PLN/QALY z RSS). We wszystkich przypadkach technologia wnioskowana jest użyteczna kosztowo.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

#### Porównanie z infliksymabem - chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego

W rozpatrywanym przypadku **zachodzą** okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji:

„Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, 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, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”

**Maksymalną cenę zbytu netto** (oszacowana przez analityków Agencji, uwzględniając wszystkie założenia zgodnie z AE wnioskodawcy), przy której koszt terapii WED jest równy kosztowi terapii INF, oszacowano na:

- Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN 5909991138202:
  - ✓ z perspektywy NFZ – 4 925,02 PLN bez RSS ([redacted]);
  - ✓ z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 4 918,08 PLN bez RSS ([redacted]).

Na podstawie analizy podstawowej wnioskodawcy oszacowano **progową cenę zbytu netto**, uwzględniając aktualny próg opłacalności – 130 002 PLN, za opakowanie wnioskowanego leku:

- Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN 5909991138202:
  - ✓ z perspektywy NFZ – 8 036,43 PLN bez RSS ([redacted]);
  - ✓ z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 8 029,49 PLN bez RSS ([redacted]).

#### Wyniki dla porównania z leczeniem standardowym - populacja po niepowodzeniu anty-TNF $\alpha$

W rozpatrywanym przypadku **nie zachodzą** okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Na podstawie analizy podstawowej wnioskodawcy oszacowano **progową cenę zbytu netto**, uwzględniając aktualny próg opłacalności – 130 002 PLN, za opakowanie wnioskowanego leku:

- Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN 5909991138202:
  - ✓ z perspektywy NFZ – 9 905,13 PLN bez RSS ( [redacted] );
  - ✓ z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 9 894,86 PLN bez RSS ( [redacted] ).

Proponowana cena zbytu netto przedstawia się następująco:

- Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN 5909991138202 – [redacted] PLN.



### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Porównanie z infliksymabem (INF) - chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:

- przyjęcie alternatywnego kosztu podania wedolizumabu;
- zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała o wartość odchylenia standardowego (dane pochodzące z badań *GEMINI-I*, *ULTRA-1*, *ULTRA-2*, *ACT-1*, *ACT-2* oraz *PURSUIT-SC*);
- przyjęcie alternatywnego kosztu podania infliksymabu;
- przyjęcie wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie publikacji *Woehl 2008* oraz *Swinburn 2012*.

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na wartości współczynnika ICUR w sposób nieznaczny (o mniej niż 10%). Największy wpływ na wyniki analizy ma zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała o wartość odchylenia standardowego (odpowiednio spadek lub wzrost ICUR o 28% względem wartości podstawowej). Przyjęcie kosztu podania wedolizumabu w wysokości 468,00 PLN powoduje wzrost wartości współczynnika ICUR o 10%. Przyjęcie alternatywnych wartości kosztu podania infliksymabu skutkuje wzrostem współczynnika ICUR odpowiednio o 14% oraz 11%. Przyjęcie wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie publikacji *Woehl 2008* powoduje wzrost współczynnika ICUR o 10%, zaś przyjęcie wartości użyteczności na podstawie publikacji *Swinburn 2012* powoduje wzrost współczynnika ICUR o 11%.

#### Porównanie z leczeniem standardowym (BSC) - populacja po niepowodzeniu anty-TNF $\alpha$

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:

- przyjęcie w analizie alternatywnych wartości stóp dyskonta dla kosztów i wyników zdrowotnych;
- przyjęcie wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie publikacji *Woehl 2008* oraz *Swinburn 2012*
- uwzględnienie danych po 2000 roku do obliczenia prawdopodobieństwa zabiegu chirurgicznego;
- przyjęcie 10-letniego horyzontu czasowego;

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na wartości współczynnika ICUR w sposób nieznaczny (o mniej niż 8%). Największy wpływ na wyniki analizy ma przyjęcie 10-letniego horyzontu czasowego (wzrost ICUR o 55% względem wartości podstawowej). Przyjęcie stopy dyskonta w wysokości 0% zarówno dla kosztów jak i wyników zdrowotnych powoduje spadek wskaźnika ICUR o 16%, zaś przyjęcie stopy dyskonta dla kosztów w wysokości 5% oraz w wysokości 0% dla wyników zdrowotnych powoduje spadek wskaźnika ICUR o 18%.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 47. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W zależności od analizowanej populacji WED porównano z INF lub z BSC.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	?	Z powodu braku dostępnych danych klinicznych porównanie WED vs INF oparto na porównaniu pośrednim. Dodatkowo w ramach terapii indukcyjnej w przypadku większości analizowanych punktów końcowych nie wykazano różnic IS pomiędzy WED a INF. Powyższe ograniczenia znacznie wpływają na wiarygodność wnioskowania dla porównania WED vs INF. W przypadku terapii indukcyjnej wraz z terapią podtrzymującą porównanie pośrednie wykazało IS różnice na korzyść WED vs INF. Brak wykazanych, na podstawie analizy klinicznej, różnic IS w fazie indukcji pomiędzy WED a PLC oraz brak różnic IS w jakości życia pacjentów po niepowodzeniu terapii TNF $\alpha$ stanowi ograniczenie wiarygodności wnioskowania w przypadku porównania WED vs BSC.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Przyjęto stopy dyskontowe zgodne z wytycznymi Agencji.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK / NIE	Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jedynie jednokierunkową analizę wrażliwości. Zdaniem Agencji zasadne byłoby przeprowadzenie również probabilistycznej analizy wrażliwości

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Typ i strukturę modelu, technikę analityczną, horyzont czasowy, wybór komparatora uznano za prawidłowe.

Kluczowe ograniczenia wiarygodności wynikają z braku danych klinicznych, szczególnie w odniesieniu do porównania WED vs INF – przeprowadzono porównanie pośrednie.

Brak jest danych długookresowych, szczególnie odnośnie stanu pacjentów po zakończeniu terapii lekami biologicznymi.

W modelu nie uwzględniono możliwości polepszenia się stanu zdrowia w przypadku pacjentów stosujących terapię standardową – zastosowana macierz przejść nie pozwala pacjentom w stanie M (łagodne nasilenie choroby) czy MS (stan umiarkowany do ciężkiego) na przejście do lepszego stanu zdrowia. Co w przypadku WZJG, które charakteryzuje się występowaniem okresów zaostrzeń oraz remisji może w zły sposób obrazować nawrotowy przebieg choroby.



W przypadku macierzy przejść odpowiadającej terapii INF nie uwzględniono możliwości przejścia pacjentów w stanie łagodnego nasilenia choroby (stan M) do stanu remisji (stan R), co oznacza że pacjent, który w wyniku stosowania INF uzyskał w fazie indukcji łagodne nasilenie choroby nie może osiągnąć remisji choroby – prawdopodobieństwo przejścia ze stanu M do stanu R wynosi 0% (w przypadku WED prawdopodobieństwo to ustalono na poziomie 29,96%). Założenie to ma potencjalnie znaczący wpływ na wyniki analizy, brak jest jednak jednoznacznych danych klinicznych w tej kwestii.

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane w modelu odsetki pacjentów znajdujących się w poszczególnych stanach definiujących odpowiedź na leczenie po okresie indukcji oraz po okresie leczenia podtrzymującego.

**Tabela 48. Odsetki pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia definiujących odpowiedź na leczenie oszacowane za pomocą modelu wnioskodawcy**

	R	M	MS	Łącznie odpowiedź na leczenie
Po fazie indukcji				
INF	<b>37,31%</b>	25,66%	5,13%	<b>68,10%</b>
WED	<b>25,31%</b>	29,56%	5,91%	<b>60,79%</b>
Po fazie indukcji i podtrzymania				
INF	<b>20,36%</b>	5,94%	26,06%	<b>52,35%</b>
WED	<b>34,48%</b>	12,36%	0,29%	<b>47,12%</b>

Można zauważyć, że wyniki uzyskane po fazie indukcji są zbieżne z wynikami przedstawionymi w ramach analizy klinicznej, dla populacji nieleczonej wcześniej inhibitorami TNF $\alpha$ , pod względem łącznego odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie oraz pacjentów uzyskujących remisję kliniczną (stan R). Należy podkreślić, że porównanie pośrednie przeprowadzone przez wnioskodawcę nie wykazało IS różnic w tych punktach końcowych po fazie indukcji, co można traktować jako przesłankę za brakiem różnicowania terapii na etapie leczenia indukcyjnego. Fakt ten stanowi ograniczenie wiarygodności wnioskowania.

W odniesieniu do wyników po fazie terapii podtrzymującej można zauważyć, że w modelu wnioskodawcy znaczna część pacjentów, którzy uzyskali remisję po indukcji INF traci remisję po terapii podtrzymującej INF (spadek z 37,31% do 20,36%), przy czym wyniki przedstawione w ramach analizy klinicznej nie sugerują takiego spadku (36,4% pacjentów w fazie remisji po 8 tyg. - metaanaliza badań ACT I, ACT II; 34,7% w fazie remisji po 54 tyg. – badanie ACT I). Przyjęcie takiego, wynika zapewne z wyników porównania pośredniego, nie ma jednak odzwierciedlenia w wynikach badania ACT I. Założenie to ma potencjalnie duży wpływ na ostateczne wyniki analizy.

W modelu wnioskodawcy znaczna część pacjentów w ramieniu INF po uzyskaniu remisji po terapii indukcyjnej w trakcie terapii podtrzymującej sukcesywnie trafia do gorszych stanów zdrowia (patrz tabela powyżej), szczególnie wysoki odsetek pacjentów znajduje się w stanie MS (jedyne stan, z którego można trafić na zabieg chirurgiczny), na co brak jest jednoznacznych danych klinicznych. Dodatkowo pacjent, który ze stanu remisji trafia (poprzez stan łagodny) do stanu umiarkowanego do ciężkiego najprawdopodobniej zostałby wyłączony z programu lekowego, zatem nie generowałby kosztów związanych z leczeniem w ramach programu lekowego.

Kluczowa niepewność wynika z braku danych odnośnie odsetka pacjentów w stanie M i MS, nie jest zatem możliwa weryfikacja odsetków pacjentów w stanie M i MS względem danych klinicznych. Należy zaznaczyć, że pomimo, iż w grupie INF po fazie terapii podtrzymującej większy odsetek pacjentów znajduje się w stanie odpowiedzi na leczenie niż w grupie WED (52,35% vs 47,12%; dane kliniczne sugerują wyższy odsetek trwałej odpowiedzi na leczenie w grupie WED) to ze względu na różne rozłożenie pacjentów w stanie R, M i MS ramię WED generuje większe efekty zdrowotne. Przy braku danych odnośnie stanów M i MS można przyjąć, że wnioskowanie z modelu jest obciążone dużą niepewnością.

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

„Macierz przejść wyznaczono z wykorzystaniem algorytmu GRG zaimplementowanego w module Solver stanowiącym część programu Excel 2010. (...) 7 wartości prawdopodobieństw przejść w macierzy (...) zostało wyznaczone na podstawie dwóch znanych wartości z badań klinicznych (...). Stanowi to ograniczenie analizy, ponieważ można przyjąć, że w przyjętym układzie istnieje wiele możliwych wartości macierzy spełniających wymagane założenia.”

Niepewne jest założenie związane z kosztami podania leków, szczególnie w odniesieniu do WED (z dużym prawdopodobieństwem można przyjąć, że INF będzie stosowany w ramach hospitalizacji). Wpływ tego

założenia testowano w ramach analizy wrażliwości - przyjęcie kosztu podania wedolizumabu w wysokości 468,00 PLN powoduje wzrost wartości współczynnika ICUR o 10%.

Warto również zwrócić uwagę na niepewność związaną z przyjętym zestawem użyteczności stanów zdrowia – w ramach analizy podstawowej przyjęto tę wartość na podstawie publikacji Puneekar 2010. Założenia związane z uwzględnionym zestawem użyteczności testowano w ramach analizy wrażliwości - przyjęcie wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie publikacji *Woehl 2008* powoduje wzrost współczynnika ICUR o 10%, zaś przyjęcie wartości użyteczności na podstawie publikacji *Swinburn 2012* powoduje wzrost współczynnika ICUR o 11%. Zatem w ramach analizy podstawowej uwzględniono najkorzystniejszy dla wnioskowanej technologii zestaw użyteczności stanów zdrowia.

Należy również dodać, że największy wpływ na wyniki analizy dla porównania WED vs BSC ma przyjęcie 10-letniego horyzontu czasowego, co skutkuje wzrostem ICUR o 55% względem wartości podstawowej. W świetle braku danych długookresowych tak znaczny wpływ skrócenia horyzontu czasowego sugeruje dużą niepewność wnioskowania z analizy.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Brak jest danych klinicznych dotyczących losów pacjentów, którzy odstawili leczenie biologiczne po roku terapii. Nie są również dostępne dane długookresowe odnośnie efektywności klinicznej porównywanych interwencji, co narzuca konieczność ekstrapolacji danych na okres znacznie wykraczający poza okres obserwacji w dostępnych badaniach klinicznych. Powyższe ograniczenia wpływają na znaczną niepewność wnioskowania z niniejszej analizy.

Autorzy AE wnioskodawcy uwzględnili średni wiek pacjenta na poziomie 40,59 lat (średnia z badań klinicznych), natomiast na podstawie danych NFZ średni wiek pacjentów leczonych w programie lekowym B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” w latach 2014-2016 oszacowano na 37,75 roku. Przyjęcie niższego wieku pacjentów skutkuje wzrostem wskaźnika ICUR poniżej 3% w stosunku do założenia wnioskodawcy, nie ma więc znacznego wpływu na wyniki niniejszej analizy.

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych, a dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym. Dane kosztowe dla komparatora (INF) są zgodne z danymi DGL.

Poniżej przedstawiono ocenę danych wejściowych dla poszczególnych porównań uwzględnionych w ramach AE.

#### **WED vs INF (chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego):**

Z powodu braku dostępnych danych klinicznych porównanie WED vs INF oparto na porównaniu pośrednim. Dodatkowo w ramach terapii indukcyjnej w przypadku większości analizowanych punktów końcowych nie wykazano różnic IS pomiędzy WED a INF. Powyższe ograniczenia znacznie wpływają na wiarygodność wnioskowania dla porównania WED vs INF.

Należy podkreślić, że w badaniach *ACT I* oraz *ACT II*, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim, chorzy stosowali infliksymab lub placebo przez cały okres badania, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu indukcji. Z kolei w badaniu *GEMINI I* do leczenia podtrzymującego wedolizumabem mogli przystąpić wyłącznie chorzy, u których w 6. tygodniu odnotowano odpowiedź na leczenie. Chorzy zostali następnie zrandomizowani do grup przyjmujących wedolizumab (WED/WED) lub placebo (WED/PLC) i dla tych grup zostały przedstawione wyniki dla 52. tygodnia leczenia. Należy podkreślić jednak, że odmienny przebieg badań dotyczył leczenia podtrzymującego, uznano zatem, że nie miał wpływu na ocenę skuteczności etapu indukcji (zatem ograniczenie istnieje tylko w przypadku rozpatrywania łącznego okresu leczenia – indukcja + leczenie podtrzymujące). Dodatkowo odnotowano heterogeniczność populacji w badaniach dotyczących wedolizumabu oraz infliksymabu wynikającą z różnego odsetka chorych leczonych wcześniej inhibitorami TNF $\alpha$  w momencie rozpoczęcia terapii indukcyjnej.

W ramach analizy klinicznej nie wykazano różnic IS dla odpowiedzi klinicznej w przypadku porównania pośredniego WED vs INF, zarówno dla wyników po 6 tyg. stosowania WED jaki i po 10 tyg. stosowania WED. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania odpowiedzi klinicznej, remisji klinicznej, wygojenia błony śluzowej pomiędzy interwencją wnioskowaną WED a komparatorem INF w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego dla którejkolwiek analizowanej subpopulacji pacjentów. Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości (wprowadzenie dodatkowych badań do metaanalizy INF) nie wpłynęła na wyniki porównania pośredniego.

Częstość występowania remisji klinicznej w ramach indukcji + leczenia podtrzymującego WED jest znamienne statystycznie wyższa w porównaniu do leczenia INF w podgrupach chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem terapii inhibitorami TNF $\alpha$  oraz nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF $\alpha$ . Remisja kliniczna w subpopulacji chorych po niepowodzeniu terapii lekami immunosupresyjnymi, ale z nieodnotowanym niepowodzeniem inhibitorami TNF $\alpha$  oraz po wyłącznym niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami nie wykazała IS różnicy pomiędzy interwencjami. Dla punktów końcowych: trwała remisja kliniczna oraz remisja kliniczna bez konieczności stosowania CKS nie wykazano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy WED a INF. Częstość występowania trwałej odpowiedzi klinicznej była istotnie statystycznie wyższa u pacjentów przyjmujących WED w porównaniu do INF w obu analizowanych subpopulacjach: nie leczonych wcześniej inhibitorami TNF $\alpha$ , z nieodnotowanym niepowodzeniem inhibitorami TNF $\alpha$ . Wygojenie błony śluzowej odnotowano u znamienne wyższego odsetka pacjentów w grupie przyjmującej WED niż w przypadku terapii INF w podgrupie pacjentów nie leczonych wcześniej inhibitorami TNF $\alpha$ . W podgrupie pacjentów z niepowodzeniem terapii lekami immunosupresyjnymi, ale nieodnotowanym niepowodzeniem inhibitorami TNF $\alpha$  oraz z wyłącznie niepowodzeniem leczenia CKS nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w ramach porównania pośredniego.

### **WED vs BSC (populacja po niepowodzeniu anty-TNF $\alpha$ ):**

Brak wykazanych, na podstawie analizy klinicznej, różnic IS w fazie indukcji pomiędzy WED a PLC oraz brak różnic IS w jakości życia pacjentów po niepowodzeniu terapii anty-TNF $\alpha$  stanowi ograniczenie wiarygodności wnioskowania w przypadku porównania WED vs BSC.

W badaniu GEMINI I (publikacja Feagan 2017a) nie odnotowano IS różnic pod względem jakości życia pomiędzy grupą stosującą WED a grupą stosującą PLC, po 52 tyg. terapii, w odniesieniu do subpopulacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ . Różnic nie wykazano w żadnym z uwzględnionych kwestionariuszy - IBDQ, SF-36 EQ-5D (skala VAS). Brak udowodnionego, w analizie klinicznej, wpływu stosowania WED zamiast PLC, w populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ , na jakość życia wpływa na obniżenie wiarygodności wnioskowania w przypadku porównania WED vs BSC.

Na podstawie analizy klinicznej można stwierdzić, że odpowiedź kliniczna występowała istotnie statystycznie częściej w 6 tyg. u pacjentów, którzy uprzednio doznali niepowodzenia terapii inhibitorami TNF $\alpha$  (ogółem) oraz w subpopulacji pacjentów, którzy utracili odpowiedź na leczenie inhibitorami TNF $\alpha$ . W 10 tyg. leczenia nie odnotowano istotnej statystycznej różnicy pomiędzy grupami. Odsetek pacjentów uzyskujących remisję kliniczną w 6 tyg. leczenia w badaniu GEMINI I był wyższy w grupie pacjentów przyjmujących WED, jednak w żadnej z analizowanych subpopulacji oraz populacji ogółem nie uzyskano IS różnicy pomiędzy grupami. Również w 10 tyg. leczenia nie odnotowano istotnej statystycznej różnicy pomiędzy grupami. Częstość występowania wygojenia błony śluzowej u pacjentów z utratą odpowiedzi na leczenie TNF $\alpha$  była istotnie statystycznie wyższa w grupie przyjmującej WED niż w grupie PLC (jednak należy wynik ten interpretować z ostrożnością, ponieważ parametr OR nie wykazywał IS różnicy pomiędzy interwencjami). Nie odnotowano natomiast IS różnic w pozostałych analizowanych subpopulacjach oraz w populacji ogólnej.

Należy jednak zaznaczyć, że w 52 tygodniu istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów leczonych WED wykazywał remisję kliniczną, trwałą remisję kliniczną, remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów, trwałą odpowiedź kliniczną oraz wygojenie błony śluzowej. Wyniki te należy jednak interpretować z ostrożnością ze względu na niską liczebność chorych w poszczególnych grupach.

Brak wykazanych, na podstawie analizy klinicznej, różnic IS w fazie indukcji pomiędzy WED a PLC stanowi ograniczenie wiarygodności wnioskowania w przypadku porównania WED vs BSC.

### **5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej**

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach ani strukturze modelu, zatem generowane przy jego zastosowaniu wyniki można uznać za wiarygodne. Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Zakres przeprowadzonej walidacji wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

### **5.3.4. Obliczenia własne Agencji**

Należy podkreślić, że infliksymab stosowany jest w ramach programu lekowego, a zatem NFZ finansuje rzeczywiście zużytą ilość leku (bez uwzględnienia „wastage”), nie zaś ilość wynikającą z liczby zużytych fiolek leku – jak założył w ramach analizy podstawowej wnioskodawca. Zatem założenie

przyjęte przez autorów (zaokrąglenie zużycia INF do pełnych fiolek) może w rzeczywistości zawyżać koszty komparatora z perspektywy NFZ. Zdaniem Agencji poprawne byłoby podejście uwzględniające średnie zużycie leku na podstawie średniej masy ciała pacjenta. Autorzy analizy wnioskodawcy oszacowali zużycie INF na podanie na poziomie 433,09 mg (na podstawie zużytej liczby fiolek, z zaokrągleniem wzwyż do pełnych fiolek), podczas gdy szacując zużycie INF na podstawie ilości zużytych mg INF średnia dawka wynosi 383,09 mg.

W poniższych obliczeniach analitycy Agencji uwzględnili dawkowanie INF na podstawie liczby zużytych mg substancji czynnej, nie zaś na podstawie liczby zużytych fiolek leku. Pozostałe założenia przyjęto zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy.

### Wyniki obliczeń własnych Agencji dla porównania z infliksymabem - chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego

Tabela 49. Wyniki obliczeń własnych Agencji, CUA dla porównania WED vs INF, dawkowanie INF na podstawie liczby zużytych mg INF.

Kategoria kosztu	Wartość * – perspektywa NFZ*	Wartość * – perspektywa wspólna
Całkowity koszt terapii WED (PLN)		
Całkowity koszt terapii INF (PLN)		
Wynik zdrowotny WED (QALY)		7,03
Wynik zdrowotny INF		6,88
Koszt inkrementalny (PLN)	29 556,55 /	29 600,27 /
Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)		0,15
ICUR (PLN-QALY)	196 086,97 /	196 377,07 /

\* - wyniki bez RSS / z RSS

Zgodnie z obliczeniami Agencji, uwzględniając dawkowanie INF na podstawie liczby zużytych mg substancji czynnej można stwierdzić, że stosowanie WED w miejsce INF u pacjentów po niepowodzeniu terapii standardowej jest droższe i wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym. Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ, oszacowano na 196 087 PLN/QALY bez RSS ( PLN/QALY z RSS), natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) ICUR oszacowano na 196 377 PLN/QALY bez RSS ( PLN/QALY z RSS). W żadnym przypadku technologia wnioskowana nie jest użyteczna kosztowo.

Maksymalną cenę zbytu netto (wynikającą z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji), przy której koszt terapii WED jest równy kosztowi terapii INF oszacowano na:

- Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN 5909991138202:
- ✓ z perspektywy NFZ – 4 400,06 PLN bez RSS ( );
- ✓ z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 4 393,12 PLN bez RSS ( ).

Progową cenę zbytu netto, uwzględniając aktualny próg opłacalności – 130 002 PLN, za opakowanie wnioskowanego leku oszacowano na:

- Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN 5909991138202:
- ✓ z perspektywy NFZ – 7 511,47 PLN bez RSS ( z RSS);
- ✓ z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 7 504,53 PLN bez RSS ( PLN z RSS).

Dodatkowo Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia uwzględniając średni wiek włączonych do modelu pacjentów na podstawie danych NFZ odnośnie pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.55. Średni wiek pacjentów leczonych w programie lekowym w latach 2014-2016 oszacowano na 37,75 roku (w ramach analizy podstawowej wnioskodawcy uwzględniono średni wiek na poziomie 40,59 roku). Przyjęcie niższego wieku pacjentów skutkuje wzrostem wskaźnika ICUR poniżej 3% w stosunku do założenia wnioskodawcy.

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.

Populację docelową stanowią dorośli chorzy na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego, z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów:

- z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub z przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną;
- po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF $\alpha$  definiowanym jako brak odpowiedzi, utrata odpowiedzi klinicznej lub wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia.

Średni wiek pacjenta uwzględnionego w modelowaniu przyjęto na poziomie 40,59 lat.

Ocenianą interwencją stanowi wedolizumab w dawkowaniu zgodnym z ChPL. Komparator, w zależności od ocenianej populacji stanowi:

- infliksymab (INF) - chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego;
- leczenie standardowe (BSC) - populacja po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF $\alpha$ .

Jako technikę analityczną wykorzystano analizę użyteczności kosztów (CUA), którą przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz niezależnie z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Uwzględniono 5% stopę dyskontową dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W ramach niniejszej analizy uwzględniono koszty leków, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego, koszty leczenia standardowego, koszty zależne od stanu zdrowia oraz zabiegów chirurgicznych.

W celu przeprowadzenia obliczeń wnioskodawca dostarczył model farmakoekonomiczny wykonany w aplikacji MS Excel. W analizie założono, że wnioskowana technologia nie ma bezpośrednio wpływu na całkowity czas przeżycia chorego. W związku z tym, nie modelowano całkowitego przeżycia chorych, zaś jedynie prawdopodobieństwa przejść chorych do poszczególnych stanów, które były utożsamiane z progresją choroby (w tym uwzględniono stan „zgon”). Następnie tym stanom przyporządkowano odpowiednie efekty zdrowotne i koszty.

Kluczowym ograniczeniem dla porównania WED vs INF (chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego) jest brak dostępnych danych klinicznych, w związku z czym porównanie WED vs INF oparto na porównaniu pośrednim. Dodatkowo w ramach terapii indukcyjnej w przypadku większości analizowanych punktów końcowych nie wykazano różnic IS pomiędzy WED a INF. Powyższe ograniczenia znacznie wpływają na wiarygodność wnioskowania dla porównania WED vs INF.

Dla porównania WED vs BSC (populacja po niepowodzeniu anty-TNF $\alpha$ ) należy podkreślić brak wykazanych, na podstawie analizy klinicznej, różnic IS w fazie indukcji pomiędzy WED a PLC oraz brak różnic IS w jakości życia pacjentów po niepowodzeniu terapii anty-TNF $\alpha$ , co stanowi ograniczenie wiarygodności wnioskowania w przypadku porównania WED vs BSC.

Największy wpływ na wyniki analizy dla porównania WED vs INF ma zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała o wartość odchylenia standardowego (odpowiednio spadek lub wzrost ICUR o 28% względem wartości podstawowej). Przyjęcie kosztu podania wedolizumabu w wysokości 468,00 PLN powoduje wzrost wartości współczynnika ICUR o 10%. Przyjęcie alternatywnych wartości kosztu podania infliksymabu skutkuje wzrostem współczynnika ICUR odpowiednio o 14% oraz 11%. Przyjęcie wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie publikacji *Woehl 2008* powoduje wzrost współczynnika ICUR o 10%, zaś przyjęcie wartości użyteczności na podstawie publikacji *Swinburn 2012* powoduje wzrost współczynnika ICUR o 11%.

Natomiast w przypadku porównania WED vs BSC największy wpływ na wyniki analizy ma przyjęcie 10-letniego horyzontu czasowego (wzrost ICUR o 55% względem wartości podstawowej). Przyjęcie stopy dyskonta w wysokości 0% zarówno dla kosztów jak i wyników zdrowotnych powoduje spadek wskaźnika ICUR o 16%, zaś przyjęcie stopy dyskonta dla kosztów w wysokości 5% oraz w wysokości 0% dla wyników zdrowotnych powoduje spadek wskaźnika ICUR o 18%.

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniając odmienny sposób wyliczania zużycia infliksymabu – bazując na ilości zużytych mg INF zamiast na ilości zużytych fiolek leku.

### Wyniki:

Zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy stosowanie **WED w miejsce INF u pacjentów po niepowodzeniu terapii standardowej** jest droższe i wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym. Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ, oszacowano na 174 153 PLN/QALY bez RSS ( [redacted] PLN/QALY z RSS), natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) ICUR oszacowano na 174 443 PLN/QALY bez RSS ( [redacted] PLN/QALY z RSS). W żadnym przypadku technologia wnioskowana nie jest użyteczna kosztowo.

Zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy stosowanie **WED w miejsce BSC u pacjentów po niepowodzeniu terapii anty-TNF $\alpha$**  jest droższe i wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym. Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ, oszacowano na 119 022 PLN/QALY bez RSS ( [redacted] PLN/QALY z RSS), natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) ICUR oszacowano na 119 161 PLN/QALY bez RSS ( [redacted] PLN/QALY z RSS). We wszystkich przypadkach technologia wnioskowana jest użyteczna kosztowo.

### Analiza progowa:

#### Porównanie z infliksymabem - chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego

W rozpatrywanym przypadku **zachodzą** okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji:

**Maksymalną cenę zbytu netto** (oszacowana przez analityków Agencji, uwzględniając wszystkie założenia zgodnie z AE wnioskodawcy), przy której koszt terapii WED jest równy kosztowi terapii INF, oszacowano na:

- Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN 5909991138202:
  - ✓ z perspektywy NFZ – 4 925,02 PLN bez RSS ( [redacted] );
  - ✓ z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 4 918,08 PLN bez RSS ( [redacted] ).

Na podstawie analizy podstawowej wnioskodawcy oszacowano **progową cenę zbytu netto**, uwzględniając aktualny próg opłacalności – 130 002 PLN, za opakowanie wnioskowanego leku:

- Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN 5909991138202:
  - ✓ z perspektywy NFZ – 8 036,43 PLN bez RSS ( [redacted] );
  - ✓ z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 8 029,49 PLN bez RSS ( [redacted] ).

#### Wyniki dla porównania z leczeniem standardowym - populacja po niepowodzeniu anty-TNF $\alpha$

W rozpatrywanym przypadku **nie zachodzą** okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Na podstawie analizy podstawowej wnioskodawcy oszacowano **progową cenę zbytu netto**, uwzględniając aktualny próg opłacalności – 130 002 PLN, za opakowanie wnioskowanego leku:

- Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN 5909991138202:
  - ✓ z perspektywy NFZ – 9 905,13 PLN bez RSS ( [redacted] );
  - ✓ z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 9 894,86 PLN bez RSS ( [redacted] ).

Proponowana cena zbytu netto przedstawia się następująco:

- Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN 5909991138202 – [redacted] PLN.

### Obliczenia własne Agencji:

Zgodnie z obliczeniami Agencji, uwzględniając dawkowanie INF na podstawie liczby zużytych mg substancji czynnej można stwierdzić, że stosowanie WED w miejsce INF u pacjentów po niepowodzeniu terapii standardowej jest droższe i wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym. Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ, oszacowano na 196 087 PLN/QALY bez RSS ( [redacted] PLN/QALY z RSS), natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) ICUR oszacowano na 196 377 PLN/QALY bez RSS ( [redacted] PLN/QALY z RSS). W żadnym przypadku technologia wnioskowana nie jest użyteczna kosztowo.

Maksymalną cenę zbytu netto (wynikającą z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji), przy której koszt terapii WED jest równy kosztowi terapii INF oszacowano na:

- Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN 5909991138202:
- ✓ z perspektywy NFZ – 4 400,06 PLN bez RSS ( [redacted] );
- ✓ z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 4 393,12 PLN bez RSS ( [redacted] ).

Progową cenę zbytu netto, uwzględniając aktualny próg opłacalności – 130 002 PLN, za opakowanie wnioskowanego leku oszacowano na:

- Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN 5909991138202:
- ✓ z perspektywy NFZ – 7 511,47 PLN bez RSS ( [redacted] z RSS);
- ✓ z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 7 504,53 PLN bez RSS ( [redacted] PLN z RSS).

Dodatkowo Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia uwzględniając średni wiek włączonych do modelu pacjentów na podstawie danych NFZ odnośnie pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.55. Średni wiek pacjentów leczonych w programie lekowym w latach 2014-2016 oszacowano na 37,75 roku (w ramach analizy podstawowej wnioskodawcy uwzględniono średni wiek na poziomie 40,59 roku). Przyjęcie niższego wieku pacjentów skutkuje wzrostem wskaźnika ICUR poniżej 3% w stosunku do założenia wnioskodawcy.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów, w dwóch podgrupach:

- chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego,
- chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ ,

w ramach Programu lekowego: wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51) (zwanego dalej programem lekowym).”

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego; dodatkowo przedstawiono wyniki z perspektywy wspólnej.

##### Horyzont czasowy

3-letni (od początku lipca 2017 r. do końca grudnia 2020 r.).

##### Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

**scenariusz istniejący** – zakłada, że wedolizumab nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu,

**scenariusz nowy** – zakłada, że wedolizumab jest finansowany ze środków publicznych w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Szczegóły związane z szacowaniem wielkości populacji docelowej oraz uwzględnionymi kosztami opisano w rozdziale 6.1.2 „Dane wejściowe do modelu”.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta, w ramach nowej grupy limitowej. Wedolizumab charakteryzuje się odmiennym mechanizmem działania oraz porównywalną skutecznością względem refundowanego komparatora (INF, leczenie standardowe). Zgodnie z zapisami art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy o refundacji, w tym przypadku lek może być zakwalifikowany do tej samej grupy limitowej co komparator. Wnioskodawca zaznacza jednak, że obecnie wszystkie inhibitory anty-TNF $\alpha$  posiadają odrębne grupy limitowe.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

W celu oszacowania populacji docelowej wykorzystano następujące źródła:

- Dane z okresowych sprawozdań NFZ na temat liczebności chorych leczonych w obecnym programie lekowym dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego,
- Dane dostarczone przez Wnioskodawcę dotyczące liczby chorych leczonych w Polsce w ramach badania klinicznego GEMINI LTS.



W pierwszej kolejności wnioskodawca oszacował **populację chorych na WZJG po niepowodzeniu leczenia standardowego**. Uznano, że najbardziej wiarygodne oszacowanie populacji docelowej jest na podstawie liczebności chorych objętych obecnym programem lekowym dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (okresowe sprawozdania NFZ) oraz na podstawie liczby chorych leczonych WED w ramach badania klinicznego GEMINI LTS (dane wnioskodawcy), którzy pomniejszają populację leczoną w programach. **W wariancie prawdopodobnym** założono, że liczba chorych leczonych w ramach PL „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51) będzie w kolejnych latach systematycznie rosła analogicznie do wzrostu liczby chorych w programie zaobserwowanego na podstawie okresowych sprawozdań NFZ za IV kwartał w roku 2015 względem roku poprzedniego (odnotowano wzrost na poziomie **16,6%** rocznie). Próba kliniczna GEMINI LTS obejmuje chorych z WZJG i ChLC - łącznie [redacted] chorych, przy czym nie jest znany odsetek chorych z WZJG wśród pacjentów leczonych w ramach tego badania. Z uwagi na fakt, że próba GEMINI LTS

[redacted] W związku z powyższym, populacja w ramach badania GEMINI LTS powiększa oszacowanie populacji docelowej określonej na podstawie liczebności chorych leczonych w ramach PL o [redacted] chorych – parametr ten jest testowany w analizie wrażliwości. W wariancie podstawowym populacja docelowa po niepowodzeniu leczenia standardowego wynosi 469, 539 i 619 odpowiednio w I, II i III roku analizy.

W **wariancie minimalnym i maksymalnym** wielkość populacji po leczeniu standardowym oszacowano z uwzględnieniem danych z okresowych sprawozdań NFZ dla choroby Leśniowskiego-Crohna. W związku z powyższym, w **wariancie minimalnym** obliczenia populacji chorych na WZJG zakładają systematyczny wzrost liczebności chorych objętych leczeniem w ramach tego programu lekowego zgodny ze wzrostem odnotowanym w ramach programu terapeutycznego dla ChLC w latach 2009-2011. **W wariancie maksymalnym** oszacowania populacji docelowej przyjęto systematyczny wzrost chorych leczonych w ramach PL zgodny ze wzrostem raportowanym dla ChLC w latach 2013-2015. Oba scenariusze uwzględniają, analogicznie jak w wariancie podstawowym liczbę pacjentów z badania GEMINI LTS. W wariancie minimalnym populacja docelowa po niepowodzeniu leczenia standardowego wynosi 406, 439 i 474 odpowiednio w I, II i III roku analizy, natomiast w wariancie maksymalnym – 529, 638 i 772.

W niniejszej analizie wnioskodawca przyjął założenie, że u wszystkich chorych stosujących inhibitory TNF $\alpha$  następuje niepowodzenie leczenia. W związku z powyższym, roczna **liczebność populacji po niepowodzeniu terapią anty-TNF $\alpha$**  jest równa liczebności populacji zakwalifikowanej w trakcie całego roku do terapii inhibitorami TNF $\alpha$  w ramach programów lekowych (w tym liczba chorych oszacowana na podstawie badania GEMINI LTS). Populacja docelowa po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF $\alpha$  w wariancie minimalnym, prawdopodobnym i maksymalnym wynosi tyle samo, co liczebność populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego.

Populacja docelowa stanowi sumę liczby pacjentów po niepowodzeniu leczenia standardowego i liczby pacjentów po niepowodzeniu leczenia standardowego, tj. 812 (I rok), 877 (II rok) i 949 (III rok) w wariancie minimalnym; 939, 1077, 1239 w wariancie podstawowym oraz 1057, 1275 i 1543 w wariancie maksymalnym

### Udziały

W przypadku chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego założono, że produkt leczniczy Entyvio przejmie 50% udziałów infliksymabu od początku wprowadzenia leku Entyvio do refundacji (zdaniem wnioskodawcy założenie konserwatywne z uwagi na silną pozycję infliksymabu na rynku). Odsetek chorych leczonych w ramach indukcji przechodzących na leczenie podtrzymujące przyjęto na podstawie danych z badań klinicznych modelowanych w ramach analizy ekonomicznej. W przypadku chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF $\alpha$  preparat Entyvio przejmie 100% udziałów w pierwszym roku refundacji. W kolejnych latach WED będzie stosowany u 50% chorych, zgodnie ze wspomnianym wcześniej założeniem, że lek otrzyma 50% chorych po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej.

### Koszty

Cenę preparatu Entyvio otrzymano od Podmiotu Odpowiedzialnego. Uwzględniona cena jest oficjalną ceną, która w przypadku refundacji produktu będzie opublikowana na wykazie leków refundowanych. Zgodnie z otrzymanymi informacjami cena zbytu netto wynosi [redacted]

[redacted] Cenę dla komparatora (INF) zaczerpnięto z danych DGL za styczeń-luty 2017 r.: Inflectra/Remsima – 11,30 PLN/mg.

W ramach szacowania kosztów terapii uwzględniono:

- koszt leku;

- koszt podania leku;
- koszt diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego;
- koszt leczenia standardowego;
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty zależne od stanu zdrowia oraz zabiegów chirurgicznych.

W niniejszej analizie rozpatrywano kategorie kosztowe tożsame z kategoriami analizowanymi w ramach AE. Dla kluczowych parametrów modelu wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

### Wariant podstawowy

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja		1 rok	2 rok	3 rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Razem	939	1 077	1 239
	Po niepowodzeniu BSC	469	539	619
	Po niepowodzeniu anti-TNF $\alpha$	469	539	619
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	Razem	704	538	620
	Po niepowodzeniu BSC	235	269	310
	Po niepowodzeniu anti-TNF $\alpha$	469	269	310

### Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ						Perspektywa wspólna					
	z RSS			Bez RSS			z RSS			Bez RSS		
	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
<b>Scenariusz istniejący</b>												
Koszty wnioskowanego leku	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszty pozostałe	12,01	20,51	25,76	12,01	20,51	25,76	12,06	20,68	26,08	12,06	20,68	26,08
Koszty sumaryczne	12,01	20,51	25,76	12,01	20,51	25,76	12,06	20,68	26,08	12,06	20,68	26,08
<b>Scenariusz nowy</b>												
Koszty wnioskowanego leku												
Koszty pozostałe												
Koszty sumaryczne				16,84	27,45	33,79				16,89	27,63	34,10
<b>Koszty inkrementalne</b>												
Koszty wnioskowanego leku												

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ						Perspektywa wspólna					
	z RSS			Bez RSS			z RSS			Bez RSS		
	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	4,83	6,95	8,03	■	■	■	4,83	6,95	8,03

Zgodnie z powyższą tabelą, w zakresie perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS, objęcie refundacją preparatu Entyvio (wedolizumab) stosowanego u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego przyczyni się do zwiększenia wydatków płatnika publicznego na poziomie ■ mln PLN, ■ mln PLN i ■ mln PLN w odpowiednio pierwszym, drugim i trzecim roku funkcjonowania wnioskowanego programu lekowego. Z tej samej perspektywy, bez uwzględnienia RSS wydatki płatnika wynoszą kolejno 4,83 mln PLN, 6,95 mln PLN, 8,03 mln PLN. Wydatki z perspektywy wspólnej są zbliżone do kosztów ponoszonych w perspektywie NFZ niezależnie od RSS.

### Chorzy po niepowodzeniu leczenia anty-TNFα

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ						Perspektywa wspólna					
	z RSS			Bez RSS			z RSS			Bez RSS		
	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
<b>Scenariusz istniejący</b>												
Koszty wnioskowanego leku	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszty pozostałe	2,27	5,63	8,71	2,27	5,63	8,71	2,35	5,84	9,07	2,35	5,84	9,07
Koszty sumaryczne	2,27	5,63	8,71	2,27	5,63	8,71	2,35	5,84	9,07	2,35	5,84	9,07
<b>Scenariusz nowy</b>												
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	20,22	20,38	22,89	■	■	■	20,28	20,57	23,23
<b>Koszty inkrementalne</b>												
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	18,45	15,32	14,89	■	■	■	17,93	14,74	14,17

W ramach perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS objęcie refundacją preparatu Entyvio (wedolizumab) stosowanego u chorych po niepowodzeniu leczenia anty-TNFα przyczyni się do zwiększenia wydatków płatnika publicznego na poziomie ■ mln PLN, ■ mln PLN i ■ mln PLN w odpowiednio pierwszym, drugim i trzecim roku funkcjonowania wnioskowanego programu lekowego. Z tej samej perspektywy, ale bez uwzględnienia RSS wydatki płatnika wynoszą kolejno 18,45 mln PLN, 15,32 mln PLN i 14,89 mln PLN. W przypadku perspektywy wspólnej w kolejnych latach refundacji wydatki wynoszą odpowiednio ■ mln PLN, ■ mln PLN i ■ mln PLN z uwzględnieniem RSS oraz 17,93 mln PLN, 14,74 mln PLN i 14,17 mln PLN bez RSS.

## Warianty skrajne

Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji, warianty skrajne

Populacja		1 rok	2 rok	3 rok
<b>Wariant minimalny</b>				
Populacja docelowa	Razem	812	878	948
	Po niepowodzeniu BSC	406	439	474
	Po niepowodzeniu anti-TNF $\alpha$	406	439	474
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu istniejącym		0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	Razem	609	438	474
	Po niepowodzeniu BSC	203	219	237
	Po niepowodzeniu anti-TNF $\alpha$	406	219	237
<b>Wariant maksymalny</b>				
Populacja docelowa	Razem	1 058	1 276	1 544
	Po niepowodzeniu BSC	529	638	772
	Po niepowodzeniu anti-TNF $\alpha$	529	638	772
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu istniejącym		0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	Razem	793	638	772
	Po niepowodzeniu BSC	264	319	386
	Po niepowodzeniu anti-TNF $\alpha$	529	319	386

## Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, warianty skrajne [mln. PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ						Perspektywa wspólna					
	Z RSS			Bez RSS			Z RSS			Bez RSS		
	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
<b>Wariant minimalny – koszty inkrementalne</b>												
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	4,17	5,73	6,23	■	■	■	4,17	5,73	6,23
<b>Wariant maksymalny – koszty inkrementalne</b>												
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	5,44	8,15	9,89	■	■	■	5,44	8,15	9,90

W przypadku populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego w ramach perspektywy NFZ włączenie do refundacji produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab) w zakresie wnioskowanego PL generuje koszty dla płatnika w wysokości ■ mln PLN (1 rok), ■ mln PLN (2 rok) i ■ mln PLN (3 rok) w wariantcie minimalnym z uwzględnieniem RSS oraz 4,17 mln PLN, 5,73 mln PLN i 6,23 mln PLN bez uwzględnienia RSS. Z kolei w wariantcie maksymalnym wydatki wynoszą odpowiednio ■ mln PLN, ■ mln PLN i ■ mln PLN w wariantcie z RSS oraz 5,44 mln PLN, 8,15 mln PLN i 9,89 mln PLN bez uwzględnienia RSS. Wydatki z perspektywy wspólnej są zbliżone do kosztów ponoszonych w perspektywie NFZ niezależnie od RSS.

Chorzy po niepowodzeniu leczenia anty-TNF $\alpha$ 

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, warianty skrajne [mln. PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ						Perspektywa wspólna					
	Z RSS			Bez RSS			Z RSS			Bez RSS		
	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
<b>Wariant minimalny – koszty inkrementalne</b>												
Koszty wnioskowanego leku												
Koszty sumaryczne				15,52	12,24	10,96				15,50	12,22	10,95
<b>Wariant maksymalny – koszty inkrementalne</b>												
Koszty wnioskowanego leku												
Koszty sumaryczne				20,22	17,22	17,53				20,20	17,19	17,52

W przypadku populacji chorych po niepowodzeniu leczenia anty-TNF $\alpha$  w ramach perspektywy NFZ włączenie do refundacji produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab) w ramach wnioskowanego PL generuje koszty dla płatnika w wysokości [redacted] mln PLN (1 rok), [redacted] mln PLN (2 rok) i [redacted] mln PLN (3 rok) w wariantcie minimalnym z uwzględnieniem RSS oraz 15,52 mln PLN, 12,24 mln PLN i 10,96 mln PLN w tym samym wariantcie bez uwzględnienia RSS. Z kolei w wariantcie maksymalnym wydatki te wynoszą odpowiednio [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN z uwzględnieniem RSS oraz 20,22 mln PLN, 17,22 mln PLN i 17,53 mln PLN w wariantcie bez RSS. W odniesieniu do perspektywy wspólnej wydatki w wariantcie minimalnym wynoszą w kolejnych latach refundacji [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN z uwzględnieniem RSS oraz 15,50 mln PLN, 12,22 mln PLN i 10,95 mln PLN w wariantcie bez RSS, a w wariantcie maksymalnym: [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN z uwzględnieniem RSS oraz 20,20 mln PLN, 17,19 mln PLN i 17,52 mln PLN bez RSS.

## Wyniki analizy wpływu na budżet - łącznie

## Wariant podstawowy

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ						Perspektywa wspólna					
	z RSS			Bez RSS			z RSS			Bez RSS		
	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
<b>Scenariusz istniejący</b>												
Koszty wnioskowanego leku	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszty pozostałe	14,28	26,14	34,47	14,28	26,14	34,47	14,41	26,52	35,15	14,41	26,52	35,15
Koszty sumaryczne												
<b>Scenariusz nowy</b>												
Koszty wnioskowanego leku												
Koszty pozostałe												
Koszty sumaryczne				37,06	47,83	56,68				37,17	48,2	57,33
<b>Koszty inkrementalne</b>												

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ						Perspektywa wspólna					
	z RSS			Bez RSS			z RSS			Bez RSS		
	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	23,28	22,27	22,92	■	■	■	22,76	21,69	22,2

W ramach perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS objęcie refundacją preparatu Entyvio (wedolizumab) przyczyni się do zwiększenia łącznych wydatków płatnika publicznego na poziomie ■ mln PLN, ■ mln PLN i ■ mln PLN w odpowiednio pierwszym, drugim i trzecim roku funkcjonowania wnioskowanego programu lekowego. Z tej samej perspektywy, ale bez uwzględnienia RSS wydatki płatnika wynoszą kolejno 23,28 mln PLN, 22,27 mln PLN i 22,92 mln PLN. W przypadku perspektywy wspólnej w kolejnych latach refundacji wydatki wynoszą odpowiednio ■ mln PLN, ■ mln PLN i ■ mln PLN z uwzględnieniem RSS oraz 22,76 mln PLN, 21,69 mln PLN i 22,2 mln PLN bez RSS.

### Warianty skrajne

Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, warianty skrajne [mln. PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ						Perspektywa wspólna					
	Z RSS			Bez RSS			Z RSS			Bez RSS		
	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
<b>Wariant minimalny – koszty inkrementalne</b>												
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	19,69	17,97	17,19	■	■	■	19,67	17,95	17,18
<b>Wariant maksymalny – koszty inkrementalne</b>												
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	24,39	22,95	23,76	■	■	■	25,64	25,34	27,42

W ramach perspektywy NFZ włączenie do refundacji produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab) w zakresie wnioskowanego PL generuje łączne koszty dla płatnika w wysokości ■ mln PLN (1 rok), ■ mln PLN (2 rok) i ■ mln PLN (3 rok) w wariantcie minimalnym z uwzględnieniem RSS oraz 19,69 mln PLN, 17,97 mln PLN i 17,19 mln PLN w tym samym wariantcie bez uwzględnienia RSS. Z kolei w wariantcie maksymalnym wydatki te wynoszą odpowiednio ■ mln PLN, ■ mln PLN i ■ mln PLN z uwzględnieniem RSS oraz 24,39 mln PLN, 22,95 mln PLN i 23,76 mln PLN bez RSS. W odniesieniu do perspektywy wspólnej wydatki w wariantcie minimalnym wynoszą w kolejnych latach refundacji ■ mln PLN, ■ mln PLN i ■ mln PLN z uwzględnieniem RSS oraz 19,67 mln PLN, 17,95 mln PLN i 17,18 mln PLN w wariantcie bez RSS, a w wariantcie maksymalnym: ■ mln PLN, ■ mln PLN i ■ mln PLN z uwzględnieniem RSS oraz 25,64 mln PLN, 25,34 mln PLN i 27,42 mln PLN bez RSS.

## 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 58 Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Opis, na jakiej podstawie oszacowano liczebność populacji docelowej, jest wystarczający.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Uzasadnienie wyboru długości horyzontu czasowego znajduje się w rozdziale 2.2 BIA wnioskodawcy
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W przypadku chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego przyjęto, że WED osiągnie 50% udział w rynku w pierwszym, drugim i trzecim roku refundacji. W przypadku chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ przyjęto, że WED osiągnie 100% udział w rynku w pierwszym roku refundacji, zaś w drugim i trzecim roku 50% wszystkich chorych będzie leczonych z wykorzystaniem WED, zaś pozostali będą stosowali leczenie standardowe. Ze względu na niepewność parametr ten testowany jest w analizie wrażliwości.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Oszacowania wnioskodawcy dotyczące populacji docelowej opierają się na okresowych sprawozdaniach NFZ za 2014 i 2015 r. Porównanie danych NFZ otrzymanych przez Agencję i uwzględnionych w modelu wnioskodawcy przedstawiono w rozdz. 6.3.1 niniejszej AWA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?/NIE	Z oszacowań Agencji na podstawie danych z modelu wnioskodawcy wynika, że w I roku refundacji sprzedaż preparatu Entyvio wyniesie ok 2770 opakowań, zaś w drugim – 2 953 (łącznie ok 5733 op.). Określone we wniosku roczne wielkości dostaw wynoszą odpowiednio 2340 i 3794 op. (łącznie 6134 op.). W związku z powyższym roczna wielkość dostawy w pierwszym roku jest mniejsza niż wynikające z oszacowań zapotrzebowanie na lek w I roku refundacji.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Produkt leczniczy Entyvio będzie dostępny w ramach programu lekowego, czyli bezpłatnie dla pacjenta.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie znajduje się w rozdz. 9.1. BIA wnioskodawcy.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Analizę wrażliwości przedstawiono dla następujących zmiennych: przeciętna masa ciała chorego, uwzględnienie chorych z badań klinicznych, koszt leczenia standardowego w leczeniu biologicznym, udział WED w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego, cena INF (PLN/mg)

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

- weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy

W tym zakresie nie zidentyfikowano żadnych nieprawidłowości. Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych wnioskodawca testuje w ramach analizy wrażliwości i analizy wariantów skrajnych. Analizę wrażliwości przedstawiono dla następujących zmiennych: przeciętna masa ciała chorego, uwzględnienie chorych z badań klinicznych, koszt leczenia standardowego w leczeniu biologicznym, udział WED w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego, cena INF (PLN/mg).

Największe wątpliwości Agencji budzi oszacowanie populacji docelowej. W obliczeniach wykorzystano dane z badania GEMINI LTS oraz okresowych sprawozdań z NFZ na temat liczebności pacjentów objętych programem lekowym (B.55) dla pacjentów z WZJG. Należy zaznaczyć, że program lekowy B.55 dotyczy wyłącznie ciężkiej postaci WZJG, a wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postaci choroby (ocena > 6 punktów w skali Mayo). Zdaniem wnioskodawcy „(...) *najbardziej wiarygodne oszacowanie populacji docelowej chorych jest możliwe do uzyskania na podstawie szacunku liczebności chorych leczonych w obecnym programie lekowym dla wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)*”. Poniżej przedstawiono argumenty wnioskodawcy oraz kontrargumenty Agencji za przyjęciem tego założenia:

1. *„Obecnie funkcjonujący program lekowy dotyczący leczenia chorych na WZJG obejmuje chorych z oceną >6 punktów w pełnej skali Mayo, co pokrywa się z punktacją uwzględnioną w kryteriach włączenia wnioskowanego Programu lekowego.”*

#### **Komentarz Agencji**

Zgodnie z kryteriami włączenia do PL B.55: *„Do programu lekowego mogą zostać włączeni świadczeniobiorcy w wieku 6 lat i powyżej z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (...)”*. Według wytycznych Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczących postępowania z pacjentem z WZJG postać ciężka według skali Mayo to 9-12 punktów.

2. *„Na podstawie interpretacji skali Mayo przedstawionej w Wytycznych Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego należy przyjąć, że oba programy lekowe obejmują chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG.”*

#### **Komentarz Agencji**

PL dla infliksimabu obejmujący chorych na WZJG (B.55) jasno wskazuje, że pacjent musi mieć rozpoznaną ciężką postać WZJG. Skala Mayo, do której odnosi się wnioskodawca, dotyczy jedynie podpunktu 1) w ramach kryteriów włączenia: *„(...) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), (ocena > 6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 r.ż. albo ocena ≥65 punktów w skali PUCAI u osób w wieku < 18 r.ż.)”*. W tym kontekście skala Mayo stanowi kryterium niedostatecznej odpowiedzi na standardowe leczenie, a nie kryterium zaawansowania choroby przy kwalifikacji wszystkich pacjentów do PL. Należy również zwrócić uwagę, że kryterium skali Mayo znajduje się tylko w podpunkcie dotyczącym niedostatecznej odpowiedzi na leczenie standardowe, a więc nie odnosi się do wszystkich kryteriów włączenia.

3. *„Ponadto podkreślenia wymaga, że zarówno B.55, jak i wnioskowany Program lekowy adresowane są do chorych z niedostateczną odpowiedzią, nietolerancją lub przeciwwskazaniami do leczenia standardowego, natomiast żaden z nich nie jest przeznaczony dla pacjentów, u których z dobrym skutkiem mogłaby być stosowana cyklosporyna. Terapia cyklosporyną w leczeniu WZJG traktowana jest przede wszystkim jako terapia ratunkowa, dla której brak jest wystarczających danych klinicznych dotyczących jej skuteczności w leczeniu podtrzymującym. Mając na uwadze ten fakt należy uznać, że pomimo tego, że nie zawarto tego aspektu w kryteriach włączenia do wnioskowanego programu, to i tak chorzy kwalifikujący się do leczenia cyklosporyną nie stanowią populacji docelowej dla leczenia wedolizumabem”*

#### **Komentarz Agencji**

PL B.55 adresowany jest do pacjentów, u których cyklosporyna nie może być zastosowana z powodu: ciężkiego rzutu WZJG w trakcie leczenia AZA lub 6-MP, hypomagnezemii, potencjalnych reakcji lekowych, hiperkaliemii, hiperurikemii, wieku pow. 80 lat, zaburzeń czynności nerek, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego, trudnych do opanowania zakażeń i nowotworów złośliwych. Oznacza to, że do PL B.55 kwalifikowani są pacjenci w stanie na tyle zaawansowanym (ciężka postać choroby), że gdyby nie powyższe przeciwwskazania to kierowani byłiby na terapię ratunkową z wykorzystaniem cyklosporyny. Natomiast wnioskowany PL nie odnosi się do cyklosporyny, a stopień zaawansowania WZJG określono z wykorzystaniem skali Mayo (>6 punktów), tym samym umożliwiając włączanie pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby.



Z uwagi na powyższe, kryteria włączenia wnioskowanego PL nie odnoszą się do tego samego zakresu stopnia zaawansowania choroby, co kryteria włączenia do PL B.55, na którym wnioskodawca oparł obliczenia populacji docelowej w horyzoncie analizy. Istnieje zatem ryzyko, że populacja docelowa (umiarkowane + ciężkie WZJG) określona na podstawie PL B.55 (ciężkie WZJG) jest niedoszacowana.

Na podstawie Białej Księgi Gastroenterologii wnioskodawca określił liczebność chorych na WZJG z postacią umiarkowaną lub ciężką na 17 250 pacjentów (zakres: 16 100 – 18 400). W analizie BIA odniesiono się do publikacji Holtmann 2004, zgodnie z którą u około 15-30% chorych WZJG ma charakter przewlekłe aktywny (pacjenci steroidooporni i steroidozależni). Zatem, odsetek chorych z WZJG ze steroidoopornością lub steroidozależnością w wariantach minimalnym, prawdopodobnym i maksymalnym określono odpowiednio na 15%, 22,5% i 30%. Bazując na powyższych wartościach populacja docelowa wnioskowanego PL może osiągnąć w wariantach najbardziej prawdopodobnym 3 881 chorych, w wariantach minimalnym – 2 415, a maksymalnym – 5 520. Należy jednak podkreślić, że realna liczba pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego PL będzie mniejsza z uwagi na kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie, ograniczenie wieku pacjenta (>18 lat) czy skalę Mayo >6 punktów (według niektórych źródeł umiarkowane do ciężkie WZJG wg pełnej skali Mayo to  $\geq 5$  punktów) oraz inne ograniczenia niezwiązane z PL. Dlatego należy przyjąć, że liczebność populacji oszacowana na podstawie powyższych danych epidemiologicznych to wariant skrajnie konserwatywny. Dla porównania, według oszacowań w modelu BIA wnioskodawcy, liczebność populacji docelowej (pacjenci po niepowodzeniu leczenia standardowego + pacjenci po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ ) wynosi 939 chorych (zakres 812-1058) w pierwszym roku horyzontu analizy. Wyniki BIA uwzględniające założenia epidemiologiczne w zakresie oszacowania populacji docelowej przedstawiono w rozdz. 6.3.3. niniejszej AWA (Obliczenia własne Agencji). Otrzymane przez Agencję dane NFZ wskazują, że w 2016 roku w Polsce było 68 tys. dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: K51 (wrzodziejące zapalenie jelita grubego).

Według eksperta ankietowanego przez Agencję – dr Elżbiety Poniewierki (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii), obecnie w przypadku umiarkowanej postaci WZJG tylko ok 1% pacjentów otrzymuje leczenie biologiczne. Zapewne wynika to z faktu, że leki biologiczne dla tej grupy pacjentów nie są aktualnie refundowane. Można się spodziewać, że odsetek ten znacznie wzrośnie, jeśli wnioskowana technologia wejdzie na listę leków refundowanych. Według oszacowań Konsultanta, po objęciu refundacją WED będzie miał 5% udział terapii chorych z umiarkowanym WZJG; dla pacjentów z ciężką postacią choroby odsetek ten wyniesie 15% (85% dla INF). Nieco wyższą wartość dla aktualnego udziału leczenia biologicznego w umiarkowanej WZJG podaje dr hab. n. med. Danuta Owczarek (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii) – 10%. Według szacunków eksperta, w przypadku refundacji WED udział tego leku w umiarkowanym WZJG wzrosną do 30% (w przypadku ciężkiej postaci wartość ta wyniesie 50%). Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii, prof. dr hab. Jarosław Reguła, w ramach leczenia biologicznego umiarkowanego WZJG wymienia terapię anti-TNF $\alpha$ , zaś w przypadku ciężkiej postaci szacuje, że u 80-90% chorych stosowany jest infliksymab, najczęściej z kortykosteroidami dożylnymi, a zdecydowanie mniejsza liczba pacjentów (10-20%) otrzymuje adalimumab. Powyższe dane potwierdzają konserwatywny charakter założenia o 50% udziale WED w populacji docelowej.

## Komentarz Agencji

W opiniach nadesłanych do Agencji opinie Konsultantów Wojewódzkich różniły się od opinii Konsultanta Krajowego w zakresie kryteriów definiujących umiarkowany i ciężki stopień nasilenia WZJG, zgodnie z poniższą tabelą.

Tabela 59 Kryteria definiujące umiarkowany i ciężki stopień nasilenia

Stopień nasilenia WZJG	Dr Elżbiety Poniewierka	Dr hab. n. med. Danuta Owczarek	Prof. dr hab. Jarosław Reguła
Umiarkowany	Kryteria według Wytycznych Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego  <b>5–8 punktów według zmodyfikowanej skali Mayo – choroba o średniej aktywności</b>		„ <b>Ciężki przebieg choroby</b> (która w danym momencie nie musi mieć charakteru ciężkiego rzutu) – nazwana tu (jak rozumiem) umiarkowaną postacią choroby - oznacza oporność na leczenie konwencjonalne oraz leczenie immunosupresyjne, które do niedawna było wskazaniem do kolektomii a teraz jest wskazaniem do leczenia biologicznego i kolektomii w przypadku jego nieskuteczności. Do niedawna stosowano w tym wskazaniu wyłącznie leki biologiczne antiTNF alfa.”  Źródło podane przez eksperta: wytyczne ECCO 2017
Ciężki	Kryteria według Wytycznych Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem		„ <b>Ciężki rzut choroby</b> to stan wymagający hospitalizacji, stanowiący zagrożenie życia nawet, z 6 lub więcej krwistymi wypróżnieniami i przynajmniej jednym dodatkowym kryterium (gorączka, tachykardia,

jelita grubego	wyraźna niedokrwistość, wysokie CRP).”
<b>9-12 punktów według zmodyfikowanej skali Mayo – ciężki rzut WZJG</b>	Źródło podane przez eksperta: wytyczne ECCO 2017

Agencja dokonała oceny spójności danych pochodzących z modelu BIA i danych NFZ otrzymanych przez Agencję. Porównanie danych NFZ i wyników BIA wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 60. Zestawienie danych NFZ i danych z modelu BIA wnioskodawcy dotyczących populacji z WZJG objętych leczeniem w ramach PL B.55 w latach 2014-2016.**

Rok	Dane NFZ otrzymane przez Agencję		Dane wnioskodawcy	
	Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: K51 (z rozszerzeniami)	Liczba pacjentów w PL B.55	Liczba chorych na WZJG (Biała Księga Gastroenterologii)	Liczba pacjentów w PL B.55 (okresowe sprawozdania z działalności NFZ)
2012	62 233	-	Wariant minimalny 35 000 Wariant prawdopodobny 37 500 Wariant maksymalny 40 000	-
2013	63 285	-		-
2014	65 856	206		244
2015	67 690	298		284
2016	68 000	251		-

Jak wynika z powyższej tabeli, liczebności raportowane w ramach okresowych sprawozdań z działalności NFZ różnią się od danych otrzymanych przez Agencję (dane wygenerowane w NFZ przy użyciu BO IX). Należy zwrócić uwagę, że porównywane dane są zgodne w zakresie kierunku zmian liczebności populacji programu w latach 2014 – 2015 – w obu przypadkach odnotowano wzrost liczby chorych. Należy zwrócić uwagę, że rok roczny przyrost populacji w programie (w latach 2014-2015) na podstawie danych NFZ uzyskanych przez Agencję wynosi ok 45%, a według oszacowań wnioskodawcy: 19%. Dane NFZ za 2016 r. wskazują jednak, że populacja programu B.55 zmalała względem roku poprzedniego o ok 16%. Nie można jednak wykluczyć, że raportowany przez NFZ spadek liczebności populacji w ramach PL dla WZJG jest przejściowy, a populacja programu będzie rosła w kolejnych latach refundacji. Podobna sytuacja miała miejsce w przypadku programu lekowego dla ChLC. Z danych o liczebności chorych leczonych w PL dla ChLC w latach 2008-2015 zawartych w modelu BIA wnioskodawcy wynika, że liczba pacjentów w 2012 r. była niższa niż w roku poprzednim, ale wyraźnie rosła w perspektywie pełnego okresu raportowania. Z drugiej strony, załamanie wzrostu liczebności pacjentów w PL dla ChLC w 2012 r. może mieć związek z niespójnością raportowanych danych ze względu ówczesną zmianę programów terapeutycznych na lekowe. Agencja zweryfikowała rok roczny przyrost populacji docelowej na poziomie 45% w ramach obliczeń własnych (założenie skrajnie konserwatywne).

W analizie BIA wnioskodawcy zaokrąglono zużycie INF do pełnych fiolek, co może zawyżać koszty komparatora z perspektywy NFZ. Ponieważ lek ten stosowany jest w ramach programu lekowego, to NFZ finansuje rzeczywistą użytą ilość preparatu (bez uwzględnienia „wastage”), a nie ilość wynikającą z liczby zużytych fiolek leku. Zdaniem Agencji poprawne byłoby podejście uwzględniające średnie zużycie leku na podstawie średniej masy ciała pacjenta, co uwzględniono w ramach obliczeń własnych w Rozdz. 6.3.3 niniejszej AWA.

Ograniczenia analizy BIA według wnioskodawcy:

- „Nie jest znana dokładna liczba chorych na WZJG leczonych w Polsce w ramach badania GEMINI LTS. W związku z tym, w analizie przyjęto, że odsetek chorych z WZJG wśród wszystkich chorych leczonych w ramach badania GEMINI LTS wynosi [redacted]. Jest to odsetek, jaki stanowili chorzy z WZJG wśród wszystkich chorych z Polski, którzy uczestniczyli w badaniach GEMINI I, GEMINI II oraz GEMINI III (badanie GEMINI LTS stanowi kontynuację tych badań).”
- „Prognoza dotycząca wielkości populacji docelowej została przeprowadzona na podstawie danych historycznych dotyczących liczby chorych na WZJG (wariant prawdopodobny) oraz danych refundacyjnych dotyczących analogicznej jednostki chorobowej, jaką jest choroba Leśniowskiego-Crohna (wariant minimalny i maksymalny oszacowań). Stanowi to ograniczenie analizy, jednak obserwując, jak kształtuje się rynek dla leczenia biologicznego w zbliżonych jednostkach chorobowych, nie ma przesłanek, które sugerowałyby inny trend.”

- „W analizie przyjęto, że populacja chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego (chorzy rozpoczynający leczenie w programach lekowych) jest leczona antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF $\alpha$ ). Następnie przyjęto (konserwatywnie), że po leczeniu tym ostatecznie u wszystkich chorych nastąpi niepowodzenie leczenia. W związku z tym, roczna liczebność populacji po niepowodzeniu terapią TNF $\alpha$  jest równa liczebności populacji zakwalifikowanej w trakcie całego roku do terapii TNF $\alpha$  w ramach programów lekowych. Założenie to wpływa bezpośrednio na oszacowanie łącznej populacji docelowej chorych. Nie istnieją żadne dane wskazujące na potencjalną liczebność populacji chorych po niepowodzeniu terapii INF, w związku z czym założenie takie było konieczne.”
- „WED przejmie tym samym 100% udziałów rynku w pierwszym roku, w kolejnym 100% udziałów wyłącznie w populacji, która w pierwszym roku była leczona przy pomocy infliksymabu, zaś w trzecim roku WED przejmie 100% udziałów w populacji chorych, którzy w drugim roku byli leczeni z wykorzystaniem infliksymabu. (...) Mechanizm zdobywania rynku przez WED w 1 linii po niepowodzeniu leczenia standardowego wpłynie na możliwą wielkość potencjalnej populacji w jakiej WED będzie mógł być zastosowany w kolejnej linii. Następuje tu swego rodzaju samoregulacja. W szczególności, jeżeli WED zdobędzie 100% udziałów w 1 linii leczenia w ramach programu lekowego, wówczas do II linii nie zostanie zakwalifikowany żaden chory. Z drugiej strony, jeżeli INF utrzymałby 100% rynku w 1 linii leczenia w ramach programu lekowego, wówczas WED najprawdopodobniej stanowiłby terapię 100% chorych po niepowodzeniu leczenia INF. Nie istnieje zatem możliwość jednoczesnego zdobycia przez WED pełnego rynku w 1 i 2 linii leczenia.”

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki scenariuszy skrajnych przedstawiono w rozdziale 6.2 „Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy”. Wariant minimalny populacji docelowej zakłada 812, 878 i 948 pacjentów odpowiednio w pierwszym, drugim i trzecim roku refundacji, a maksymalny – 1058, 1276 i 1544 chorych. Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości poprzez przetestowanie wpływu na wyniki zmian niektórych niepewnych parametrów modelu. Wnioskodawca przyjął następujące warianty:

- przeciętna masa ciała chorego 59,44 kg lub 93,80 kg (na podstawie badań GEMINI-I, ULTRA-1, ULTRA-2, ACT-1, ACT-2 oraz PURSUIT-S.C),
- nieuwzględnienie chorych z badań klinicznych,
- 100% kosztu leczenia standardowego w leczeniu biologicznym,
- udział WED w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego 40% lub 60%,
- udział WED w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego 40% lub 60%,
- cena INF równa 15,08 PLN/mg na podstawie Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Z uwagi na brak znaczących różnic w wynikach pomiędzy perspektywą płatnika publicznego i perspektywą wspólną w analizie wrażliwości przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy płatnika publicznego. Z przeprowadzonej analizy wrażliwości wynika, że największy wpływ na wyniki ma cena komparatora, którą uaktualniono zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. (w aktualnym Obwieszczeniu z dnia 27 czerwca 2017 r. cena hurtowa brutto dla INF jest tożsama i wynosi 15,08 PLN/mg). Wzrost ceny komparatora przekłada się na zmniejszenie wydatków inkrementalnych związanych z finansowaniem wnioskowanej technologii względem analizy podstawowej o ok 44,5%, 47,5% i 47,0% w odpowiednio I, II i III roku refundacji w wariancie z RSS. Najwyższy wzrost wydatków inkrementalnych względem analizy podstawowej, tj. o ok. 26,3%, 28,0%, 27,9% dla kolejnych lat refundacji w wariancie z RSS, odnotowano dla minimalnej przeciętnej masy chorego (59,44 kg) na podstawie badań klinicznych; w przypadku maksymalnej masy ciała chorego (93,80 kg) inkrementalne wydatki płatnika zmniejszają się odpowiednio o ok. 26,2%, 28,0% i 27,8%. Pozostałe warianty testowane w ramach analizy wrażliwości wpływają na wyniki analizy podstawowej w zakresie nie większym niż  $\pm 20\%$ . W wariancie bez RSS kierunek zmian wydatków płatnika po uwzględnieniu poszczególnych parametrów testowanych w ramach analizy wrażliwości jest identyczny, przy czym, w zależności od wariantu, skala wpływu na wydatki płatnika jest taka sama lub mniejsza.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W toku prac analitycznych Agencja zidentyfikowała niepewności oszacowań w ramach analizy BIA wnioskodawcy, które wymagały weryfikacji z uwzględnieniem obliczeń własnych. Założenia i wyniki obliczeń własnych przedstawiono poniżej (wyniki przedstawiono dla całej populacji wnioskowanej):

1. Liczba pacjentów w PL dla WZJG (2015 r. - 298; 2014 r. – 206) oraz rok roczny przyrost populacji docelowej (45%) na podstawie danych NFZ otrzymanych przez Agencję. Założenie konserwatywne, ponieważ z danych NFZ wynika, że w 2016 r. chorych w programie było mniej niż w 2015 r. (zagadnienie omówione w rozdz. 6.3.1 niniejszej AWA).

Wyniki: w perspektywie NFZ, w wariancie prawdopodobnym wydatki inkrementalne BIA w I, II i III roku refundacji wyniosły odpowiednio [redacted] z uwzględnieniem RSS oraz 39,5 mln PLN, 43,9 mln PLN i 57,4 mln PLN bez RSS.

2. Liczebność populacji docelowej (umiarkowana i ciężka postać WZJG) na podstawie Białej Księgi gastroenterologii (BKG): w wariancie najbardziej prawdopodobnym - 3 881 chorych, w wariancie minimalnym – 2 415, maksymalnym – 5 520. Przyjęto, że powyższe dane dotyczą roku 2016. Liczebności uwzględniają chorych leczonych w ramach badań klinicznych (założenie skrajnie konserwatywne, zagadnienie omówione w rozdz. 6.3.1 niniejszej AWA).

Wyniki: w perspektywie NFZ, w wariancie prawdopodobnym wydatki inkrementalne BIA w I, II i III roku refundacji wyniosły odpowiednio [redacted] z uwzględnieniem RSS oraz 239,89 mln PLN, 230,33 mln PLN i 242,36 mln PLN bez RSS; w wariancie minimalnym: [redacted] (z RSS) oraz 136,21 mln PLN, 124,71 mln PLN i 122,34 mln PLN (bez RSS); w wariancie maksymalnym: [redacted], 368,53 mln PLN, 367,85 mln PLN, 409,48 mln PLN (bez RSS).

#### Komentarz Agencji

Dotychczas nie funkcjonował program lekowy obejmujący umiarkowaną postać WZJG czy ChLC, co uniemożliwia wiarygodne oszacowanie populacji docelowej we wnioskowanym wskazaniu. Konsultanci Wojewódzcy w dziedzinie gastroenterologii ankietowani przez Agencję nie przedstawili przybliżonej liczby chorych z umiarkowanym stopniem nasilenia choroby. Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii szacuje, że po objęciu refundacją WED może być zastosowany u 200 osób rocznie z umiarkowanym WZJG, a ciężka postać choroby dotyczy około połowy leczonych w ramach programu. Wydaje się, że eksperci kierowali się odmiennymi kryteriami definiującymi umiarkowaną postać WZJG i w różny sposób interpretują zapisy wnioskowanego PL. Według Agencji, literalna interpretacja kryteriów włączenia do programu wnioskowanego i programu dotychczas obowiązującego, tj. B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” wskazuje, że populacje obu programów różnią się w zakresie stopnia nasilenia choroby: pierwszy dotyczy umiarkowanego i ciężkiego WZJG, drugi zaś tylko postaci ciężkiej. W związku z powyższym, wyniki inkrementalne BIA wnioskodawcy mogą być znamienne niedoszacowane. Ze względu na brak innych danych Agencja zdecydowała się przedstawić oszacowania populacji docelowej na bazie danych epidemiologicznych dla steroidoopornej lub steroidozależnej umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG z zaznaczeniem, że jest to wariant skrajnie pesymistyczny, reprezentujący maksymalne wydatki płatnika (odniesienie do tego problemu znajduje się również w Rozdz. 6.3.1 niniejszej AWA). Jak wskazują wyniki BIA Agencji, przy założeniu o liczebności populacji ze steroidooporną lub steroidozależną umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG na podstawie danych epidemiologicznych, wydatki płatnika publicznego mogą wzrosnąć nawet kilkunastokrotnie względem wariantu podstawowego

3. Zużycie INF na podstawie średniej masy pacjentów z badań GEMINI-I, ULTRA-1, ULTRA-2, ACT-1, ACT-2 oraz PURSUIT-S.C i średniego dawkowania (5 mg/kg m.c.) - średnia dawka leku na pacjenta 383,09 mg na cykl (autorzy analizy wnioskodawcy oszacowali zużycie INF na cykl na poziomie 433,09 mg na podstawie użytej liczby fiolek, z zaokrągleniem wwyż do pełnych fiolek).

Wyniki: w perspektywie NFZ, w wariancie prawdopodobnym wydatki inkrementalne BIA w I, II i III roku refundacji wyniosły [redacted] z uwzględnieniem RSS oraz 23,3 mln PLN, 22,5 mln PLN i 23,4 mln PLN bez RSS.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego podjęcia pozytywnej decyzji odnośnie refundacji produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej, w 3-letnim horyzoncie czasowym (od początku lipca 2017 r. do końca grudnia 2020 r.). Rozważano następujące scenariusze:

- **scenariusz istniejący** – zakłada, że wedolizumab nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu,
- **scenariusz nowy** – zakłada, że wedolizumab jest finansowany ze środków publicznych w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta, w ramach nowej grupy limitowej. Wedolizumab charakteryzuje się odmiennym mechanizmem działania oraz porównywalną skutecznością względem refundowanego komparatora (INF, leczenie standardowe). Zgodnie z zapisami art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy o refundacji, w tym przypadku lek może być zakwalifikowany do tej samej grupy limitowej co komparator. Wnioskodawca zaznacza jednak, że obecnie wszystkie inhibitory anty-TNF $\alpha$  posiadają odrębne grupy limitowe.

Cenę preparatu Entyvio otrzymano od Podmiotu Odpowiedzialnego. Uwzględniona cena jest oficjalną ceną, która w przypadku refundacji produktu będzie opublikowana na wykazie leków refundowanych. Zgodnie z otrzymanymi informacjami cena zbytu netto wynosi

Cenę dla komparatora (INF) zaczerpnięto z danych DGL za styczeń-luty 2017 r.: Inflectra/Remsima – 11,30 PLN/mg.

W ramach szacowania kosztów terapii uwzględniono koszt leku, koszt podania leku, koszt diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego, koszt leczenia standardowego, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty zależne od stanu zdrowia oraz zabiegów chirurgicznych.

W niniejszej analizie rozpatrywano kategorie kosztowe tożsame z kategoriami analizowanymi w ramach AE. Dla kluczowych parametrów modelu wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości.

Największe wątpliwości Agencji budzi oszacowanie populacji docelowej. W obliczeniach wykorzystano dane z badania GEMINI LTS oraz okresowych sprawozdań z NFZ na temat liczebności pacjentów objętych programem lekowym dla pacjentów z WZJG. Należy zaznaczyć, że program lekowy B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” dotyczy wyłącznie ciężkiej postaci WZJG, a wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postaci choroby (ocena > 6 punktów w skali Mayo). W związku z tym, populacja docelowa (umiarkowane + ciężkie WZJG) określona na podstawie PL B.55 (ciężkie WZJG) jest prawdopodobnie niedoszacowana. Dotychczas nie funkcjonował program lekowy obejmujący umiarkowaną postać WZJG czy ChLC, co uniemożliwia wiarygodne oszacowanie populacji docelowej we wnioskowanym wskazaniu. Ze względu na brak innych danych Agencja zdecydowała się przedstawić oszacowanie populacji docelowej na bazie danych epidemiologicznych dla steroidoopornej lub steroidozależnej umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG z zaznaczeniem, że jest to wariant skrajnie pesymistyczny, reprezentujący maksymalne wydatki płatnika. Przy takich założeniach wydatki płatnika publicznego mogą wzrosnąć nawet kilkunastokrotnie względem wariantu podstawowego.

W przypadku chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego założono, że produkt leczniczy Entyvio przejmie 50% udziałów infliksymabu od początku wprowadzenia leku Entyvio do refundacji. W przypadku chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF $\alpha$  preparat Entyvio przejmie 100% udziałów w pierwszym roku refundacji. W kolejnych latach WED będzie stosowany u 50% chorych, zgodnie ze wspomnianym wcześniej założeniem, że lek otrzyma 50% chorych po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej. Opinie ekspertów otrzymane przez Agencję potwierdzają konserwatywny charakter powyższych założeń.

Agencja dokonała oceny spójności danych pochodzących z modelu BIA z danymi otrzymanymi od NFZ. Liczebności prezentowane przez Wnioskodawcę raportowane w ramach okresowych sprawozdań z działalności NFZ różnią się od danych otrzymanych przez Agencję (dane wygenerowane w NFZ przy użyciu BO IX). Rok roczny przyrost populacji w programie (w latach 2014-2015) na podstawie danych NFZ uzyskanych przez Agencję wynosi ok 45%, a według oszacowań wnioskodawcy: 19%. Chociaż dane NFZ za 2016 r. wskazują na zmniejszenie liczebności populacja programu B.55 względem roku poprzedniego o ok 16%, to nie można wykluczyć, że w przyszłości populacja wnioskowanego PL będzie znów rosła w tempie wyższym niż zakłada

wnioskodawca, gdyż podobna sytuacja miała miejsce w przypadku PL dla ChLC (parametr ten jest testowany w analizie wariantów skrajnych przy maksymalnej wartości na poziomie 23%). Z uwagi na powyższe, Agencja zweryfikowała rok roczny przyrost populacji docelowej na poziomie 45% w ramach obliczeń własnych (założenie skrajnie konserwatywne)

W analizie BIA wnioskodawcy zaokrąglono zużycia INF do pełnych fiolek, które może w rzeczywistości zawiązać koszty komparatora z perspektywy NFZ. Zdaniem Agencji poprawne byłoby podejście uwzględniające średnie zużycie leku na podstawie średniej masy ciała pacjenta, co uwzględniono w ramach obliczeń własnych.

Pozostałe ograniczenia, wskazane przez wnioskodawcę, przedstawiono w Rozdz. 6.3.1 niniejszego opracowania.

## **Wyniki (populacja łączna, po niepowodzeniu leczenia standardowego i anty-TNFα)**

### **Wariant podstawowy**

W ramach perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS objęcie refundacją preparatu Entyvio (wedolizumab) przyczyni się do zwiększenia łącznych wydatków płatnika publicznego na poziomie [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN w odpowiednio pierwszym, drugim i trzecim roku funkcjonowania wnioskowanego programu lekowego. Z tej samej perspektywy, ale bez uwzględnienia RSS wydatki płatnika wynoszą kolejno 23,28 mln PLN, 22,27 mln PLN i 22,92 mln PLN. W przypadku perspektywy wspólnej w kolejnych latach refundacji wydatki wynoszą odpowiednio [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN z uwzględnieniem RSS oraz 22,76 mln PLN, 21,69 mln PLN i 22,2 mln PLN bez RSS.

### **Warianty skrajne**

W ramach perspektywy NFZ włączenie do refundacji produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab) w zakresie wnioskowanego PL generuje łączne koszty dla płatnika w wysokości [redacted] mln PLN (1 rok), [redacted] mln PLN (2 rok) i [redacted] mln PLN (3 rok) w wariantcie minimalnym z uwzględnieniem RSS oraz 19,69 mln PLN, 17,97 mln PLN i 17,19 mln PLN w tym samym wariantcie bez uwzględnienia RSS. Z kolei w wariantcie maksymalnym wydatki te wynoszą odpowiednio [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN z uwzględnieniem RSS oraz 24,39 mln PLN, 22,95 mln PLN i 23,76 mln PLN bez RSS. W odniesieniu do perspektywy wspólnej wydatki w wariantcie minimalnym wynoszą w kolejnych latach refundacji [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN z uwzględnieniem RSS oraz 19,67 mln PLN, 17,95 mln PLN i 17,18 mln PLN w wariantcie bez RSS, a w wariantcie maksymalnym: [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN z uwzględnieniem RSS oraz 25,64 mln PLN, 25,34 mln PLN i 27,42 mln PLN bez RSS.

### **Analiza wrażliwości**

Z uwagi na brak znaczących różnic w wynikach pomiędzy perspektywą płatnika publicznego i perspektywą wspólną w analizie wrażliwości przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

Z przeprowadzonej analizy wrażliwości wynika, że największy wpływ na wyniki ma cena komparatora, którą uaktualniono zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. Wzrost ceny komparatora przełożył się na zmniejszenie wydatków inkrementalnych związanych z finansowaniem wnioskowanej technologii względem analizy podstawowej o ok 44,5%, 47,5% i 47,0% w odpowiednio I, II i III roku refundacji w wariantcie z RSS. Najwyższy wzrost wydatków inkrementalnych względem analizy podstawowej, tj. o ok. 26,3%, 28,0%, 27,9% dla kolejnych lat refundacji w wariantcie z RSS, odnotowano dla minimalnej przeciętnej masy chorego (59,44 kg) na podstawie badań klinicznych. Pozostałe warianty testowane w ramach analizy wrażliwości wpływają na wyniki analizy podstawowej w zakresie  $\pm 20\%$ .

### **Obliczenia własne Agencji:**

Ze względu na niewielkie różnice, nie przedstawiono wyników z perspektywy wspólnej.

Przy założeniu, że rok roczny przyrost populacji docelowej wynosi 45% wydatki inkrementalne BIA w perspektywie NFZ, w wariantcie prawdopodobnym wyniosłyby odpowiednio [redacted] z uwzględnieniem RSS oraz 39,5 mln PLN, 43,9 mln PLN i 57,4 mln PLN bez RSS, odpowiednio w I, II i III roku refundacji.

Przy założeniu o liczebności populacji docelowej (umiarkowana i ciężka postać WZJG) na podstawie Białej Księgi gastroenterologii (BKG), tj. w wariantcie najbardziej prawdopodobnym - 3 881 chorych, w wariantcie minimalnym - 2 415, maksymalnym - 5 520, wyniki w perspektywie NFZ, w wariantcie prawdopodobnym wydatki inkrementalne BIA wyniosłyby odpowiednio [redacted] z uwzględnieniem RSS oraz 239,89 mln PLN, 230,33 mln PLN i 242,36 mln PLN bez RSS; w wariantcie minimalnym: [redacted] (z RSS) oraz 136,21 mln PLN, 124,71 mln

PLN i 122,34 mln PLN (bez RSS); w wariancie maksymalnym: [REDACTED] [REDACTED] (z RSS), 368,53 mln PLN, 367,85 mln PLN, 409,48 mln PLN (bez RSS), odpowiednio w I, II i III roku refundacji.

Założenie o zużyciu INF na podstawie średniej masy pacjentów z badań GEMINI-I, ULTRA-1, ULTRA-2, ACT-1, ACT-2 oraz PURSUIT-S.C i średniego dawkowania (5 mg/kg m.c.), tj. średnia dawka na pacjenta na cykl wynosząca 383,09 mg, miało relatywnie niewielki wpływ na zwiększenie wydatków inkrementalnych płatnika.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna odnosi się do wyników analizy wpływu na budżet związanych z refundacją WED w ramach proponowanego programu lekowego. Przedstawione przez wnioskodawcę rozwiązania w perspektywie 3 kolejnych lat (analogicznie do BIA) począwszy od lipca 2017 roku do końca czerwca 2020 roku przyniosą oszczędności pokrywające szacowany wzrost kosztów związanych z refundacją WED.

Rozwiązanie wykorzystane przez wnioskodawcę w celu uwolnienia środków opiera się na możliwości obniżenia ceny urzędowej każdego leku znajdującego się na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (wskazanych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych), zgodnie z art. 25 pkt 14 lit. c Ustawy refundacyjnej. Wnioskodawca proponuje przy podejmowaniu kolejnych decyzji refundacyjnych obniżenie urzędowej ceny każdego leku o 0,5% w stosunku do ceny obowiązującej. Obniżenie ceny może odbywać się poprzez m.in. negocjacje cenowe, zamieszczenie odpowiednich zapisów w Ustawie o refundacji, wydanie odpowiedniego obwieszczenia lub rozporządzenia przez Ministra Zdrowia. Założono, że decyzja o obniżeniu ceny urzędowej każdego leku będzie wydawana na ok dwa lata, a cena zostanie utrzymana w kolejnych decyzjach refundacyjnych (okres obowiązywania decyzji refundacyjnej dla większości leków wchodzących w skład listy leków refundowanych w ramach programów lekowych i katalogu chemioterapeutyków wynosi dwa lata).

W AR rozpatrzono dwa scenariusze:

- **istniejący** - przedłużenie decyzji refundacyjnej bez zmian cen wszystkich leków na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii.
- **nowy** - przedłużenie decyzji refundacyjnej uwzględniającej obniżenie urzędowej ceny każdego leku na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii o 0,5% w stosunku do ceny obowiązującej.

W obliczeniach wykorzystano następujące parametry: koszty leków (w rozpatrywanym wskazaniu - wysokość limitu finansowania) oraz wielkość refundacji (liczba zrefundowanych opakowań danego leku). Na podstawie wysokości limitów finansowania dla leków oraz sugerowanej obniżki przy kolejnych decyzjach refundacyjnych (0,5%) obliczono nowe wysokości limitów finansowania dla każdego leku oraz oszczędności generowane na jednym zrefundowanym opakowaniu danego leku. Następnie oszacowano teoretyczną wielkość refundacji w horyzoncie analizy opierając się na danych refundacyjnych z okresu styczeń 2016 – luty 2017. Wynik analizy racjonalizacyjnej przedstawiono jako sumę oszczędności wygenerowanych dla leków w katalogu chemioterapii i w ramach programów lekowych w okresie zgodnym z horyzontem analizy wpływu na budżet.

Wyniki analizy wpływu na budżet w perspektywie płatnika publicznego wykazały dla scenariusza maksymalnego z uwzględnieniem RSS/bez RSS wydatki inkrementalne na refundację wynoszące **PLN / 23 477 471,50 PLN** dla populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz **PLN / 54 972 982,48 PLN** dla populacji po niepowodzeniu leczenia anty-TNF $\alpha$ , w całym okresie horyzontu analizy. Według obliczeń autorów AR szacowana kwota uwolnionych środków w całym okresie analizy wyniesie **100 497 057,06 PLN**. Oszacowana kwota przekracza szacowany wzrost kosztów związanych z refundacją terapii WED w ramach wnioskowanego PL dla obu subpopulacji w horyzoncie czasowym BIA. Wyniki AR przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 61. Wyniki analizy AR w perspektywie NFZ, suma w okresie horyzontu analizy

	Z RSS (PLN)	Bez RSS (PLN)
Inkrementalny wynik BIA (wariant maksymalny)		78 450 453,98
Wynik AR	100 497 057,06	100 497 057,06
Inkrementalny wynik AR (oszczędności)		-22 046 603,08

Wprowadzenie przedstawionych rozwiązań spowoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ związane z refundacją WED w leczeniu pacjentów z WZJG w ramach wnioskowanego PL, także w wariantcie bez uwzględnienia RSS.



## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

### Uwagi ekspertów klinicznych:

- **Prof. dr hab. Jarosław Reguła – KK w dziedzinie gastroenterologii:**

„Jeśli program wejdzie w proponowanej postaci, u pacjentów, którzy wcześniej nie byli leczeni biologicznie lekarz będzie mógł wybierać między infliksymabem a wedolizumabem. W idealnych warunkach (nieograniczonych środków) taka możliwość byłaby optymalna. Niewykluczone, że w przyszłości wedolizumab stanie się lekiem pierwszego wyboru u osób starszych, z chorobami towarzyszącymi. Wydaje mi się jednak że obecnie na taką swobodę wyboru nas nie stać. (...) uważam więc, że jeśli cena roku leczenia wedolizumabem leku będzie znacznie przewyższać koszty leczenia infliksymabem, program lekowy powinien dopuszczać stosowanie wedolizumabu dopiero w przypadku nieskuteczności anty-TNF $\alpha$  (infliksymab lub adalimumab stosowany poza programem terapeutycznym).”

- **Dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka – KW w dziedzinie gastroenterologii:**

„Uważam, że lek powinien wejść w skład preparatów finansowanych w ramach programu lekowego ze względu na swoją udokumentowaną skuteczność i odmienny profil działania. Badania kwalifikacyjne zwiększają bezpieczeństwo pacjentów”.

- **Dr hab. n. med. Danuta Owczarek – KW w dziedzinie gastroenterologii:**

„Uważam, że warunkiem włączenia do programu z wedolizumabem powinno zostać spełnione kryterium, że chory nie odpowiedział na leczenie infliksymabem lub wystąpiła nietolerancja tego leku. Pozostawienie proponowanych kryteriów – dla wedolizumabu, powinno wiązać się z równoczesnym złagodzeniem kryteriów włączenia dla infliksymabu. !(...).

Proponowane badania diagnostyczne – wymagane do kwalifikacji chorego są wystarczające, ale badania wymagane w czasie monitorowania chorego powinny zostać poszerzone o badania takie jak: ALAT, AspAT, GGTP, kreatynina – celem oceny bezpieczeństwa leczenia. W programie z infliksymabem jest badanie ALAT i AspAT”.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab) w leczeniu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Europa:
  - Wielka Brytania – NICE <http://www.nice.org.uk/>
  - Szkocja – SMC <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
  - Walia – AWMSG <http://www.awmsg.org/>
  - Irlandia – NCPE <http://www.ncpe.ie/>
  - Francja – HAS <http://www.has-sante.fr/>
  - Niemcy – G-BA <https://www.g-ba.de/> oraz IQWiG <https://www.iqwig.de/>
- Kanada – CADTH <http://www.cadth.ca/> oraz PCODR <http://www.pcodr.ca>
- Australia – PBAC <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – PTAC <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.04.2017 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Entyvio, vedolizumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych. Kluczowe informacje z odnalezionych rekomendacji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 62. Rekomendacje refundacyjne

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2015	WZJG o nasileniu umiarkowanym / ciężkim	<p><b>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem.</b> Leczenie za pomocą wedolizumabu pacjentów dorosłych z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim z niedostateczną odpowiedzią na leczenie/ utraconą odpowiedzią na leczenie lub wykazujących nietolerancję na standardową terapię infliksymabem, lekami z grupy anty TNF<math>\alpha</math>, z zachowaniem następującego kryterium klinicznego oraz warunku finansowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia za pomocą wedolizumabu powinna zostać przerwana jeżeli w ciągu 6 tyg. leczenia nie zostanie osiągnięta odpowiedź kliniczna (definiowana jako zmniejszenie punktacji w częściowej skali Mayo o <math>\geq 25\%</math> wartości wyjściowej oraz zmniejszenie łącznej oceny o <math>\geq 2</math> punkty, z jednoczesnym zmniejszeniem o więcej niż 1 punkt oceny w podskali krwawienia z odbytu lub oceną tego parametru przyjmującą wartości 0 lub 1),</li> <li>• Obniżenie ceny wedolizumabu w celu poprawy efektywności kosztowej do poziomu akceptowalnego przyjętego w programie finansowania produktu leczniczego.</li> </ul> <p>W randomizowanym badaniu klinicznym GEMINI I, w którym brali udział jedynie chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego lub leczenia infl ksymbem, wykazano większą skuteczność leczenia WED w porównaniu z placebo (PLC) dla odpowiedzi klinicznej na leczenie po 6 tyg. (indukcja) oraz remisji klinicznej po 52 tyg. (podtrzymanie). Wśród leczonych WED u większego odsetka chorych zaobserwowano wygojenie się błony śluzowej oraz poprawę jakości życia. Proponowana cena wedolizumabu (3,290\$ na fiolkę 300 mg) przy zalecanej dawce (300 mg co osiem tygodni) według oszacowań CADTH wykazuje wzrost ICER w porównaniu z konwencjonalną terapią z 60 000\$/QALY do 150 000\$/QALY.</p>
HAS 2015	WZJG	<p><b>Rekomendacja negatywna.</b> Nie rekomenduje się finansowania wedolizumabu w leczeniu chorych na czynne WZJG, którzy nie byli wcześniej leczeni antagonistami TNF<math>\alpha</math> ze względu na niewystarczające rzeczywiste korzyści zastosowanej terapii wedolizumabem u tych pacjentów.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Brak badań bezpośrednio porównujących wedolizumab z antagonistami TNF<math>\alpha</math> które mogłyby określić który rodzaj terapii jest najbardziej korzystny dla pacjentów.</p>
NCPE 2015	WZJG o nasileniu umiarkowanym / ciężkim	<p><b>Rekomendacja negatywna.</b> NCPE nie rekomenduje finansowania produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab) w leczeniu pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja terapii konwencjonalnej lub za pomocą antagonistów TNF<math>\alpha</math>.</p> <p>Terapia z zastosowaniem wedolizumabu nie jest kosztowo-efektywna po zaproponowanej cenie.</p>
NICE 2015	WZJG o nasileniu umiarkowanym / ciężkim	<p><b>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem.</b> Wedolizumab jest zalecany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim pod warunkiem obniżenia ceny w ramach PAS (ang. <i>patient access scheme</i>).</p>

<b>SMC 2015</b>	WZJG o nasileniu umiarkowanym / ciężkim	Entyvio (wedolizumab) <b>jest zaakceptowany</b> do użycia w ramach szkockiego NHS w leczeniu dorosłych pacjentów na WZJG o nasileniu umiarkowanym i ciężkim którzy wykazywali niedostateczną odpowiedź na leczenie, utracili odpowiedź na leczenie lub wykazywali nietolerancję na leczenie konwencjonalne lub terapie za pomocą antagonistów TNF $\alpha$ . Powyższa rekomendacja jest uzależniona od ciągłej dostępności PAS w szkockim NHS lub ceny, która będzie równoważna lub niższa.
<b>HMMC 2015</b>	WZJG o nasileniu umiarkowanym / ciężkim	Rekomendacja negatywna dla zastosowania wedolizumabu w ramach leczenia pierwszego rzutu pacjentów z czynnym WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim. <b>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem.</b> W przypadku leczenia drugiego rzutu Wedolizumab stosowany u pacjentów na WZJG o nasileniu umiarkowanym i ciężkim którzy wykazywali niedostateczną odpowiedź na leczenie, utracili odpowiedź na leczenie lub wykazywali nietolerancję na leczenie konwencjonalne lub terapie za pomocą antagonistów TNF $\alpha$ . W przypadku stosowania WED w pierwszej linii leczenia biologicznego, gdy jego cena nie jest najniższa spośród leków biologicznych, specjaliście żądający refundacji powinni dostarczyć dane kliniczne przemawiające na korzyść takiej decyzji. Wedolizumab z uwzględnieniem systemów PAS jest droższy od alternatywnych terapii (droższy od adalimumabu, golimumabu bez względu na zmiany masy ciała pacjenta). Wedolizumab w porównaniu do infliksymabu jest tańszy w następujących przypadkach: dla produktu leczniczego Remicade jedynie w przypadku pacjentów powyżej 80 kg m.c. oraz w porównaniu do produktów Inflectra oraz Remsima dla pacjentów powyżej 140 kg m.c..
<b>PMAPC 2015</b>	WZJG o nasileniu umiarkowanym / ciężkim	W ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wedolizumab <b>jest zalecany</b> do stosowania u dorosłych pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita jedynie, jeżeli będzie dostępny z zachowaniem zniżki w ramach PAS (ang. patient access scheme).
<b>PBAC 2014</b>	WZJG o nasileniu umiarkowanym / ciężkim	<b>Rekomendacja negatywna.</b> Wedolizumab nie jest zalecany w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci WZJG z powodu niewystarczających dowodów na skuteczność oraz bezpieczeństwo. Oszacowany przez PBAC wskaźnik kosztów-efektywności jest nieakceptowalnie wysoki.

Spośród 8 odnalezionych rekomendacji 3 z nich były negatywne (PBAC 2014, NCPE 2015, HAS 2015 – rekomendacja negatywna dla populacji nieleczonej wcześniej antagonistami TNF $\alpha$ ), natomiast 5 rekomendacji było pozytywnych (NICE 2015 – pod warunkiem obniżenia ceny; SMC 2015 – rekomendacja pozytywna dla pacjentów po nieskuteczności/z nietolerancją antagonistów TNF $\alpha$ ; CADTH 2015 - rekomendacja pozytywna dla pacjentów po nieskuteczności/z nietolerancją antagonistów TNF $\alpha$ ; HMMC 2015; PMAPC 2015).

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 63. Warunki finansowania produktu leczniczego Entyvio ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Po niepowodzeniu terapii antagonistami TNF oraz w przypadku, gdy terapia antagonistami jest niewskazana lub przeciwwskazana	Nie
Belgia	100%	Zgodne z zarejestrowanymi wskazaniami, bez ograniczeń	Nie
Bułgaria	Brak w obrocie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Brak w obrocie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	0%	W oczekiwaniu na decyzję Państwowego Urzędu ds. Kontroli Leków	Nie dotyczy
Dania	100%	Zgodne z zarejestrowanymi wskazaniami, bez ograniczeń	Tak, objęte klauzulą poufności.
Estonia	100%	Po niepowodzeniu terapii antagonistami TNF oraz w przypadku, gdy terapia antagonistami jest niewskazana lub przeciwwskazana	Tak, objęte klauzulą poufności.
Finlandia	100%	Zgodne z zarejestrowanymi wskazaniami, bez ograniczeń	Tak, objęte klauzulą poufności.
Francja	Brak w obrocie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	100%	Zgodne z zarejestrowanymi wskazaniami, bez ograniczeń	Nie
Hiszpania	100%	Po niepowodzeniu terapii antagonistami TNF oraz w przypadku, gdy terapia antagonistami jest niewskazana lub przeciwwskazana	Nie
Holandia	100%	Zgodne z zarejestrowanymi wskazaniami, bez ograniczeń	Nie
Irlandia	0%	W oczekiwaniu na decyzję	Nie dotyczy
Islandia	100%	Po niepowodzeniu terapii antagonistami TNF oraz w przypadku, gdy terapia antagonistami jest niewskazana lub przeciwwskazana	Tak, objęte klauzulą poufności.
Liechtenstein	Brak w obrocie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Brak w obrocie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	100%	Zgodne z zarejestrowanymi wskazaniami, bez ograniczeń	Nie
Łotwa	0%	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Brak w obrocie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	100%	Zgodne z zarejestrowanymi wskazaniami, bez ograniczeń	Nie
Norwegia	100%	Po niepowodzeniu terapii antagonistami TNF oraz w przypadku, gdy terapia antagonistami jest niewskazana lub przeciwwskazana	Tak, objęte klauzulą poufności.
Portugalia	Brak w obrocie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	0%	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	100%	Po niepowodzeniu terapii antagonistami TNF oraz w przypadku, gdy terapia antagonistami jest niewskazana lub przeciwwskazana	Nie
Słowenia	100%	Po niepowodzeniu terapii antagonistami TNF oraz w przypadku, gdy terapia antagonistami jest niewskazana lub przeciwwskazana	Nie
Szwajcaria	100%	Zgodne z zarejestrowanymi wskazaniami, bez ograniczeń	Nie
Szwecja	100%	Po niepowodzeniu terapii antagonistami TNF oraz w przypadku, gdy terapia antagonistami jest niewskazana lub przeciwwskazana	Tak objęte klauzulą poufności
Węgry	Brak w obrocie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	100%	Zgodne z zarejestrowanymi wskazaniami, bez ograniczeń	Nie
Włochy	100%	Zgodne z zarejestrowanymi wskazaniami, bez ograniczeń	Nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Entyvio jest refundowany w 18 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych) – Austrii, Belgii, Danii, Estonii, Finlandii, Grecji, Hiszpanii, Holandii, Islandii, Luksemburgu, Niemczech, Norwegii, Słowacji, Słowenii, Szwajcarii, Szwecji, Wielkiej Brytanii i Włoszech. Poziom refundacji ze środków publicznych wynosił 100%.

## 11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

### 11.1. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac wystąpiono do 7 ekspertów klinicznych z prośbą o opinię. Do dnia 12 lipca 2017 r. uzyskano 3 opinie, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 64. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Jarosław Reguła – KK w dziedzinie gastroenterologii	Dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka – KW w dziedzinie gastroenterologii	Dr hab. n. med. Danuta Owczarek – KW w dziedzinie gastroenterologii
<p><b>Stanowisko za finansowaniem ze środków publicznych</b></p>	<p>„Istnieje potrzeba zapewnienia pacjentom z WZJG szerszego wyboru terapii biologicznych, tak jak jest to w programach reumatologicznych i dermatologicznych. Po niepowodzeniu wszystkich wcześniej dostępnych metod leczenia farmakologicznego wedolizumab wciąż daje szansę na uniknięcie kolektomii lub odroczenie jej na jakiś czas. Poprawi w ten sposób jakość życia przede wszystkim młodych ludzi (bo oni chorują najczęściej) w okresie zdobywania wykształcenia, zakładania rodziny. Pozwoli im „zakotwiczyć” się w życiu i znaleźć środki i siły (w postaci zawodu i wsparcia bliskich) na dalsze życie z chorobą, nawet gdyby ostatecznie wymagało to kolektomii. Poza tym wedolizumab ma inny mechanizm działania niż obecnie refundowany infliksymab będący inhibitorem anty-TNF<math>\alpha</math>. W odróżnieniu od infliksymabu zapewniona jest tzw. selektywność jelitowa co umożliwi uniknięcie immunosupresji układowej. Wprawdzie na indukcję infliksymabem i wedolizumabem odpowiada podobny odsetek pacjentów, ale wedolizumab zapewnia dłuższe podtrzymanie odpowiedzi.”</p>	<p>„Wedolizumab jest przeciwciałem monoklonalnym p/integrynie <math>\alpha 4\beta 7</math>. Jest więc to inny mechanizm działania niż stosowane w przypadkach innych leków stosowanych w ch. przewodu pokarmowego (jelit).”</p>	<p>„Dostępna farmakoterapia immunosupresyjna (azatiopryna, merkaptopuryna) jak również leczenie biologiczne przeciwciałami przeciw TNF<math>\alpha</math> – infliksymab (dopuszczony jedynie do leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w programie lekowym) nie zabezpieczają uzyskania remisji u wszystkich chorych.</p> <p>Dlatego też jest potrzebna generacja nowych leków. Obecnie są to nowe leki biologiczne skierowane przeciw cytokinom prozapalnym innym niż TNF<math>\alpha</math>.</p> <p>Wedolizumab jest przeciwciałem IgG1 wiążącym się z ludzką integryną <math>\alpha 4\beta 7</math>, czyli jest nowym lekiem biologicznym mającym zastosowanie we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i powinien być stosowany u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na leki immunosupresyjne jak również na infliksymab lub w grupie chorych za stwierdzoną nietolerancją tych leków”.</p>
<p><b>Stanowisko przeciw finansowaniu ze środków publicznych</b></p>	<p>„Nie widzę argumentów za niefinansowaniem.”</p>	<p>-</p>	<p>„Nie stwierdzam przeciwwskazań do stosowania wedolizumabu w programie terapeutycznym”.</p>
<p><b>Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych</b></p>	<p>„Jeśli cena roku leczenia wedolizumabem leku będzie znacznie przewyższać koszty leczenia infliksymabem, program lekowy powinien dopuszczać stosowanie wedolizumabu dopiero w przypadku nieskuteczności anty-TNF alfa. Jeśli cena nie będzie znacznie przewyższać kosztów leczenia infliksymabem – leczenie wedolizumabem powinno być dostępną alternatywą ze względu na wysoką skuteczność, odmienny mechanizm działania i związany z tym lepszy profil bezpieczeństwa.”</p>	<p>„Moje stanowisko jest podobne, gdyż zastosowanie leku o innym mechanizmie działania ma szansę być korzystnym dla pacjentów”.</p>	<p>„Wedolizumab powinien być stosowany u chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie infliksymabem lub z objawami niepożądanymi na ten lek.</p> <p>W obecnych warunkach w programie leczenia biologicznego infliksymabem – chory musi spełnić kryteria włączenia do tego programu – warunki te są bardzo wygórowane „zastrzone” -; takich warunków nie ma w proponowanym programie leczenia wedolizumabem – czyli będzie lekiem używanym częściej – właściwie w pierwszym rzucie przed infliksymabem.</p> <p>Pozostawienie takich kryteriów włączenia dla wedolizumabu – wymagałoby jednocześnie przyjęcia takich samych kryteriów dla programu</p>

			<p>z infliksymabem – w takiej sytuacji leki stałyby się równorzędne.</p> <p>W opublikowanym badaniu GEMINI, do którego byli włączani chorzy, którzy w przeszłości nie byli leczeni przeciwciałami przeciw TNF<math>\alpha</math> oraz chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie przeciwciałami przeciw TNF<math>\alpha</math> lub u których występowała nietolerancja tego leku. Uzyskano zadowalające wyniki we wszystkich grupach chorych.</p> <p>Uważa, że warunkiem włączenia do programu z wedolizumabem powinno zostać spełnione kryterium, że chory nie odpowiedział na leczenie infliksymabem lub wystąpiła nietolerancja tego leku.</p> <p>Koszty leczenia wedolizumabem znacznie przekraczają koszty leczenia infliksymabem.</p> <p>Zgodnie z dostępnymi danymi około 50% chorych stwierdza się brak odpowiedzi lub nietolerancję na przeciwciała przeciw TNF<math>\alpha</math>, jak również nie wszyscy chorzy odpowiadają na wedolizumab, czyli jest również grupa chorych, która nie uzyska remisji po zastosowaniu tego leku.</p> <p>Według mojej wiedzy chorzy, w niektórych państwach Unii Europejskiej są leczeni wedolizumabem, ale wcześniej nie uzyskali odpowiedzi na leczenie przeciwciałami przeciw TNF<math>\alpha</math>.</p>
--	--	--	--

## 11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W toku prac wystąpiono do 1 organizacji reprezentującej pacjentów - Polskiego Towarzystwa Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elita” z prośbą o opinię. W dniu 21.04.2017 uzyskano opinię niniejszej organizacji.

**Stanowisko własne:** „Leczenie biologiczne nieswoistych zapaleń jelita w Polsce, mimo pozytywnych zmian, nadal odbiega od standardów i oczekiwań pacjentów. Szczególnie trudna jest sytuacja osób chorujących na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, które mogą skorzystać, po spełnieniu restrykcyjnych warunków włączenia, tylko z jednego leku biologicznego - Infliksymabu. Wedolizumab charakteryzuje się wyższą skutecznością szczególnie u pacjentów TNF- naiwnych, dlatego umieszczenie go w programie jako leczenia biologicznego pierwszej linii jest zasadne.

Analizując na podstawie literatury, koszty terapii wydaje się ona mimo wyższej ceny leku, ekonomicznie efektywna. W ocenie nie można pomijać kosztów pośrednich choroby oraz kosztów ponoszonych bezpośrednio przez pacjenta, które są tym wyższe im większa aktywność choroby i cięższy jej przebieg.”

**Stanowisko za finansowaniem ze środków publicznych:** „Leczenie biologiczne preparatami anti-TNF $\alpha$ , należy obecnie do standardów terapeutycznych w ciężkiej i umiarkowanej WZJG u dorosłych i dzieci. Terapia ta jest skuteczna, ale wiąże się m.in. ze zwiększonym ryzykiem infekcji. Wedolizumab jest lekiem stworzonym, aby działać selektywnie blokując migrację leukocytów z naczyń do ogniska zapalnego w jelicie. Neutralizuje więc zapalenie miejscowo, a nie przez hamowanie działania całego układu immunologicznego.

Skuteczność i bezpieczeństwo leku, a także efektywność kosztowa zostały potwierdzone w wielu publikacjach oryginalnych i przeglądowych opublikowanych w renomowanych czasopismach naukowych. Wedolizumab stanowi opcję terapeutyczną, a coraz częściej jest lekiem biologicznym pierwszego wyboru, ze względu na bardzo dobre efekty terapeutyczne i brak poważnych działań niepożądanych.”

**Stanowisko przeciw finansowaniu ze środków publicznych:** „Nie widzę żadnych powodów.”

**Najbardziej dotkliwe objawy/ konsekwencje WZJG:** „Dla chorego najbardziej dolegliwym objawem jest utrzymująca się biegunka, która skutecznie wyłącza go z życia zawodowego i społecznego, a młodszym chorym uniemożliwia naukę. Konsekwencją nieskutecznego leczenia farmakologicznego (aminosalicylany, kortykosteroidy, leki immunosupresyjne, leki anty-TNF) jest kolektomia. U pacjentów steroidozależnych przewlekłe przyjmowanie leków tej grupy prowadzi do wielu powikłań.

Należy podkreślić, że zabieg chirurgiczny usunięcia całego jelita grubego, powinien być ostatecznością po wyczerpaniu innych możliwości terapeutycznych, i niemoralne jest porównywanie kosztów leczenia z kosztami samej operacji. W analizach powinny zostać uwzględnione jej bliskie i dalekie skutki nie tylko finansowe (koszty opieki zdrowotnej, rent, zaopatrzenia stomijnego itp.) ale także społeczne.

Choroba dotyka ludzi młodych (coraz częściej dzieci), a zbyt późne nieadekwatne leczenie odciska piętno na całym ich późniejszym życiu, prowadząc nierzadko do trwałego inwalidztwa.

Nie widzę konieczności dokonania oceny endoskopowej po 10 tygodniach terapii, gdyż jest to badanie obciążające dla pacjenta i może być zastąpione przez badanie stężenia kalprotektyny w kale.”

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 13 marca 2017 r., znak PLR.4600.2028.3.2016.MS (data wpływu do AOTMiT 14.03.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN: 5909991138202.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, o czym wnioskodawca, do wiadomości Ministra Zdrowia, został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 13.04.2017 r., znak OT.4351.10.2017.PW.3. Minister Zdrowia, na wniosek wnioskodawcy, zawiesił postępowanie pismem znak PLR.4600.2028.4.2016.MS z dnia 25 kwietnia 2017 r. Dnia 23 czerwca 2017 r. Minister Zdrowia podjął postępowanie pismem znak PLR.4600.2028.5.2016.MS (data wpływu do AOTMiT 26.06.2017 r.). Wnioskodawca pismem z dnia 23 czerwca 2017 r. przekazał Agencji zaktualizowane wersje wszystkich analiz w zakresie komparatorów. Dnia 30.06.2017 r. otrzymano uzupełnienia względem wymagań minimalnych.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, poza:

W przypadku porównania WED z INF zdaniem Agencji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, w związku z tym nie spełnione są następujące wymagania minimalne: § 5. ust.6 pkt 1; § 5. ust.6 pkt 2; § 5. ust.6 pkt 3.

### Problem zdrowotny

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG, ang. ulcerative colitis, kod ICD-10 K51) jest rozlanym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń. W WZJG zmiany chorobowe najczęściej rozpoczynają się w odbytnicy i esicy, skąd szerzą się w sposób ciągły, w zaawansowanych przypadkach zajmują całe jelito grube.

Najwięcej zachorowań na WZJG występuje pomiędzy 20 a 40 rokiem życia, około 15-20% przypadków rozpoczyna się u dzieci i młodzieży szkolnej. Zapadalność w Europie w populacji ogólnej wynosi 10/100 000 mieszkańców/rok, natomiast w Stanach Zjednoczonych 8,8/100 000 mieszkańców/rok. Przyjmuje się, że częstość występowania wrzodziejącego zapalenia jelit w ostatnich dekadach jest stabilna i wynosi od 1,5 do 10/100 000 ludności. Z analizy populacji Europy i Stanów Zjednoczonych wynika, że szacunkowa chorobowość wynosi od 70 do 150/100 000 mieszkańców. Brak jest jednoznacznych danych określających wielkość populacji chorych z WZJG w Polsce, na podstawie danych europejskich można szacować liczbę chorych na ponad 50 000 chorych.

### Alternatywne technologie medyczne

Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego – Infliksymab.

Chorzy po niepowodzeniu leczenia anty-TNF $\alpha$  – terapia standardowa (kortykosteroidy, tiopuryny, aminosalicylany).

### Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Analiza skuteczności klinicznej:

Porównanie pośrednie wedolizumab (WED) vs. infliksymab (INF)

Ocena skuteczności terapii indukcyjnej WED (badanie GEMINI I) w porównaniu do INF (metaanaliza badań: ACT I, ACT II) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w ramach następujących punktów końcowych: odpowiedź kliniczna, remisja kliniczna, wygojenie błony śluzowej w subpopulacjach pacjentów: z nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF $\alpha$ ; z nieodnotowanym niepowodzeniem inhibitorami TNF $\alpha$ ; z niepowodzeniem terapii lekami immunosupresyjnymi, ale nieodnotowanym niepowodzeniem terapii inhibitorami TNF $\alpha$  oraz z wyłącznie niepowodzeniem leczenia kortykosteroidami (wyniki



dla tej subpopulacji dostępne dla odpowiedzi klinicznej). Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości nie wpłynęła istotnie na uzyskane wyniki co wskazuje na stabilność oszacowań.

Porównanie pośrednie WED (GEMINI I) vs INF (ACT I) dla całego cyklu terapii tj. indukcja + leczenie podtrzymujące wykazało istotnie statystycznie wyższą częstość występowania remisji klinicznej podczas leczenia WED w porównaniu do leczenia INF w podgrupach chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem terapii inhibitorami TNF $\alpha$  [redacted] oraz nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF $\alpha$  [redacted]. Remisja kliniczna w subpopulacji chorych po niepowodzeniu terapii lekami immunosupresyjnymi, ale z nieodnotowanym niepowodzeniem terapii inhibitorami TNF $\alpha$  oraz po wyłącznym niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami występowała częściej u pacjentów stosujących WED niż INF, jednak wyniki porównania pośredniego nie wykazały IS różnicy pomiędzy interwencjami. Dla punktów końcowych: trwała remisja kliniczna oraz remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów nie wykazano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy WED a INF. W przypadku punktu końcowego: trwała odpowiedź kliniczna istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów przyjmujących WED osiągał trwałą odpowiedź kliniczną w porównaniu do INF w następujących subpopulacjach: nie leczonych wcześniej inhibitorami TNF $\alpha$  [redacted] z nieodnotowanym niepowodzeniem terapii inhibitorami TNF $\alpha$  [redacted]. Wygojenie błony śluzowej odnotowano u znamienne wyższego odsetka pacjentów w grupie przyjmującej WED niż w przypadku terapii INF w podgrupie pacjentów nie leczonych wcześniej inhibitorami TNF $\alpha$  [redacted]. W podgrupie pacjentów z niepowodzeniem terapii lekami immunosupresyjnymi, ale nieodnotowanym niepowodzeniem inhibitorami TNF $\alpha$  oraz z wyłącznie niepowodzeniem leczenia kortykosteroidami nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w ramach porównania pośredniego.

Porównanie wedolizumab (WED) vs. leczenie standardowe

Do oceny skuteczności WED w porównaniu z terapią standardową wykorzystano wyniki badania GEMINI I, w którym WED został porównany z PLC (w kohorcie pacjentów przyjmujących PLC stosowano dodatkowo leczenie standardowe).

Znamiennej statystycznie różnicy pod względem jakości życia nie obserwowano u chorych z subpopulacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ . Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ u chorych leczonych WED w ramach indukcji i leczenia podtrzymującego była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, wyniki znamienne statystycznie odnotowano zarówno w przypadku wyniku ogólnego jak i w poszczególnych domenach IBDQ. Ocena jakości życia wg SF-36 w podgrupach chorych: z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ , u chorych z wynikiem w skali Mayo <9 oraz z wynikiem w skali Mayo  $\geq$ 9 wykazała istotną statystycznie przewagę kohorty WED w porównaniu z PLC, zarówno w przypadku wyników dotyczących zdrowia fizycznego, jak i psychicznego. W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF $\alpha$  nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla wyniku kwestionariusza SF-36. W populacji ogólnej zmiana wyniku EQ-VAS w porównaniu z wartością początkową była istotnie statystycznie większa w grupie WED niż w grupie PLC po 52 tygodniach. W przypadku skorygowanej zmiany użyteczności EQ-5D nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic między grupami w populacji ogólnej. W podgrupie chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ , u chorych z wynikiem w skali Mayo <9 oraz z wynikiem w skali Mayo  $\geq$ 9 odnotowano istotną statystycznie różnicę w grupie przyjmującej WED w porównaniu z grupą PLC w przypadku skorygowanej zmiany wyniku EQ-VAS. W przypadku skorygowanej zmiany użyteczności EQ-5D różnica była istotna statystycznie u chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF $\alpha$  oraz u chorych z wynikiem w skali Mayo  $\geq$ 9. W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF $\alpha$  nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie EQ-VAS oraz użyteczności EQ-5D ocenianych metodą LOCF.

Odpowiedź kliniczna w okresie indukcji występowała istotnie statystycznie częściej w 6 tyg. u pacjentów, którzy uprzednio doznali niepowodzenia terapii inhibitorami TNF $\alpha$  (ogółem) oraz w subpopulacji pacjentów, którzy utracili odpowiedź na leczenie inhibitorami TNF $\alpha$  w grupie pacjentów przyjmujących WED w porównaniu do kohorty przyjmujących PLC (populacja: ogółem – [redacted]; utrata odpowiedzi na leczenie inhibitorem TNF $\alpha$  – OR=10,59 (95%CI 2,14; 52,49)). W 10 tyg. leczenia również nie odnotowano istotnej statystycznej różnicy pomiędzy grupami. Odsetek pacjentów uzyskujących remisję kliniczną w 6 tyg. leczenia w badaniu GEMINI I był wyższy w grupie pacjentów przyjmujących WED, jednak w żadnej z analizowanych subpopulacji oraz populacji ogółem nie uzyskano IS różnicy pomiędzy grupami. Częstość występowania wygojenia błony śluzowej u pacjentów z utratą odpowiedzi na leczenie TNF $\alpha$  była istotnie statystycznie wyższa w grupie przyjmującej WED niż w grupie PLC [redacted], jednak należy wynik ten interpretować z ostrożnością, ponieważ parametr OR nie wykazywał IS różnicy pomiędzy interwencjami. Nie odnotowano IS różnic w pozostałych analizowanych subpopulacjach oraz w populacji ogólnej.

W 52 tygodniu (indukcja + leczenie podtrzymujące) istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów leczonych WED wykazywał remisję kliniczną, trwałą remisję kliniczną, remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów, trwałą odpowiedź kliniczną oraz wygojenie błony śluzowej. Wyniki te należy jednak interpretować z ostrożnością ze względu na niską liczebność chorych w poszczególnych grupach.

#### Analiza bezpieczeństwa:

##### Porównanie pośrednie wedolizumab (WED) vs. infliksymab (INF)

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych była podobna u pacjentów stosujących WED po niepowodzeniu leczenia standardowego lub inhibitorami TNF $\alpha$  jak i u pacjentów stosujących INF po niepowodzeniu leczenia standardowego. W populacji pacjentów chorujących na WZJG po niepowodzeniu leczenia standardowego lub inhibitorami TNF $\alpha$  nie raportowano przypadków zgonu u pacjentów stosujących WED, w populacji ogólnej stosujących INF również nie odnotowano zgonów. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym były zakażenia które występowały u większego odsetka pacjentów stosujących WED w stosunku do komparatora - INF, różnica ta była istotna statystycznie (OR=2,41 (95%CI: 1,28; 4,53)).

W przypadku pacjentów przyjmujących WED, u których nie wystąpiło wcześniej niepowodzenie terapii inhibitorami TNF $\alpha$  oraz populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego stosującej INF zbliżony odsetek pacjentów doświadczał zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych. Najczęstszym AE w obu grupach był ból głowy.

##### Porównanie wedolizumab (WED) vs. leczenie standardowe

Odsetek pacjentów z uprzednim niepowodzeniem terapii inhibitorami TNF $\alpha$ , którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń wynosił odpowiednio 88% i 17%, u pacjentów leczonych WED i odpowiednio 84% i 11% w grupie PLC. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w obu grupach były zaostrzenie objawów WZJG, zapalenie nosogardzieli oraz bóle głowy. Uzyskano istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji wnioskowanej w przypadku częstości występowania zwiększonego poziomu neutrofilii (OR=0,15 (95%CI: 0,02; 0,93)) oraz amnezji (OR=0,01 (95%CI: 0; 0,09)).

Immunogenność: Wśród wszystkich pacjentów leczonych WED w ramach badania GEMINI I w sposób ciągły (indukcja + leczenie podtrzymujące), u 15 (6%) pacjentów z odnotowanym wcześniej niepowodzeniem leczenia TNF $\alpha$  odnotowano występowanie przeciwciał anti-WED (co najmniej 1 pomiar wykazywał występowanie przeciwciał), u 3 (1%) pacjentów występowanie przeciwciał anti-WED utrzymywało się w sposób trwały (tj. 2 lub więcej kolejnych próbek było pozytywne). Wśród osób, które nie stosowały uprzednio terapii inhibitorami TNF $\alpha$ , 9 (3%) miało co najmniej 1 pozytywny wynik, a 3 u (1%) pacjentów występowanie przeciwciał anti-WED utrzymywało się.

Głównym ograniczeniem niniejszego przeglądu systematycznego jest brak badań bezpośrednio porównujących wedolizumab i infliksymab w populacji docelowej oraz brak badań, w których analizowano wpływ interwencji na przeżycie całkowite. Ponadto większość wyników badania GEMINI I pochodzi z źródeł nieopublikowanych co zmniejsza ich wiarygodność. Inne ograniczenia stanowią: ocena skuteczności indukacji w badaniu GEMINI I została wykonana po przyjęciu 2 dawek WED (3 dawka została podana w dniu oceny co jest jednoznaczne z brakiem oceny po 3 dawkach), co jest niezgodne z wnioskowaną procedurą leczenia (3 dawki WED w ramach indukacji), dane po 3 dawkach stanowią dane niepublikowane; nie określono jaki wpływ ma zaprzestanie terapii WED u pacjentów chorujących na WZJG; w badaniu GEMINI I nie określono minimalnej skutecznej dawki WED; W przypadku niektórych analizowanych subpopulacji pacjentów w badaniu GEMINI I liczebność grup była niska co mogło mieć zaburzający wpływ na uzyskane wyniki; brak danych długoterminowych określających skuteczność WED w wnioskowanej populacji pacjentów jak również. Brak badań oceniających optymalny czas stosowania WED oraz zachowanie pacjentów po odstawieniu leczenia.

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy stosowanie WED w miejsce INF u pacjentów po niepowodzeniu terapii standardowej jest droższe i wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym. Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ, oszacowano na 174 153 PLN/QALY bez RSS ( ████████ PLN/QALY z RSS), natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) ICUR oszacowano na 174 443 PLN/QALY bez RSS ( ████████ PLN/QALY z RSS). W żadnym przypadku technologia wnioskowana nie jest użyteczna kosztowo.

Zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy stosowanie WED w miejsce BSC u pacjentów po niepowodzeniu terapii anti-TNF $\alpha$  jest droższe i wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym. Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ, oszacowano na 119 022 PLN/QALY bez RSS ( ████████ PLN/QALY z RSS), natomiast

z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) ICUR oszacowano na 119 161 PLN/QALY bez RSS ( [REDACTED] PLN/QALY z RSS). We wszystkich przypadkach technologia wnioskowana jest użyteczna kosztowo.

#### **Obliczenia własne Agencji:**

Zgodnie z obliczeniami Agencji, uwzględniając dawkowanie INF na podstawie liczby zużytych mg substancji czynnej można stwierdzić, że stosowanie WED w miejsce INF u pacjentów po niepowodzeniu terapii standardowej jest droższe i wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym. Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ, oszacowano na 196 087 PLN/QALY bez RSS ( [REDACTED] PLN/QALY z RSS), natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) ICUR oszacowano na 196 377 PLN/QALY bez RSS ( [REDACTED] PLN/QALY z RSS). W żadnym przypadku technologia wnioskowana nie jest użyteczna kosztowo.

#### **Analiza progowa:**

##### **Porównanie z infliksymabem - chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego**

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji:

Maksymalną cenę zbytu netto (oszacowana przez analityków Agencji, uwzględniając wszystkie założenia zgodnie z AE wnioskodawcy), przy której koszt terapii WED jest równy kosztowi terapii INF, oszacowano na:

- Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN 5909991138202:
  - ✓ z perspektywy NFZ – 4 925,02 PLN bez RSS ( [REDACTED] );
  - ✓ z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 4 918,08 PLN bez RSS ( [REDACTED] ).

Na podstawie analizy podstawowej wnioskodawcy oszacowano progową cenę zbytu netto, uwzględniając aktualny próg opłacalności – 130 002 PLN, za opakowanie wnioskowanego leku:

- Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN 5909991138202:
  - ✓ z perspektywy NFZ – 8 036,43 PLN bez RSS ( [REDACTED] );
  - ✓ z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 8 029,49 PLN bez RSS ( [REDACTED] ).

##### **Wyniki dla porównania z leczeniem standardowym - populacja po niepowodzeniu anty-TNF $\alpha$**

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Na podstawie analizy podstawowej wnioskodawcy oszacowano progową cenę zbytu netto, uwzględniając aktualny próg opłacalności – 130 002 PLN, za opakowanie wnioskowanego leku:

- Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN 5909991138202:
  - ✓ z perspektywy NFZ – 9 905,13 PLN bez RSS ( [REDACTED] );
  - ✓ z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 9 894,86 PLN bez RSS ( [REDACTED] ).

Proponowana cena zbytu netto przedstawia się następująco:

- Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN 5909991138202 – [REDACTED] PLN.

#### **Obliczenia własne Agencji:**

Maksymalną cenę zbytu netto (wynikającą z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji), przy której koszt terapii WED jest równy kosztowi terapii INF oszacowano na:

- Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN 5909991138202:
  - ✓ z perspektywy NFZ – 4 400,06 PLN bez RSS ( [REDACTED] );
  - ✓ z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 4 393,12 PLN bez RSS ( [REDACTED] ).

Progową cenę zbytu netto, uwzględniając aktualny próg opłacalności – 130 002 PLN, za opakowanie wnioskowanego leku oszacowano na:

- Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN 5909991138202:
  - ✓ z perspektywy NFZ – 7 511,47 PLN bez RSS ( [REDACTED] z RSS);
  - ✓ z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 7 504,53 PLN bez RSS ( [REDACTED] PLN z RSS).

## Wyniki analizy wpływu na budżet

### Wariant podstawowy - populacja ogólna

W ramach perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS objęcie refundacją preparatu Entyvio (wedolizumab) przyczyni się do zwiększenia łącznych wydatków płatnika publicznego na poziomie [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN w odpowiednio pierwszym, drugim i trzecim roku funkcjonowania wnioskowanego programu lekowego. Z tej samej perspektywy, ale bez uwzględnienia RSS wydatki płatnika wynoszą kolejno 23,28 mln PLN, 22,27 mln PLN i 22,92 mln PLN. W przypadku perspektywy wspólnej w kolejnych latach refundacji wydatki wynoszą odpowiednio [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN z uwzględnieniem RSS oraz 22,76 mln PLN, 21,69 mln PLN i 22,2 mln PLN bez RSS.

### Warianty skrajne - populacja ogólna

W ramach perspektywy NFZ włączenie do refundacji produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab) w zakresie wnioskowanego PL generuje łączne koszty dla płatnika w wysokości [redacted] mln PLN (1 rok), [redacted] mln PLN (2 rok) i [redacted] mln PLN (3 rok) w wariantcie minimalnym z uwzględnieniem RSS oraz 19,69 mln PLN, 17,97 mln PLN i 17,19 mln PLN w tym samym wariantcie bez uwzględnienia RSS. Z kolei w wariantcie maksymalnym wydatki te wynoszą odpowiednio [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN z uwzględnieniem RSS oraz 24,39 mln PLN, 22,95 mln PLN i 23,76 mln PLN bez RSS. W odniesieniu do perspektywy wspólnej wydatki w wariantcie minimalnym wynoszą w kolejnych latach refundacji [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN z uwzględnieniem RSS oraz 19,67 mln PLN, 17,95 mln PLN i 17,18 mln PLN w wariantcie bez RSS, a w wariantcie maksymalnym: [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN z uwzględnieniem RSS oraz 25,64 mln PLN, 25,34 mln PLN i 27,42 mln PLN bez RSS.

### Obliczenia własne Agencji:

1. Liczba pacjentów w PL dla WZJG (2015 r. - 298; 2014 r. – 206) oraz rok roczny przyrost populacji docelowej (45%) na podstawie danych NFZ otrzymanych przez Agencję. Wyniki: w perspektywie NFZ, w wariantcie prawdopodobnym wydatki inkrementalne BIA w I, II i III roku refundacji wyniosły odpowiednio [redacted] z uwzględnieniem RSS oraz 39,5 mln PLN, 43,9 mln PLN i 57,4 mln PLN bez RSS.
2. Liczebność populacji docelowej (umiarkowana i ciężka postać WZJG) na podstawie Białej Księgi gastroenterologii (BKG): w wariantcie najbardziej prawdopodobnym - 3 881 chorych, w wariantcie minimalnym – 2 415, maksymalnym – 5 520. Wyniki: w perspektywie NFZ, w wariantcie prawdopodobnym wydatki inkrementalne BIA w I, II i III roku refundacji wyniosły odpowiednio [redacted] z uwzględnieniem RSS oraz 239,89 mln PLN, 230,33 mln PLN i 242,36 mln PLN bez RSS;
3. Zużycie INF na podstawie liczby zużytych mg zamiast liczby zużytych fiolek: Wyniki: w perspektywie NFZ, w wariantcie prawdopodobnym wydatki inkrementalne BIA w I, II i III roku refundacji wyniosły odpowiednio [redacted] z uwzględnieniem RSS oraz 23,3 mln PLN, 22,5 mln PLN i 23,4 mln PLN bez RSS.

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi przedstawiono w rozdziale 8. „Uwagi do zapisów programu lekowego”.

### Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Spośród 8 odnalezionych rekomendacji 3 z nich były negatywne (PBAC 2014, NCPE 2015, HAS 2015 – rekomendacja negatywna dla populacji nieleczonej wcześniej antagonistami TNF $\alpha$ ), natomiast 5 rekomendacji było pozytywnych (NICE 2015 – pod warunkiem obniżenia ceny; SMC 2015 – rekomendacja pozytywna dla pacjentów po nieskuteczności/z nietolerancją antagonistów TNF $\alpha$ ; CADTH 2015 - rekomendacja pozytywna dla pacjentów po nieskuteczności/z nietolerancją antagonistów TNF $\alpha$ ; HMMC 2015; PMAPC 2015).

## 13. Źródła

<b>Badania pierwotne i wtórne</b>	
<b>Amiot 2016</b>	Amiot A., Grimaud J., Peyrin-Biroulet L. i in.; Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease; Clin Gastroenterol Hepatol. 2016 Nov;14(11):1593-1601.e2
<b>Arijs 2016</b>	Arijs I., De Hertogh G., Lemmens B. i in.; Effect of vedolizumab (anti- $\alpha$ 4s7-integrin) therapy on histological healing and mucosal gene expression in patients with UC; Gut. (no pagination), 2016
<b>Baugmart 2016</b>	Baumgart D., Bokemeyer B., Drabik A. i in.; Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice – a nationwide consecutive German cohort study, Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 43 (10) (pp 1090-1102), 2016
<b>CSR 2012</b>	Millennium Pharmaceuticals, Inc., Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction and Maintenance of Clinical Response and Remission by Vedolizumab (MLN0002) in Patients with Moderate to Severe Ulcerative Colitis, Final Clinical Study Report C13006, 2012
<b>Feagan 2017</b>	Feagan B., Rubin D., Danese S. i in.; Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to TNF Antagonists, Clinical Gastroenterology and Hepatology. 15 (2) (pp 229-239.e5), 2017
<b>Feagan 2017a</b>	Feagan B.G.; Patel H.; Colombel J. i in.; Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: RESULTS from the randomised GEMINI 1 trial; Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 45 (2) (pp 264-275), 2017
<b>Feagan 2013</b>	Feagan B., Rutgeerts P., Sands B. i in.; Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis, New England Journal of Medicine, 2013 369 (8) (pp 699-710)
<b>Feagan 2007</b>	Feagan B., Reinisch W., Rutgeerts P. i in.; The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients, American Journal of Gastroenterology, 2007, 102 (4) (pp 794-802)
<b>Jiang 2015</b>	Jiang X., Cui H., Gao J., Fan H.; Low-dose Infliximab for Induction and Maintenance Treatment in Chinese Patients With Moderate to Severe Active Ulcerative Colitis, J Clin Gastroenterol. 2015 Aug;49(7):582-8
<b>Kobayashi 2016</b>	Kobayashi T., Suzuki Y., Motoya S. i in.; First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis-results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post hoc analysis, J. Gastroenterol., 2016 Mar;51(3):241-51
<b>Kopylov 2017</b>	Kopylov U., Ron Y, Avni-Biron I. i in.; Efficacy and Safety of Vedolizumab for Induction of Remission in Inflammatory Bowel Disease-the Israeli Real-World Experience; Inflamm Bowel Dis. 2017 Mar;23(3):404-408
<b>Lam 2014</b>	Lam M., Bressler B.; Vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease: Results and implications of GEMINI studies, Immunotherapy, 2014, 6 (9) (pp 963-971)
<b>Loftus 2016</b>	Loftus E., Colombel J., Feagan B. i in.; Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis, J Crohns Colitis. 2016 Sep 28. pii: jjw177
<b>Rutgeerts 2005</b>	Rutgeerts P., Sandborn W., Feagan B. i in.; Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative, N Engl J Med. 2005 Dec 8;353(23):2462-76
<b>Sandborn 2009</b>	Sandborn W., Rutgeerts P., Feagan B. i in.; Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab, Gastroenterology. 2009 Oct;137(4):1250-60
<b>Stallmach 2016</b>	Stallmach A., Langbein C., Atreya R. i in.; Vedolizumab provides clinical benefit over 1 year in patients with active inflammatory bowel disease – a prospective multicenter observational study; Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 44 (11-12) (pp 1199-1212), 2016
<b>Takeda 2014</b>	Takeda Pharmaceutical Company Limited, Phase 3 GEMINI I FINAL; prezentacja, maj 2014
<b>Takeda 2014a</b>	Millennium Pharmaceuticals, Inc., Uzupełniające dane do protokołu nr C13006, lipiec 2014
<b>Vickers 2016</b>	Vickers A.D.; Ainsworth C.; Mody R. i in.; Systematic review with network meta-analysis: Comparative efficacy of biologics in the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis, PLoS ONE. 11 (10) (no pagination), 2016. Article Number: e0165435
<b>Vivio 2016</b>	Vivio E., Kanuri N., Gilbertsen J. i in.; Vedolizumab effectiveness and safety over the first year of use in an IBD clinical practice Journal of Crohn's and Colitis; 10 (4) (pp 402-409), 2016
<b>Rekomendacje kliniczne i finansowe</b>	
<b>CADTH 2015</b>	CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION VEDOLIZUMAB (Entyvio — Takeda Canada Inc.) Indication: Ulcerative Colitis
<b>HAS 2015</b>	BRIEF SUMMARY OF THE TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION, ENTIVIO (vedolizumab), anti- $\alpha$ 4 $\beta$ 7 integrin
<b>HMMC 2015</b>	RECOMMENDED FOR RESTRICTED USE Entyvio
<b>NCPE 2015</b>	Cost-effectiveness of vedolizumab (Entyvio) for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response with, lost response to, or

	were intolerant to either conventional therapy or a tumour necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) antagonist
<b>NICE 2015</b>	Vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis
<b>PBAC 2014</b>	VEDOLIZUMAB, injection, 1 x 300 mg vial, Entyvio, Takeda Pharmaceuticals Australia Pty Ltd.
<b>PMAPC 2015</b>	PAN MERSEY AREA PRESCRIBING COMMITTEE PRESCRIBING POLICY STATEMENT REF: PS75 FINAL APC BOARD DATE: 24 JUN 2015
<b>SMC 2015</b>	vedolizumab 300mg powder for concentrate for solution for infusion (Entyvio) SMC No. (1045/15) Takeda UK Ltd.

#### Pozostałe publikacje

<b>BKG</b>	Gastroenterologia – finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej ze szczególnym uwzględnieniem choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, Uczelnia Łazarskiego, Warszawa 2017
<b>ChPL Entyvio</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio
<b>ChPL Remsima</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima
<b>Gisbert 2016</b>	Gisbert J. P. i in., The Risk of Relapse after Anti-TNF Discontinuation in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis, Am J Gastroenterol. 2016 May;111(5):632-47
<b>Holtmann 2004</b>	Holtmann M.H., Galle P.R., Current concept of pathophysiological understanding and natural course of ulcerative colitis, Langenbecks Arch Surg (2004) 389:341–349
<b>Punekar 2010</b>	Punekar Y.S., Hawkins N., Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis. European Journal of Health Economics 2010; 11:67-76.
<b>Raport AOTMiT-OT-4351-46/2015</b>	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Remsima (infiksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” dla osób dorosłych Analiza weryfikacyjna
<b>Swinburn 2012</b>	Swinburn P., Elwick H. i in. The impact of surgery on health related quality of life in ulcerative colitis. Gut 2012; 61:A237.
<b>Szczyklik 2016</b>	Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2016
<b>Woehl 2008</b>	Woehl A, Hawthorne A, McEwan P., The relation between disease activity, quality of life and health utility in patients with ulcerative colitis. Gut 2008; 57(Suppl1):A153.
<b>Zawadzka 2006</b>	P. Zawadzka; NIESWOISTE ZAPALENIA JELIT – WCZORAJ I DZIS Nowiny Lekarskie 2006, 75, 5, 480–485

## 14. Załączniki

- Załącznik 1. Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego, Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.0, ██████████, Warszawa, 5 czerwca 2017 r.;
- Załącznik 2. Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego, Analiza kliniczna, Wersja 1.0, ██████████, Warszawa, 5 czerwca 2017 r.;
- Załącznik 3. Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego, Analiza ekonomiczna, Wersja 1.0, ██████████, Warszawa, 20 czerwca 2017 r.;
- Załącznik 4. Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.0, ██████████, Warszawa, 20 czerwca 2017 r.;
- Załącznik 5. Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego, Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.0, ██████████, Warszawa, 20 czerwca 2017 r.
- Załącznik 6. Uzupełnienie wymagań minimalnych do raportu HTA: Pismo: Dotyczy: odpowiedzi na pismo w sprawie uwag minimalnych do analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Entyvio (wedolizumab).
- Załącznik 7. Uzgodniony projekt programu lekowego.