



## **Rekomendacja nr 47/2017**

**z dnia 28 lipca 2017r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol, w ramach programu lekowego „Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego: Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol, w ramach programu lekowego „Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

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

Oceniana technologia medyczna wnioskowana jest w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w dwóch populacjach pacjentów: po niepowodzeniu leczenia standardowego (jako druga linia leczenia) oraz po niepowodzeniu leczenia lekami biologicznymi z grupy anty-TNF (jako trzecia linia leczenia). W ramach analiz przedstawiono zatem porównanie do infliksymabu oraz leczenia standardowego, co uznano za postępowanie zasadne.

W ramach analizy klinicznej wyniki dla porównania wedolizumab vs. infliksymab dla okresu indukcji wskazują na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianymi technologiami. Natomiast dla okresu indukcji i leczenia podtrzymującego wykazano istotną statystycznie wyższość terapii wedolizumabem. Mimo tego, należy mieć na uwadze, że wyniki analizy pochodzą z porównania pośredniego, które obarczone jest niepewnością wnioskowania. Niepewności te dodatkowo zwiększa fakt, że wyniki badania wykorzystanego do ww. porównania pochodziły z danych niepublikowanych. Ponadto analiza kliniczna charakteryzowała się licznymi ograniczeniami związanymi m.in. z heterogenicznością badań,



czy też rozbieżnościami pomiędzy charakterystyką populacji wnioskowanej a populacją w badaniach.

W zakresie analizy ekonomicznej dla porównania wedolizumab vs. infliksymab wnioskowana technologia okazała się nieefektywna kosztowo. Ponadto w modelu wykorzystano dane, które nie znajdują potwierdzenia w dostępnych dowodach klinicznych. Przyjęte założenia sugerują obniżenie efektu zdrowotnego w ramieniu komparatora oraz możliwe zawyżenie kosztów jego stosowania, przez przyjęcie obliczeń dla liczby fiolek leków nie zaś faktycznego zużycia leku.

Analiza wpływu na budżet wskazuje na wyższe wydatki płatnika publicznego po objęciu refundacją wnioskowanej technologii medycznej (w obydwu grupach chorych). Niemniej jednak oszacowania w budżecie wskazują na niedoszacowanie populacji docelowej, ze względu na nie uwzględnienie w nich populacji pacjentów o umiarkowanym stadium choroby. Przeprowadzone obliczenia własne Agencji wskazują na znaczny wzrost wydatków płatnika przy uwzględnieniu skrajnie konserwatywnych założeń.

W odniesieniu do porównania wedolizumabu do leczenia standardowego należy wskazać, że w ocenie Prezesa Agencji należy rozważyć możliwość finansowania wnioskowanej technologii w populacji po niepowodzeniu terapii biologicznej (jako trzecia linia leczenia). Obecnie pacjenci po niepowodzeniu terapii infliksymabem mają możliwość stosowania jedynie leczenia standardowego. Analiza kliniczna wskazała natomiast, na różnice istotne statystycznie dla porównania wedolizumabu vs. leczenie standardowe na korzyść preparatu Entyvio. Również w ramach analizy ekonomicznej terapia ta okazała się efektywna kosztowo w porównaniu z leczeniem standardowym.

Niemniej jednak, ze względu na niepewności związane z oszacowaniem liczebności populacji docelowej, która kwalifikować się będzie do leczenia wedolizumabem konieczne jest przyjęcie instrumentu podziału ryzyka, który zabezpieczy budżet płatnika publicznego, przed nadmiernym wzrostem populacji docelowej.

### **Przedmiot wniosku**

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

- Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN 5909991138202, cena zbytu netto: ████████ PLN.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej, w ramach programu lekowego (PL) „Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. Wniosek zawiera propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **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.

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).

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 niesteroidowych leków przeciwzapalnych; NLPZ), 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*).

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). 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:

- 0 pkt. – remisja choroby,
- 1–4 pkt. – łagodna postać choroby,
- 5–8 pkt. – choroba o średniej aktywności,
- 9–12 pkt. – ciężki rzut WZJG.

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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, w omawianym wskazaniu rekomenduje się stosowanie m.in. leków biologicznych z grupy anty-TNF (infliksymab, adalimumab, golimumab), cyklosporyny, takrolimusu, azatiopryny, tiopuryny, wedolizumabu.

Zgodnie z obwieszczeniem 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), obecnie finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu w Polsce jest infliksymab.

W ramach analiz wnioskodawca wskazał jako terapię alternatywną do wedolizumabu:

- W populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego – infliksymab,
- W populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF $\alpha$  - leczenie standardowe (kortykosteroidy, tiopuryny, aminosalicylany).

Wybór komparatorów uznano za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Wedolizumab (WED) jest selektywnym wobec jelit biologicznym produktem immunosupresyjnym, który swoim mechanizmem działania zmniejsza stan zapalny przewodu pokarmowego u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Entyvio, wnioskowany lek jest zarejestrowany 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 $\alpha$ ).
- dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna 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 $\alpha$ ).

Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem wymienionym w pozycji pierwszej.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

Ocenę skuteczności wedolizumabu przeprowadzono w porównaniu do infliksymabu (INF) (porównanie pośrednie przez wspólny komparator) oraz leczenia standardowego (porównanie bezpośrednie) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Do analizy włączono 10 badań klinicznych opisanych w 22 publikacjach:

- 6 badań oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania wedolizumabu w leczeniu WZJG:
  - 1 randomizowane badanie kliniczne RCT (GEMINI I)
  - 7 badań jednoramiennych: GEMINI LTS (Loftus 2016), Kopylov 2017, Baugmart 2016, Stallmach 2016, Vivio 2016, Amiot 2016, Arijs 2016.
- 4 badania RCT oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania infliksymabu: ACT I i ACT II (Rteerts 205, Feagan 2007, Sandborn 2017), Kobayashi 2016, Jiang 2015.

Liczba pacjentów włączonych do badań RCT wynosiła 123-373 pacjentów, zaś okres obserwacji wynosi od 30 do 54 tygodni. Zgodnie z oceną wg skali Cochrane badania w większości zostały ocenione jako próby o nieznanym lub niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego. Jedynie w badaniu Jiang 2015 wskazano na wysokie ryzyko w domenie inne źródła błędów. Zgodnie ze skalą Jadad badania zostały ocenione na 4-5/5 punktów. Brak punktu w części badań wynikał z braku opisu metody zaślepienia.

#### *Skuteczność kliniczna*

#### Porównanie pośrednie WED vs. INF – indukcja remisji

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego nie wykazały istotnych statystycznie różnic w zakresie punktów końcowych obejmujących:

- częstość występowania odpowiedzi klinicznej,
- częstość występowania remisji klinicznej,
- częstość występowania wygojenia błony śluzowej.

#### Porównanie pośrednie WED vs. INF – indukcja + leczenie podtrzymujące

Wyniki porównania pośredniego wskazują na różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej dla analizowanych punktów końcowych, obejmujących:

- [redacted] krotnie większą szansę uzyskania remisji klinicznej w populacji z brakiem uprzedniego leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ ; OR (iloraz szans, *ang. relative odds ratio*)(95% CI)= [redacted]  
[redacted] RD(bezwzględna różnica ryzyka, *ang. risk difference*) (95% CI)= [redacted]
- [redacted] większą szansę uzyskania remisji klinicznej w populacji z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ ); [redacted]
- [redacted] większą szansę uzyskania remisji klinicznej w populacji z niepowodzeniem terapii lekami immunosupresyjnymi, ale nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$  oraz wyłącznie niepowodzeniem leczenia kortykosteroidami [redacted]
- [redacted] większą szansę uzyskania trwałej odpowiedzi klinicznej w populacji z brakiem uprzedniego leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ ; [redacted]
- [redacted] większą szansę uzyskania trwałej odpowiedzi klinicznej w populacji z nieodnotowanym niepowodzeniem inhibitorami TNF $\alpha$ ; [redacted]
- Wyższe prawdopodobieństwo wygojenia błony śluzowej w populacji z brakiem uprzedniej terapii inhibitorami TNF $\alpha$ , [redacted]

Brak różnic istotnych statystycznie zanotowano dla punktów końcowych:

- Trwała remisja kliniczna;
- Remisja kliniczna bez konieczności stosowania CKS;
- Wygojenie błony śluzowej w populacji po niepowodzeniu terapii lekami immunosupresyjnymi, ale nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF $\alpha$  oraz wyłącznie niepowodzeniem leczenia CKS.

#### Porównanie bezpośrednie WED vs. leczenie standardowe – indukcja

Wyniki badania GEMINI I (6 tyg. obserwacji) wskazują na różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej w zakresie:

- Ponad 2 krotnie wyższej szansy uzyskania odpowiedzi klinicznej w populacji ogółem; OR(95% CI)= 2,46 (1,16; 5,23), RD(95% CI)= 0,18 (0,04; 0,33), NNT(liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego, *ang. number needed to treat*) (95% CI)= 6 (4; 25)
- Ponad 10 krotnie wyższej szansy uzyskania odpowiedzi klinicznej w populacji z utratą odpowiedzi na leczenie inhibitorem TNF $\alpha$ , OR(95% CI)= 10,59 (2,14; 52,49), RD(95% CI)= 0,39 (0,19; 0,59), NNT(95% CI)= 3 (2; 6)

- Wyższe prawdopodobieństwo wygojenia błony śluzowej w populacji z utratą odpowiedzi na leczenie inhibitorem TNF $\alpha$ , RD(95% CI)= 0,23 (0,02; 0,43), NNT(95% CI)=5 (3; 50)

Brak różnic istotnych statystycznie zanotowano dla punktów końcowych:

- Odpowiedź kliniczna ( populacja ogółem)
- Odpowiedź kliniczna (populacja :niewystarczająca odpowiedź na leczenie inhibitorem TNF $\alpha$ )
- Odpowiedź kliniczna (populacja : brak tolerancji na leczenie inhibitorem TNF $\alpha$ )
- Remisja kliniczna (populacja : ogółem)
- Remisja kliniczna (populacja: niewystarczająca odpowiedź na leczenie inhibitorem TNF $\alpha$ )
- Remisja kliniczna (populacja: utrata odpowiedzi na leczenie inhibitorem TNF $\alpha$ )
- Remisja kliniczna (populacja : brak tolerancji na leczenie inhibitorem TNF $\alpha$ )
- Wygojenie błony śluzowej (populacja: ogółem)
- Wygojenie błony śluzowej (populacja: niewystarczająca odpowiedź na leczenie inhibitorem TNF $\alpha$ )
- Wygojenie błony śluzowej (populacja: brak tolerancji na leczenie inhibitorem TNF $\alpha$ )

#### Porównanie bezpośrednio WED vs. leczenie standardowe - indukcja + leczenie podtrzymujące

Wyniki badania GEMINI I (52 tyg. obserwacji, wyniki dla podgrupy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ , kortykosteroidy na początku badania) wskazują na różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej w zakresie:

- Ponad 10 krotnie większej szansy uzyskania remisji klinicznej; OR(95% CI)= 10,67 (2,26; 50,37), RD(95% CI)= 0,32 (0,16; 0,48), NNT(95% CI)= 4 (3; 7);
- Ponad 9 krotnie większej szansy uzyskania trwałej remisji klinicznej; OR(95% CI)= 9,79 (1,18; 81,42), RD(95% CI)= 0,18 (0,05; 0,31), NNT(95% CI)= 6 (4; 20);
- Wyższego prawdopodobieństwa uzyskania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów; RD(95% CI)= 0,19 (0,01; 0,37, NNT(95% CI)= 6 (3; 100);
- Ponad 4 krotnie większej szansy uzyskania trwałej odpowiedzi klinicznej; OR(95% CI)= 4,64 (1,61; 13,36), RD(95% CI)= 0,31 (0,12; 0,50), NNT(95% CI)= 4 (2; 9);
- Ponad 8 krotnie większej szansy wygojenia błony śluzowej; OR(95% CI)= 8,40 (2,23; 31,62), RD(95% CI)= 0,34 (0,17; 0,51, NNT(95% CI)= 3 (2; 6).

W badaniu GEMINI I oceniano jakość życia pacjentów za pomocą kwestionariuszy: IBDQ (ang. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire), SF-36 (ang. 36-Item Short Form Health Survey), EQ-5D (ang. EuroQol-5 Dimension).

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. 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).

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 (MD(95% CI)= 21,10 (11,81; 30,39)) jak i w poszczególnych domenach IBDQ (m.in. objawy jelitowe, stan emocjonalny, funkcjonowanie społeczne). 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 (MD(95% CI)=9,30 (4,59; 14,01)). W przypadku skorygowanej zmiany użyteczności EQ-5D nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami w populacji ogólnej.

W publikacji Feagan 2017a przedstawiono również odsetek pacjentów, którzy uzyskali istotną klinicznie poprawę wg użytych kwestionariuszy. Dla IBDQ ogólny wynik powyżej 170 punktów wskazują 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.

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(95%CI)=2,34 (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(95%CI)=2,66 (1,50; 4,71)). Dla kwestionariusza SF-36 istotną statystycznie różnicę na korzyść WED wykazano w przypadku domeny: zdrowie fizyczne (OR(95%CI)=2,22 (1,33; 3,70)). Odsetek pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę wg EQ- 5D (skala VAS) był znamienne wyższy u pacjentów przyjmujących WED niż pacjentów z grupy PLC (OR(95%CI)=1,87 (1,12; 3,13)). Klinicznie istotna wartość indeksu użyteczności EQ-5D występowała u podobnego odsetka pacjentów w obu analizowanych grupach.

### *Bezpieczeństwo*

#### Porównanie pośrednie WED vs. 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 (brak różnic istotnych statystycznie).

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 (AE) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych. Najczęstszym AEs w obu grupach był ból głowy (brak różnicy istotnej statystycznie).

#### Porównanie bezpośrednio 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)).

#### Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Entyvio do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych należą: zapalenie jamy nosowogardłowej, ból głowy, bóle stawów. Z kolei często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) występujące działania niepożądane to: zapalenie oskrzeli, zapalenie przewodu pokarmowego, zakażenie górnych dróg oddechowych, grypa, zapalenie zatok, zapalenie gardła, parestezje, nadciśnienie tętnicze, ból jamy ustnej i gardła, niedrożność nosa, kaszel, ropień odbytu, szczelina odbytu, nudności, niestrawność, zaparcie, rozdęcie jamy brzusznej, wzdęcie z oddawaniem wiatrów, guzy krwawnicze odbytu, wysypka, świąd, wyprysk, rumień, nocne poty, trądzik, skurcze mięśni, ból pleców, osłabienie mięśni, zmęczenie, bóle kończyn, gorączka.

Na stronach internetowych instytucji monitorujących bezpieczeństwo leków odnaleziono następujące komunikaty i doniesienia:

- Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration - FDA) w dokumencie z 2014 roku zamieszczono informację, że stosowanie wedolizumabu u chorych na WZJG może być związane z ryzykiem wystąpienia: reakcji związane z wlewem i reakcji nadwrażliwości, zakażeń, postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej, uszkodzeniem wątroby;
- Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) – opublikował 3 komunikaty Komisji tj. PRAC 2016, PRAC 2016a oraz PRAC 2015:
  - W dokumencie PRAC 2016a Komisja oceniła dokument PSUR dla wedolizumabu. Stosunek korzyści do ryzyka wedolizumabu pozostaje bez zmian (pozostaje korzystny) w odniesieniu do poprzednich rekomendacji.
  - W dokumencie PRAC 2016 Komisja zaleca rozpatrzenie nowego zgłoszenia dotyczącego hepatotoksyczności wedolizumabu w trybie wspólnej oceny okresowych raportów bezpieczeństwa, mającej wpływ na treść okresowego raportu dotyczącego bezpieczeństwa (PSUR).
  - W dokumencie PRAC 2015 Komisja oceniła dokument PSUR dla wedolizumabu. Stosunek korzyści do ryzyka wedolizumabu jest korzystny.

#### *Skuteczność praktyczna*

W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki badań jednoramiennych:



- 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. Badanie ocenia skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wedolizumabu, ale ze względu na odmienną dawkę WED wyniki analizy skuteczności nie zostały przedstawione.
- 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.
- 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 wyniósł 14 tygodni.
- Stallmach 2016 - wieloośrodkowe jednoramienne badanie obserwacyjne. W badaniu analizowano pacjentów chorych na WZJG (n=60) lub ChLC (n=67) leczonych WED.
- Vivio 2016 - badanie obserwacyjne, prospektywno-retrospektywne, jednoramienne, dwuśrodkowe, 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.
- 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.
- 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.

#### GEMINI LTS

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 leukoencefalopatii.

#### Baumgart 2016

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. i 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

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. U 14,9% pacjentów wystąpiły działania niepożądane.

### Stallmach 2016

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. U 61,1% pacjentów wystąpiły działania niepożądane.

### Vivio 2016

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. U 28,6% pacjentów wystąpiły działania niepożądane.

### Amiot 2016

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%. Remisję kliniczną i odpowiedź kliniczną z możliwością stosowania kortykosteroidów w 14 tyg. uzyskano u odpowiednio 38,8% i 57% pacjentów.

### Arijs 2016

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.

### *Ograniczenia analizy*

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

- Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących WED z INF, w związku z czym wykonano porównanie pośrednie, które obarczone jest niepewnością uzyskanych wyników;
- 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

infliksymbabu wynikającą z różnego odsetka chorych leczonych wcześniej inhibitorami TNF $\alpha$  w momencie rozpoczęcia terapii indukcyjnej;

- Populacja wnioskowana różni się w pewnym stopniu od populacji leczonej w badaniach. 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. Ponadto w badaniach włączonych do analizy, do leczenia wedolizumabem lub infliksymbabem 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;
- Czas prowadzenia terapii indukcyjnej wedolizumabem lub infliksymbabem 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 infliksymbabu w ciągu 14 tygodni leczenia (w obu przypadkach po podaniu trzech dawek);
- W badaniach nie analizowano wpływu interwencji na przeżycie całkowite. Brak jest także danych długoterminowych określających skuteczność WED we wnioskowanej populacji pacjentów. Ponadto brak jest badań oceniających optymalny czas stosowania WED oraz zachowanie pacjentów po odstawieniu leczenia;
- 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);
- Odnotowano heterogeniczność populacji w badaniach dotyczących wedolizumabu oraz infliksymbabu wynikającą z różnego odsetka chorych leczonych wcześniej inhibitorami TNF $\alpha$  w momencie rozpoczęcia terapii indukcyjnej. We wszystkich badaniach dotyczących infliksymbabu oceniano wyłącznie chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF $\alpha$  , 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 infliksymbabem część wyników z badania GEMINI I przedstawiono dla podgrup, które nie odpowiadały w pełni populacji z badań dla infliksymbabu, 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 infliksymbabu;
- 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.

Na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty wymienione poniżej:

- Większość wyników z badania GEMINI I pochodzi z źródeł nieopublikowanych co zmniejsza ich wiarygodność z uwagi na brak możliwości pełnej weryfikacji;
- Jakość życia oceniana była post-hoc jako drugorzędowy punkt końcowy;
- W przypadku niektórych analizowanych subpopulacji pacjentów w badaniu GEMINI I liczebność grup była niska co mogło mieć zaburzający wpływ na uzyskane wyniki. Dodatkowo ze względu na ograniczoną wielkość badanej populacji nie jest możliwa ocena występowania rzadkich zdarzeń niepożądanych.
- W badaniu GEMINI I nie określono minimalnej skutecznej dawki WED oraz nie określono jaki wpływ ma zaprzestanie terapii WED u pacjentów chorujących na WZJG;
- Nie jest dostępna charakterystyka wyjściowa dla każdej z analizowanych podgrup z badania GEMINI I.
- W badaniach włączonych do analizy odnotowano różnice w odsetkach chorych stosujących leczenie towarzyszące, jednak w każdym z badań zdecydowana większość chorych stosowała terapię standardową jako leczenie wspomagające.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

W ramach instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*) wnioskodawca zobowiązuje się do [redacted]

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

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

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

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

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

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

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

Ocenę efektywności kosztowej wedolizumabu (indukcja + leczenie podtrzymujące) przeprowadzono względem:

- infliksymabu - chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego;

- leczenia standardowego - populacja po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF $\alpha$ .

W analizie wykorzystano technikę kosztów-użyteczności w dożywotnim (63 lat) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). W analizie 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. Przyjęto dyskontowanie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów.

#### Porównanie WED vs. INF

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla przeprowadzonego porównania stosowanie wedolizumabu w miejsce infliksymabu u pacjentów po niepowodzeniu terapii standardowej jest droższe i wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), oszacowano:

- z perspektywy NFZ na 174 153 PLN/QALY bez RSS ( [redacted] PLN/QALY z RSS);
- z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) na 174 443 PLN/QALY bez RSS ( [redacted] PLN/QALY z RSS).

W żadnym przypadku technologia wnioskowana nie jest użyteczna kosztowo

Przy wartości ICUR w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progowej, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- z perspektywy NFZ – 8 036,43 PLN bez RSS ( [redacted] z RSS);
- z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 8 029,49 PLN bez RSS ( [redacted] PLN z RSS).

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

- 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) – powoduje spadek lub wzrost ICUR o 28% względem wartości podstawowej
- przyjęcie alternatywnego kosztu podania wedolizumabu (w wysokości 468,00 PLN) - powoduje wzrost ICUR o 10%
- przyjęcie alternatywnych kosztów podania infliksymabu - skutkuje wzrostem ICUR odpowiednio o 14% oraz 11%
- przyjęcie wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie publikacji Woehl 2008 oraz Swinburn 2012 – powoduje wzrost ICUR odpowiednio o 10 i 11%.

#### Porównanie WED vs. leczenie standardowe

Zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy stosowanie WED w miejsce leczenia standardowego u pacjentów po niepowodzeniu terapii anty-TNF $\alpha$  jest droższe i wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym. Współczynnik ICUR oszacowano:

- z perspektywy NFZ na 119 022 PLN/QALY bez RSS ( [redacted] PLN/QALY z RSS),
- z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) na 119 161 PLN/QALY bez RSS ( [redacted] PLN/QALY z RSS).

We wszystkich przypadkach technologia wnioskowana jest użyteczna kosztowo.

Przy wartości ICUR w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progowej, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- z perspektywy NFZ – 9 905,13 PLN bez RSS ( [redacted] z RSS);
- z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 9 894,86 PLN bez RSS ( [redacted] PLN z RSS).

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;

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%. Przyjęcie wartości użyteczności stanów zdrowia z Woehl 2008 oraz Swinburn 2012 powoduje wzrost ICUR o 10%, zaś uwzględnienie danych po 2000 roku to obniżenie ICUR o 17%

#### Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- 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 ekonomicznym przyjęto założenia niezgodne z wynikami analizy klinicznej w zakresie różnic w odpowiedzi na leczenie po fazie indukcji. W wyniku porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic w tych punktach końcowych po fazie indukcji, co można traktować jako przesłankę za brakiem różnicowania terapii na etapie leczenia indukcyjnego. W modelu założono natomiast, że 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). Ponadto 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, szczególnie wysoki odsetek pacjentów znajduje się w stanie MS (stan umiarkowany do ciężkiego nasilenia choroby, jedyny stan, z którego można trafić na zabieg chirurgiczny), na co brak jest jednoznacznych danych klinicznych.
- Należy podkreślić, że infliksymab stosowany jest w ramach programu lekowego, a zatem NFZ finansuje rzeczywiście użytą 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.

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- Kluczowa niepewność analizy wynika z braku danych odnośnie odsetka pacjentów w stanie M (łagodne nasilenie choroby) 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 poszczególnych stanach zdrowia ramię WED generuje większe efekty zdrowotne. Ponadto w modelu nie uwzględniono możliwości polepszenia się stanu zdrowia w przypadku pacjentów stosujących terapię standardową – zastosowana macierz przejść nie pozwala pacjentom w stanie łagodnego nasilenia choroby czy stanu umiarkowanego 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 do stanu remisji, co oznacza że pacjent, który w wyniku stosowania INF uzyskał w fazie indukcji łagodne nasilenie choroby nie może osiągnąć remisji choroby – prawdopodobieństwo przejścia 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 ramach analizy podstawowej przyjęto wartość użyteczności na podstawie publikacji Punekar 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.
- W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono 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.

#### *Obliczenia własne Agencji*

W ramach obliczeń własnych wykorzystano model wnioskodawcy, w którym uwzględniono dawkowanie INF na podstawie liczby zużytych mg substancji czynnej, nie zaś na podstawie liczby zużytych fiolek leku.

Zgodnie z obliczeniami Agencji, współczynnik ICUR oszacowano,

- z perspektywy NFZ na 196 087 PLN/QALY bez RSS ( [redacted] PLN/QALY z RSS),

- z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) na 196 377 PLN/QALY bez RSS ( [REDACTED] PLN/QALY z RSS).

W żadnym przypadku technologia wnioskowana nie jest użyteczna kosztowo.

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

- 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 przeprowadzono 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.

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

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

W związku z brakiem danych dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad wskazanym komparatorem zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

- z perspektywy NFZ – 4 925,02 PLN bez RSS ( [REDACTED] z RSS);
- z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 4 918,08 PLN bez RSS ( [REDACTED] PLN z RSS).

W przypadku zmiany założeń dotyczących faktycznego zużycia INF maksymalna cena zbytu netto wynosi:

- z perspektywy NFZ – 4 400,06 PLN bez RSS ( [REDACTED] z RSS);
- z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 4 393,12 PLN bez RSS ( [REDACTED] PLN z RSS).

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

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

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

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



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

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

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 3 lata, z perspektywy NFZ. Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie wedolizumab po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 704, 538 i 620 osób w kolejnych latach finansowania. W rozbiu na poszczególne populacje liczba pacjentów wynosi:

- chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego: 235, 269 i 310 osób w kolejnych latach finansowania;
- chorzy po niepowodzeniu leczenia anty-TNF $\alpha$ : 469, 269 i 310 osób w kolejnych latach finansowania.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszt leku, podania leku, diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego, leczenia standardowego, leczenia zdarzeń

#### Populacja po niepowodzeniu leczenia standardowego

Objęcie refundacją preparatu Entyvio (wedolizumab) stosowanego u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego przyczyni się do zwiększenia wydatków płatnika publicznego w zakresie perspektywy NFZ, które wyniosą odpowiednio w pierwszym, drugim i trzecim roku funkcjonowania wnioskowanego programu lekowego:

- z uwzględnieniem RSS: [ ] mln PLN, [ ] mln PLN i [ ] mln PLN,
- bez uwzględnienia RSS: 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.

Warianty skrajne wskazują, że w ramach perspektywy NFZ włączenie do refundacji produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab) w zakresie wnioskowanego PL generuje koszty dla płatnika w wysokości:

- w wariantcie minimalnym (liczebność populacji: 209, 219, 237 osób):
  - z RSS: [ ] mln PLN (1 rok), [ ] mln PLN (2 rok) i [ ] mln PLN (3 rok),
  - bez RSS: 4,17 mln PLN, 5,73 mln PLN i 6,23 mln PLN;
- w wariantcie maksymalnym (liczebność populacji: 264, 319, 386 osób):
  - z RSS: [ ] mln PLN, [ ] mln PLN i [ ] mln PLN,
  - bez RSS: 5,44 mln PLN, 8,15 mln PLN i 9,89 mln PLN.

Wydatki z perspektywy wspólnej są zbliżone do kosztów ponoszonych w perspektywie NFZ niezależnie od RSS.

#### Populacja po niepowodzeniu leczenia anty-TNF $\alpha$

Objęcie refundacją preparatu Entyvio (wedolizumab) stosowanego u chorych po niepowodzeniu leczenia anty-TNF $\alpha$  przyczyni się do zwiększenia wydatków płatnika publicznego w ramach perspektywy NFZ, które wyniosą odpowiednio w pierwszym, drugim i trzecim roku funkcjonowania wnioskowanego programu lekowego:

- z uwzględnieniem RSS: [ ] mln PLN, [ ] mln PLN i [ ] mln PLN
- bez uwzględnienia RSS: 18,45 mln PLN, 15,32 mln PLN i 14,89 mln PLN.

W przypadku perspektywy wspólnej w kolejnych latach refundacji wydatki wynoszą odpowiednio:

- z uwzględnieniem RSS: [ ] mln PLN, [ ] mln PLN i [ ] mln PLN,
- bez RSS: 17,93 mln PLN, 14,74 mln PLN i 14,17 mln PLN.

Warianty skrajne wskazują, że w ramach perspektywy NFZ włączenie do refundacji produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab) w zakresie wnioskowanego PL generuje koszty dla płatnika w wysokości:

- w wariacie minimalnym (liczebność populacji: 406, 219, 237 osób):
  - z RSS [ ] mln PLN (1 rok), [ ] mln PLN (2 rok) i [ ] mln PLN,
  - bez RSS: 15,52 mln PLN, 12,24 mln PLN i 10,96 mln PLN;
- w wariacie maksymalnym (liczebność populacji: 529, 319, 386 osób):
  - z RSS: [ ] mln PLN, [ ] mln PLN i [ ] mln PLN,
  - bez RSS: 20,22 mln PLN, 17,22 mln PLN i 17,53 mln.

Wydatki z perspektywy wspólnej są zbliżone do kosztów ponoszonych w perspektywie NFZ niezależnie od RSS.

#### Populacja łącznie

objęcie refundacją preparatu Entyvio (wedolizumab) przyczyni się do zwiększenia łącznych wydatków płatnika publicznego w ramach perspektywy NFZ w odpowiednio pierwszym, drugim i trzecim roku funkcjonowania wnioskowanego programu lekowego:

- z uwzględnieniem RSS: [ ] mln PLN, [ ] mln PLN i [ ] mln PLN,
- bez uwzględnienia RSS: 23,28 mln PLN, 22,27 mln PLN i 22,92 mln PLN.

W przypadku perspektywy wspólnej w kolejnych latach refundacji wydatki wynoszą odpowiednio:

z uwzględnieniem RSS: [ ] mln PLN, [ ] mln PLN i [ ] mln PLN,

bez RSS: 22,76 mln PLN, 21,69 mln PLN i 22,2 mln PLN.

Warianty skrajne wskazują, że z perspektywy NFZ włączenie do refundacji produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab) w zakresie wnioskowanego PL generuje łączne koszty dla płatnika odpowiednio w wysokości:

- w wariacie minimalnym:
  - z RSS: [ ] mln PLN (1 rok), [ ] mln PLN (2 rok) i [ ] mln PLN (3 rok),
  - bez RSS: 19,69 mln PLN, 17,97 mln PLN i 17,19 mln PLN;
- w wariacie maksymalnym:
  - z RSS: [ ] mln PLN, [ ] mln PLN i [ ] mln PLN,
  - bez RSS: 24,39 mln PLN, 22,95 mln PLN i 23,76 mln PLN bez RSS.

Wydatki z perspektywy wspólnej są zbliżone do kosztów ponoszonych w perspektywie NFZ niezależnie od RSS.

#### *Ograniczenia analizy*

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Największe wątpliwości Agencji budzi oszacowanie populacji docelowej. W obliczeniach wykorzystano dane z badania GEMINI LTS oraz okresowe sprawozdania z NFZ na temat liczebności pacjentów objętych programem lekowym (B.55) dla pacjentów z WZJG. Należy jednak zaznaczyć, że populacja pacjentów leczona w ramach programu lekowego B.55 różni się od populacji w ocenianym wskazaniu. Istnieje zatem ryzyko, że populacja docelowa (umiarkowane + ciężkie WZJG) określona na podstawie PL B.55 (ciężkie WZJG) jest niedoszacowana. Różnice te wynikają m.in. z tego, że:
  - program lekowy B55. dotyczy wyłącznie ciężkiej postaci WZJG, a wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postaci choroby (ocena > 6 punktów w skali Mayo). 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. Zatem wnioskowane wskazanie obejmuje populację szerszą.
  - 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, hyperurikemii, 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 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 w lepszym stanie zdrowia.
- Dotychczas nie funkcjonował program lekowy obejmujący umiarkowaną postać WZJG, 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. 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. Jak wskazują wyniki szacowań własnych 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 wnioskodawcy.
- W analizie wpływu na budżet 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.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Ze względu na zidentyfikowane ograniczenia analizy wnioskodawcy, przeprowadzono oszacowania własne przyjmując następujące założenia:

- 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.

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

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

W perspektywie NFZ, w wariacie prawdopodobnym wydatki inkrementalne wpływu na budżet w I, II i III roku refundacji wyniosły odpowiednio [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN z uwzględnieniem RSS oraz 239,89 mln PLN, 230,33 mln PLN i 242,36 mln PLN bez RSS.

W wariacie minimalnym: [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN (z RSS) oraz 136,21 mln PLN, 124,71 mln PLN i 122,34 mln PLN (bez RSS). W wariacie maksymalnym: [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN (z RSS), 368,53 mln PLN, 367,85 mln PLN, 409,48 mln PLN (bez RSS).

- 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 zużytej liczby fiolek, z zaokrągleniem wzwyż do pełnych fiolek).

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

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

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

Ponadto wątpliwe pozostają oszacowania populacji docelowej, wobec czego wskazane byłoby uwzględnienie mechanizmu zabezpieczającego całkowite wydatki płatnika publicznego.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

- Zgodnie z opinią eksperta klinicznego wartym rozważenia jest (analogicznie jak w PL B.55) poszerzenie pakietu badań w czasie monitorowania chorego o badania takie jak: ALAT, AspAT, GGTP, kreatynina – celem oceny bezpieczeństwa leczenia. W programie z infliksymabem jest badanie ALAT i AspAT.
- Biorąc pod uwagę zapisy odnalezionych rekomendacji klinicznych należy rozważyć, czy wnioskowany program lekowy nie powinien wykluczać pacjentów po niepowodzeniu leczenia dożylnymi steroidami, skoro zalecane interwencje to infliksymab, cyklosporyna, tocilizumab czy kolektomia.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi*

*kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.*

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

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.

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 analizy wpływu na budżet.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

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

- European Crohn's and Colitis Organisation - ECCO 2017 r.
- National Institute for Health and Care Excellence - NICE w 2017 r.
- New Zealand Society of Gastroenterology - NZSG 2015 r.
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne - PTG 2015 r.
- World Gastroenterology Organisation – WGO 2015 r.
- American Gastroenterological Association - AGA 2015 r.,
- Sociedade Brasileira de Coloproctologia –SBC 2015 r.
- Canadian Association of Gastroenterology - CAG 2015 r.

Odnalezione 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 niepowodzeniu leczenia dożylnymi steroidami wśród możliwych opcji terapeutycznych wymieniają infliksymab, cyklosporynę, takrolimus i kolektomię, nie wspominają jednak o wedolizumabie.

Spośród 8 odnalezionych rekomendacji refundacyjnych:

- 2 były negatywne:
  - National Centre for Pharmacoeconomics 2015 - terapia z zastosowaniem wedolizumabu nie jest kosztowo-efektywna po zaproponowanej cenie ,
  - Haute Autorité de Santé 2015 – rekomendacja negatywna dla populacji nieleczonej wcześniej antagonistami TNF $\alpha$ ,
- 6 rekomendacji było pozytywnych:
  - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2015 - w przypadku pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim WZJG z odnotowanym niepowodzeniem terapii standardowej (5-ASA, kortykosteroidy, immunosupresanty)
  - National Institute for Health and Care Excellence 2015 – pod warunkiem obniżenia ceny;
  - Scottish Medicines Consortium 2015 – rekomendacja pozytywna dla pacjentów po nieskuteczności/z nietolerancją antagonistów TNF $\alpha$ ;

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2015 - rekomendacja pozytywna dla pacjentów po nieskuteczności/z nietolerancją antagonistów TNF $\alpha$ ;
- Healthcare Manufacturers Management Council 2015 - w przypadku leczenia drugiego rzutu WZJG 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 terapię za pomocą antagonistów TNF $\alpha$ ;
- Pan Mersey Area Prescribing Committee 2015 –zalecany jedynie, jeżeli będzie dostępny z zachowaniem zniżki w ramach PAS.

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, w tym w 3 o zbliżonym PKB *per capita* do Polski. Poziomą refundacją ze środków publicznych wynosił 100%.

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.03.2017. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.2028.3.2016.MS), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN 5909991138202 na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 76/2017 z dnia 24 lipca 2017 roku w sprawie oceny leku Entyvio (wedolizumab) kod EAN: 5909991138202, w ramach programu lekowego: „Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2017 z dnia 24 lipca 2017 roku w sprawie oceny leku Entyvio (wedolizumab) kod EAN: 5909991138202, w ramach programu lekowego: „Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”
2. Raport nr OT.4351.10.2017, Wniosek o objęcie refundacją leku Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego: „Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 14 lipca 2017r.