



Warszawa, 20 lipca 2017 r.



Sz. P.  
Wojciech Matuszewicz  
Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
ul. Krasickiego 26  
02-611 Warszawa

*Dyr. Wydziału  
Matuszewicz  
200717*

**Dotyczy: zgłoszenia uwag do analizy weryfikacyjnej OT.4351.10.2017 z dnia 14 lipca 2017 r. dla produktu leczniczego Entyvio® (wedolizumab) w ramach programu lekowego „Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”**

*Szanowny Panie Przewodniczący,*

W związku z opublikowaniem w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT analizy weryfikacyjnej nr OT.4351.10.2017 dla produktu leczniczego Entyvio® (wedolizumab) w ramach programu lekowego „Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, na podstawie art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) w załączeniu przekazuję formularz zawierający uwagi do w/w analizy weryfikacyjnej.

W imieniu Wnioskodawcy:

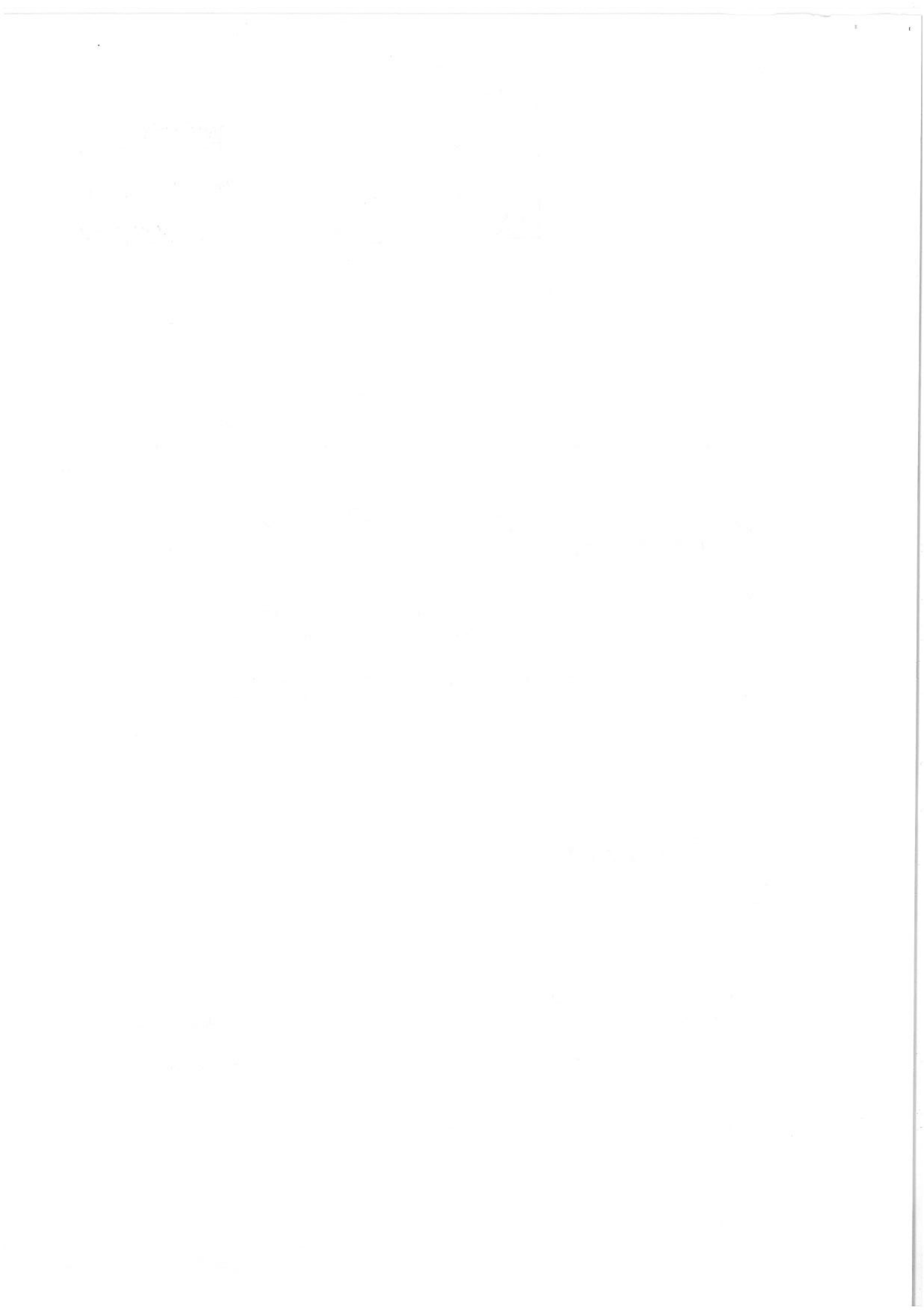
Marek Wleklík  
Osoba Upoważniona do Reprezentowania  
Tel. kom.: +48 664 906 200  
E-mail: [marek.wleklík@takeda.com](mailto:marek.wleklík@takeda.com)

*Sz. P. P. Wnioskodawca  
do sprawy  
20.07.2017*

*Sueni*  
Dyrektor  
Wydziału Oceny Technologii Medycznych  
dr n. med. Wojciech Wysoczański  
20-07-2017

Załączniki:

- 1) Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej



2017 -07- 20

Sekretariat Główny

lp. z kontr.wpl. ....

liczba zł. ....

5762  
**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2015  
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
i Taryfikacji  
z dnia 2 stycznia 2015 r.

**Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:**

**Numer:** OT.4351.10.2017

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

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

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

**UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.**

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

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

*Moniek Wlekić*

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

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

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu<sup>5</sup>:

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

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

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

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:
- pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
  - pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
  - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
  - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.
  - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

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

.....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI** .....

2002.2012 

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 9., str. 98-99	<p>Analitycy Agencji nie przedstawili rekomendacji <b>PBAC 2015, która jest pozytywna</b> (we wskazaniu chorzy na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie 5-ASA, kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi) i jednocześnie anuluje negatywną rekomendację z 2014 roku (<a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/vedolizumab-2-psd-march-2015.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/vedolizumab-2-psd-march-2015.pdf</a>).</p> <p>Analitycy Agencji wskazali dokument <b>HMMC 2015</b> jako rekomendację negatywną dla zastosowania wedolizumabu w ramach leczenia pierwszego rzutu pacjentów z czynnym WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, podczas gdy <b>rekomendacja ta jest pozytywna</b> (wedolizumab jest rekomendowany w leczeniu specjalistycznym u chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (6-12 pkt w skali Mayo), u których leczenie 5-ASA, kortykosteroidami, azatiopryną, 6-merkaptopuryną zakończyło się niepowodzeniem, było nietolerowane lub przeciwwskazane lub u których zastosowanie leczenia inhibitorami TNF-alfa nie było skuteczne lub zostało przerwane z powodu nietolerancji lub wystąpiły przeciwwskazania do jego stosowania) (<a href="http://www.enhertscg.nhs.uk/sites/default/files/content_files/Prescribing/Local_Decisions/Gastro_Intestinal_System/Vedolizumab%20for%20ulcerative%20colitis%20TA342%20201507%20%28HMMC%29%20ENHCCG.pdf">http://www.enhertscg.nhs.uk/sites/default/files/content_files/Prescribing/Local_Decisions/Gastro_Intestinal_System/Vedolizumab%20for%20ulcerative%20colitis%20TA342%20201507%20%28HMMC%29%20ENHCCG.pdf</a>)</p> <p>Analitycy Agencji wskazali dokument <b>CADTH 2015</b> jako pozytywną rekomendację wyłącznie dla zastosowania wedolizumabu w ramach leczenia drugiego rzutu, podczas gdy <b>pozytywna rekomendacja</b> tej Agencji dotyczyła zastosowania wedolizumabu w populacji chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować albo nie tolerują leczenia standardowego lub terapii infliksymabem, inhibitorem TNF-alfa. (<a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0421_cdr_complete_Entylvio_Nov-2-15_e.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0421_cdr_complete Entylvio Nov-2-15 e.pdf</a>)</p> <p>Rekomendację <b>HAS 2015</b> Analitycy Agencji ocenili jako negatywną, jednakże należy zwrócić uwagę, że <b>zaleca ona finansowanie wedolizumabu</b> u chorych, u których oprócz niepowodzenia leczenia standardowego odnotowano także niepowodzenie po leczeniu inhibitorami TNF-alfa, nietolerancję lub przeciwwskazania do tego leczenia – „Recommends inclusion on the list of reimbursable products for hospital use” (<a href="https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-10/entylvio_summary_ct13507.pdf">https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-10/entylvio_summary ct13507.pdf</a>).</p> <p>W podpisie pod tabelą 62. podano „<b>SMC 2015</b> – rekomendacja pozytywna dla pacjentów po nieskuteczności/z nietolerancją antagonistów TNF<math>\alpha</math>”, co nie jest zgodne z treścią rekomendacji, która jest pozytywna dla chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim którzy wykazywali niedostateczną odpowiedź na leczenie, utracili odpowiedź na leczenie lub wykazywali nietolerancję na leczenie konwencjonalne <b>lub</b> terapię za pomocą antagonistów TNF<math>\alpha</math>.</p>
Rozdz. 3.4.1., str. 23-24	<p>Według analityków AOTMiT „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.”</p> <p>W kryteriach wnioskowanego programu lekowego nie ma wzmianki o konieczności wystąpienia braku odpowiedzi na dożylny kortykosteroidy, w związku z czym</p>

	<p>powyższa uwaga jest niezasadna.</p>
<p>Rozdz. 5.2.2., str. 70</p>	<p>Według analityków AOTMiT: „W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13.ust. 3. Ustawy o refundacji”</p> <p>Zgodnie z artykułem 13.3 Ustawy o refundacji:</p> <p>„Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera <b>randomizowanych badań klinicznych</b>, 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.”</p> <p>Zaznaczyć należy, że w Ustawie o refundacji w art. 13. Ust. 3. mowa jest o <b>randomizowanych badaniach klinicznych</b>, a nie o <b>porównaniach pośrednich opartych o badania randomizowane</b>, którymi posłużono się do oceny skuteczności wedolizumabu względem infliksymabu. Do oceny skuteczności wedolizumabu względem infliksymabu posłużono się badaniami randomizowanymi odnalezionymi w wyniku przeglądu systematycznego, o których mowa w art. 13.3 Ustawy o refundacji. Następnie na podstawie tych badań wykazano wyższość względem komparatora (w odniesieniu do pełnej terapii, tj. indukcja + leczenie podtrzymujące). Podejście to jest w pełni zgodne z metodyką Cochrane w tym zakresie (<a href="http://handbook.cochrane.org/chapter_16/16_6_2_indirect_comparisons.htm">http://handbook.cochrane.org/chapter_16/16_6_2_indirect_comparisons.htm</a>):</p> <p><i>“Indirect comparisons are not randomized comparisons, and cannot be interpreted as such. They are essentially observational findings across trials, and may suffer the biases of observational studies, for example due to confounding.</i></p> <p><i>Indirect comparisons are made between interventions in the absence of head-to-head randomized studies.</i></p> <p><i>More appropriate methods for indirect comparisons are available, but the assumptions underlying the methods need to be considered carefully. A relatively simple method is to perform subgroup analyses, the different subgroups being defined by the different comparisons being made. For the particular case of two subgroups (two comparisons; three interventions) <u>the difference between the subgroups can be estimated, and the statistical significance determined, using a simple procedure described by Bucher (Bucher 1997).</u>”</i></p> <p>Zatem, biorąc pod uwagę publikację Cochrane, należy wnioskować, iż <u>porównania pośrednie, choć oparte o randomizowane badania kliniczne, nie są równorzędne z badaniami randomizowanymi bezpośrednio porównującymi interwencje</u>. Dalej w definicji Cochrane napisano, że w oparciu o porównanie pośrednie możliwe jest jednak wykazanie istotności statystycznej w zakresie skuteczności jednej terapii nad drugą. W przypadku wedolizumabu, zgodnie z metodyką Cochrane, na podstawie porównania pośredniego wykazano istotnie statystyczną wyższą skuteczność w łącznej terapii: indukcja + leczenie podtrzymujące względem infliksymabu.</p>
<p>Rozdz. 5.3., str. 72, tab. 47, wiersz 9 oraz rozdz. 5.3.2., str. 75</p> <p>Rozdz. 5.4, str. 77</p>	<p>„Brak wykazanych, na podstawie analizy klinicznej, różnic IS w fazie indukcji pomiędzy WED a PLC.”</p> <p>„Dla porównania WED vs BSC (populacja po niepowodzeniu anty-TNFa) należy podkreślić brak wykazanych, na podstawie analizy klinicznej, różnic IS w fazie indukcji pomiędzy WED a PLC”</p> <p>Stwierdzenie jest niezgodne z prawdą. W przypadku porównania WED z PLC wykazano różnice IS zarówno w fazie indukcji, jak i w fazie leczenia podtrzymującego.</p>

<p>Rozdz. 5.3., str. 72, tab. 47, wiersz 9 oraz rozdz. 5.3.2., str. 74 oraz rozdz. 5.4., str. 77</p>	<p><i>“(...) 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 z INF.”</i></p> <p>Brak IS w przypadku analizowanych punktów końcowych nie stanowi w żadnym stopniu ograniczenia analizy.</p>
<p>Rozdz. 5.3.1., str. 72,</p>	<p><i>„Kluczowe ograniczenia wiarygodności wynikają z braku danych klinicznych, szczególnie w odniesieniu do porównania WED vs INF – przeprowadzono porównanie pośrednie.”</i></p> <p>W tym miejscu po raz kolejny warto przywołać „biblię” farmakoekonomiki czyli Cochrane Handbook która podkreśla, że w oparciu o porównanie pośrednie możliwe jest wykazanie istotności statystycznej w zakresie ocenianych punktów końcowych jednej terapii nad drugą, co miało miejsce w przypadku wnioskowanej terapii w porównaniu z infliksymabem.</p>
<p>Rozdz. 5.3.2., str. 74</p>	<p><i>“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).”</i></p> <p>Badanie dla wedolizumabu jest odzwierciedleniem praktyki klinicznej w Polsce (programu lekowego): chory musi odpowiedzieć na indukcję, aby mógł być zakwalifikowany do leczenia podtrzymującego. Za to badanie dla infliksymabu odstaje od polskich realiów klinicznych i od tego, co jest zalecane w ChPL.</p> <p>Autorzy analiz zdawali sobie sprawę z takiego ograniczenia. Wykorzystanie do porównania pośredniego wyników dla grupy WED/PLC uznali za nieuprawniające do wnioskowania, w związku z czym Wnioskodawca udostępnił dane dla grupy PLC/PLC (zarówno chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję, jak i nie odpowiedzieli).</p> <p><i>„Dodatkowo odnotowano heterogeniczność populacji w badaniach dotyczących wedolizumabu oraz infliksymabu wynikającą z różnego odsetka chorych leczonych wcześniej inhibitorami TNFα w momencie rozpoczęcia terapii indukcyjnej.”</i></p> <p>Różny odsetek chorych leczonych wcześniej inhibitorami TNFα w momencie rozpoczęcia terapii indukcyjnej nie ma znaczenia, ponieważ taka subpopulacja chorych była analizowana odrębnie i w jej przypadku komparatorem było BSC, a nie infliksymab.</p>
<p>Rozdz. 6.3., str. 80</p>	<p><i>„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.).”</i></p> <p>Wnioskodawca w dniu 23 czerwca 2017r. złożył korektę wniosku refundacyjnego do MZ, w której zmieniona została wielkość dostaw preparatu Entyvio® - zadeklarowano 3120 i 3449 opakowań, odpowiednio w I i II roku refundacji.</p>

<p>Rozdz. 5.3.1., str. 74</p>	<p><i>„Warto również zwrócić uwagę na niepewność związaną z przyjętym zestawem użyteczności stanów zdrowia – w ramach analizy podstawowej przyjęto te wartości na podstawie publikacji Punekar 2010. (...) Zatem w ramach analizy podstawowej uwzględniono najkorzystniejszy dla wnioskowanej technologii zestaw użyteczności stanów zdrowia.”</i></p> <p>Zidentyfikowany w analizie podstawowej zestaw użyteczności wykorzystywany jest w obecnych submisjach w innych krajach, różnicuje on w sposób bardziej wyraźny stan chorych z postacią umiarkowaną do ciężkiej i odpowiedzią na leczenie od stanu chorych z postacią umiarkowaną-ciężkiej. Ponadto, jest to zestaw użyteczności, który pojawił się w analizie ekonomicznej dla infliksymabu, refundowanego obecnie w omawianym wskazaniu.</p> <p>Wszystkie spośród możliwych zestawów użyteczności charakteryzowały się pewnymi brakami (nie odnaleziono żadnej publikacji, w której byłyby określone wartości użyteczności dla wszystkich stanów modelu). Publikacja <i>Punekar 2010</i> również nie zawierała danych dla wszystkich stanów, wartości dla brakujących stanów należało uzupełnić z innych publikacji – przy czym uwzględnienie publikacji <i>Punekar 2010</i> wpływało na zmniejszenie niepewności oszacowań (dane dla stanu, nie uwzględnionego w publikacji <i>Punekar 2010</i> oszacowano na podstawie 9 innych źródeł, przy czym wartości z tych źródeł, dla stanu łagodnego nasilenia objawów wahały się zaledwie w przedziale od 0,76-0,8 (przyjęto najniższą z wartości 0,76), gdyby w modelu posłużyć się jako podstawową inną publikacją niż <i>Punekar 2010</i>, to rozbieżności danych dla stanów nie uwzględnionych w tych publikacjach, a szacowane na podstawie dodatkowych źródeł byłyby znacznie większe), dla stanu operacja przyjęto wartość jak dla stanu umiarkowanego do ciężkiego nasilenia (stan ten nie jest istotny dla wyników analizy ponieważ jest jedynie stanem tunelowym w którym chory przebywa przez jeden cykl).</p>
<p>Rozdz. 6.3.1., Str. 88-89</p>	<p><i>„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.”</i></p> <p>Z powodu zauważonej także przez Agencję rozbieżności w opiniach ekspertów interpretujących określenia ciężkości przebiegu WZJG, Wnioskodawca stoi na stanowisku, że przesadzające powinny być kryteria obiektywne, czyli wyrażone w punktach skali Mayo. W obu programach lekowych jest mowa o aktywności powyżej 6 punktów, jako kryterium włączenia. Samo określenie „ciężka postać” w tym kontekście okazuje się mniej precyzyjne, a nawet niekonsekwentne, szczególnie, iż przywołane wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i PTG inaczej definiują przedział w tej skali właściwy dla postaci ciężkiej choroby (9-12 punktów).</p> <p><i>„PL dla infliksymabu 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 &gt; 6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 r.ż. albo ocena ≥65 punktów w skali PUCAI u osób w wieku &lt; 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.”</i></p> <p>Należy zgodzić się, że określenie wartości progu w skali Mayo powyżej 6 punktów, jako kryterium włączenia odnosi się do podpunktu 1) PL dla infliksymabu, czyli przypadków z umiarkowaną lub ciężką aktywnością WZJG. Wnioskodawca pragnie</p>



zwrócić uwagę, że wartość punktowa w skali Mayo nie jest kryterium „zaawansowania choroby” w rozumieniu jej progresji, lecz jej aktywności w danym momencie. Zastosowanie nowej terapii (np. z obecnie dostępnego lub z proponowanego PL) wynika z utrzymywania się objawów w nasileniu odpowiadającym w skali Mayo wartościom powyżej 6 punktów pomimo standardowego leczenia, co należy rozumieć jako warunek konieczny i powód poszukiwania bardziej skutecznych metod farmakoterapii. Wnioskodawca zgadza się, że sytuacją odrębną jest ewentualna zła tolerancja standardowego leczenia (np. istotne działania niepożądane po glikokortykoidach lub lekach immunosupresyjnych), a jeszcze inną istnienie przeciwwskazań do takiej terapii (np. zdefiniowanych wg w oparciu ChPL). Jednak ani zła tolerancja terapii, ani przeciwwskazania do niej nie składają się na kryterium ciężkości choroby w którejkolwiek ze skal. Zatem przywołany punkt 1) z PL dla infliksymabu jest jedynym miejscem, w którym dokonano obiektywnego określenia aktywności choroby poprzez zastosowanie skali Mayo. Podobną intencję ma zapis w wnioskowanym PL, gdzie pozostałe kryteria rozdziela spójnik „lub”.

*„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 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.”*

Możliwość zastosowania dożylnie glikokortykoidów lub cyklosporyny ma znaczenie w ciężkim rzucie WZJG i jest tzw. terapią ratunkową, czyli dającą szansę uniknięcia przez chorego kolektomii. Pojęcie ciężkiego rzutu WZJG pochodzi wprost ze skali Truelova i Wittsa. Oprócz liczby wypróżnień zawiera ona takie zmienne jak: tachykardia, ciepłota ciała, stężenie hemoglobiny, OB i CRP, co przywołują nie tylko wytyczne ECCO, ale i wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii. Użycie w rozpoznaniu pojęcia ciężkiego rzutu (*severe colitis*) ma znaczenie praktyczne, ale głównie podczas podejmowania decyzji o hospitalizacji, a potem o leczeniu operacyjnym, gdyż wiąże wystąpienie lub brak odpowiedzi na dożylnie podanie sterydów lub innych terapii ratunkowych (cyklosporyna) z czasem wykonania operacji i także z rokowaniem (wg ECCO: *The original classification of severe UC was proposed by Truelove and Witts in 1955 and has stood the test of time, because it is easy to remember and apply. This classification is still considered to the Gold Standard for rapid identification of outpatients in need of immediate admission to hospital and intensive treatment. Immediate admission to hospital is warranted for all patients fulfilling Truelove and Witts' criteria for severe colitis to prevent delayed decision-making which may lead to increased perioperative morbidity and mortality [EL4, RGD]*). <https://academic.oup.com/ecco-icc/article/6/10/965/503827/Second-European-evidence-based-consensus-on-the>

Natomiast klasyfikacja Mayo wykorzystuje inne zmienne (liczbę wypróżnień, domieszkę krwi w kale, ocenę endoskopową oraz ocenę stanu ogólnego pacjenta) oraz inaczej je kwantyfikuje. Ponadto skala ta nie wiąże wyniku otrzymanego wskutek jej zastosowania z koniecznością hospitalizacji, czy rodzajem leczenia. Dlatego należy z ostrożnością interpretować zapisy w PL odnoszące się do oceny aktywności choroby i konieczności zastosowania terapii uznawanych za ratunkowe. W przypadku obecnego PL dla infliksymabu mają one uzasadnienie, natomiast w proponowanym programie nie występują (wedolizumab).

*„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,*

	<p><i>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.”</i></p> <p>W obecnej sytuacji, gdy obecnie obowiązujący PL dla infliksymabu ma wydłużony do 12 miesięcy horyzont czasowy, można uznać, że leczenie to traci charakter interwencji doraźnej (ratunkowej), a stało się leczeniem podtrzymującym odpowiedź kliniczną lub remisję u chorych z wyjściową aktywnością choroby powyżej 6 punktów w skali Mayo lub nietolerujących terapii standardowej albo posiadających do niej przeciwwskazania. W sumie staje się to grupą docelową chorych o tej samej liczebności co grupa docelowa dla wnioskowanego programu lekowego z wykorzystaniem wedolizumabu.</p>
<p>Rozdz. 6.3.3., str. 92</p>	<p><i>„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 postaci WZJG na podstawie danych epidemiologicznych, wydatki płatnika publicznego mogą wzrosnąć nawet kilkunastokrotnie względem wariantu podstawowego.”</i></p> <p>Wykorzystanie danych epidemiologicznych wiąże się ze znaczną niepewnością, ze względu na fakt, że oszacowania te nie są oparte na badaniach specyficznych dla Polski, a ponadto bazowano przede wszystkim na danych sprzed ponad 10 lat, które mogą być obecnie nieaktualne. W publikacjach zagranicznych obserwować można znaczne rozbieżności w danych epidemiologicznych, nie tylko względem Polski, ale również pomiędzy poszczególnymi krajami (na podstawie Białej Księgi Gastroenterologii: „chorobowość (...) waha się w Europie (...) w przypadku WZJG od 2,4 do 294 przypadków na 100 tysięcy osób. Największą zapadalność i chorobowość obserwuje się w Skandynawii i Anglii (...).” Ponadto podkreślenia wymaga, że w obliczeniach analityków AOTMiT nie zostały uwzględnione szczegółowe i restrykcyjne kryteria włączenia chorych do Programu lekowego (np. &gt;6 punktów w skali Mayo).</p> <p>W opinii Wnioskodawcy jedynym uprawnionym sposobem kalkulacji liczebności populacji docelowej jest bazowanie na danych NFZ w zakresie leczenia NZJ. Program lekowy dotyczący leczenia WZJG infliksymabem, jak i wnioskowany, obejmują chorych z oceną w skali Mayo &gt; 6 punktów. Nie ma podstaw aby twierdzić, że chorym z takim rozpoznaniem, spełniającym kryteria włączenia do programu, odmawiano dostępu do leczenia biologicznego w trakcie ostatnich 3 lat funkcjonowania programu lekowego. W związku z powyższym to dane NFZ w pełni odzwierciedlają aktualną liczebność populacji docelowej i niezasadne jest wykorzystywanie jakichkolwiek innych danych. Ponadto należy podkreślić, że w oszacowaniach uwzględniono nie tylko roczny przyrost populacji, ale również fakt, że w programach lekowych dostępne będą 2 molekuly, a więc w praktyce klinicznej funkcjonować będą 2 linie leczenia. Dane NFZ pokazują, że w roku 2016 leczonych było 251 pacjentów, podczas gdy Wnioskodawca już w I roku analizy populację docelową szacuje na 939 chorych na którą składa się populacja chorych po niepowodzeniu leczenia infliksymabem (II linia leczenia) oraz wszyscy chorzy potencjalnie leczeni wedolizumabem w I linii, co równoznaczne jest ze zwiększeniem liczby chorych objętych leczeniem (I i II linia) o 274% w stosunku do wszystkich chorych leczonych lekami biologicznymi w roku 2016.</p> <p>Podejście takie nie powinno być traktowane jako niedoszacowanie populacji. W praktyce zatem oszacowania własne Agencji oparte na danych epidemiologicznych nie powinny być brane pod uwagę.</p>

Rozdz. 6.3.1., str. 89, 90, tab. 60	<p><i>"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.</i></p> <p>Oszacowania Wnioskodawcy odnośnie liczby chorych leczonych w ramach Programu lekowego B.55. za rok 2014 dokonano przy założeniu, że przez pierwsze 2 miesiące niewielka liczba chorych będzie w rzeczywistości włączana do leczenia w Programie. Jest to spowodowane możliwymi opóźnieniami związanymi z kontraktowaniem programu w poszczególnych jednostkach. Opóźnienie w zakresie kontraktowania chorych obserwować można w danych refundacyjnych publikowanych przez DGL – wielkość refundacji produktu Remicade zaczęła znacząco rosnać od marca 2014 (i prawdopodobnie związana była z rozpoczęciem stosowania leku w programie lekowym WZJG od marca, mimo, że produkt w tym wskazaniu był refundowany od listopada 2013 r.). Należy również podkreślić, że od stycznia 2014 r. zrefundowane zostały leki biopodobne (Remsima, Inflectra), których wielkość refundacji w trakcie pierwszych 4 miesięcy nie przekroczyła nawet 100 opakowań miesięcznie we wszystkich refundowanych wskazaniach (WZJG, choroba Leśniowskiego-Crohna, ŁZS, ZZSK, RZS), co pozwala na stwierdzenie, że w leczeniu WZJG do maja 2014 r. preparaty te były praktycznie niestosowane.</p> <p><i>(...) 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%."</i></p> <p>Zdaniem Wnioskodawcy nie ma podstaw do wnioskowania o rocznym przyroście populacji docelowej na poziomie 45%, obliczonym na podstawie wzrostu liczby chorych leczonych w ramach Programu lekowego B.55. wyłącznie w roku 2015 w stosunku do roku 2014. W roku 2016, zgodnie z danymi NFZ, miał miejsce spadek liczby chorych leczonych w ramach programu lekowego B.55., co dodatkowo potwierdza brak zasadności uwzględnienia tak wysokiej wartości rocznego przyrostu.</p> <p>Ponadto, w obliczeniach Agencji nie uwzględniono możliwych opóźnień w kontraktowaniu chorych w 2014 r. (zgodnie z powyższym uzasadnieniem), co dodatkowo spowodowało, że przyrost liczby chorych oszacowany przez analityków AOTMiT może być znacznie zawyżony.</p> <p>Zdaniem Wnioskodawcy, roczny przyrost populacji docelowej będzie kształtował się podobnie jak w przypadku liczebności chorych w analogicznej jednostce chorobowej – chorobie Leśniowskiego-Crohna i będzie wynosić około 19%.</p>
---	---

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

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

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

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

### **b. Uwagi do analizy ekonomicznej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

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

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

### **d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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