

Opinia nr 8/2017

z dnia 1 grudnia 2017 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Entyvio (wedolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, we wskazaniu wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.8) u pacjentów pediatrycznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Entyvio (wedolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg we wskazaniu wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.8) u pacjentów pediatrycznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody oraz opinię Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie finansowaniem ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii odnaleziono 4 badania oceniające skuteczność wedolizumabu w terapii dzieci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Wyniki badań wskazują, że stosowanie wedolizumabu u większości pacjentów prowadzi do remisji choroby. Należy jednak zwrócić uwagę na ograniczenia przedstawionych danych z uwagi na małą liczbę włączonych pacjentów oraz brak pełnotekstowych publikacji.

Oceniany lek jest nie finansowany ze środków publicznych w żadnym wskazaniu. W przypadku populacji pediatrycznej aktualnie ze środków publicznych refundowany jest infliksymab w leczeniu pacjentów od 6 roku życia z ciężkim WZJG, w sytuacji niepowodzenia, przeciwwskazania lub nietolerancji na standardową terapię.

Wytyczne kliniczne nie odnoszą się bezpośrednio do wnioskowanej technologii. Jako opcje terapeutyczne w leczeniu choroby WZJG u dzieci i młodzieży wskazują infliksymab, a w

przypadku jego nieskuteczności lub nietolerancji – adalimumab, przy czym uzależniają ich stosowanie od występowania uporczywej i ostrej postaci choroby.

Warto jednak wskazać, że wytyczne kliniczne (m.in. European Crohn's and Colitis Organisation, National Institute for Health and Care Excellence, Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne, American Gastroenterological Association) dotyczące populacji dorosłych z WZJG w swoich zapisach wymieniają jako opcję terapeutyczną również wedolizumab.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Entyvio (wedolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg we wskazaniu wrzodzące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.8) u pacjentów pediatrycznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Wrzodzące zapalenie jelita grubego (WZJG) to przewlekła, nawracająca choroba, której towarzyszą krwawe biegunki, bolesne zaparcia, ból brzucha, a w ciężkich przypadkach także utrata masy ciała, zmęczenie i wymioty. U dzieci częstość występowania tej choroby wynosi 1-4 na 100 000 na rok w większości regionów Ameryki Północnej i Europy. W populacji pediatrycznej rozległe WZJG dotyczy 60-80% przypadków.

Rozległość choroby jest stale związana z jej ciężkością, w związku z czym WZJG o początku w dzieciństwie ma gorszy przebieg, z 30-40% wskaźnikiem kolektomii po 10 latach, w porównaniu do 20% przypadków o początku choroby w wieku dorosłym; chociaż w populacji pediatrycznej raportowano też niższe wskaźniki kolektomii jak 10%. Ok 25-30% dzieci z WZJG będzie wymagało hospitalizacji z powodu ostrego zaostrzenia przed przejściem do opieki dla dorosłych - prawie dwukrotnie częściej niż obserwowany okres w przypadku osób dorosłych. U 46% obserwuje się progresję do pancolitis. Zapalenie jelita grubego w dzieciństwie (0-19 lat) zwiększa ryzyko względne raka jelita grubego do prawie 44 razy.

Nie jest znana patogeneza choroby, nie istnieje więc jej leczenie przyczynowe. Terapia skupia się głównie na zmniejszeniu reakcji układu odpornościowego i przeważnie trwa przez całe życie.

Alternatywne technologie medyczne

W świetle analizowanych materiałów, alternatywną technologię medyczną mogłyby stanowić leki biologiczne: infliksymab lub adalimumab.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ produkty lecznicze Inflectra, Remsima zawierające infliksymab są aktualnie refundowane w leczeniu pacjentów od 6 roku życia z ciężkim WZJG, w sytuacji niepowodzenia, przeciwwskazania lub nietolerancji na standardową terapię (załącznik B55 do obwieszczenia MZ).

Należy wskazać, że produkty lecznicze Remsima i Inflectra były poddane ocenie Agencji w omawianym wskazaniu i otrzymały negatywną Rekomendację Prezesa Agencji, co w świetle zapisów ustawowych neguje zasadność jego finansowania również w tym trybie.

Pozostałe preparaty, tj. Remicade (infliksymab) oraz Humira (adalimumab), nie są finansowane we wskazaniu wrzodzącego zapalenia jelit.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

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 α).
- 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 α)

Wnioskowane wskazanie dotyczy populacji pediatrycznej z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do analizy włączono 4 badania oceniające efektywność kliniczną wedolizumabu w terapii dzieci z rozpoznaniem nieswoistego zapalenia jelit, w tym WZJG:

- Singh 2016 – badanie retrospektywne, w którym uczestniczyło 52 pacjentów, w tym 22 z WZJG. Okres badania: czerwiec 2014 – sierpień 2015
- Singh 201 - badanie oceniające długoterminową skuteczność stosowania wedolizumabu. W badaniu uczestniczyło 34 pacjentów, w tym 10 z WZJG, Nie podano jednak okresu obserwacji.
- Ledder 2017 - badanie retrospektywne, w których uczestniczyło 64 pacjentów, w tym 41 z WZJG lub nieokreślonym nieswoistym zapaleniem jelit;/ W publikacji nie podano okresu obserwacji.
- Rountree 2017 - badanie retrospektywne oceniające odpowiedź na terapię wedolizumabem oraz wedolizumabem w połączeniu z metotreksatem. Liczba pacjentów w badaniu wynosiła 31 pacjentów, w tym 10 z WZJG, zaś okres badania to czerwiec 2014 – listopad 2016

Dodatkowo do analizy bezpieczeństwa włączono badanie obserwacyjne Zimmerman 2016, oceniające występowanie komplikacji pooperacyjnych u pacjentów leczonych wedolizumabem. W badaniu uczestniczyło 31 pacjentów, w tym 10 z WZJG, zaś okres obserwacji wynosił co najmniej 3 miesiące.

W części badań (Singh 2016, Rountree 2017) w ocenie efektów terapii wykorzystano (jako element definicji remisji choroby) skalę PUCAI (ang. Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index). Remisję (chorobę nieaktywną) w tej skali oznacza wartość wskaźnika <10. Skala uwzględnia takie aspekty związane z chorobą jak: ból brzucha, krwawienie z odbytnicy, konsystencja stolca w większości stolców, liczba stolców na 24 godziny, nocne stolce (każdy epizod powodujący przebudzenie) oraz poziom aktywności.

Skuteczność

Wynik istotny statystycznie dot. remisji choroby raportowano dla punktów końcowych:

- remisja wolna od steroidów, która wystąpiła u 71% pacjentów (p=0,03) w badaniu Singh 2016;
- remisja w14 tyg. terapii, którą uzyskano w badaniach:

- Singh 2016 u 76% pacjentów ($p < 0,05$),
- Singh 2017 u 80% pacjentów $p = 0,02$;
- remisja w 54. tygodniu, którą uzyskano u 80% pacjentów z badania Singh 2016 ($p = 0,04$).

W badaniach Ledder 2017 i Rountree 2017 nie uzyskano wyników istotnych statystycznie w zakresie remisji choroby.

Dodatkowo, w badaniu Singh 2016 mediana CRP dla pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego pozostawała poniżej górnej granicy normy w 6. oraz 14. tygodniu badania.

W badaniu Singh 2017 wskazano, iż wyniki dla remisji w 14. tyg. były istotnie statystycznie zależne od wyników uzyskanych w 54 tyg. ($p < 0,01$). Dodatkowo wśród 3 pacjentów z WZJG, którzy byli uprzednio nieskutecznie leczeni preparatami z grupy anty-TNF, wszyscy pozostawali w remisji w 54. tygodniu.

Wszystkie badania poza jednym (Ledder 2017) wskazały na remisję choroby w różnych odcinkach czasu u ponad 50% pacjentów. Natomiast, remisja choroby w 14. tygodniu leczenia dotyczyła od 37% (Ledder 2017) do 80% (Singh 2017) pacjentów. W badaniu Singh 2016 wskazano na istotną statystycznie remisję wolną od steroidów u pacjentów z WZJG w porównaniu do grupy z Chorobą Leśniowskiego Crohna (71% vs 33%, $p = 0,03$).

Bezpieczeństwo

W badaniach Singh 2016, Singh 2017, Rountree 2017 nie raportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych ani reakcji związanych z podaniem ocenianego leku. W badaniu Ledder 2017 wystąpiły 3 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Podano, że 3 z 16 (19%) pacjentów poddanych ocenie endoskopowej poddano leczeniu błony śluzowej (19%). We włączonych do przeglądu badaniach nie raportowano zgonów.

W badaniu Zimmerman 2016 (wyniki łączne dla WZJG i ChLC) podczas leczenia wedolizumabem 13 pacjentów (42%) wymagało operacji. U 8 (61%) pacjentów spośród operowanych raportowano wystąpienie komplikacji pooperacyjnych, w tym trudności w gojeniu rany pooperacyjnej i zakażenie ($n = 5$), drgawki ($n = 1$) oraz ponowne przyjęcie do szpitala w związku z powikłaniami (ból i odwodnieniem, $n = 2$).

Zgodnie z ChPL Entyvio, działania niepożądane występujące bardzo często obejmują: zapalenie jamy nosowo-gardłowej, ból stawów, ból głowy.

Zaleceniem EMA produkt podlega ścisłemu monitorowaniu pod kątem bezpieczeństwa (oznaczenie czarnym trójkątem).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Europejska Agencja Leków (EMA) w swoim raporcie oceniającym przedstawiła stanowisko, że istotna klinicznie skuteczność leczenia wedolizumabem przewyższa ryzyko związane z ograniczonymi danymi o długoterminowym bezpieczeństwie leku. Dlatego też produkt leczniczy Entyvio został zarejestrowany m.in. do stosowania 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 α).

Jednocześnie podkreślenia wymaga fakt, że o ile relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania leku została określona przez EMA dla pacjentów dorosłych, o tyle w przypadku populacji pediatrycznej nie została ona określona. Jak wskazuje się w aktualnej wersji ChPL Entyvio, nie ma dostępnych danych umożliwiających ocenę bezpieczeństwa stosowania i skuteczności wedolizumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat.

W opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, zastosowanie ocenianej technologii lekowej wskazuje na pozytywne rezultaty, przy znikomym ryzyku stosowania tego typu leczenia.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Wyniki z badań Singh 2017, Ledder 2017, Rountree 2017 i Zimmerman 2016 pochodzą z abstraktów (brak publikacji pełnotekstowych), co stwarza ryzyko wystąpienia błędu raportowania.
- Badania włączone do niniejszej analizy opierają się na grupach o niskiej liczbie pacjentów, co może mieć wpływ na uzyskane wyniki.
- W badaniach nie oceniano kwestii związanych z nawrotami choroby, co z uwagi na jej charakter byłoby istotne w ocenie długofalowej skuteczności terapii. Ocenie nie podlegała również jakość życia pacjentów, wobec czego utrudniona jest ocena skuteczności leczenia w tym zakresie.

Efektywność technologii alternatywnych

Produkt leczniczy Humira (adalimumab) podlegał ocenie Agencji w roku 2015 w populacji dorosłych z w steroidoopornym lub steroidozależnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o umiarkowanej (średniej) aktywności. Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące analizy skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu w ramach terapii indukcyjnej.

Analizę kliniczną przeprowadzono względem placebo komparatorów, w tym wedolizumabu i inflisymabu. Wyniki pochodziły z badań RCT (ULTRA 1, ULTRA 2 i Suzuki 2014), które przeprowadzono w populacji 940 pacjentów wcześniej leczonych, jak i nieleczonych inhibitorami TNF- α lub innymi lekami biologicznymi. Okres obserwacji wynosił 8 tyg. dla leczenia indukującego i 52 tygodnie dla terapii podtrzymującej. Jakość metodologiczną badań oceniono odpowiednio na 4-5/5 punktów w skali Jadad.

Skuteczność

Adalimumab vs placebo

Remisja kliniczna – uzyskano wynik istotny statystycznie (IS) na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) – odpowiednio OR=1,80 (95% CI: 1,18; 2,76), p=0,007 i OR=1,73 (95% CI: 1,17; 2,57), p=0,006.

W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano IS różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo.

Odpowiedź kliniczna – uzyskano wynik IS na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej – odpowiednio OR=1,87 (95% CI: 1,39; 2,50), p<0,0001, NNTB=6,46 (95% CI: 4,43; 11,92) i OR=1,77 (95% CI: 1,37; 2,30), p<0,0001, NNTB=7,13 (95% CI: 4,93; 12,91).

W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano IS różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo.

W leczeniu podtrzymującym utrzymanie remisji klinicznej – wynik IS na korzyść adalimumabu uzyskano wyłącznie w populacji mieszanej – OR=2,18 (95% CI: 1,01; 4,74), p=0,048, NNTB=22,71 (95% CI: 11,55; 672,28). W przypadku dwóch pozostałych populacji, tj. pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α oraz pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α odnotowano wynik nieistotny statystycznie (NS) na korzyść adalimumabu.

Adalimumab vs inflisymab (porównanie pośrednie)

Remisja kliniczna – w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α uzyskano wynik IS na niekorzyść adalimumabu w zakresie remisji klinicznej w 8. tygodniu terapii indukcyjnej – OR=0,34 (95% CI: 0,13; 0,87).

Odpowiedź kliniczna – w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α uzyskano wynik IS na niekorzyść adalimumabu w zakresie odpowiedzi klinicznej w 8. tygodniu terapii indukcyjnej – OR=0,46 (95% CI: 0,28; 0,74).

Adalimumab vs wedolizumab (porównanie pośrednie)

Remisja kliniczna – w populacji mieszanej nie odnotowano IS różnicy pomiędzy adalimumabem a wedolizumabem w zakresie remisji klinicznej w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej.

Odpowiedź kliniczna – w populacji mieszanej nie odnotowano IS różnicy pomiędzy adalimumabem a wedolizumabem w zakresie odpowiedzi klinicznej w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej.

W leczeniu podtrzymującym w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano IS różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a komparatami w zakresie utrzymania remisji klinicznej

Bezpieczeństwo

Adalimumab vs placebo

W terapii indukcyjnej odnotowano porównywalne bezpieczeństwo adalimumabu i placebo w zakresie większości punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,
- zdarzenia niepożądane, których związek z leczeniem uznano za co najmniej możliwy,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- infekcyjne zdarzenia niepożądane,
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane,
- infekcje oportunistyczne,
- nowotwór złośliwy,.

Wyjątek stanowią reakcje w miejscu iniekcji, które występowały IS rzadziej w grupie placebo w odniesieniu do grupy adalimumabu - OR=2,35 (95% CI: 1,05; 5,23), p=0,04, NNTH=28,44 (95% CI: 14,75; 397,49).

Adalimumab vs infliksymab

Nie przeprowadzono porównania pośredniego dla oceny bezpieczeństwa ze względu na fakt, iż wyniki dotyczące bezpieczeństwa infliksymabu raportowano wyłącznie z całego okresu leczenia (terapia indukcyjna w połączeniu z leczeniem podtrzymującym).

Adalimumab vs wedolizumab

W terapii indukcyjnej odnotowano porównywalne bezpieczeństwo adalimumabu i wedolizumabu w zakresie wszystkich punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- infekcyjne zdarzenia niepożądane;
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane.

Ocena konkurencyjności cenowej

Koszt stosowania wnioskowanej technologii w ramach 3 miesięcznej terapii dla 1 pacjenta wynosi ██████ zł netto. Roczny koszt terapii 1 pacjenta wynosi ██████ zł.

Koszt 3 miesięcznej terapii z wykorzystaniem poszczególnych alternatywnych technologii medycznych dla 1 pacjenta wynosi:

- Inflectra, Remsima - 8 618 zł
- Remicade - 11 647 zł
- Humira - 42 328 zł

Koszt rocznej terapii z wykorzystaniem poszczególnych alternatywnych technologii medycznych dla 1 pacjenta wynosi:

- Inflectra, Remsima - 22 982,40 zł
- Remicade – 31 052,16 zł
- Humira - 111 592 zł

Ceny leku netto zaczerpnięto ze zlecenia MZ lub obliczono na podstawie aktualnego obwieszczenia MZ. Przy szacowaniu kosztu 3 miesięcznej terapii dawkowanie wzięto z ChPL poszczególnych leków, dodatkowo dla infliksymabu założono, że jego podanie odbywa się bez strat, a masę ciała przeciętnego pacjenta przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną dla leku Remsima, tj. 43,2 kg. Dawkowanie dla Entyvio i Humiry przyjęto jak dla dorosłych. Z uwagi na konieczność przyjęcia arbitralnych założeń wyniki należy traktować z ostrożnością.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Według ekspertów klinicznych populacja docelowa dla wnioskowanej terapii może wynosić 30 osób.

Zatem roczne wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem wedolizumabu w tej populacji wynosić będą ██████ zł.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W toku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia WZIG w populacji pediatrycznej:

- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii – PANCO 2017
- European Crohn's and Colitis Organisation/ The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition – ECCO/ESPGHAN 2012 i 2014

W opisanych powyżej wytycznych w populacji pediatrycznej w indukcji remisji WZIG w ramach farmakoterapii zaleca się do stosowania:

- aminosalicylany, takie jak mesalazyna w łagodnej lub umiarkowanej chorobie,
- kortykosteroidy w umiarkowanej lub ciężkiej (bez ogólnych objawów) chorobie oraz po niepowodzeniu mesalazyny,
- leki biologiczne w uporczywej i ostrej chorobie, zależnej od kortykosteroidów lub po niepowodzeniu mesalazyny i kortykosteroidów. Wśród leków biologicznych rekomenduje się podanie infliksymabu, a w przypadku jego nieskuteczności lub nietolerancji – adalimumabu.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 02.11.2017 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4564.2017.2.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg we wskazaniu wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.8) u pacjentów pediatrycznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 383/2017 z dnia 28 listopada 2017 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Entyvio (vedolizumab) we wskazaniu: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.8) u pacjentów pediatrycznych oraz raportu nr OT.422.12.2017 Entyvio (wedolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg we wskazaniu wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.8) u pacjentów pediatrycznych