



## Opinia nr 9/2017

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: choroba Leśniowskiego-Crohna u pediatrycznego pacjenta (ICD-10: K50), 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: choroba Leśniowskiego-Crohna u pediatrycznego pacjenta (ICD-10: K50) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

### Uzasadnienie opinii

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe uważa za zasadne objęcie finansowaniem wedolizumabu we wskazaniu choroba Leśniowskiego-Crohna u pediatrycznego pacjenta.

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii odnaleziono 4 badania oceniające skuteczność wedolizumabu w terapii dzieci z chorobą zapalną jelit, w tym chorobą Leśniowskiego-Crohna (chLC). W wyniku stosowania wedolizumabu odnotowano istotną statystycznie poprawę stężenia albuminy w surowicy krwi oraz hematokrytu, przy wzroście poziomu białka C-reaktywnego. Natomiast wyniki odnoszące się do remisji choroby nie osiągnęły istotności statystycznej. Autorzy badań konkludują, że remisja u pacjentów leczonych z powodu chLC pojawia się wolniej i u mniejszego odsetka pacjentów, niż w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie uwzględnionych badań nie wykazała reakcji na wlew i poważnych działań niepożądanych/infekcji po zastosowaniu leku. Należy jednak zwrócić uwagę na ograniczenia przedstawionych danych z uwagi na małą liczbę włączonych pacjentów oraz niską jakość badań, co obniża ich wiarygodność.



Oceniany lek nie jest finansowany ze środków publicznych w żadnym wskazaniu. W przypadku populacji pediatrycznej aktualnie ze środków publicznych refundowane są infliksymab i adalimumab w leczeniu pacjentów od 6 roku życia z ciężką, czynną chLC, w sytuacji niepowodzenia, przeciwwskazania lub nietolerancji na standardową terapię w ramach programu lekowego B32 „Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)“.

Najnowsze wytyczne kliniczne uwzględniają i rekomendują zastosowanie wedolizumabu, jednakże dotyczą one populacji ogólnej, a nie stricte populacji pediatrycznej. Jako opcje terapeutyczne w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży wytyczne wskazują infliksymab i adalimumab. Natomiast w opinii jednego z ekspertów klinicznych wnioskowana technologia ratunkowa jest w stanie zapewnić akceptowalną jakość życia, a także aktywność fizyczną.

### **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 choroba Leśniowskiego-Crohna u pediatrycznego pacjenta (ICD-10: K50), 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**

Choroba Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50) to przewlekły, zwykle ziarniniakowy proces zapalny, w którym zmiany pierwotne mogą zajmować każdy odcinek przewodu pokarmowego (od jamy ustnej do odbytu). Zmiany mają charakter odcinkowy, niesymetryczny i pełnościenny. W przebiegu choroby często występują charakterystyczne powikłania układowe i objawy pozajelitowe. Wśród nieswoistych, ogólnych objawów chLC wymienia się: osłabienie, gorączkę spowodowaną stanem zapalnym, zmniejszenie masy ciała (spowodowane niedostatecznym odżywianiem lub zespołem złego wchłaniania).

Zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna w krajach Europy Zachodniej i Północnej szacuje się na 5 przypadków na 100 tys. osób na rok, zaś chorobowość na 40-50 przypadków na 100 tys. osób. Najczęściej chLC rozpoznaje się u osób młodych, między 15 a 40 r.ż. Drugi mniejszy szczyt zachorowalności przypada na 50-80 r.ż.

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

Nie jest znana patogenezę 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**

Międzynarodowe i europejskie wytyczne kliniczne wskazują, że wybór leczenia zależy od czynników prognostycznych oraz uzyskanego efektu leczenia indukcyjnego. Wśród opcji terapeutycznych u pacjentów wcześniej nieleczonych preparatami anti-TNF wytyczne wymieniają infliksymab (IFX) i adalimumab (ADA), co pokrywa się ze wskazaniami ekspertów klinicznych.

Ponadto wśród opcji terapeutycznych eksperci wymienili żywienie enteralne, sterydoterapię ogólną i miejscową, mesalazynę, tiopuryny, metotreksat, antybiotykoterapię, probiotyki, eksperymentalnie – transplantację mikrobioty jelitowej oraz leczenie chirurgiczne.

Z uwagi na tryb zlecenia, tj. RDTL i konieczność wykorzystania innych refundowanych opcji leczenia na wcześniejszych etapach, za komparatory dla wedolizumabu należy uznać infliksymab lub adalimumab.

Infliksymab (Inflixtra, Remsima, Remicade) i adalimumab (Humira) są aktualnie refundowane w leczeniu wyselekcjonowanej grupy pacjentów - od 6 roku życia z ciężką, czynną chLC, w sytuacji niepowodzenia, przeciwwskazania lub nietolerancji na standardową terapię w ramach programu lekowego B32 „Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)“.

Infliksymab pod nazwą handlową Inflixtra i Remsima oraz adalimumab pod nazwą handlową Humira były oceniane w Agencji w 2015 r. w zakresie objęcia ich refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”. Wszystkie oceniane technologie uzyskały w 2015 r. negatywne Rekomendacje Prezesa Agencji. Rekomendacja dla adalimumabu (Humira) dotyczyła populacji pacjentów dorosłych, natomiast rekomendacje dla infliksimabu (Inflixtra, Remsima) uwzględniały populacje pacjentów dorosłych i pediatrycznych (od 6 r.ż.).

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Wedolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym. Wiąże się swoiście z integryną  $\alpha 4\beta 7$ , która ulega preferencyjnej ekspresji na wychwytywanych w jelitach pomocniczych limfocytach T, przez co hamuje ich przyleganie do cząsteczki adhezyjnej MAdCAM-1 (ang. mucosal addressin cell adhesion molecule-1). MAdCAM-1 ulega ekspresji głównie na komórkach śródbłonna naczyń jelita i odgrywa zasadniczą rolę w zatrzymywaniu limfocytów T w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego. Mechanizm działania wedolizumabu powoduje zmniejszenie stanu zapalnego charakterystycznego dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Entyvio, jest wskazany do stosowania:

- u 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 $\alpha$ );
- u 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 $\alpha$ ).

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

Ocenę skuteczności klinicznej wedolizumabu w terapii dzieci z chorobą zapalną jelit, w tym chorobą Leśniowskiego-Crohna oparto na czterech badaniach:

- Lightner 2017 – kliniczno-kontrolne (retrospektywne), przeprowadzone na pacjentach pediatrycznych z nieswoistym zapaleniem jelit, którzy przeszli zabiegi chirurgiczne w obrębie jamy brzusznej. Do badania włączono 49 pacjentek, mediana wieku wyniosła 15 lat (5-18 lat), mediana BMI: 17 (14-34) kg/m<sup>2</sup>. Badana kohorta (n=13) składała się z pacjentów pediatrycznych ( $\leq 18$  lat), którzy otrzymali wedolizumab w ciągu 12 tygodni przed operacją jamy brzusznej. Kohorta kontrolna (n=36) obejmowała pacjentów leczonych anty-TNF w ciągu 12 tygodni od operacji brzusznej. Większość pacjentek miała rozpoznanie: choroba Leśniowskiego-Crohna: n=12/13 (91%) w grupie wedolizumabu i n=26/36 (72%) w grupie anty-TNF;
- Ledder 2017 – kliniczno-kontrolne (retrospektywne), wieloośrodkowe (19 ośrodków) przeprowadzone wśród dzieci w wieku 2-18 lat z chorobami zapalnymi jelit, leczonych wedolizumabem. Do badania włączono 64 dzieci (50% płci męskiej), średnia wieku  $14,5 \pm 2,8$  lat. Mediana okresu obserwacji wyniosła 24 (14-38) tygodnie. Spośród badanych 23 (36%) dzieci chorowało na chLC. Wszyscy pacjenci byli uprzednio leczeni inhibitorami TNF $\alpha$  (28% pierwotnego niepowodzenia, 53% wtórnego niepowodzenia);

- Singh 2016 – wieloośrodkowe (3 ośrodki) badanie retrospektywne u pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem nieswoiste zapalenie jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub choroba Leśniowskiego-Crohna). Czas trwania badania: czerwiec 2014 – sierpień 2015. Interwencje: wedolizumab: 75% pacjentów otrzymywało dawkę 300 mg, pozostali pacjenci otrzymywali dawkę odpowiednią do masy ciała: 6mg/kg (maksymalnie 300 mg). Liczba pacjentów: 52 pacjentów, w tym 30 (58%) z chLC; pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła remisja po 14 tyg. definiowana jako wartość wskaźnika PCDAI (ang. Pediatric Crohn's Disease Activity Index) < 12,5.
- Conrad 2016 – prospektywne badanie obserwacyjne. W badaniu uczestniczyły dzieci z oporną na leczenie TNF $\alpha$  chorobą zapalną jelit, u których następnie rozpoczęto terapię wedolizumabem. Spośród osób badanych 16 dzieci cierpiało na chLC. Okres obserwacji wyniósł 22 tygodnie;

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie 3 badań (Ledder 2017, Conrad 2016, Singh 2016).

Jakość badań włączonych do analizy klinicznej oceniono jako niską.

### *Skuteczność*

#### Lightner 2017

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla pierwszorzędowego punktu końcowego: 30-dniowe pooperacyjne zakażenie miejsca zabiegu chirurgicznego w grupie pacjentek przyjmujących wedolizumab vs anty-TNF odpowiednio przed i po operacji.

Nie odnotowano również różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w przypadku drugorzędowych punktów końcowych: powikłań infekcyjnych innych niż SSI, niedrożności jelit, hospitalizacji lub nieplanowanego powrotu na salę operacyjną (ROR). Łącznie odnotowano cztery przypadki ROR: jeden w grupie wedolizumabu – spowodowany wystąpieniem enterotomii i stomii oraz trzy w grupie anty-TNF – spowodowane potrzebą korekty ileostomii.

#### Ledder 2017

W 14 tygodniu badania remisję bez udziału kortykosteroidów (ang. corticosteroid-free remission, CFR) uzyskano u 14% pacjentów z chLC. W przypadku ostatniej obserwacji CFR uzyskano u 24% pacjentów z chLC.

Towarzysząca terapia lekami immunomodulującymi nie wpływała na odsetek remisji (42% vs 35%; w 22. tygodniu). Jedynie u 3 z 16 dzieci (19%), które przeszły ocenę endoskopową, zaobserwowano wyleczoną błonę śluzową po uprzednio zastosowanym leczeniu.

Jednakże przedstawione powyżej wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Na podstawie uzyskanych wyników autorzy badania konkludują, iż wedolizumab był mniej skuteczny u pacjentów z chLC w porównaniu do pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG).

#### Singh 2016

Współczynnik remisji w 14. tygodniu wyniósł 42% dla pacjentów z chLC i wynik osiągnął istotność statystyczną ( $p < 0,05$ ). 80% procent pacjentów uprzednio nieleczonych anty-TNF doświadczyło remisji w 14. tygodniu. W 22. tygodniu pacjenci wcześniej nieleczeni anty-TNF mieli wyższy odsetek remisji niż pacjenci leczeni uprzednio anty-TNF, a wynik był istotny statystycznie (100% vs 45%,  $p = 0,04$ ).

#### Conrad 2016

Odpowiedź kliniczną obserwowano u 6/19 (31,6%) pacjentów w 6. tygodniu i 11/19 (57,9%) przed 22. tygodniem. Przed indukcją 15/21 (71,4%) pacjentów było leczonych kortykosteroidami w porównaniu z 7/21 (33,3%) pacjentami w 22. tygodniu. Remisję bez udziału kortykosteroidów obserwowano u 1/20

(5,0%) pacjentów po 6 tygodniach, u 3/20 (15,0%) po 14 tygodniach i u 4/20 (20,0%) po 22 tygodniach. Nie przedstawiono informacji nt. istotności statystycznej wyników.

W 22. tyg. obserwacji stwierdzono istotną statystycznie poprawę stężenia albuminy w surowicy krwi oraz hematokrytu; przy wzroście poziomu białka C-reaktywnego. Jednak nie przedstawiono wartości liczbowych, a istotność statystyczną wykazano na podstawie parametru  $p$  ( $p < 0,05$ ).

Autorzy we wnioskach odnoszących się do badania stwierdzili, że doświadczenie dotyczące stosowania wedolizumabu w chorobach zapalnych jelit u dzieci jest ograniczone. Zdaniem autorów badania wydaje się, że w pierwszych 6 tygodniach występuje znaczna liczba osób z odpowiedzią kliniczną, która zwiększa się jeszcze bardziej do 22. tygodnia pomimo ciężkości choroby u osób badanych. Zdarzenia niepożądane mogą nie być bezpośrednio związane z wedolizumabem. W opinii autorów badanie jest ograniczone niewielką liczebnością próby i uzasadnione są większe badania prospektywne.

### *Bezpieczeństwo*

#### Ledder 2017

Dziesięcioro (17%) dzieci wymagało operacji, z których sześcioro wymagało interwencji chirurgicznej w postaci kolektomii. Wystąpiły trzy mniejsze działania niepożądane związane z lekiem.

#### Conrad 2016

Nie zaobserwowano reakcji na wlew. Terapię wedolizumabem przerwano u 2 pacjentów z powodu ciężkiego zapalenia okrężnicy wymagającego interwencji chirurgicznej.

#### Singh 2016

Nie było reakcji na wlew lub poważnych działań niepożądanych / infekcji.

### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Produkt leczniczy Entyvio jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, oznaczającym konieczność dodatkowego monitorowania.

W dokumencie EPAR z 2014 roku przedstawiono informację, iż we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu lub w badaniach rejestracyjnych 2 708 osób otrzymało przynajmniej jedną dawkę wedolizumabu (w tym 1 619 osób pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna). We włączonych do dokumentu EPAR badaniach raportowane było 12 zgonów (4 zgony u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego oraz 8 zgonów u pacjentów z chLC).

Zgodnie z ChPL Entyvio odnotowano następujące działania niepożądane:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ ): zapalenie jamy nosowogardłowej, ból głowy, bóle stawów;
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): 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;
- niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ): zakażenie dróg oddechowych, kandydoza sromu i pochwy, kandydoza jamy ustnej, zapalenie mieszków włosowych, reakcja w miejscu wlewu (obejmująca: ból w miejscu wlewu i podrażnienie w miejscu wlewu), reakcja związana z wlewem, dreszcze, uczucie zimna.

### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Produkt leczniczy Entyvio jest wskazany do stosowania:

- u 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 $\alpha$ );
- u 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 $\alpha$ ).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniach, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Wnioskowane wskazanie nie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym (populacja pediatryczna vs osoby dorosłe). Według aktualnej ChPL Entyvio nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności wedolizumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat, brak jest dostępnych danych. Europejska Agencja Leków (EMA) wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Entyvio w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobie Leśniowskiego-Crohna. Tym samym relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania wedolizumabu w populacji pediatrycznej pozostaje nieokreślona.

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

#### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt, że badania uwzględnione w analizie klinicznej charakteryzują się niską jakością i zostały przeprowadzone na małych populacjach pacjentów pediatrycznych.

W badaniach ocenie nie podlegały kwestie związane 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*

##### Infliksymab

Wyniki dla infliksymabu (IFX) zaczerpnięto z Rekomendacji Prezesa Agencji nr 101/2015 (produkt leczniczy Remsima) oraz 102/2015 (produkt leczniczy Inflectra) w sprawie objęcia refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”.

Produkty lecznicze Remsima i Inflectra (infliksimab) były oceniane w 2015 r. także w populacji dzieci na podstawie dwóch badań:

- REACH - otwarte badanie z randomizacją dotyczyło oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania infliksymabu u dzieci z chorobą Crohna o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Do badania włączono 112 dzieci z aktywną chorobą Leśniowskiego Crohna (dzieci ze wskaźnikiem PCDAI > 30 punktów). W badaniu oceniano dwa różne schematy dawkowania infliksymabu, natomiast okres obserwacji wynosił 54 tygodnie.
- Wynands 2008 - retrospektywne badanie, włączono 20 pediatrycznych pacjentów z chLC leczonych IFX w terapii podtrzymującej przez rok, u których okres obserwacji po przerwaniu terapii IFX wyniósł co najmniej 12 miesięcy. Średnia wieku pacjentów wyniosła 10,7 roku.

W badaniu REACH podanie infliksymabu wiązało się z uzyskaniem remisji (PCDAI  $\leq 10$ ) u około 56% dzieci, natomiast odpowiedź na leczenie (redukcja w PCDAI na poziomie min 15 pkt. i łączna liczba punktów PCDAI  $< 30$ ) uzyskało ok. 63% dzieci.

U 11 pacjentów z remisją choroby w badaniu Wynands 2008, po zakończeniu leczenia podtrzymującego IFX, poddano rocznej obserwacji. Wśród nich u 8 (72,7%) odnotowano nawrót choroby (mediana do wystąpienia nawrotu 3 miesiące, średnia 4,1 miesiąca). Z dzieci poddanych 12-miesięcznej terapii podtrzymującej, utrzymanie remisji choroby 6 miesięcy po zakończeniu leczenia odnotowano u 4, natomiast 12 miesięcy po zakończeniu leczenia u 3 pacjentów. Po tym okresie dwoje dzieci wymagało interwencji chirurgicznej (18,2%), natomiast u 9 (81,2%) ponownie rozpoczęto terapię IFX.

#### Adalimumab

Wyniki dla adalimumabu (ADA) zaczerpnięto z Rekomendacji Prezesa Agencji nr 94/2015 (produkt leczniczy Humira) w sprawie objęcia refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”. Należy mieć jednak na uwadze, że dotyczą one pacjentów dorosłych, a nie wskazanej we wniosku populacji pediatrycznej (jedynie w badaniu Papamichael 2012 włączono chorych w wieku 17-58 lat). Ponadto w niektórych włączonych badaniach nie przedstawiono informacji nt. wieku pacjentów Palacios 2008, Kestens 2012.

Skuteczność stosowania adalimumabu została oceniona na podstawie badań eksperymentalnych i obserwacyjnych po stosowaniu leku przez okres 2 lat względem następujących punktów końcowych:

- odsetek remisji klinicznej w badaniu ADHERE w zależności od analizowanej populacji wynosił 41,9% (populacja ITT) i 67,8% (populacja PP) po 27-miesięcznej terapii ADA. W badaniu Papamichael 2012 remisję całkowitą (remisja kliniczna + remisja serologiczna) uzyskało 55,6% chorych po 24 miesiącach stosowania ADA;
- odpowiedź kliniczną na leczenie w badaniu ADHERE (redukcja wyniku w skali CDAI o co najmniej 70 punktów) po 27 miesiącach podawania ADA, zaobserwowano u 64,6% chorych populacji ITT i 93% chorych populacji zgodnej z protokołem badania (per protocol, PP). Redukcję otrzymanego wyniku o co najmniej 100 punktów, uzyskało odpowiednio 58,1% oraz 88,7% chorych. W badaniu obserwacyjnym Kestens 2013 odsetek uzyskania odpowiedzi na leczenie (bez konieczności przyjmowania steroidów) wyniósł około 40% po 24-miesięcznej terapii adalimumabem, różnice zależały w niewielkim stopniu od równoległego przyjmowania terapii immunomodulującej przez chorych. Na podstawie wyników 2 badań obserwacyjnych określono prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na 2-letnie leczenie adalimumabem u chorych. W badaniu Peters 2014 estymowane prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie po 2 latach wynosiło 68,2% (74% w podgrupie chorych, u których stwierdzono początkową odpowiedź po 3 miesiącach leczenia). Natomiast w badaniu Palacios 2008 prawdopodobieństwo to wynosiło 35,8%;
- całkowite wygojenie błony śluzowej (wynik wskaźnika Rutgeersa=i0) w badaniu Papamichael 2012 u 20% chorych zaobserwowano po 24 miesiącach stosowania ADA. Częściowe gojenie błony śluzowej (wynik RS-i1) uzyskało 40% chorych ogółem, w tym 27,3% chorych z początkowym wynikiem RS-i2 oraz 25% chorych z początkowym wynikiem RS-i3. U pozostałych 40% chorych nie wykazano poprawy (lub nastąpiła ona w niewielkim stopniu) w odniesieniu do aktywności zmian w błonie śluzowej;
- chorobę nadal aktywną klinicznie lub serologicznie w badaniu Papamichael 2012, wykazywało odpowiednio 26,7% oraz 20% chorych, nawrót w obrazie histologicznym stwierdzono u 80% chorych, a u 13,3% chorych konieczne było wykonanie powtórnej ileokolektomii;
- hospitalizacja w badaniu ADHERE wynosiła 23,1% chorych ogółem, u 17,3% chorych hospitalizacja związana była z przebiegiem chLC. W obserwacyjnym badaniu Kestens 2013

odsetki te wynosiły odpowiednio 25,0% oraz 15,6%. Podczas trwania badania ADHERE (2 lata obserwacji – CHARM+ADHERE) wykonano 14 poważnych zabiegów chirurgicznych. W badaniu Kestens 2013 zabiegi chirurgiczne wykonano u 17,2% chorych. W badaniu ADHERE estymowane ryzyko hospitalizacji ogółem wynosiło 30%, a estymowane ryzyko hospitalizacji związanej z chLC wyniosło 23% w 2-letnim okresie przyjmowania adalimumabu;

- konieczność przyjmowania steroidów w badaniu obserwacyjnym Kestens 2013 (64 osoby) podczas 24-miesięcznego stosowania adalimumabu wykazano u 16 chorych (25%). W przypadku jednego pacjenta (1,6%) stwierdzono steroidozależność;
- uzyskanie remisji klinicznej na podstawie oceny jakości życia (IBDQ $\geq$ 170) stwierdzono w badaniu ADHERE po 116 tygodniach (27 miesiącach) przyjmowania adalimumabu u 105 z 260 osób (40,4%).

### Ocena konkurencyjności cenowej

Należy wskazać, iż przyjęty we wniosku schemat dawkowania i liczba cykli przewidziana dla jednego pacjenta, z jednego opakowania zawierającego 300 mg substancji czynnej wedolizumab, jest niezgodny z ChPL Entyvio, według której „każda fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku”. ChPL Entyvio nie przewiduje możliwości podziału fiolki na dwie dawki leku podawane w tygodniowym odstępie. Dlatego oszacowań dla powyżej dwóch cykli leczenia dokonano w oparciu o dawkowanie zgodne z ChPL Entyvio (dla populacji dorosłych pacjentów).

Wielkość dawkowania infliksymabu oszacowano na podstawie ChPL Remicade dla populacji pacjentów w wieku od 6 do 17 lat. Średnią masę ciała pacjenta pediatrycznego przyjęto z badania Pituch 2015 (badanie dotyczące nadwagi i otyłości u dzieci z nowo rozpoznaną chorobą zapalną jelit), założono, iż średnia masa ciała pacjenta będzie wynosić 43,2 kg (dawkowanie infliksymabu jest zależne od masy ciała pacjenta). Na podstawie ChPL Humira dokonano oszacowań ilości podawanego adalimumabu, dla populacji od 6 roku życia o wadze powyżej i poniżej 40 kg. Założono, iż podczas przygotowania leków nie będzie dochodziło do strat związanych z odmierzaniem dokładnej dawki leku dla pacjenta.

Ceny zbytu netto preparatów zawierających infliksymab oraz adalimumab oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.105). Cenę zbytu netto preparatu Entyvio przyjęto zgodnie z wnioskiem. Nie zidentyfikowano leków generycznych preparatu Entyvio (wedolizumab).

Zgodnie z przyjętymi założeniami koszt 3-miesięcznego leczenia terapiami alteranywnymi tj. infliksymabem i adalimumabem pacjentów z grupy docelowej wyniesie:

- infliksymab (Inflectra, Remisma) – 8 618,40 zł;
- infliksymab (Remicade) – 11 646,78 zł;
- adalimumab (Humira) – 15 392,00 zł (masa ciała pacjenta <40 kg) lub 30 784,00 zł (masa ciała pacjenta >40 kg).

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

Na podstawie przedstawionych powyżej założeń koszt leczenia wedolizumabem pacjentów z grupy docelowej wyniesie:

- koszt jednego podania: ██████████ (dawkowanie zgodne z wnioskiem) lub ██████████ (dawkowanie zgodne z ChPL);
- koszt dwóch podań (liczba cykli określona we wniosku): ██████████ (dawkowanie zgodne z wnioskiem) lub ██████████ (dawkowanie zgodne z ChPL);



- koszt 3-miesięcznej terapii: ██████████ (dawkowanie zgodne z ChPL);
- koszt rocznej terapii: ██████████ (dawkowanie zgodne z ChPL).

Wielkość populacji docelowej została przyjęta na podstawie oszacowań ekspertów klinicznych na 20 pacjentów rocznie.

Przy założeniu, że każdy z 20 pacjentów z grupy docelowej będzie leczony 2 cyklami (informacja pochodząca z wniosku), potencjalne obciążenie finansowe dla płatnika publicznego wyniesie ██████████ (dawkowanie zgodne z wnioskiem) lub ██████████ (dawkowanie zgodne z ChPL).

Przy założeniu, że każdy z 20 pacjentów z grupy docelowej będzie leczony 3 cyklami (koszt 3-miesięcznej terapii), potencjalne obciążenie finansowe dla płatnika publicznego wyniesie ██████████ (dawkowanie zgodne z ChPL).

Natomiast koszt rocznej terapii 20 pacjentów z grupy docelowej dla płatnika publicznego wyniesie ██████████ (dawkowanie zgodne z ChPL).

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

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych odnoszących się bezpośrednio do wedolizumabu we wnioskowanym wskazaniu.

Natomiast odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży:

- European Crohn's and Colitis Organization/European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ECCO/ESPGHAN) 2014;
- de la Pan American Crohn's and Colitis Organization (PANCO) 2017.

Wytyczne ECCO/ESPGHAN 2014 wskazują, że wybór leczenia zależy od czynników prognostycznych oraz uzyskanego efektu leczenia indukcyjnego. U większości pacjentów zaleca się stosowanie w pierwszej kolejności tiopuryn lub metotreksatu, przy czym metotreksat jest rekomendowany jako terapia podtrzymująca lub w przypadku niepowodzenia leczenia tiopurynami. W dalszej kolejności zaleca się stosowanie leków anty-TNF. Wytyczne wskazują na stosowanie leków anty-TNF zarówno w indukcji remisji jak i podtrzymaniu remisji. W przypadku utraty odpowiedzi na leczenie anty-TNF dostępne strategie obejmują: dołączenie do leków anty-TNF tiopuryn lub metotreksatu, intensyfikację dawki, zmianę leku biologicznego. Wytyczne podkreślają, że u pacjentów wcześniej nieleczonych preparatami anty-TNF, zarówno infliksymab (IFX), jak i adalimumab (ADA), wykazują porównywalny profil skuteczności i bezpieczeństwa i mogą być stosowane wymiennie w zależności od dostępności, drogi podania, preferencji pacjenta, kosztów i lokalnych przepisów. Wytyczne wskazują także, na możliwą zmianę jednego preparatu anty-TNF na inny, u pacjentów z nietolerancją lub u pacjentów, którzy przestali odpowiadać na leczenie.

Według wytycznych PANCO 2017 stosowanie inhibitorów TNF- $\alpha$  należy rozważyć w celu indukcji terapii u pacjentów pediatrycznych z chLC, niezależnie od wcześniejszych terapii immunomodulujących, a także w przypadku choroby odpornej na leczenie sterydami. Zazwyczaj wskazane jest stosowanie inhibitorów TNF- $\alpha$  u pacjentów opornych na leczenie sterydami lub sterydozależnych. Wykazano skuteczność infliksymabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci choroby w populacji pediatrycznej z lub bez skojarzenia z terapią immunosupresantami. Adalimumab wykazał skuteczność u pacjentów pediatrycznych cierpiących na chLC oraz u pacjentów nieodpowiadających na leczenie infliksymabem, lek ten może być także stosowany u pacjentów uprzednio nieleczonych infliksymabem w celu indukcji remisji.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26.10.2017 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4563.2017.2.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: choroba Leśniowskiego-Crohna u pediatrycznego pacjenta (ICD-10: K50), w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych, 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), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 384/2017 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: choroba Leśniowskiego-Crohna u pacjenta pediatrycznego (ICD-10: K50) oraz raportu nr OT.422.6.2017 Entyvio (wedolizumab) we wskazaniu: Choroba Leśniowskiego-Crohna u pediatrycznego pacjenta (ICD-10: K50). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 22 listopada 2017 r.