



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Entyvio (vedolizumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.38.2018

Data ukończenia: 16 stycznia 2019

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa wnioskodawcy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ACG	American College of Gastroenterology
AGA	American Gasroenterological Association
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
AZA	azatiopryna
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAG	Canadian Association of Gastroenterology
CD	cena detaliczna
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CHB	cena hurtowa brutto
chLC	choroba Leściowskiego-Crohna
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
ECCO	European Crohn and Colitis Organisation
EFCCA	European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GESA	Gastroenterological Society of Australia
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HSTL	hepatospleniczny chłoniak T-komórkowy
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)

ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IFX	infliksymb
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PCDAI	Pediatric Crohn's Disease Activity Index
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTG	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
ST	standardowa terapia
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TNF	czynnik martwicy nowotworu (ang. tumour necrosis factor)

UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WCOG	World Congress of Gastroenterology
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WGO	World Gastroenterology Organisation
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
6-MP	6-merkaptopuryna

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	28
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	29
4. Ocena analizy klinicznej	30
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	30
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	31
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	36
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	38
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	41
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	41
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	41
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	47
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	52
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	52

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	53
4.3.	Komentarz Agencji	58
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	60
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	60
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	62
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	67
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	67
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	68
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	68
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	70
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	71
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	73
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	74
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	74
5.4.	Komentarz Agencji	75
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	76
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	76
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	76
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	77
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	80
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	83
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	84
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	87
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	88
6.4.	Komentarz Agencji	89
7.	Analiza racjonalizacyjna	90
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	91
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	94
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	97
11.	Kluczowe informacje i wnioski	98
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	103
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	104
14.	Źródła.....	105
15.	Załączniki.....	107

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 17.10.2018
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1725.2018.PB

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Entyvio (vedolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1, fiol. proszku, kod EAN 5909991138202
 - Wnioskowane wskazanie:
W ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”.
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dania

Wnioskodawca

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Polska, 00-838 Warszawa,
Ul. Prosta 68

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17.10.2018, znak PLR.4600.1725.2018.PB (data wpływu do AOTMiT 17.10.2018 poprzez SOLR), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2018 poz. 281 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Entyvio (vedolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1, fiol. proszku, kod EAN 5909991138202;

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 07.11.2018, znak OT.4331.38.2018.TI.5. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 29.11.2018 pismem z dnia 29.11.2018.

Po rozpatrzeniu wniosku Takeda Pharma Sp. z o.o. z dnia 05.12.2018 r. pismem z dnia 06.12.2018 r. znak: PLR.4600.1725.2018.18.MK Ministerstwo Zdrowia przekazało postanowienie o zawieszeniu postępowania o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Entyvio, vedolizumabum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, EAN 5909991138202. Dnia 07.01.2019 r. pismem znak PLR.4600.1725.2018.20.MK z Ministerstwo Zdrowia poinformowało o podjęciu ww. postępowania, na podstawie wniosku Strony z dnia 14.12.2018 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. [REDACTED] MAHTA. Warszawa, 29.11.2018 r.
- Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. [REDACTED] MAHTA. Warszawa, 29.11.2018 r.
- Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza kliniczna. Wersja 1.1. [REDACTED] MAHTA. Warszawa, 29.11.2018 r.
- Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. [REDACTED] MAHTA. Warszawa, 29.11.2018 r.
- Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0. [REDACTED] MAHTA. Warszawa, 29.11.2018 r.

Zgodność analiz wnioskodawcy z wymaganiami minimalnymi oceniono w rozdz. 12.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN: 5909991138202
Kod ATC	L04AA33
Substancja czynna	wedolizumab
Wnioskowane wskazanie	Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna dorosłych w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”
Dawkowanie	<p><i>Choroba Leśniowskiego-Crohna</i> Zalecany schemat dawkowania obejmuje 300 mg produktu Entyvio podawane we wlewie dożylnym w Tygodniu 0, Tygodniu 2, i Tygodniu 6, a następnie co 8 tygodni. W przypadku pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna bez widocznej odpowiedzi na leczenie korzystne może być podanie produktu Entyvio w Tygodniu 10. U pacjentów reagujących na leczenie należy kontynuować podawanie produktu co 8 tygodni, od tygodnia 14. W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej u pacjenta z chorobą Leśniowskiego-Crohna w ciągu 14 tygodni nie należy kontynuować leczenia. U części pacjentów, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstości podawania do 300 mg produktu Entyvio co cztery tygodnie. U pacjentów, którzy zareagowali na leczenie produktem Entyvio można zmniejszyć dawkę i (lub) odstawić kortykosteroidy zgodnie z przyjętym standardem opieki. <i>Wznowienie leczenia</i> W razie przerwania leczenia i konieczności wznowienia leczenia produktem Entyvio można rozważyć podawanie produktu co cztery tygodnie. Okres przerwy w leczeniu w badaniach klinicznych wynosił do jednego roku. Podczas wznowienia leczenia ponownie uzyskano skuteczność wedolizumabu, bez dowodów zwiększonej częstości i nasilenia zdarzeń niepożądanych lub reakcji związanych z wlewem.</p>
Droga podania	dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Wedolizumab jest selektywnym wobec jelit biologicznym produktem immunosupresyjnym. Jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się swoiście z integryną $\alpha 4\beta 7$, która ulega preferencyjnej ekspresji na wychwytywanych w jelitach pomocniczych limfocytach T. Wedolizumab, wiążąc się z $\alpha 4\beta 7$ na odpowiednich limfocytach, hamuje ich przyleganie do cząsteczki adhezyjnej MAdCAM-1 (ang. mucosal addressin cell adhesion molecule-1), ale nie do cząsteczki adhezyjnej VCAM-1(ang. vascular cell adhesion molecule-1). MAdCAM-1 ulega ekspresji głównie na komórkach śródbłonna naczyń jelita i odgrywa zasadniczą rolę w zatrzymywaniu limfocytów T w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego. Wedolizumab nie wiąże się ani nie hamuje działania integryny $\alpha 4\beta 1$ i $\alpha E\beta 7$.

Źródło: ChPL Entyvio (dostęp: 30.10.2018)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze dopuszczenie do obrotu: (USA) 20 maja 2014 r. – dorośli; (UE): 22 maja 2014 r. – dorośli.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</u> Produkt Entyvio jest wskazany 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). <u>Choroba Leśniowskiego-Crohna</u> Produkt Entyvio jest wskazany do stosowania w leczeniu 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).
Status leku sierocego	NIE
Symbol czarnego trójkąta	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> • Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania <p>Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wsze kich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka <p>Dotyczy materiałów informacyjnych o PML skierowanych do lekarzy i pacjentów.</p>

Źródło: ChPL Entyvio (dostęp: 30.10.2018)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Entyvio w chorobie Leśniowskiego i Crohna jest po raz pierwszy przedmiotem oceny Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: „1176.0, vedolizumab”
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna vedolizumabem u dorosłych w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]
Określenie czasu leczenia w programie	[REDACTED]
Kryteria wyłączenia z programu	[REDACTED]

Zakończenie leczenia	

Zródło: Zaakceptowany program lekowy

W projekcie programu lekowego przy opisie schematu dawkowania odniesiono się do zapisów ChPL oraz rekomendacji ECCO.

Zgodnie z zapisami ChPL zalecany schemat dawkowania obejmuje 300 mg produktu Entyvio podawanego we wlewie dożylnym w tygodniu 0, tygodniu 2, i tygodniu 6, a następnie co 8 tygodni.

W przypadku pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna bez widocznej odpowiedzi na leczenie korzystne może być podanie produktu Entyvio w tygodniu 10. U pacjentów reagujących na leczenie należy kontynuować podawanie produktu co 8 tygodni, od tygodnia 14. W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej u pacjenta z chorobą Leśniowskiego-Crohna w ciągu 14 tygodni nie należy kontynuować leczenia. U części pacjentów, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstości podawania do 300 mg produktu Entyvio co cztery tygodnie.

U niektórych pacjentów indukcja remisji choroby Leśniowskiego-Crohna może trwać do 14 tygodni. Przyczyny tego zjawiska nie są do końca znane i są prawdopodobnie związane z mechanizmem działania produktu. Należy wziąć to pod uwagę, zwłaszcza u pacjentów ze zdiagnozowaną wcześniej ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna nieleczonych wcześniej antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF α).

Brak szczegółowych zapisów odnośnie zalecanego schematu dawkowania w rekomendacji ECCO (ECCO-EFCCA 2017).

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Przedmiotowy wniosek dotyczy finansowania leku Entyvio w ramach programu lekowego w populacji dorosłych pacjentów od umiarkowanej do ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna (tj. od 220 w skali CDAI). Wskazanie refundacyjne jest zgodne z wskazaniem rejestracyjnym.

Zgodnie z ogólnie przyjętą definicją ciężka postać chLC jest od 450 punktów w skali CDAI, natomiast zgodnie z aktualnym programem lekowym dot. leczenia chLC ciężka postać jest od 300 punktów.

Badania rejestracyjne (GEMINI II i III) oceniały skuteczność i bezpieczeństwo stosowania vedolizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim

(ocena w skali aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna [CDAI] od 220 do 450/400). U pacjentów włączonych do badania stwierdzano w wywiadzie brak skuteczności co najmniej jednej konwencjonalnej metody leczenia, w tym kortykosteroidów, leków immunomodulujących i/lub antagonisty TNF α (w tym pacjenci z pierwotnym brakiem reakcji na leczenie). Dopuszczalne było jednoczesne stosowanie stałych dawek doustnych kortykosteroidów, leków immunomodulujących i antybiotyków.

Pierwotnie wniosek refundacyjny dotyczył pacjentów z ciężką postacią chLC, w trakcie procesu uzgadniania treści programu rozszerzono populację o pacjentów od umiarkowanej do ciężkiej postaci chLC. Ostateczne analizy HTA wnioskodawcy zostały dostosowane do zmian w proponowanym programie lekowym.

Kategoria refundacyjna, poziom odpłatności, grupa limitowa

Produkt leczniczy Entyvio jest obecnie finansowany w programie „LECZENIE PACJENTÓW Z WRZODZIEJĄCYM ZAPALENIEM JELITA GRUBEGO (WZJG) (ICD-10 K51)”, wnioskowana kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa pozostaną bez zmian.

Należy jednak podkreślić, że zgodnie z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji leków (...) – „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz (...), przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; podobnej skuteczności” – preparat Entyvio można byłoby zakwalifikować do wspólnej grupy limitowej z infliksymabem lub adalimumabem.

NFZ w piśmie DGL.4501.194.2018 pozytywnie opiniuje objęcie refundacją leku Entyvio w programie lekowym leczenie chLC, pod warunkiem obniżenia ceny hurtowej brutto wynikającej z decyzji refundacyjnej MZ do kwoty

3.2. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej

Choroba Leśniowskiego-Crohna (chLC) 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 (tzn. między fragmentami przewodu pokarmowego zmienionymi chorobowo występują odcinki zdrowe), niesymetryczny i pełnościenny. W przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna często występują charakterystyczne powikłania układowe i objawy pozajelitowe.

Naturalny przebieg choroby: chLC ma przebieg wybitnie przewlekły, wieloletni. W początkowym okresie ma charakter skryty, a objawy są mało swoiste. U dzieci i młodych dorosłych czasem obserwuje się burzliwy początek, z objawami przypominającymi ostre zapalenie wyrostka robaczkowego. Cechą charakterystyczną są naprzemienne okresy zaostrzeń i remisji. Częstość występowania zaostrzeń, czas ich trwania i nasilenie dolegliwości są osobniczo zmienne. Tylko u 10-20% pacjentów dochodzi do długotrwałej remisji po pierwszym rzucie choroby. U większości chorych występują zaostrzenia (pojawienie się bądź nasilenie objawów ze strony przewodu pokarmowego, objawów poza przewodem pokarmowym, powikłań) i różnie długie okresy bez objawów. U ok. 5% pacjentów choroba ma od samego początku przebieg ciężki, przewlekle postępujący. Charakterystyczną cechą chLC jest progresja do postaci przebiegającej z włóknieniem i zwężeniami lub tworzeniem przetok. Czynniki niepomyślnymi rokowniczo są młody wiek w momencie rozpoznania choroby, zmiany okołoodbytowe i konieczność wczesnego wdrożenia agresywnego leczenia. [Witanowska 2011, Szczeklik 2014]

Klasyfikacja

Poniżej przedstawiono klasyfikacje choroby Leśniowskiego-Crohna, stosowane dla określenia rokowania, wyodrębniania grup ryzyka ciężkiego przebiegu choroby i w podejmowaniu decyzji terapeutycznych.

Tabela 5. Klasyfikacja wiedeńska i montrealaska chLC

	Klasyfikacja wiedeńska	Klasyfikacja montrealaska
Wiek rozpoznania (A – ang. <i>age at diagnosis</i>)	A1 <40 r.ż. A2 >40 r.ż.	A1 <16 r.ż. A2 17-40 r.ż. A3 >40 r.ż.
Lokalizacja (L- ang. <i>location</i>)	L1 – końcowy odcinek jelita krętego L2 - okrężnica L3 – końcowy odcinek jelita krętego i okrężnica L4 – górny odcinek przewodu pokarmowego	
Przebieg kliniczny (B- ang. <i>behaviour</i>)	B1 – postać zapalna B2 – postać zwężająca B3 – postać drążąca	B1 – postać zapalna B2 – postać zwężająca B3 – postać drążąca p – zmiany okołodbytowe (p, gdy występuje, jest dodawane bo B1-B3)

Źródło: Witanowska 2011

Epidemiologia

Zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna w krajach Europy Zachodniej i Północnej szacuje się na 5 przypadków na 100 tys. mieszkańców na rok, zaś chorobowość na 40-50 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Wśród kobiet i mężczyzn obserwuje się podobną zapadalność i chorobowość.

Najczęściej chorobę rozpoznaje się u osób młodych, między 15 a 40 r.ż., ale zachorować można w każdym wieku. Drugi mniejszy szczyt zachorowalności przypada na 50-80 r.ż. Średni wiek dorosłych w chwili rozpoznania obniża się.

Nie odnaleziono danych dotyczących śmiertelności w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

[Witanowska 2011]

Etiologia i patogenez

Etiologia choroby jest niewyjaśniona. Rolę w inicjowaniu przewlekłego stanu zapalnego przypisuje się złożonym interakcjom pomiędzy zaburzeniami immunologicznymi, predysponującymi cechami genetycznymi i czynnikami środowiskowymi:

- czynniki genetyczne: podłoże genetyczne chLC jest złożone – pierwszym zidentyfikowanym genem podatności był gen NOD2/CARD15 (ang. *nucleotide-binding oligomerization domain/caspase activation and recruitment domain*). Związane z chLC mutacje tego genu są dziedziczone w sposób autosomalny recesywny. Gen ten koduje białko cytoplazmatyczne biorące udział w nieswoistej odpowiedzi immunologicznej na antygeny bakteryjne,
- czynniki środowiskowe, które u osób predysponowanych mogą inicjować lub nasilać kaskadę reakcji prowadzących do ujawnienia się choroby. Należą do nich m.in.: palenie papierosów, dieta bogata w węglowodany i tłuszcze oraz różne typy dodatków do żywności, przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz doustnych leków antykoncepcyjnych.

[Witanowska 2011]

Obraz kliniczny

Wśród nieswoistych, ogólnych objawów chLC wymienia się: osłabienie, gorączkę spowodowaną stanem zapalnym, zmniejszenie masy ciała (spowodowane niedostatecznym odżywianiem lub zespołem złego wchłaniania).

W zależności od lokalizacji oraz stopnia i nasilenia zmian w przewodzie pokarmowym można wyróżnić kilka postaci, do których należą:

- postać z zajęciem końcowego odcinka jelita krętego – niekiedy pierwszym objawem jest niedokrwistość, gorączka o nieznanym przyczynie, zgięciowy przykurcz w prawym stawie biodrowym wywołany ropniem zakątniczym. U większość chorych dominują bóle brzucha i biegunka,
- jelito grube – objawy mogą przypominać wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG). Najczęstszym objawem jest biegunka. Makroskopowa domieszka krwi występuje rzadko. Często występuje ból brzucha, zwłaszcza w przypadku zajęcia kątnicy i jelita krętego,
- jama ustna – ból jamy ustnej i dziąseł, owrzodzenia aftowe,
- przełyk – dysfagia, odynofagia,
- żołądek i dwunastnica – ból brzucha, wymioty (objawy przypominają chorobę wrzodową lub zwężenie odźwiernika),
- okolica odbytu – wyrosła skórne, owrzodzenia, szczeliny, ropnie i przetoki okołodbytowe; występują u 50-80% chorych z zajęciem jelita grubego, a w 27% przypadków mogą być pierwszym objawem choroby.

[Bartnik 2012]

W celu oceny aktywności choroby oraz monitorowania efektów terapii u dorosłych stosuje się obliczanie wskaźnika aktywności chLC CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*).

Suma uzyskanych punktów oznacza:

- <150 – remisja,
- 150-220 – mała aktywność,
- 220-450 – średnia aktywność,
- >450 – duża aktywność.

Tabela 6. Obliczanie wskaźnika aktywności ChLC (CDAI)

Objawy	Punktacja
Liczba luźnych stolców w tygodniu	Suma x 2
Bóle brzucha (w skali 0-3, codziennie przez tydzień)	Suma x 5
Samopoczucie (w skali 0-4 w tygodniu; skala: dobre: 0, średnie: 1-3, okropne: 4)	Suma wszystkich dni tygodnia x 7
Objawy pozajelitowe i powikłania (0 – brak, 1 – za każdy)	Suma x 20
Leki przeciwbiegunkowe (0 – nie, 1 – tak)	x 30
Guz w jamie brzusznej (0 – brak, 1 – wątpliwy, 5 – obecny)	x 10
Hematokryt – kobiety 42, mężczyźni 47	x 6
Masa ciała (% poniżej masy należnej)	x 1

Źródło: Witanowska 2011

W praktyce klinicznej ocena aktywności choroby jest trudna, natomiast ma ona istotne znaczenie dla wyboru sposobu leczenia:

- aktywność mała – chory może chodzić, jeść i pić; utrata <10% masy ciała; bez niedrożności przewodu pokarmowego, gorączki, odwodnienia, badalnego oporu, tkliwości brzucha; stężenia białek ostrej fazy (CRP) zazwyczaj zwiększone,
- aktywność umiarkowana – okresowe wymioty lub utrata masy ciała >10%; leczenie łagodnej postaci choroby jest nieskuteczne; w badaniu jamy brzusznej stwierdza się tkliwy opór; bez jawnej niedrożności; stężenie CRP zwiększone,
- aktywność duża – wyniszczenie (BMI <18 kg/m²), niedrożność lub ropień; objawy utrzymują się pomimo intensywnego leczenia; stężenie CRP znacznie zwiększone.

[Szczeklik 2014]

Leczenie i cele leczenia

Celem leczenia jest osiągnięcie remisji klinicznej oraz wygojenie zmian śluzówkowych (trwała, głęboka remisja). Celem leczenia podtrzymującego jest utrzymanie remisji bez steroidów, zminimalizowanie liczby zaostrzeń oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań.

[Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii 2012]

Z uwagi na fakt, iż etiologia choroby nie jest do końca poznana, nie ma leczenia przyczynowego. Postępowaniem z wyboru jest, w przypadku przeważającej większości chorych, leczenie farmakologiczne i uzupełnianie niedoborów pokarmowych. Jeżeli farmakoterapia okaże się być nieskuteczna, należy wtedy rozważyć leczenie chirurgiczne.

[Witanowska 2011]

Ogólne zalecenia dotyczą:

- zaprzestania palenia tytoniu – ma istotne znaczenie w zapobieganiu nawrotom u chorych palących,
- profilaktyki chorób infekcyjnych (zarówno dróg oddechowych, jak i przewodu pokarmowego),
- ograniczenia w stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych, nadmiernego stresu,
- uzupełniania niedoborów – w zależności od potrzeby; w przypadku postaci ciężkiej konieczne może być leczenie odwodnienia, wyrównanie zaburzeń elektrolitowych, hipoalbuminemii i niedokrwistości, a w postaci z zajęciem jelita krętego lub po jego wycięciu – niedoboru witaminy B₁₂.

Podstawowymi grupami leków stosowanych w farmakoterapii chLC są: pochodne kwasu 5-aminosalicylowego, glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne oraz leki biologiczne.

Leczenie farmakologiczne chLC obejmuje (szczegółowo omówiono je w rozdz. 3.2.1. *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu*):

- leki przeciwzapalne

- GKS – prednizon lub prednizolon; w chorobie o lokalizacji krętniczko-kątnicznej – budezonid. W chorobie o dużej aktywności - hydrokortyzon lub metyloprednizolon. Po opanowaniu ostrego rzutu dawkę GKS należy zmniejszać stopniowo w ciągu 2–3 mies., nie zawsze możliwe jest całkowite odstawienie;
- aminosalicylany – sulfasalazyna;
- leki immunosupresyjne, stosowane w razie nieskuteczności lub nietolerancji GKS i w leczeniu podtrzymującym remisję:
 - azatiopryna, merkaptopuryna,
 - metotreksat, w leczeniu podtrzymującym;
- leki biologiczne: infliksymab, adalimumab;
- antybiotyki: w przypadku zmian okołoodbytowych - metronidazol, cyprofloksacyna; w chLC o umiarkowanej aktywności, ewentualnie ryfaksymina.

Leczenie objawowe

- Leki przeciwbólowe: ból ciągły - metamizol lub opioidy o niewielkim wpływie na motorykę, np. tramadol; ból kolkowy - leki przeciwcholinergiczne,
- leki przeciwbiegunkowe: difenoksylat z atropiną lub w razie potrzeby; w biegunce po resekcji jelita krętego, spowodowanej upośledzeniem wchłaniania kwasów żółciowych - cholestyramina.

[Bartnik 2012]

Rokowanie

Rokowanie jest poważne. Nie ma na razie leczenia przyczynowego, a stosowane dziś metody terapii w większości przypadków zapewniają tylko czasową remisję. W dużej grupie chorych mimo leczenia objawy utrzymują się stale, znacznie obniżając jakość życia i grożąc rozwojem poważnych powikłań i inwalidztwa.

[Bartnik 2012]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

W poniższych tabelach zaprezentowano dane NFZ otrzymane dnia 24.09.2018 pismem znak DGL.4450.221.2018 (2018.51059.PD).

Tabela 7. Liczba pacjentów w wieku od 18 r. ż. (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: K50 (określone u pacjentów jako główne) w latach 2012 – 2018* (z podziałem na lata)

Rok realizacji	Liczba pacjentów od 18 r. ż.
2012	18 183
2013	18 133
2014	19 197
2015	19 680
2016	20 304
2017	20 814
2018*	16 521

* - dane za rok 2018 obejmują miesiące styczeń – czerwiec;

Tabela 8. Liczba pacjentów w wieku od 18 r. ż. (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: K50 (określone u pacjentów jako główne bądź współistniejące) leczonych w ramach programu lekowego B.32 „LECZENIE CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA (CHLC)” w latach 2012 – 2018* (z podziałem na lata), w rozbiciu na poszczególne substancje czynne

Rok	ADALIMUMABUM	INFLIXIMABUM
	liczba pacjentów od 18 r. ż.	liczba pacjentów od 18 r. ż.
2012	249	235
2013	382	376
2014	471	497
2015	562	537
2016	572	605
2017	543	755
2018*	402	807
Łącznie	1 428	1 809

Uwaga - pacjenci leczeni dwoma lekami i/lub w obydwu grupach wiekowych są odnotowani przy każdej z kategorii.

* - dane za rok 2018 obejmują miesiące styczeń – czerwiec;

Tabela 9. Liczba pacjentów w wieku od 18 r. ż. (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: K50 (określone u pacjentów jako główne bądź współistniejące) i leczonych w ramach programu lekowego B.32 „LECZENIE CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA (CHLC)” w latach 2012 – 2018* w rozbiciu na pacjentów leczonych różnymi schematami

Schemat leczenia	Liczba pacjentów od 18 r. ż.
Leczeni adalimumabem, inl ksimumabem lub obydwoma lekami 2012 - 2018*	2 658
Leczeni dwoma lekami 2012 - 2018*	571
Leczeni najpierw adalimumabem następnie inl ksimumabem 2012 - 2018*	217
Leczeni najpierw infliksimumabem następnie adalimumabem 2012 - 2018*	354
Leczeni ty ko infliksimumabem 2012 - 2018*	1 248
Leczeni tylko adalimumabem 2012 - 2018*	839

* - dane za rok 2018 obejmują miesiące styczeń – czerwiec;

Powyższa tabela przedstawia liczbę pacjentów, w podziale na zastosowane schematy leczenia: infliksimumab, adalimumab oraz infliksimumab i adalimumab (zgodnie z zapisami programu lekowego: w przypadku nietolerancji rozpoczętego leczenia infliksimumabem/ adalimumabem lub wystąpieniu działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuację możliwe jest zastosowanie innego leku z grupy anty-TNF, dopuszczonego w programie lekowym dedykowanym leczeniu chLC po spełnieniu kryteriów tego programu).

Tabela 10. Liczbę pacjentów w wieku od 18 r. ż. (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), leczonych tylko i wyłącznie jedną substancją (infliksimumabem lub adalimumabem) w ramach programu lekowego B.32 „LECZENIE CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA (CHLC)” w latach 2012 – 2017, u których przerwa w leczeniu wyniosła minimum 8 tyg. i 16 tyg. odpowiednio dla adalimumabu i infliksimumabu

Substancja czynna	Łączna liczba pacjentów	Łączna liczba cykli leczenia	Liczba pacjentów z przerwą w leczeniu (powtórnie włączonych do programu)	Średni czas leczenia pacjenta w 1 cyklu leczenia [dni]
Adalimumab	601	973	181	190
Infliksimumab	811	922	95	243

Powyższa tabela przedstawia liczbę pacjentów, leczonych tylko i wyłącznie jedną substancją czynną, u których zastosowano powtórne leczenie infliksimumabem lub adalimumabem (zgodnie z zapisami programu lekowego: „w przypadku wystąpienia u pacjenta kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia infliksimumabem w ramach programu lekowego, możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 16 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii.” lub „w przypadku wystąpienia u pacjenta kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia adalimumabem w ramach programu lekowego możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 8 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii”).

Liczba powtórnie włączonych pacjentów do leczenia adalimumabem i infliksymabem zgodnie z zapisami programu lekowego w latach 2012-2017 wynosi 181 i 95 odpowiednio dla adalimumabu i infliksymabu.

Opinie ekspertów

Tabela 11. Liczba chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna kwalifikujących się do leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego - oszacowania ekspertów

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku
Prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska	Okolo 16 tys pacjentów dorosłych, z czego zaostrzonych powyżej 220 wymagających leczenia biologicznego okolo 1000 osób	-
Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	10-15 tyś	Ponad 10 chorych na 100 tyś/rok
Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Okolo 30 000 Liczba chorych z ustalonym rozpoznaniem, którzy w ciągu roku wymagają leczenia biologicznego trudna do oszacowania, zapewne 10-20% okolo 20% (dorośli i dzieci, leczenie w programach, JGP i próbsch klinicznych, a także z różnych powodów nieleczeni)	Średnia zapadalność na chLC w Europie Wsch: 3,1 na 100 000/ rok [0,4-11,5] Szacunkowa zapadalność w Polsce na ChLC: 1140 z tego leczenia biologicznego w pierwszym roku będzie wymagać okolo 20%

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych analitycy Agencji przeszukali następujące źródła:

- National Institute for Health and Care Excellence <https://www.nice.org.uk/guidance>;
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii <http://www.ptg-e.org.pl/>;
- European Crohn's and Colitis Organisation <https://www.ecco-ibd.eu/>;
- European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations <http://www.efcca.org/>;
- American College of Gastroenterology <https://gi.org/>;
- American Gastroenterological Association <https://www.gastro.org/>;
- World Gastroenterology Organisation <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines>;
- Canadian Association of Gastroenterology <https://www.cag-acg.org/>;
- Gastroenterological Society of Australia <http://www.gesa.org.au/>.

Przeprowadzono aktualizację wyszukiwania zamieszczonego w AWA.OT.4331.24.2018 z dnia 19.09.2018 r. Z uwagi na niedawną rejestrację vedolizumabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna w niniejszym rozdziale uwzględniono jedynie wytyczne z 5 ostatnich lat. Dodatkowo zdecydowano się uwzględnić polskie wytyczne z 2012 r. Odnaleziono 8 rekomendacji, w tym: polskie Grupy Roboczej i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG 2012), 2 europejskie ECCO-EFCCA 2017/ECCO 2010 i NICE 2012/2016, 2 amerykańskie ACG 2018, AGA 2013 oraz światową WGO 2015, australijską GESA 2017/2018 i japońską JSGE 2018.

Według odnalezionych wytycznych zalecaną terapią początkową indukującą remisję są leki steroidowe. Rekomenduje się także skojarzenie glikokortykosteroidów z tiopurynami (azatiopryna, 6-merkaptopuryna) oraz metotreksatem. Leki anty-TNF (infliksymab, adalimumab) zalecane są u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna w indukcji i podtrzymaniu remisji w przypadku niepowodzenia leczeniem steroidami/immunosupresantami lub ich nietolerancji. Wyjątek stanowią rekomendacje NICE, które rekomendują zastosowanie inhibitorów TNF-alfa u pacjentów z ciężką postacią ChLC. Wytyczne europejskie ECCO-EFCCA 2017 oraz światowe WGO 2015 wymieniają vedolizumab jako leczenie alternatywne dla pacjentów opornych na steroidy i/lub anty-TNF. Także rekomendacje amerykańskie ACG 2018 wskazują vedolizumab jako jedną z opcji leczenia u chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji wybranych wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Grupa Robocza Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii 2012 (Polska)</p>	<p>Zasady ogólne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lekami pierwszego wyboru w osiągnięciu remisji w chwili rozpoznania choroby są steroidy. W postaci łagodnej lub umiarkowanej o lokalizacji krętniczo-kątniczej leczenie można rozpocząć od budezonidu. W postaci umiarkowanej do ciężkiej należy rozważyć włączenie steroidów doustnych o działaniu układowym. (A – 100%) • W razie steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji steroidów należy zastosować leki immunosupresyjne lub anty-TNF w monoterapii lub w skojarzeniu. Przedłużone leczenie steroidami oraz stosowanie dawek suboptimalnych nie jest zalecane. Na każdym etapie terapii należy rozważyć także leczenie operacyjne. (A – 100%) • Leczenie immunosupresyjne tiopurynami (azatiopryna lub 6-merkaptopuryna) jest zalecane jako podstawowa terapia w terapii podtrzymującej. (A – 100%) • W razie braku skuteczności lub nietolerancji tiopuryn wskazana jest weryfikacja dawkowania oraz rozważenie innych przyczyn objawów. Leczeniem alternatywnym jest metotreksat lub leki anty-TNF. (A – 100%) • Infliksymab i adalimumab wykazują podobną skuteczność w indukcji i podtrzymywaniu remisji w ChLC. (A – 100%) • Leczenie anty-TNF w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi daje większą szansę na osiągnięcie i utrzymanie remisji niż monoterapia. W świetle dotychczasowych badań leczenie skojarzone do 1 roku jest uznawane za bezpieczne. (A – 100%) • Obecnie nie można jednoznacznie określić czasu leczenia preparatami anty-TNF. W przypadkach o ciężkim przebiegu, z powikłaniami, w razie nieskuteczności bądź nietolerancji leków immunosupresyjnych należy rozważyć przedłużenie terapii powyżej roku. W przypadku nieskuteczności kontynuowanie leczenia po okresie indukcji nie jest zalecane. (A – 100%) • W przypadku pierwotnej nieskuteczności jednego z preparatów anty-TNF należy rozważyć leczenie innym preparatem. (A – 100%) • W przypadku wtórnej utraty skuteczności leku anty-TNF należy w pierwszej kolejności rozważyć intensyfikację terapii dotychczasowym preparatem albo włączenie lub optymalizację leczenia skojarzonego. (A – 100%) <p>Leczenie w zależności od lokalizacji zmian chorobowych.</p> <p><u>Lokalizacja krętniczo- kątncza:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Korzyści z leczenia mesalazyną są ograniczone. Leczenie budezonidem jest zalecane u pacjentów z postacią łagodną. (A – 100%) • W postaci umiarkowanej należy rozważyć indukcję remisji steroidami o działaniu układowym. W przypadku steroidozależności, steroidooporności lub nietolerancji steroidów należy włączyć leczenie tiopurynami lub lekami anty-TNF. (A – 88,9%, B – 11,1%) • W postaci o ciężkim przebiegu leczeniem pierwszego wyboru są steroidy o działaniu układowym. W przypadku nieskuteczności lub wczesnego nawrotu po odstawieniu steroidów zalecane jest leczenie anty-TNF w połączeniu z tiopurynami. Należy rozważyć także leczenie operacyjne. (A – 88,9%, B – 11,1%) • Zmiany w jelicie grubym: • Postać łagodna może być leczona za pomocą preparatów 5-ASA. W postaci umiarkowanej do ciężkiej zalecana jest indukcja remisji steroidami o działaniu układowym. W razie zaostrzenia stosuje się leczenie immunosupresyjne lub anty-TNF. W zmianach dystalnych korzystna jest miejscowa terapia uzupełniająca (5-ASA, steroidy). (A – 77,8%, B – 22,2%) <p><u>Rozległe zmiany w jelicie cienkim:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczeniem pierwszego wyboru w indukcji remisji są steroidy o działaniu układowym. W razie nawrotu wskazane jest leczenie immunosupresyjne, a w postaci o ciężkim przebiegu – preparatem anty-TNF w skojarzeniu z lekiem immunosupresyjnym. W przypadkach o przewidywanym niekorzystnym przebiegu należy rozważyć wczesne włączenie leczenia immunosupresyjnego i/lub preparatem anty-TNF. (A – 88,9%, B – 11,1%) • W postaci o ciężkim przebiegu oraz w razie powikłań należy rozważyć leczenie chirurgiczne. (A – 100%) <p><u>Zmiany w górnym odcinku przewodu pokarmowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory pompy protonowej są lekami pierwszego wyboru. W razie ich nieskuteczności zaleca się dołączenie steroidów, leczenia immunosupresyjnego lub anty-TNF. (A – 100%) <p><u>Postać okołodbytowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Farmakoterapia powinna być poprzedzona chirurgicznym drenażem ropni, wycięciem lub drenażem przetok. Antybiotykoterapia zwiększa skuteczność leczenia. W przypadkach opornych, mimo optymalnego leczenia farmakologicznego, należy rozważyć czasową stomię odbarczającą. (A – 100%) <p><i>Każde zalecenie poddano głosowaniu członków Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. Poszczególne wytyczne oceniano w pięciostopniowej skali, gdzie A oznacza pełną akceptację treści danego zalecenia, B – akceptację z pewnym zastrzeżeniem, C – akceptację z poważnym zastrzeżeniem, D – odrzucenie z pewnym zastrzeżeniem oraz E – odrzucenie w całości.</i></p>
<p>ECCO-EFCCA 2017 ECCO 2010 European Crohn and Colitis Organisation, European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations</p>	<p>Leczenie według miejsca występowania choroby:</p> <p><u>Lokalizacja krętniczo-kątnicza:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lekka aktywność: Preferowanym sposobem leczenia jest doustny budezonid [EL2] • Aktywność umiarkowana: Preferowanym sposobem leczenia jest budezonid [EL1] lub systemowe kortykosteroidy [EL1]. Schemat leczenia oparty na anty-TNF należy stosować jako opcję alternatywną dla pacjentów, którzy wcześniej byli oporni na sterydy lub wykazywali objawy braku tolerancji na leczenie sterydami [EL1]. U niektórych pacjentów,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
(Europa)	<p>u których występuje rzadko nawrotowa choroba, odpowiednie może być zastosowanie sterydów z immunomodulatorem [EL2]. U pacjentów opornych na sterydy i (lub) anti-TNF odpowiednią alternatywą jest wedolizumab [EL1].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktywność ciężka: Preferowanym sposobem leczenia pierwszego rzutu są układowe kortykosteroidy [EL1]. U osób, u których wystąpił nawrót, odpowiednia jest strategia oparta na anti-TNF [EL1]. Zabieg chirurgiczny jest rozsądną alternatywą dla pacjentów z chorobą oporną na konwencjonalne leczenie medyczne [EL3]. U niektórych pacjentów, u których występują rzadkie nawroty choroby, odpowiednie może być zastosowanie sterydów z immunomodulatorem [EL2]. U pacjentów opornych na sterydy i (lub) anti-TNF odpowiednią alternatywą jest wedolizumab [EL1]. <p><u>Lokalizacja w okrężnicy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktywną ChLC w okrężnicy należy leczyć układowymi kortykosteroidami [EL1]. Po nawrocie odpowiednie jest leczenie anti-TNF [EL1]. U pacjentów opornych na sterydy i (lub) anti-TNF odpowiednią alternatywą jest wedolizumab [EL1]. <p><u>Rozległa choroba niedrożności jelit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozległa ChLC jelita cienkiego powinna początkowo być leczona ogólnoustrojowymi kortykosteroidami, ale należy również ocenić możliwość wczesnej terapii na anti-TNF [EL1]. W przypadku pacjentów z ciężką chorobą, u których wystąpił nawrót, odpowiedni jest schemat leczenia oparty na anti-TNF [EL1]. • Pacjenci, u których występują objawy kliniczne sugerujące niekorzystne rokowanie, wydają się najbardziej odpowiedni do wczesnego wprowadzenia leczenia immunosupresyjnego. Należy rozpocząć wczesną terapię anti-TNF [EL2] u pacjentów z wysoką aktywnością choroby i cechami wskazującymi na niekorzystne rokowanie [EL3]. <p><u>Lokalizacja w przełyku, żołądka i dwunastnicy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Łagodna postać przełykowa lub żołądkowo-jelitowa choroby Leśniowskiego-Crohna mogą być leczone tyko inhibitorem pompy protonowej [EL5]. Bardziej nasilona lub oporna choroba wymaga zastosowania dodatkowych układowych kortykosteroidów [EL4] lub strategii anti-TNF [EL4]. Dylatacja lub zabieg chirurgiczny są odpowiednie do leczenia objawowych zwężeń [EL4]. <p>Leczenie zgodne z zachowaniem choroby:</p> <p><u>Oporna na sterydy ChLC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z obiektywnymi dowodami aktywnej choroby opornej na kortykosteroidy powinni być leczeni strategią opartą na anti-TNF [EL1]. Leczenie chirurgiczne powinno być również rozważane na wczesnym etapie [EL5]. <p>Leczenie anti-TNF:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszystkie obecnie dostępne terapie anti-TNF wydają się mieć podobną skuteczność w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna i podobne profile zdarzeń niepożądanych, więc wybór zależy od dostępności, drogi podania, preferencji pacjenta i kosztu. [EL5] • Szczególną uwagę należy zwrócić na rozważenie poważnych zakażeń jako powikłania terapii immunosupresyjnej, w tym anti-TNF [EL3]. <p>Terapia podtrzymująca po osiągnięciu remisji indukowanej anti-TNF:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli remisja została osiągnięta schematem anti-TNF + tiopuryny, to schemat podtrzymania powinien pozostać taki sam [EL1]; Tiopuryny w monoterapii mogą być opcją u wybranych pacjentów [EL3]; jeżeli remisję uzyskano monoterapią anti-TNF to terapia podtrzymująca powinna być taka sama [EL1]; terapia podtrzymująca z zastosowaniem wedolizumabu jest odpowiednia jeśli remisję osiągnięto z jego użyciem [EL1]. <p><u>Poziom dowodów:</u> 1 - przeglądy systematyczne badań RCT, randomizowane badania kliniczne; 2 - przeglądy systematyczne badań kohortowych, badania kohortowe; 3 - przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych, badania kliniczno-kontrolne; 4 - opisy przypadków; 5 – opinie ekspertów</p>
ACG 2018 (American College of Gastroenterology) (Stany Zjednoczone)	<p>Leczenie w zależności od nasilenia choroby:</p> <p><u>Choroba o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sulfasalazyna jest skuteczna w leczeniu objawów okrężnicy choroby Crohna, która jest łagodna do średnio nasilonej i może być stosowana jako leczenie dla tej populacji pacjentów (zalecenie warunkowe, niski poziom dowodów). • Kontrolowane uwalnianie w jelicie krętym budesonidu jest skuteczne i powinno być stosowane do wywołania remisji objawowej u pacjentów z łagodną do umiarkowanej krętniczno-kątniczą ChLC (silne zalecenie, niski poziom dowodów). <p>Choroba umiarkowana do ciężkiej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doustne kortykosteroidy są skuteczne i mogą być stosowane do krótkotrwałego stosowania w łagodzeniu objawów umiarkowanej do ciężkiej choroby Leśniowskiego-Crohna (silne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów). • Konwencjonalne kortykosteroidy nie osiągają konsekwentnie gojenia się błony śluzowej i powinny być stosowane oszczędnie (słabe zalecenie, niski poziom dowodów). • Azatiopryna i 6-merkaptopuryna nie powinny być stosowane w indukowaniu krótkotrwałej remisji objawów (silne zalecenie, niski poziom dowodów). • Azatiopryna i 6-merkaptopuryna są skutecznymi terapiami i powinny być brane pod uwagę w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w celu podtrzymania remisji (silne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów). • Metylotransferazę tiopurynową (TPMT) należy rozważyć przed pierwszym użyciem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (silne zalecenie, niski poziom dowodów).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>dowodów).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metotretksat jest skuteczny i powinien być rozważany do stosowania w łagodzeniu oznak i objawów u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna zależną od steroidów i utrzymywania remisji (zalecenie warunkowe, niski poziom dowodów). • Anty-TNF (infliksymab, adalimumab, certolizumab pegol) powinny być stosowane w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna odpornej na leczenie kortykosteroidami (silne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów). • Należy podać leki anty-TNF w chorobie Leśniowskiego-Crohna odpornej na tiopurynę lub metotretksat (silne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów). • U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna i obiektywnymi dowodami na czynną chorobę, leczenie antyintegrynowe (z wedolizumabem) z immunomodulatorem lub bez może być stosowane do wywołania remisji objawowej u pacjentów z ChLC (silne zalecenie, wysoki poziom dowodów). • Natalizumab należy uznać za stosowany w indukcji odpowiedzi objawowej i remisji u pacjentów z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna (silne zalecenie, wysoki poziom dowodów). • Natalizumab należy stosować w celu utrzymania indukowanej przez natalizumab remisji choroby Leśniowskiego-Crohna tylko wtedy, gdy przeciwciała surowicy przeciwko wirusowi Johna Cunninghama (JC) jest negatywne (zdecydowane zalecenie, umiarkowany poziom dowodów). • Ustekinumab należy podawać pacjentom z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których zawiodło wcześniejsze leczenie kortykosteroidami, tiopurynami, metotretksatem lub inhibitorami anty-TNF lub którzy nie mieli wcześniej ekspozycji na inhibitory anty-TNF (silne zalecenie, wysoki poziom dowodów). • Cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu i takrolimusu nie należy stosować w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna (silne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów). <p><u>Ciężka/ostra choroba:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kortykosteroidy dożylnie należy stosować w leczeniu ciężkiej/ostrej choroby Leśniowskiego-Crohna (zalecenie warunkowe, umiarkowany poziom dowodów). • Leki anty-TNF (infliksymab, adalimumab, certolizumab pegol) można uznać za terapię choroby Leśniowskiego-Crohna o ciężkim nasileniu (mocne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów). • Infliksymab można podawać w leczeniu ostrej choroby Leśniowskiego-Crohna (zalecenie warunkowe, niski poziom dowodów). <p><u>Terapia podtrzymująca</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leki anty-TNF (infliksymab, adalimumab, certolizumab pegol) powinny być zastosowane jako terapia podtrzymująca u pacjentów u których indukcję wywołało lekami anty-TNF (mocne zalecenie, wysoki poziom dowodów). • Wedolizumab powinien być zastosowany jako terapia podtrzymująca u pacjentów u których indukcję wywołało wedolizumabem (zalecenie warunkowe, umiarkowany poziom dowodów). <p><i>Poziom dowodów: wysoki - mało prawdopodobne jest, aby dalsze badania zmieniły zaufanie autorów do oszacowania efektu, umiarkowany – dalsze badania mogłyby wpłynąć na zaufanie autorów do oszacowania efektu, niski - oczekuje się, że dalsze badania będą miały istotny wpływ na wiarygodność oszacowania efektu i prawdopodobnie zmienią oszacowanie, bardzo niski - jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne; Siła zaleceń: silne – oczekiwane efekty interwencji wyraźnie przewyższają niepożądane skutki; warunkowe – istnieje niepewność.</i></p>
<p>AGA 2013 (American Gastroenterological Association) (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Zalecenia dotyczące stosowania tiopuryn, metotretksatu i leczenia anty-TNF w indukcji i leczeniu podtrzymującym chLC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sugerujemy nie stosować monoterapii tiopuryną (słabe zalecenie, umiarkowana jakość dowodów) i metotretksatem (słabe zalecenie, niska jakość dowodów) w celu wywołania remisji u pacjentów z umiarkowanie ciężkim ChLC • Zalecamy stosowanie leków anty-TNF-α w celu wywołania remisji u pacjentów z umiarkowanie ciężką postacią ChLC (silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów) • Sugerujemy stosowanie leków anty-TNF-α w połączeniu z tiopuryną zamiast monoterapii lekami anty-TNF-α w celu wywołania remisji u pacjentów, którzy mają umiarkowanie ciężką ChLC (słabe zalecenie, umiarkowana jakość dowodów) • Zalecamy stosowanie tiopuryn zamiast terapii nieimmunomodulującej w celu utrzymania remisji wywołanej kortykosteroidem u pacjentów z ChLC (silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów). • Sugerujemy stosowanie terapii metotretksatem zamiast leczenia nieimmunomodulacyjnego w celu utrzymania remisji wywołanej kortykosteroidem u pacjentów z ChLC (słabe zalecenie, niska jakość dowodów). • Zalecamy stosowanie leków anty-TNF-α zamiast leków nie anty-TNF-α do utrzymania remisji indukowanej kortykosteroidami lub terapią anty-TNF-a u pacjentów z ChLC (silne zalecenie, wysokiej jakości dowody).
<p>JSGE 2018 (Japanese Society of Gastroenterology) Japonia</p>	<p>Zalecenia dotyczące stosowania anty-TNF w chLC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chorzy z ChLC o nasileniu umiarkowany (>220 CDAI) do ciężkiego (>450 CDAI) oraz z chorobą piorunującą, oporni na leczenie steroidami (Poziom rekomendacji: 1, siła dowodów: A). • U chorych, u których zastosowano leki z grupy inhibitorów TNF-alfa w indukcji remisji zaleca się podawanie leków z tej grupy w terapii podtrzymującej zgodnie ze schematem leczenia (Poziom rekomendacji: 1, siła dowodów: B). <p><i>Poziom rekomendacji: 1 – silna rekomendacja, korzyści z pewnością przeważają nad ryzykiem; 2 – słaba rekomendacja, korzyści najprawdopodobniej przeważają nad ryzykiem;</i> <i>Siła dowodów: A – dowody o wysokiej jakości, rzeczywisty efekt zdrowotny jest zbliżony do oszacowanego na podstawie dostępnych dowodów; B – dowody o umiarkowanej jakości, rzeczywisty efekt zdrowotny jest prawdopodobnie zbliżony do oszacowanego na podstawie dostępnych dowodów, jednakże nie należy wykluczyć istnienia znaczących różnic; C – dowody o niskiej jakości, rzeczywisty efekt zdrowotny może istotnie różnić się od</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NICE 2012/2016 (National Institute for Health and Care Excellence) (Wielka Brytania)</p>	<p><i>oszacowanego na podstawie dostępnych dowodów; D- dowody o bardzo niskiej jakości, efekt oszacowany na podstawie dostępnych dowodów jest bardzo niepewny;</i></p> <p>Wywołanie remisji w chorobie Leśniowskiego-Crohna:</p> <p><u>Monoterapia:</u> Należy oferować monoterapię konwencjonalnym glikokortykosteroidem (prednizolonem, metyloprednizolonem lub hydrokortyzonem dożylnym) w celu wywołania remisji u osób z pierwszą prezentacją lub pojedynczym zapałnym zaostrzeniem choroby Leśniowskiego-Crohna w okresie 12 miesięcy.</p> <ul style="list-style-type: none"> • U osób z jedną lub kilkoma chorobami dystalnie jelitowymi, krętniczko-kątnicznymi lub prawostronnymi okrężnicy, którzy nie tolerują konwencjonalny glikokortykosteroidów lub u których jest on przeciwwskazany, należy rozważyć budesonid w przypadku pierwszej prezentacji lub pojedynczego zaostrzenia stanu zapalnego w okresie 12 miesięcy. • U osób, które odmawiają, nie tolerują lub w których leczenie glikokortykosteroidami jest przeciwwskazane, należy rozważyć leczenie 5-aminosalicylanem (5-ASA) dla pierwszej prezentacji lub pojedynczego zaostrzenia stanu zapalnego w okresie 12 miesięcy. <p><u>Leczenie dodatkowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć dodanie azatiopryny lub merkaptopuryny do konwencjonalnego glikokortykosteroidu lub budezonidu w celu wywołania remisji choroby Leśniowskiego-Crohna, jeśli: w ciągu 12 miesięcy występują dwa lub więcej zaostrzeń zapalnych lub dawka glikokortykosteroidu nie może być zmniejszana. • Należy ocenić aktywność metylotransferazy tiopurynowej (TPMT) przed zaoferowaniem azatiopryny lub merkaptopuryny. Nie należy oferować azatiopryny lub merkaptopuryny, jeśli aktywność TPMT jest niewystarczająca (bardzo niska lub nieobecna). Należy rozważyć azatioprynę lub merkaptopurynę w niższej dawce, jeśli aktywność TPMT jest niższa niż normalna, ale niewystarczająca (zgodnie z lokalnymi laboratoryjnymi wartościami referencyjnymi). <p>Należy rozważyć dodanie metotreksatu do konwencjonalnego glikokortykosteroidu lub u osób, które nie tolerują azatiopryny lub merkaptopuryny, lub u których niedobór TPMT występuje, jeżeli: w ciągu 12 miesięcy występują dwa lub więcej zaostrzeń zapalnych lub dawka glikokortykosteroidu nie może być zmniejszana.</p> <p><u>Infliksymab i adalimumab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infliksymab i adalimumab, w ramach ich zarejestrowanych wskazań, są zalecane jako opcje leczenia dorosłych z ciężką aktywną chorobą Crohna, którzy nie odpowiedzieli na konwencjonalne leczenie (w tym leczenie immunosupresyjne i /lub korytkosteroidami), lub którzy mają nietolerancję lub przeciwwskazania do leczenia konwencjonalnego. Infliksymab lub adalimumab należy podawać w zaplanowanym cyklu leczenia do momentu niepowodzenia leczenia (w tym konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego) lub do 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Następnie należy ponownie ocenić chorobę, aby ustalić, czy trwające leczenie jest nadal odpowiednio klinicznie. • Leczenie TNF-alfa zwyczajowo powinno rozpocząć się od tańszej terapii. • Gdy osoba z chorobą Leśniowskiego-Crohna rozpoczyna leczenie infliksymabem lub adalimumabem należy omówić opcje: <ul style="list-style-type: none"> ◦ monoterapii jednym z tych leków lub ◦ leczenia skojarzonego (infliksymab lub adalimumab, w połączeniu z lekiem immunosupresyjnym). • Leczenie infliksymabem lub adalimumabem powinno być kontynuowane tylko wtedy, gdy istnieją wyraźne dowody na trwający czynny stan chorobowy określony przez objawy kliniczne, markery biologiczne i wyniki badań, w tym endoskopii, jeśli są one konieczne. Osoby, które kontynuują leczenie infliksymabem lub adalimumabem, powinny co najmniej raz na 12 miesięcy poddać się ponownej ocenie choroby, aby ustalić, czy trwające leczenie jest nadal klinicznie uzasadnione. Osoby, u których choroba nawraca po zakończeniu leczenia, powinny mieć możliwość ponownego rozpoczęcia leczenia. <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy oferować azatioprynę lub merkaptopurynę jako monoterapię w celu utrzymania remisji, kiedy była wcześniej stosowana metoda z konwencjonalnym glikokortykosteroidem lub budezonidem w celu wywołania remisji. • Należy zastanowić się nad metotreksatem, aby utrzymać remisję tylko u osób, które: <ul style="list-style-type: none"> ◦ potrzebowały metotreksatu do wywołania remisji lub ◦ próbowali, ale nie tolerowali azatiopryny lub merkaptopuryny w celu utrzymania remisji lub ◦ posiadają przeciwwskazania do azatiopryny lub merkaptopuryny • Nie należy oferować konwencjonalnego glikokortykosteroidu ani budezonidu do utrzymania remisji.
<p>WGO 2015 (World Gastroenterology Organisation) (Międzynarodowa)</p>	<p>Leczenie w zależności od nasilenia choroby:</p> <p><u>Choroba o umiarkowanym nasileniu:</u> doustne glikokortykosteroidy,</p> <ul style="list-style-type: none"> • azatiopryna lub 6-merkaptopuryna, • metotreksat, • anty-TNF. <p><u>Choroba o poważnym nasileniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • doustne lub dożylnie kortykosteroidy, • podskórny lub domięśniowy metotreksat, • dożylny infliximab lub podskórny adalimumab lub podskórny certolizumab. <p><u>Choroba oporna na kortykosteroidy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • azatiopryna lub 6-merkaptopuryna lub anty-TNF albo ich połączenie (AZA/6-MP+anty-TNF), • wedolizumab jest alternatywą w umiarkowanej do ciężkiej postaci chLC. <p>Wedolizumab może być rozważany po niepowodzeniu terapii anty-TNF.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>GESA 2017 aktualizacja 2018 (Gastroenterological Society of Australia) (Australia)</p>	<p>U chorych na ChLC, którzy nie odpowiedzieli na leczenie standardowymi schematami leczenia (z wysokim wynikiem w skali CDAI, stonią lub rozległym zapaleniem jelita cienkiego) oraz u chorych z nawrotowymi przetokami zalecane jest stosowanie terapii IFX lub ADA</p> <p>Kortykosteroidy, w tym budezonid nie są zalecane w leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu indukcji remisji w ChLC.</p> <p>Dodatkowe informacje odnoszące się do vedolizumabu: (...) Opierając się na dotychczasowych doświadczeniach, vedolizumab ma korzystny profil bezpieczeństwa, co prawdopodobnie związane jest z jego selektywnym mechanizmem działania. Wydaje się, że uzyskanie remisji klinicznej za pomocą vedolizumabu trwa co najmniej 10 do 14 tygodni. Wolniejszy początek działania vedolizumabu w porównaniu z terapiami anti-TNF był obserwowany w badaniach rejestracyjnych GEMINI 2 i 3, a także w ostatnich danych rzeczywistych. (...). Vedolizumab jest dostępny w PBS zarówno w terapii indukcyjnej, jak i podtrzymującej dla umiarkowanych do ciężkich CD i UC. Jednakże, z uwagi na specyficzny dla jelit sposób działania, może nie być tak skuteczny jak inne leki z grupy anti-TNF w niektórych podgrupach IBD, takich jak te z poza jelitowymi objawami (np. artropatia) lub przetokę okołoodbytniczą - jednak jest to obecnie oceniane.</p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Otrzymano 4 odpowiedzi, które przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska	Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii
Aktualnie stosowane technologie	inflixymab – najtańsza technologia – skuteczność obu technologii zbliżona adalimumab – obecnie technologia droższa, ale z wejściem leków biopodobnych dla adalimumabu, które już sa zarejestrowane, sytuacja ta na pewno się zmieni	Kortykosteroidy – najtańsza technologia Azatiopryna – najtańsza i najskuteczniejsza technologia	Inflixymab – technologia najtańsza i najskuteczniejsza – lek od dawna znany, od 2014 dostępne preparaty biopodobne; Adalimumab – technologia najskuteczniejsza – lek od dawna znany, od 2018 dostępne preparaty biopodobne

Tabela 14. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Skuteczność vedolizumabu u pacjentów wcześniej nieleczonych biologicznie jest podobna, jak skuteczność anty-TNF. U pacjentów po niepowodzeniu leczenia anty-TNF skuteczność vedolizumabu jest mniejsza. Dopóki jednak choroba ma charakter zapalny i nie ma wskazań do leczenia operacyjnego (takich objawowe zwężenia jelit, przetoki jelitowo-jelitowe, ropnie), należy wykorzystać wszystkie dostępne możliwości leczenia farmakologicznego, jeśli daje ono szansę na zwolnienie postępu choroby i zmniejsza ryzyko operacji lub choćby nawet oddała je w czasie. Ten czas dla młodego zwykłego człowieka znaczy bardzo dużo, bo daje szansę zrealizować najważniejsze życiowe plany, zanim choroba to utrudni lub unie możliwi (edukacja, znalezienie partnerki, prokreacja).	Pacjenci u których nie wykazano efektów leczenia przeciwciałami anty TNF-alfa	Na pewno pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leki antyTNF lub też wtórnie tą odpowiedź utracili, a także pacjenci z wysokim ryzykiem pow kłań infekcyjnych
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej	Korzyści mogą odnieść wszyscy pacjenci z aktywną zapalną postacią choroby Crohna, w tym z przetokami. Nie należy	Nie mam zdania. Może to oczywiście dotyczyć pacjentów pozytywnie reagujących na tzw. „klasyczne” leczenie	Zgodnie z badaniami rejestracyjnymi vedolizumabu około 30% pacjentów nie przyjmujących wcześniej leków antyTNF i około

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska
technologii?	się spodziewać korzyści u pacjentów z powikłaniami choroby wymagającymi już leczenia operacyjnego.		40% pacjentów wcześniej leczonych lekami antyTNF, nie odpowie na vedolizumab (wskazują na to także badania stosowanie real life – np. Samaan M et al.: Frontline Gastroenterology 2016)
Proszę wskazać u jakiego odsetka pacjentów aktualnie leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)” stwierdza się: • brak efektów leczenia; • konieczność zmiany stosowanej terapii na inny lek z grupy anty-TNF (dostępny w ramach programu lekowego) z powodu wystąpienia działań niepożądanych; • konieczność ponownej kwalifikacji do programu po wystąpieniu u pacjenta kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia w ramach programu lekowego.	30-40%; 20% z powodu działań niepożądanych, ale kolejne 30% z powodu wtórnej nieskuteczności leczenia, w nadziei na to, że drugi anty-TNF tę skuteczność zapewni. Pomocne jest oznaczenie stężenia leku i przeciwciał, ale trudno i rzadko wykonywane; 50%;	<ul style="list-style-type: none"> • 30%; • 5% • 5%-10%; 	30% - tzw. primary non-responders, zgodnie z literaturą to większy odsetek, ale myślę, że w przypadku pacjentów w Polsce, gdzie zaczynamy leczenie później niż wynika to z badań klinicznych, ten odsetek może być niższy; 20%; 70% - oczywiście w różnym czasie, niekiedy kilku lat, więc oczywiście trudno to ocenić dokładnie. Najmniej nawrotów jest w przypadku zakończenia programu z tzw. Głęboką remisją, a więc wygojeniem błony śluzowej
Jakie są problemy z związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Konieczność przerwania leczenia u pacjentów ponownie włączonych do programu z powodu nawrotu po zaprzestaniu leczenia. (U takich pacjentów prawidłowo należy kontynuować leczenie, dopóki jest ono skuteczne lub wystąpi działanie niepożądane). Zbyt krótki (12 mies) okres refundacji leczenia adalimumabem – z chwilą rejestracji preparatów biopodobnych (koniec 2018 r.) cena leku powinna się obniżyć i jest to dobry moment na rozważenie wydłużenia refundacji. Brak możliwości stosowania leków o mechanizmie działania innym niż anty-TNF (czyli vedolizumabu oraz ustekinumabu).	Ograniczenie finansowe Brak efektów leczenia	Największym problemem jest wrastająca grupa pacjentów, którzy są „secondary non-responders”, tzn. utracili odpowiedź na leki antyTNF alfa z różnych powodów. Dla tych chorych nie ma żadnej innej opcji leczenia. Nie zawsze możliwe jest w przypadku choroby L-C leczenie operacyjne i nie zawsze jest ono dobrym rozwiązaniem. Drugim problemem to działania niepożądane, głównie powikłania infekcyjne, ale także reakcje alergiczne, głównie przy inflixymabie, ale także adalimumabie – dla tych chorych także nie ma innej opcji leczenia.
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Nie ma szczególnych problemów (innych niż przy dostępnych już lekach biologicznych)	Nie mam zdania ze względu na krótką możliwość stosowania tego leku (małe doświadczenie)	Nie widzę żadnych problemów, poza (jak w przypadku wszystkich leków) brakiem odpowiedzi na vedolizumab – bo taka grupa pacjentów też będzie. Lek ten ma wysoki profil bezpieczeństwa, inny niż antyTNF mechanizm działania przeciwzapalnego i podobnie jak we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, gdzie jest już przecież w Polsce stosowany, jest bardzo dobrą alternatywą dla leków anty TNFalfa.

Tabela 15. Stanowisko Stowarzyszenia „J-elita”

Organizacja	Dr hab. Małgorzata Mossakowska Prezes Polskiego Towarzystwa Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elita”
Problemy związane z aktualnie dostępnym leczeniem	„Obecnie dla dzieci dostępne są refundowane leki immunosupresyjne, steroidowe o działaniu ogólnym i miejscowym oraz leczenie biologiczne. W Polsce dostępne są tyko dwa leki: infliximab przez 24 miesiące i adalimumab przez 12 miesięcy. Oba należą do tej samej grupy anty-TNF α , a procedura dotycząca wprowadzenia programu dla ustekinumabu nadal trwa. Istotne jest także, że leczenie biologiczne może być wznowione po zakończeniu terapii, w przypadku nawrotu jednakże z zachowaniem wymaganego programem 16 tygodniowego odstępu. Kolejną bolączką lekarzy i pacjentów są wyśrubowane warunki włączenia do programu, ustalone na granicy 300 pkt CDAI. Takie kryteria nie znajdują uzasadnienia w badaniach klinicznych, praktyce lekarskiej ani w zaleceniach towarzystw naukowych. Leczenie biologiczne nie powinno być traktowane jako terapia ratunkowa, ale jako leczenie z wyboru, gdy zmiany spowodowane nieopanowanym procesem zapalnym nie przyniosły jeszcze spustoszenia w organizmie. Badania wskazują, że w dobie leczenia biologicznego spadła konieczność interwencji chirurgicznych”.
Rozwiązania, które mogłyby poprawić sytuację	„Towarzystwo J-elita od dawna postuluje złagodzenie kryteriów włączenia do terapii biologicznej zarówno dzieci jak i dorosłych. W omawianym programie granica ta wynosi 220 pkt CDAI. Obniżenie kryteriów nie rozwiąże wszystkich problemów, bo często nie punktacja w skali CDAI, a czynniki rokownicze stanowią przesłankę do włączenia leczenia biologicznego, co znajduje potwierdzenie w literaturze naukowej. Konieczność zakończenia terapii po dwóch latach w przypadku wielu pacjentów jest nieuzasadniona. Potrzebna jest także możliwość oznaczenia poziomu leku i przeciwciał we krwi w celu optymalizacji leczenia. Poza zmianami w programach, dla chorych u których leki anty-TNF α , nie zadziałały, utraciły skuteczność lub wystąpiły działania niepożądane, wprowadzenie nowej cząsteczki o innym mechanizmie działania jest szansą na opanowanie stanu zapalnego. Vedolizumab jest lekiem bezpiecznym ze względu na specyficzne działanie w obrębie jelita, co wykazano w badaniach klinicznych. Jego skuteczność w leczeniu ch. L-C znajduje liczne potwierdzenia nie tylko w badaniach klinicznych, ale także w codziennej praktyce.”
Aspekty, odnośnie których oczekuje się poprawy po zastosowaniu wnioskowanej technologii	„Opanowanie procesu zapalnego u pacjentów z opornym na leczenie, średnio ciężkim przebiegiem ch. L-C to szansa na lepsze życie, ograniczenie powikłań oraz np. działań niepożądanych przewlekłej sterydoterapii systemowej. Istnieje też prawdopodobieństwo ograniczenia interwencji chirurgicznych w dłuższej perspektywie. Co ważne, vedolizumab wykazuje wyższą skuteczność u pacjentów anty-TNF-naiwnych, i pozytywnie należy ocenić możliwość leczenia vedolizumabem jako pierwszym lekiem biologicznym przy przeciwwskazaniach do stosowania leków grupy anty-TNF. Rozszerzenie opcji terapeutycznych zwiększa lekarzowi możliwość wyboru optymalnej terapii dla konkretnego pacjenta po uwzględnieniu wszystkich czynników rokowniczych”.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, finansowane są następujące substancje czynne: infliksymab, adalimumab, merkaptopuryna, azatiopryna, metotreksat oraz sulfasalazyna.

Leki zawierające merkaptopurynę, azatioprynę, metotreksat oraz sulfasalazynę dostępne są w refundacji aptecznej, natomiast leki zawierające infliksymab oraz adalimumab są finansowane w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”, przy czym ich stosowanie w ramach leczenia podtrzymującego ograniczone jest do ciężkiej, czynnej postaci choroby (z wyjątkiem pacjentów z obecnością przetok okołodbytowych).

Tabela 16. Refundacja leków w programie lekowym „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”

Nazwa, postać, dawka	Opak.	Kod EAN	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
adalimumab						
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg*	2 fiol. + 2 strz.	5909990005031	4155,84	2102,67	bezpłatne	0,00
Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we ampulkostrzykawce, 40 mg	2 amp.-strzyk.	8809593170150	2102,67	2102,67	bezpłatne	0,00
Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzyk.	8809593170167	2102,67	2102,67	bezpłatne	0,00
infliksymab						
Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg*	1 fiol.	5909991078881	988,20	1037,61	bezpłatne	0,00
Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g*	1 fiol.po 20 ml	5909990900114	2038,19	1037,61	bezpłatne	0,00
Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg*	1 fiol.	5909991086305	1354,00	1037,61	bezpłatne	0,00
Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg^	1 fiol.	5713219492751	999,00	1037,61	bezpłatne	0,00

* w ramach programu lekowego załącznik B.32; ^ w ramach programu lekowego załącznik B.32.a

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 27 grudnia 2018 r.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 17. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>leczenie standardowe (kortykosteroidy, tiopuryny, aminosalicylany) – wyłącznie w populacji chorych z umiarkowanym nasileniem choroby; infliksymab; adalimumab.</p>	<p>„Populację docelową stanowią dorośli chorzy z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali CDAI powyżej 220 punktów) po niepowodzeniu leczenia standardowego i/lub leczenia inhibitorami TNF-alfa.</p> <p>Najnowsze zagraniczne wytyczne postępowania klinicznego, jako standard leczenia ChLC po niepowodzeniu terapii standardowej wskazują podawanie leków biologicznych, w tym inhibitorów TNF-alfa i vedolizumabu. Z kolei u chorych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub przerwanie odpowiedzi lub też brak tolerancji terapii lekiem biologicznym, powinno rozważyć się przede wszystkim zmianę na inny lek biologiczny, intensyfikację terapii(...).</p> <p>Zgodnie z praktyką kliniczną w Polsce leczenie biologiczne chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego i/lub inhibitorami TNF-alfa prowadzone jest obecnie w ramach programu lekowego: Leczenie Choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50), wyłącznie w przypadku chorych z ciężkim nasileniem choroby (wynik CDAI>300 punktów). W ramach tego programu finansowana jest terapia lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa (ADA i INF). Do obecnie obowiązującego programu kwalifikowani są chorzy, u których stwierdzono brak odpowiedzi na leczenie standardowe i/lub inhibitorami TNF-alfa (finansowanymi w ramach ww. programu lekowego), lub też w przypadku występowania przeciwwskazań medycznych lub objawów nietolerancji takiego leczenia. (...) W przypadku nietolerancji rozpoczętego leczenia lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuację możliwe jest zastosowanie innego leku z grupy inhibitorów TNF-alfa, dopuszczonego w omawianym programie lekowym, po spełnieniu kryteriów programu. Natomiast w przypadku wystąpienia u chorego kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia w ramach programu lekowego, możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 16 tygodni (infliksymab) lub 8 tygodni (adalimumab) od zakończenia poprzedniej terapii.</p> <p>Natomiast w populacji chorych z umiarkowanym nasileniem choroby po niepowodzeniu leczenia standardowego pojawia się w Polsce problem braku dostępności do finansowanego leczenia biologicznego. Obecnie refundowane są wyłącznie leki klasyfikowane do terapii standardowej (glikokortykosteroidy, tiopuryny, aminosalicylany). (...)</p> <p>Biorąc pod uwagę aktualne wytyczne kliniczne, wskazania rejestracyjne leków biologicznych, jak również oceniane w ostatnim czasie przez AOTMiT wnioski refundacyjne dotyczące zasadności finansowania infliksymabu w populacji chorych z umiarkowaną postacią ChLC, jako dodatkowe, potencjalne komparatory dla WED we wskazaniu obejmującym chorych z umiarkowanym nasileniem ChLC, uwzględnić należy również adalimumab oraz infliksymab”.</p>	<p>Wybór zasadny (patrz komentarz pod tabelą).</p>

Komentarz Agencji

Aktualnie żaden lek objęty programem „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)” (załącznik B.32 oraz B.32.a do Obwieszczenia MZ z dnia 27 grudnia 2018 r.) nie jest finansowany w umiarkowanej, czynnej postaci chLC. W związku z tym nie istnieje technologia refundowana poza najlepszym leczeniem wspomagającym, którą w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej zastąpi Entyvio. Jednakże, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, przegląd systematyczny powinien zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną”. Adalimumab i infliksymab są refundowane tylko u chorych z ciężką postacią chLC, ale zgodnie z ChPL (produktu Humira, Inflectra, Remsima, Remicade, Flixabi), może być stosowany także w przypadku umiarkowanej aktywności choroby. Ponadto według wytycznych praktyki klinicznej adalimumab i infliksymab wskazywany jest jako terapia zalecana u chorych z umiarkowaną do ciężkiej postaci chLC, opornych na leczenie steroidowe/immunosupresyjne, lub u których takie leczenie nie może być zastosowane (patrz rozdz. 3.4.1 Rekomendacje i wytyczne kliniczne), co jest tożsame z wnioskowanym wskazaniem. Dlatego też może potencjalnie stanowić technologię alternatywną dla infliksymabu. Mając na uwadze powyższe, wybór komparatorów należy uznać za poprawny. Zachowano spójność komparatorów w poszczególnych analizach wnioskodawcy, tj. analizie klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na budżet.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Entyvio w leczeniu pacjentów z umiarkowaną lub ciężką, czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAI >220 punktów), którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują terapii standardowej i/lub inhibitorów czynnika martwicy nowotworu alfa.

Tabela 18. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali CDAI >220 punktów), z niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe i/lub inhibitorami TNF-alfa.	W badaniach klinicznych włączono pacjentów z wynikiem w skali CDAI nie większym niż 450 i 400 punktów odpowiednio w badaniu GEMINI II i GEMINI III. W badaniu GEMINI II grupa WED (populacja ogólna – kohorta 1) średnia punktacja w skali CDAI wynosiła 327, a odsetek pacjentów powyżej 330 punktów wynosił 45,5%. W badaniu GEMINI III grupa WED (populacja ogólna) średnia punktacja w skali CDAI wynosiła 313,9, a odsetek pacjentów powyżej 330 punktów wynosił 37%.
Interwencja	Wedolizumab 300 mg we wlewie dożylnym zgodnie z podstawowym dawkowaniem zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Entyvio w tygodniu 0., tygodniu 2. I tygodniu 6. (indukcja), a następnie co 8 tygodni (leczenie podtrzymujące).	Nie uwzględniono zapisów ChPL i pośrednio zapisów programu lekowego, umożliwiającego zwiększenie częstości podawania do 300 mg produktu Entyvio co cztery tygodnie.
Komparatory	Leki z grupy inhibitorów TNF-alfa: <ul style="list-style-type: none"> • adalimumab; • infliximab. Dowolny w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną z komparatorem. Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	Brak uwag.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna; • remisja kliniczna; • wygojenie błony śluzowej; • ocena aktywności choroby na podstawie wyniku w skali CDAI; • ocena aktywności choroby na podstawie wskaźnika aktywności Harvey'a-Bradshawa (HB, ang. Harvey-Bradshaw Index); • stosowanie kortykosteroidów; • jakość życia; • parametry laboratoryjne; 	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa. Ocena indukcji + leczenia podtrzymującego zostanie przeprowadzona dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.	
Typ badań	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). Prospektywne badania jednoramienne, będące fazą przedłużoną badania randomizowanego (analiza długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa o okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 2 lata (104 tygodnie)).	Brak uwag.
Inne kryteria	Badania w języku polskim i angielskim. Publikacje pełnotekstowe. Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania art. w bazie Medline via PubMed, Embase, Cochrane Library. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 08.04.2018 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline via Pubmed, EMBASE via Ovid oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii i wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 20.12.2018 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli żadnych dodatkowych publikacji, spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył 2 pierwotne badania z randomizacją w populacji z umiarkowaną i ciężką postacią chLC:

- populacja osób dorosłych:
 - **GEMINI II** (publikacja Sandborn 2013) – badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo vedolizumabu do placebo w ramach indukcji i leczenia podtrzymującego;
 - **GEMINI III** (publikacja Sands 2014) – badanie porównujące skuteczność i profil bezpieczeństwa vedolizumabu do placebo w ramach indukcji;

Dodatkowo włączono jednoramienne badanie GEMINI LTS (publikacja Vermeire 2017) do którego rekrutowano przede wszystkim chorych biorących udział w badaniu GEMINI II i III (faza przedłużona tych badań). Wszystkim chorym w badaniu GEMINI LTS podawano dawkę vedolizumabu co 4 tygodnie, czyli w schemacie niezgodnym ze schematem zapisanym w ChPL Entyvio.

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania pozwalającego na przeprowadzenie porównania bezpośredniego vedolizumabu w porównaniu do wybranych komparatorów.

Komentarz Agencji

W III etapie przeglądu systematycznego wnioskodawca szukał badań randomizowanych, umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego WED vs ADA oraz WED vs INF z wykorzystaniem wspólnego komparatora (PLC). W ramach III etapu przeglądu systematycznego włączono:

- 3 badania dla ADA – badanie CHARM (publikacja Colombel 2007), badanie CLASSIC I (publikacja Hanauer 2006), badanie Watanabe 2012;
- 1 badanie dla INF – badanie ACCENT I (publikacja Hanauer 2002).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 19. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
GEMINI II (Sandborn 2013) <u>Źródło finansowania:</u> Millenium Pharmaceuticals (spółka zależna Takeda Pharmaceuticals);	<u>Metodyka:</u> RCT, podwójnie zaślepienie (dodatkowo w 1 kohorcie leczenie podawano w sposób niezaślepiony); <u>Hipoteza:</u> superiority <u>Interwencja:</u> Indukcja: WED 300 mg i.v. w tyg. 0. I 2. – ocena po 6 tyg.: - kohorta 1. (faza zaślepienia); - kohorta 2. (faza niezaślepienia). Leczenie podtrzymujące: - <u>odpowiedź na WED w 6. Tyg.:</u> WED co 4 tyg. lub co 8 tyg. do 52. Tyg. (faza zaślepienia); - <u>brak odpowiedzi na WED w 6. Tyg.:</u> WED co 4 tyg. do 52. Tyg. (faza niezaślepienia). <u>Komparator:</u> Indukcja: PLC i.v. w 0. I 2. Tyg.; - kohorta 1. (faza zaślepienia); Leczenie podtrzymujące: PLC i.v. co 4 tyg., do 52. Tyg.; <u>Leczenie wspomagające:</u> dozwolone stosowanie stałych dawek prednizonu lub budezonidu, leków immunosupresyjnych, mesalazyny lub antybiotyków. Dawkę gl kortykosteroidów zmniejszono, zgodnie z założonym schematem dawkowania, u chorych, którzy w 6. Tyg. uzyskali odpowiedź <u>Okres obserwacji:</u> Indukcja: 6 tyg.; Indukcja + leczenie podtrzymujące: do 52 tyg. <u>Typ i podtyp badań wg</u>	Dorośli chorzy z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (aktywność choroby według skali CDAI 220-450). <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 18-80 r.ż.; • choroba Leśniowskiego-Crohna trwająca co najmniej 3 miesiące; • aktywność choroby według skali CDAI 220-450; • jedno z poniżej wymienionych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> - stężenie CRP >2,87 mg/l; - co najmniej 3 niezespalone owrzodzenia (co najmniej >0,5 cm średnicy każde) lub co najmniej 10 owrzodzeń pleśniawkowych (zajmujących co najmniej 10-cm odcinek jelita) stwierdzone na podstawie badania kolonoskopowego w czasie 4 miesięcy przed randomizacją; - stężenie kalprotektyny w stolcu powyżej 250 µg/g stolca oraz obecność owrzodzeń (owrzodzenia pleśniawkowe nie były wymagane) w tomografii komputerowej lub enterografii rezonansu magnetycznego, radiografii jelita cienkiego lub endoskopii kapsułkowej w czasie 4 miesięcy przed kwalifikacją do badania; - brak odpowiedzi na glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne (azatiopryna, merkaptopuryna lub metotreksat) lub na inhibitory TNF-alfa** bądź brak tolerancji tego leczenia lub nieakceptowalne zdarzenia niepożądane wywołane tym leczeniem. Kryterium dotyczy okresu 5 lat przed włączeniem do badania. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie wedolizumabem, natalizumabem, efalizumabem lub rytuksymabem w wywiadzie; - leczenie adalimumabem w czasie 30 dni przed włączeniem do badania; - leczenie inflksymabem lub certolizumabem pegol w czasie 60 dni przed włączeniem do badania; - stomia, więcej niż 3 resekcje jelita cienkiego, zespół krótkiego jelita, rozległa resekcja okrężnicy, zwężenie jelita, ropień w jamie brzusznej; - aktywna lub utajona gruźlica; - nowotwór złośliwy; - trwałe zwężenie jelita, w tym jelita cienkiego, wraz z poszerzeniem prestenotycznym; - zbyt ciężki stan chorobowy lub brak możliwości uzyskania korzyści z leczenia (art. chorzy z objawowymi zwężeniami, chorzy wymagający leczenia chirurgicznego, chorzy po rozległych zabiegach chirurgicznych); - ciężkie współistniejące choroby lub stan neurologiczny mogący zaburzyć ocenę potencjalnego wystąpienia PML. <u>Liczba pacjentów:</u> Populacja ogółem: Indukcja Kohorta 1: WED: N ¹ =220 PLC: N=148 Kohorta 2: WED: N=747 Leczenie podtrzymujące* WED co 4 tyg.: N=154 WED co 8 tyg.: N=154 PLC: N=153 WED co 4 tyg. (grupa niezaślepienia): N=506 Chorzy nieleczeni inhibitorami TNF-alfa: Indukcja Kohorta 1: WED: N=109 PLC: N=76 Leczenie podtrzymujące* WED co 8 tyg.: N=66 PLC: N=71	Chorzy ogółem: - remisja kliniczna; - remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów; - odpowiedź kliniczna; - stężenie CRP; - zamknięcie się przetok; - ocena jakości życia; profil bezpieczeństwa;

¹ liczba chorych w grupie

	<p><u>AOTM: IIA</u> <u>Ocena wiarygodności:</u> Jadad: 5/5</p>		
<p>GEMINI III (Sands 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Millennium Pharmaceuticals, Inc. – Takeda Pharmaceuticals International Co</p>	<p><u>Metodyka:</u> RCT, podwójnie zaślepione</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p> <p><u>Interwencja:</u> Indukcja: WED 300 mg i.v. w tyg. 0., 2. I 6. Tyg. – ocena po 6 tyg i 10. Tyg.</p> <p><u>Komparator:</u> Indukcja: PLC i.v. w 0., 2. I 6. Tyg.</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u> chorzy mogli stosować kortykosteroidy, leki immunosupresyjne i mesalazynę.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Indukcja: 10 tyg. (wyniki po 6 i 10 tyg.)</p> <p><u>Typ i podtyp badań wg AOTM: IIA</u></p> <p><u>Ocena wiarygodności:</u> Jadad: 5/5</p>	<p>Dorośli chorzy z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (aktywność choroby według skali CDAI 220-400)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> 18-80 r.ż.;</p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie ChLC z zajęciem jelita krętego i/lub okrężnicy, co najmniej 3 miesiące przed kwalifikacją do badania (rozpoznanie w oparciu o dowody kliniczne i wynik badania endoskopowego oraz potwierdzone na podstawie wyników badania histopatologicznego – w przypadku braku wyniku badania histopatologicznego rozpoznanie choroby musiało wystąpić co najmniej 6 miesięcy przed kwalifikacją); - choroba o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, definiowanej jako uzyskanie wyniku wg skali CDAI od 220 do 400 punktów – w czasie 7 dni przed kwalifikacją; - niezadowalająca odpowiedź na leczenie, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia z zastosowaniem leków z grupy inhibitorów TNF-alfa***, leków immunosupresyjnych lub kortykosteroidów w czasie 5 lat przed kwalifikacją do badania; - stężenie CRP >2,87 mg/l lub owrzodzenia stwierdzone na podstawie badania kolonoskopowego wykonanego do 4 miesięcy przed kwalifikacją do badania, lub stężenie kalprotektyny w stolcu >250 µg/g w momencie kwalifikacji do badania, przy jednoczesnym występowaniu charakterystycznych objawów aktywnej ChLC, potwierdzonej wynikiem badania obrazowego jelita cienkiego. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie vedolizumabu, natalizumabu, efalizumabu lub rytuksymabu w wywiadzie; - laktacja lub ciąża; - niestabilne lub niekontrolowane zaburzenia stanu zdrowia, poważne zaburzenia neurologiczne, znieczulenie ogólne w czasie 30 dni przed kwalifikacją do badania, planowany poważny zabieg chirurgiczny w czasie trwania badania; - nowotwory złośliwe w wywiadzie (z wyjątkiem nowotworów dla których ryzyko nawrotu po zastosowaniu odpowiedniego leczenia jest niskie art. nieprzerzutowy rak podstawnomórkowy, płaskonabłonkowy rak skóry lub rak szyjki macicy in situ); - występujące obecnie uzależnienie od leków lub alkoholu bądź aktywna choroba psychiczna lub też inne czynniki które mogą skutkować niestosowaniem się chorego do wymagań określonych w protokole badania. <p><u>Liczba pacjentów:</u> Populacja ogółem: Indukcja: WED: N=209, PLC: N=207 Chorzy nieleczeni inhibitorami TNF-alfa: Indukcja: WED: N=51, PLC: N=50</p>	<p>Chorzy ogółem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - remisja kliniczna; - remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów; - odpowiedź kliniczna; - stężenie CRP; - stężenie kalprotektyny, - profil bezpieczeństwa.
<p>GEMINI LTS (Vermeire 2017)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Takeda Development Center Americas Inc.;</p>	<p><u>Metodyka:</u> badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramienne, III fazy, faza przedłużona badań GEMINI II i GEMINI III</p> <p><u>Hipoteza:</u> n/d</p> <p><u>Interwencja:</u> WED 300 mg i.v. co 4 tyg.</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Maksymalny czas ekspozycji na lek: chorzy nieleczeni wcześniej WED: 57</p>	<p>Chorzy z ChLC biorący wcześniej udział w badaniu GEMINI II, GEMINI III lub C13004, lub chorzy nieleczeni wcześniej WED.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Aktywna postać ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Do badania włączani byli chorzy spełniający 1 z 3 poniżej wymienionych kryteriów, pod warunkiem stwierdzenia przez badacza dobrej tolerancji chorego na badany lek:</p> <ul style="list-style-type: none"> - chorzy, którzy ukończyli badanie C13004 lub badanie GEMINI III; - chorzy z badania GEMINI II; - chorzy, którzy ukończyli badanie; - chorzy wycofani z badania z powodu utrzymującego się braku odpowiedzi na leczenie, z powodu pogorszenia objawów choroby lub konieczności leczenia ratunkowego; - chorzy uprzednio nieleczeni WED. <p><u>Kryteria włączenia dla chorych uprzednio nieleczonych WED:</u> chorzy z ChLC o zbliżonej charakterystyce do chorych z badania GEMINI II, z chorobą aktywną o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego – ocenianą wg wskaźnika HB od 8 do 18 punktów (stwierdzoną w ciągu 7 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku),</p>	<p>Chorzy którzy ukończyli badanie GEMINI II stosujący w ramach pierwszego roku terapii zgodnie z schematem – WED co 8 tyg.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - remisja kliniczna; odpowiedź kliniczna; - zmiana wskaźnika HB z w porównaniu z wartością początkową; - profil bezpieczeństwa.

	<p>tygodni (399 dni); chorzy, którzy zostali zakwalifikowani do badania po zakończeniu badań GEMINI II i GEMINI III: odpowiednio 219 tygodni (1531 dni) i 135 tygodni (948 dni).</p> <p>W przypadku osób, które zakończyły badanie GEMINI II i GEMINI III całkowity okres obserwacji wynosił odpowiednio około 152 tygodnie oraz 86 tygodni</p> <p><u>Typ i podtyp badań wg AOTM: IID</u></p> <p><u>Ocena wiarygodności: NICE 7/8</u> (brak informacji, że chorych włączano kolejno)</p>	<p>spełniający co najmniej jedno z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stężenie CRP >2.87 mg/l; - stwierdzenie w kolonoskopii jelita krętego i okrężnicy ≥ 3 niezwiązujących się lub ≥ 10 aftowych owrzodzeń w ciągu 4 miesięcy przed badaniem; - stężenie kalprotektyny >250 $\mu\text{g/g}$; - stwierdzenie w badaniu obrazowym w ciągu ostatnich 4 miesięcy aktywnej ChLC; - brak wcześniejszego leczenia WED; - brak wcześniejszego leczenia natalizumabem, efalizumabem, rytuksymabem lub stosowanie w ciągu ostatnich 30 dni adalimumabu, lub innego badanego leku niebiologicznego zatwierdzonego w terapii chorych z nieswoistym stanem zapalnym jelit, lub stosowanie w ciągu ostatnich 60 dni infliksymabu, certolizumabu pegol lub innego zatwierdzonego lub badanego leku biologicznego <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b/d</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p><u>Ocena długookresowej skuteczności:</u> Chorzy, którzy ukończyli badanie GEMINI II, stosujący w ramach pierwszego roku leczenia podtrzymującego WED w dawkowaniu co 8 tyg. Populacja ogółem: N=69 Chorzy nieleczeni inhibitorami TNF-alfa: N=40</p> <p><u>Ocena długookresowego bezpieczeństwa</u> populacja ogółem: WED: N=1349 (w tym z badania GEMINI II – N=726; GEMINI III – N=384)</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u> aminosalicylany, glikokortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne.</p>	
--	--	---	--

*chorzy, którzy otrzymali WED w 0. i 2. Tygodniu indukcji i u których stwierdzono odpowiedź na to leczenie;

**niezadowolającą odpowiedź na leczenie inhibitorami TNF-alfa definiowano jako u objawów ciągle utrzymującej się aktywnej choroby mimo zastosowania co najmniej jednej terapii indukcyjnej (trwającej 4 tygodnie) z wykorzystaniem: infliksymabu w dawce 5 mg/kg i.v., podawanego w 2 dawkach w co najmniej 2-tyg. odstępie; adalimumabu podawanego podskórnej w pojedynczej dawce 80 mg, po której po co najmniej 2 tyg. stosowano pojedynczą dawkę 40 mg; certolizumabu pegol podawanego jako 2 dawki po 400 mg, stosowanego w co najmniej 2-tyg. odstępie; utratę odpowiedzi na inhibitory TNF-alfa definiowano jako nawrot objawów choroby w czasie fazy podtrzymującej leczenia po uprzednim uzyskaniu korzyści klinicznej z leczenia; brak tolerancji leczenia inhibitorami TNF-alfa definiowano jako wykazanie braku tolerancji leczenia z zastosowaniem co najmniej 1 inhibitora TNF-alfa w wywiadzie, w tym art. reakcje związane z wlewem, zakażenie, zastoinowa niewydolność serca, demielinizacja (włókien nerwowych);

***niezadowolającą odpowiedź na leczenie inhibitorami TNF-alfa definiowano jako u objawów ciągle utrzymującej się aktywnej choroby mimo zastosowania co najmniej jednej terapii indukcyjnej (trwającej 4 tygodnie) z wykorzystaniem: infliksymabu w dawce 5 mg/kg i.v., podawanego w 2 dawkach w co najmniej 2; tyg. odstępie; adalimumabu podawanego podskórnej w pojedynczej dawce 80 mg, po której po co najmniej 2 tyg. stosowano pojedynczą dawkę 40 mg; certolizumabu pegol podawanego jako 2 dawki po 400 mg, stosowanego w co najmniej 2; tyg. odstępie; utratę odpowiedzi na inhibitory TNF-alfa definiowano jako nawrot objawów choroby w czasie fazy podtrzymującej leczenia po uprzednim uzyskaniu korzyści klinicznej z leczenia; brak tolerancji leczenia inhibitorami TNF-alfa definiowano jako wykazanie braku tolerancji leczenia z zastosowaniem co najmniej 1 inhibitora TNF-alfa w wywiadzie, w tym art. reakcje związane z wlewem, zakażenie, zastoinowa niewydolność serca, demielinizacja (włókien nerwowych);

Szczegółowa charakterystyka badań dla ADA i INF znajduje się w rozdziale 3.8.1 oraz w rozdziale 7.7.2 AKL wnioskodawcy.

Tabela 20. Definicje głównych punktów końcowych wykorzystanych w porównaniu pośrednim na podstawie badań GEMINI II, GEMINI III, CHARM, ACCENT I, CLASSIC I, Watanabe 2012 i GEMINI LTS

Punkt końcowy	GEMINI II, GEMINI III, CHARM, ACCENT I, CLASSIC I, Watanabe 2012	GEMINI LTS
Odpowiedź kliniczna	Odpowiedź kliniczna definiowana jako obniżenie wyniku według skali CDAI o co najmniej 100 punktów. W publikacjach Sands 2017, EMA 2014, Hanauer 2006 oraz Watanabe 2012 oceniano również odpowiedź kliniczną definiowaną jako obniżenie wyniku według skali CDAI o co najmniej 70 punktów.	Odpowiedź kliniczna definiowana jako obniżenie o co najmniej 3 punkty wg wskaźnika HB.
Remisja kliniczna	Remisja kliniczna definiowana jako uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤ 150 punktów. Skala CDAI składa się z 30 pytań, na podstawie których możliwe jest uzyskanie wyn ku 0-600 punktów.	Remisja kliniczna definiowana jako uzyskanie wyn ku ≤ 4 punkty (wskaźnik HB)
Ocena jakości życia	Tyko badanie GEMINI II – Kwestionariusz IBDQ służy do oceny jakości życia w chorobach zapalnych jelit. Składa się z 32	-

	pytań, na które udziela się odpowiedzi stosując 7-punktową skalę Likerta. Ocenie poddaje się 4 domeny – objawy ze strony jelit, czynność układów, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne. Zakres oceny wynosi od 32 do 224 punktów. Wyższy wynik kwestionariusza IBDQ świadczy o lepszej jakości życia chorego.	
--	--	--

Źródło: AKL wnioskodawcy;

Tabela 21. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza																																				
Crohn's Disease Activity Index (CDAI)	Sposób obliczania wskaźnika aktywności choroby Crohna (CAI)																																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Opis</th> <th>Punktacja</th> <th>Mnożnik</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Luźne stolce</td> <td>suma z 7 dni</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Bóle brzucha</td> <td>suma z 7 dni</td> <td>0 = brak 1 = łagodne 2 = umiarkowane 3 = ciężkie</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Samopoczucie</td> <td>suma z 7 dni</td> <td>0 = dobre 1 = poniżej przeciętnej 2 = słabe 3 = bardzo słabe 4 = złe</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>Powikłania pozajelitowe</td> <td>liczba wymienionych powikłań</td> <td>zapalenie/ból stawów, zapalenie tęczówki/błony naczyniowej oka, rumień guzowaty, piodermia zgorzelinowa, afty, wrzód/przetoki/ropień w odcinku analnym, gorączka (> 37,8°C)</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>Leki antyperystaltyczne</td> <td>stosowanie w ciągu ostatnich 7 dni</td> <td>0 = nie 1 = tak</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>Guz w jamie brzusznej</td> <td>–</td> <td>0 = brak 2 = wątpliwy 5 = określony</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Hematokryt</td> <td>–</td> <td>mężczyźni: 47 kobiety: 42</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Masa ciała</td> <td>stosunek masy należyj do masy obserwowanej</td> <td>(1 – masa należyj/masa obserwowana) x 100</td> <td>1 (≥ -10)</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	Opis	Punktacja	Mnożnik	Luźne stolce	suma z 7 dni	1	2	Bóle brzucha	suma z 7 dni	0 = brak 1 = łagodne 2 = umiarkowane 3 = ciężkie	5	Samopoczucie	suma z 7 dni	0 = dobre 1 = poniżej przeciętnej 2 = słabe 3 = bardzo słabe 4 = złe	7	Powikłania pozajelitowe	liczba wymienionych powikłań	zapalenie/ból stawów, zapalenie tęczówki/błony naczyniowej oka, rumień guzowaty, piodermia zgorzelinowa, afty, wrzód/przetoki/ropień w odcinku analnym, gorączka (> 37,8°C)	20	Leki antyperystaltyczne	stosowanie w ciągu ostatnich 7 dni	0 = nie 1 = tak	30	Guz w jamie brzusznej	–	0 = brak 2 = wątpliwy 5 = określony	10	Hematokryt	–	mężczyźni: 47 kobiety: 42	6	Masa ciała	stosunek masy należyj do masy obserwowanej	(1 – masa należyj/masa obserwowana) x 100	1 (≥ -10)
	Parametr	Opis	Punktacja	Mnożnik																																	
	Luźne stolce	suma z 7 dni	1	2																																	
	Bóle brzucha	suma z 7 dni	0 = brak 1 = łagodne 2 = umiarkowane 3 = ciężkie	5																																	
	Samopoczucie	suma z 7 dni	0 = dobre 1 = poniżej przeciętnej 2 = słabe 3 = bardzo słabe 4 = złe	7																																	
	Powikłania pozajelitowe	liczba wymienionych powikłań	zapalenie/ból stawów, zapalenie tęczówki/błony naczyniowej oka, rumień guzowaty, piodermia zgorzelinowa, afty, wrzód/przetoki/ropień w odcinku analnym, gorączka (> 37,8°C)	20																																	
	Leki antyperystaltyczne	stosowanie w ciągu ostatnich 7 dni	0 = nie 1 = tak	30																																	
	Guz w jamie brzusznej	–	0 = brak 2 = wątpliwy 5 = określony	10																																	
Hematokryt	–	mężczyźni: 47 kobiety: 42	6																																		
Masa ciała	stosunek masy należyj do masy obserwowanej	(1 – masa należyj/masa obserwowana) x 100	1 (≥ -10)																																		
Interpretacja: < 150 pkt. – remisja; 150-220 pkt. – mała aktywność; 220-450- pkt. – aktywność umiarkowana; > 450 pkt. – duża aktywność.																																					
Crohn's disease endoscopic index of severity (CDEIS)	W skali tej jelito podzielono na 5 odcinków (jelito kręte, kątnicę i część wstępującą okrężnicy, poprzeczną, esicę i część zstępującą okrężnicy, odbytnicę). W każdym z segmentów oceniane jest obecność i rozległość zmian w błonie śluzowej jelita takich jak: •obecność głębokich owrzodzeń, •obecność powierzchniowych owrzodzeń, •rozległość zmian chorobowych (w cm), •powierzchnię zajęta przez owrzodzenia (w cm), •obecność zwężeń z owrzodzeniami lub bez owrzodzenia.																																				
	Ilość możliwych do uzyskanych punktów zawiera się od 0 do 44. Wyższa punktacja świadczy o cięższym przebiegu choroby.																																				
Wskaźnik HB	Wskaźnik HB składa się z 5 części, na podstawie których możliwe jest uzyskanie wyniku od 0 do >16 punktów. <5 pkt. – remisja kliniczna; 5-7 pkt. – łagodny stopień nasilenia choroby; 8 – 16 pkt. – umiarkowany stopień nasilenia choroby; >16 pkt. – ciężki stopień nasilenia choroby. Im niższy wskaźnik HB, tym skuteczniejsze leczenie.																																				
Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)	Kwestionariusz IBDQ jest narzędziem służącym do oceny jakości życia pacjentów z chorobami zapalnymi jelit. Kwestionariusz składa się z 32 pytań zgrupowanych w 4 główne domeny: objawy jelitowe, objawy pozajelitowe, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne. Oceny jakości życia dokonuje się na podstawie pomiaru natężenia symptomów w skali 1–7, gdzie 7 oznacza brak objawu lub problemu, a 1 największe jego natężenie, dlatego im większa liczba zdobytych punktów, tym lepsza jest jakość życia osoby badanej.																																				
Kwestionariusz SF-36	Wykorzystywany do oceny jakości życia w chorobie. Składa się z 11 pytań, zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają na ocenę 8 aspektów: funkcjonowania fizycznego, ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego, odczuwania bólu, ogólnego poczucia zdrowia, vitalności, funkcjonowania socjalnego, funkcjonowania emocjonalnego i zdrowia psychicznego. Poszczególne elementy składają się na dwie skale: wymiaru fizycznego jakości życia PCS (ang. Physical Component Score) oraz wymiaru psychicznego MCS (ang. Mental Component Score), w których można uzyskać odpowiednio 103 i 68 punktów. Łącznie można uzyskać maksymalnie 171 punktów, co oznacza najlepszą ocenę jakości życia																																				

Źródło: AWA OT.4331.24.2018, AKL wnioskodawcy

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań randomizowanych uwzględnionych w analizie klinicznej za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration, a do oceny badań jednoramiennych oraz przeglądów systematycznych odpowiednio skalę NICE i AMSTAR. Zastosowane narzędzia są zgodne z Wytycznymi AOTMiT 2016.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości wyłącznie dla badań RCT dla wedolizomabu włączonych do głównej analizy. Ocena jednoramiennego badania GEMINI LTS została szczegółowo zaprezentowana w rozdz. 7.7.1 AKL wnioskodawcy.

Tabela 22. Ocena ryzyka błędu systematycznego metodą Cochrane Collaboration przeprowadzona przez wnioskodawcę

Element oceny	GEMINI II	GEMINI III
Procedura randomizacji	Niskie	Niskie
Utajnienie randomizacji	Niskie	Niskie
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego	Niskie	Niskie
Zaślepienie oceny wyników	Niskie	Niskie
Niekompletność danych	Niskie	Niskie
Wybiórcze raportowanie wyników	Niskie	Niskie
Inne źródło błędu	Niskie	Niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego w odniesieniu do badań randomizowanych (ACCENT I, CHARM, CLASSIC I, Watanabe 2012) została przeprowadzona w rozdziale 3.8.6 AKL wnioskodawcy.

Jakość wszystkich opublikowanych danych pochodzących z badań GEMINI II (publikacja Sandborn 2013), GEMINI III (Sands 2014) wnioskodawca uznał za wysoką ze względu na fakt, że dane te pochodzą z podwójnie zaślepionych badań randomizowanych. W przypadku analizy wyników dla podgrupy (chorzy nieleczeni inhibitorami TNF-alfa), jakość obniżono do średniej.

Wyniki z badania GEMINI II oraz GEMINI III zaprezentowane w publikacji Sands 2017 stanowiły analizę post-hoc. Ich jakość oceniono na średnią, z uwagi na metodykę analizy. W analizie wykorzystano jedynie zaprezentowane w publikacji Sands 2017 metaanalizy wyników z badań GEMINI II oraz GEMINI III dotyczące oceny terapii po 10 tygodniach, dla których niedostępne były wyniki w publikacji do badania GEMINI II.

W przypadku danych pochodzących z przeprowadzonych przez analityków metaanaliz, jakość danych obniżono do średniej, a w przypadku wykazania heterogeniczności wyników – do niskiej.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdział 4 AKL wnioskodawcy):

- „Nie jest dostępna charakterystyka wyjściowa dla analizowanych grup chorych z badania ACCENT I oraz dla subpopulacji chorych nieleczonych inhibitorami TNF-alfa z badania GEMINI II. W związku z czym niemożliwe było przeprowadzenie pełnej oceny homogeniczności badań, w szczególności badań GEMINI II i ACCENT I, jak również oceny homogeniczności subpopulacji chorych nieleczonych inhibitorami TNF-alfa. W przypadku badań GEMINI II i ACCENT I ocenie poddano jedynie dane dotyczące metodyki, interwencji i ocenianych punktów końcowych, które były spójne w obu badaniach. Ponadto na podstawie szczegółowej oceny homogeniczności uznano, iż homogeniczność badań GEMINI II z GEMINI III, GEMINI II z CHARM oraz badania CLASSIC I z badaniami GEMINI II i GEMINI III jest średnia, a badania Watanabe 2012 względem badań GEMINI II, GEMINI III oraz badania CLASSIC I za niską”.
- „W badaniach włączonych do analizy odnotowano różnice w odsetkach chorych stosujących leczenie towarzyszące, jednak kluczowy wydaje się przede wszystkim fakt, że w każdym z badań zdecydowana większość chorych stosowała terapię standardową jako leczenie wspomagające. Według opinii analityków oraz na podstawie wyników uzyskanych w analizie, różnice w leczeniu podtrzymującym nie wpłynęły w znaczący sposób na przeprowadzone porównania”.
- „Czas prowadzenia terapii indukcyjnej wedolizumabem wynosił w badaniu GEMINI II 6 tygodni. Z zapisów w ChPL dla WED wynika, że odpowiedź kliniczną w przypadku wedolizumabu uzyskuje się

w ciągu 10 tygodni leczenia (po podaniu trzech dawek). Wyniki z badania GEMINI II dla populacji docelowej były dostępne wyłącznie po 6 tygodniach, tj. po podaniu 2 dawek WED. Uniemożliwiło to pełną ocenę leczenia indukcyjnego badanej interwencji, a tym samym wykazanie adekwatnych różnic względem PLC. W badaniu GEMINI III analizę zaprezentowano zarówno dla 6 jak i dla 10 tygodni leczenia (podanie pełnej terapii indukcyjnej, tj. 3 dawek WED). Na jej podstawie widoczne jest, iż kluczowym wydaje się ocena skuteczności WED po 10 tygodniach leczenia, gdzie remisję kliniczną uzyskał blisko dwukrotnie wyższy odsetek chorych niż w tygodniu 6”.

- „Remisję kliniczną w badaniach GEMINI II, GEMINI III, ACCENT I oraz CHARM definiowano jako uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤ 150 punktów, natomiast w badaniach Watanabe 2012 oraz CLASSIC I jako uzyskanie wyniku według skali CDAI < 150 punktów. Niewielkie różnice w powyższym definiowaniu nie powinny wpłynąć na uzyskane wyniki i dalsze wnioskowanie”.
- „W badaniu GEMINI II w grupach przyjmujących wedolizumab (WED/WED) lub placebo (WED/PLC) w czasie leczenia podtrzymującego, w ramach indukcji mógł być stosowany wedolizumab w sposób niezaślepiony, gdyż do leczenia podtrzymującego powtórnie zrandomizowano chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie wedolizumabem w 6. Tyg. (niezależnie od tego czy byli leczeni w sposób zaślepiony czy otwarty)”
- „Część chorych uwzględnionych w ocenie profilu bezpieczeństwa w badaniu GEMINI LTS było leczonych w indukcji w ramach badań GEMINI II oraz GEMINI III za pomocą PLC oraz WED w różnych schematach dawkowania”.
- „W badaniu GEMINI LTS wszyscy chorzy stosowali wedolizumab co 4 tygodnie – dawka ta nie jest standardowym postępowaniem terapeutycznym oraz nie jest zgodna z wnioskiem refundacyjnym. Dawka WED co 4 tygodnie według informacji z ChPL jest dopuszczalna w przypadku chorych, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie. Postanowiono przedstawić dane z tego badania, z uwagi na niewielką liczbę dowodów dla populacji docelowej w ocenie długookresowego stosowania WED”.
- „Ponadto, uwzględnienie wyników bezpieczeństwa dla części stosowanej dawki, czyli dawki o potencjalnie większej toksyczności, jest zgodne z podejściem konserwatywnym. W ramach analizy długookresowej skuteczności możliwe było wyodrębnienie wyników wyłącznie dla chorych, którzy w ramach pierwszego roku terapii otrzymywali WED w schemacie dawkowania zgodnym z podstawowym schematem zalecanym w ChPL dla wedolizumabu, tj. WED podawany co 8 tygodni (populację tę włączono do analizy głównej – porównanie pośrednie względem ADA oraz INF)”.
- „W badaniach włączonych do analizy oceniających indukcję + leczenie podtrzymujące utracono stosunkowo wysoki odsetek chorych. W badaniu *GEMINI II* utracono (w zależności od przypisanej grupy) około 47-72% chorych (najwyższy odsetek dotyczył chorych leczonych placebo w badaniu *GEMINI II*, przy czym należy wskazać, że głównym powodem utraty chorych był brak skuteczności leczenia). W badaniach dla komparatorów utracono około 35% chorych (badanie *CHARM*) oraz 22% chorych (badanie *ACCENT I*). Utrata chorych w czasie fazy indukcyjnej była niewielka i nie przekraczała 10% we wszystkich analizowanych badaniach”.
- „Badanie *Watanabe 2012* zostało przeprowadzone na stosunkowo niewielkiej liczbie chorych. Było to związane z analizą chorych z populacji japońskiej, w której wykazane jest niższe rozpowszechnienie chorób zapalnych jelit. Pomimo różnic w rozpowszechnieniu choroby, jej przebieg nie różni się w stosunku do populacji zachodnich, dlatego też włączenie badania dla populacji japońskiej nie powinno stanowić ograniczeń w odniesieniu do oceny skuteczności terapii”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

W badaniu GEMINI II zaobserwowano wysoką utratę pacjentów z badania. W żadnym innym badaniu (CHARM, CLASSIC I, Watanabe 2012, ACCENT I) w grupie pacjentów stosujących aktywne leczenie odsetek utrat nie osiągnął 50%. W badaniu GEMINI II w grupie pacjentów stosujących WED co 8 tyg. w ramach leczenia podtrzymującego utracono 81 (**52,6%**) ze 154 chorych, w tym 58 (37,7%) z powodu braku skuteczności, 12 (7,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 6 (3,9%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (1,9%) z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 2 (1,3%) z powodu naruszenia protokołu badania. W grupie pacjentów stosujących PLC: utracono 106 (**71,6%**) z 148 chorych, w tym 80 (54,1%) z powodu braku skuteczności leczenia, 14 (9,5%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 10 (6,8%) w wyniku wycofania zgody na udział w badaniu oraz 2 (1,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji. Należy jednak podkreślić, że do badania

GEMINI II i GEMINI III rekrutowano pacjentów z największym odsetkiem pacjentów z historią leczenia inhibitorami TNF-alfa oraz po niepowodzeniu leczenia z wykorzystaniem inhibitorów TNF-alfa.

Badania wykorzystane w porównaniu pośrednim odznaczają się dużą heterogenicznością populacji (w zakresie odsetka pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa). Wynika to z faktu że do części badań (CLASSIC I, ACCENT I) rekrutowano pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa bądź jak w przypadku badania Watanabe 2012 wyłączano pacjentów z brakiem pierwotnej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF-alfa. W związku z czym większość porównań pośrednich wykonano dla populacji wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa (porównanie z INF na podstawie badania ACCENT I oraz porównanie z ADA na podstawie badań Watanabe 2012, CLASSIC I i CHARM). W populacji ogólnej porównanie pośrednie udało się przeprowadzić tylko z ADA na podstawie badania CHARM i Watanabe 2012. Dokładne wartości odsetków pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa w poszczególnych badaniach znajdują się w analizie klinicznej wnioskodawcy – rozdział 7.7 „Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy – II etap”.

Zdaniem ERG (NICE 2015) kliniczna skuteczność może się różnić ze względu na historię leczenia inhibitorem TNF-alfa, co utrudnia interpretację wyników w populacji ogólnej (czyli populacji obejmującej zarówno pacjentów, którzy wcześniej nie mieli leczenia inhibitorami TNF-alfa, jak i tych, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia inhibitorem TNF-alfa). Komitet zauważył, że 58% pacjentów w badaniu GEMINI II i 76% pacjentów w badaniu GEMINI III doświadczyło nieskuteczności leczenia inhibitorem TNF-alfa. Komitet stwierdził, że do celów podejmowania decyzji należałoby ocenić vedolizumab w dwóch odrębnych populacjach: tych, którzy wcześniej nie mieli inhibitora TNF-alfa i tych, u których leczenie inhibitorem TNF-alfa niepowiodło się.

W badaniu GEMINI II nie osiągnięto IS różnicy pomiędzy WED a PLC dla drugorzędowego punktu końcowego - długotrwała remisja kliniczna w 52 tygodniu (definiowanego jako remisja kliniczna na poziomie $\geq 80\%$ wizyt, w tym podczas ostatniej wizyty).

W badaniu GEMINI II w subpopulacji pacjentów po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF alfa nie osiągnięto istotnej statystycznie różnicy pomiędzy WED a PLC dla pierwszorzędowego punktu końcowego - remisja kliniczna (6 tygodniu).

W badaniu GEMINI II pacjenci w grupie placebo mieli znacznie wyższe odsetki odpowiedzi w porównaniu do odpowiedzi raportowanych w grupie placebo w innych badaniach (Watanabe 2012 i CLASSIC I, CHARM, ACCENT 1).

Definicja remisji klinicznej była spójna wśród włączonych badań klinicznych. Zaobserwowano różne definicje odpowiedzi na leczenie. Odpowiedź kliniczna definiowana jako obniżenie wyniku według skali CDAI o co najmniej 100 punktów zareportowano w badaniach GEMINI II, GEMINI III, CHARM, CLASSIC I, Watanabe 2012 natomiast w badaniach ACCENT odpowiedź kliniczną definiowano tylko jako obniżenie wyniku według skali CDAI o co najmniej 70 punktów. W publikacji Hanauer 2002 do badania ACCENT 1 nie odnaleziono wyników zamieszczonych w analizie klinicznej wnioskodawcy dla odpowiedzi klinicznej (CDAI-100).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdział 4 AKL wnioskodawcy):

„W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań obserwacyjnych umożliwiających porównanie skuteczności praktycznej interwencji badanej z komparatorami (ADA, INF)”

„Podczas wyszukiwania badań klinicznych dla komparatorów nie odnaleziono długookresowych badań jednoramiennych umożliwiających porównanie WED z ADA lub z INF w co najmniej 2-letnim horyzoncie czasowym”

- „Porównanie vedolizumabu względem wybranych komparatorów możliwe było wyłącznie na podstawie porównania pośredniego wykonanego poprzez wspólną referencję – placebo. Porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa WED vs ADA wykonano zarówno dla indukcji + leczenia podtrzymującego, jak również w celach uzupełniających analizę samej indukcji w populacji chorych ogółem. (...). Z uwagi na niewielką liczbę dostępnych danych klinicznych dla INF, możliwe było wykonanie porównania pośredniego wyłącznie dla oceny skuteczności leczenia okresu indukcji + leczenia podtrzymującego u chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa”.
- „Odnotowano heterogeniczność wyników w badaniach GEMINI II oraz GEMINI III wykorzystanych do metaanalizy wyników dla WED vs PLC dla oceny odpowiedzi na leczenie (w związku z tym metaanalizę przeprowadzono metodą efektów losowych). Warto jednakże wspomnieć, iż w odnalezionych przeglądach systematycznych również wykonano metaanalizę wyników z powyższych badań (art. przegląd Moćko 2016a). Metaanalizę wyników obu tych badań

przeprowadzono również w ramach analizy posthoc w publikacji Sands 2017. Zasadność przeprowadzenia metaanalizy tych badań uznana została również przez NICE w 2015 roku”.

- „W badaniu GEMINI II oddzielnie analizowano skuteczność leczenia indukcyjnego oraz indukcji i leczenia podtrzymującego. Przeprowadzono dwukrotną randomizację, w wyniku czego do zaślepionej części badania w fazie leczenia podtrzymującego zostali zakwalifikowani chorzy z potwierdzoną odpowiedzią kliniczną na leczenie indukcyjne. W związku z czym porównanie z PLC w 52. Tygodniu, w odniesieniu do oceny profilu bezpieczeństwa możliwa było wyłącznie w grupie chorych, którzy w indukcji otrzymali 2 dawki WED i u których zaobserwowano odpowiedź na to leczenie. W podobnym schemacie do leczenia podtrzymującego włączano chorych w badaniu CHARM (ADA vs PLC), tj. wszystkim chorych w ramach indukcji podano 2 dawki ADA. Zgodnie z praktyką kliniczną, do leczenia podtrzymującego inhibitorami TNF-alfa kwalifikują się wyłącznie chorzy, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną. Dlatego też niniejsza analiza profilu bezpieczeństwa porównania WED vs PLC z badania GEMINI II oraz ADA vs PLC z badania CHARM niesie ze sobą ograniczenie związane z ekspozycją chorych na WED w pierwszych w tygodniach w grupie kontrolnej”.
- „W badaniu GEMINI II do leczenia podtrzymującego zrandomizowano wyłącznie chorych, u których stwierdzono odpowiedź na standardowe leczenie WED w 6. Tygodniu terapii indukcyjnej. Dlatego też w celu zachowania homogeniczności porównywanych badań, w III etapie przeglądu systematycznego włączono wyłącznie takie badania, z podobnym systemem kwalifikacji chorych do leczenia podtrzymującego. Jak wspomniano powyżej, takie postępowanie jest zgodnie z praktyką kliniczną, w ramach której do leczenia podtrzymującego inhibitorami TNF-alfa kwalifikują się wyłącznie chorzy, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną. W związku z powyższym do analizy nie włączono wyników dla drugiej części badania Watanabe 2012, gdyż do leczenia podtrzymującego kwalifikowano w nim chorych niezależnie od przypisanej interwencji w ramach indukcji (różnie dawki ADA lub PLC). W badaniu ACCENT I powtórna randomizację przeprowadzono po podaniu tylko 1 dawki INF, tj. przedwcześnie w stosunku do pełnego cyklu leczenia w indukcji. Niemniej jednak taki schemat randomizacji był spójny ze schematem zastosowanym w badaniu GEMINI II. Warto podkreślić, iż w obu badaniach wszyscy chorzy otrzymali wszystkie podania wchodzące w skład pełnego etapu indukcji (jednak dopiero po wykonaniu randomizacji); remisję kliniczną i odpowiedź kliniczną w ramach badań eksperymentalnych oceniano wg skali CDAI, natomiast w badaniu długookresowym wg wskaźnika HB. W literaturze przeprowadzono porównania obu skal oraz wnioskowano o dodatniej korelacji pomiędzy skalami. Należy podkreślić, że obie skale stanowią wiarygodny wskaźnik oceny skuteczności leczenia, a wnioski są spójne niezależnie od zastosowanej skali”.
- „Część wyników do badań GEMINI II i GEMINI III zaprezentowanych w niniejszym raporcie pochodziła z analizy *post-hoc* (publikacja Sands 2017). Pomimo niższej jakości takich danych (brak stratyfikacji oraz niższa liczebność grup), podjęto decyzję o ich przedstawieniu, ponieważ umożliwiły na wykonanie porównania skuteczności leczenia z badania GEMINI II w indukcji po podaniu wszystkich 3 dawek leczenia indukcyjnego, tj. po 10 tygodniach leczenia (dane niedostępne na podstawie głównej publikacji do badania)”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Brak danych bezpośrednio porównujących WED z INF i ADA, w związku z tym wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie.

Brak danych długoterminowych oceniających skuteczność WED stosowanego zgodnie z zapisami ChPL we wnioskowanej populacji pacjentów. Jedynym badaniem trwające dłużej niż rok spośród włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, jest badanie GEMINI LTS z okresem obserwacji wynoszącym 104 i 152 tygodnie. W badaniu GEMINI LTS wedolizumab podawany był niezgodnie zapisami ChPL, tj. w dawce 300 mg i.v. co 4 tygodnie.

Brak badań oceniających optymalny czas stosowania WED oraz zachowanie pacjentów po odstawieniu leczenia.

Jakość życia oceniana była *post-hoc*, w tym nie uzyskano istotności statystycznej różnicy pomiędzy WED a PLC w odniesieniu do zmiany wyniku wg kwestionariusza IBDQ względem wyniku w 6. tygodniu badania.

Nie oceniano jaki wpływ na zaprzestanie terapii WED u pacjentów chorujących na chLC.

W przypadku niektórych analizowanych subpopulacji pacjentów w badaniu GEMINI II liczebność grup była niska co mogło mieć zaburzający wpływ na uzyskane wyniki.

Ze względu na ograniczoną wielkość badanej populacji nie jest możliwa ocena występowania rzadkich zdarzeń niepożądanych.

Ocena skuteczność indukcji w badaniu GEMINI II (publikacja Sandborn 2013) została wykonana po przyjętych dwóch dawkach WED (3 dawka została przyjęta w dniu oceny co jest jednoznaczne z brakiem oceny po 3 dawkach), co jest niezgodne z wnioskowaną procedurą leczenia (natomiast zgodnie z opisem programu lekowego: ocena leczenia indukcyjnego następuje w okresie od 10 do 14 tygodnia od podania pierwszej dawki leku). Należy podkreślić, że w publikacji Sands 2017 przedstawiono wyniki analizy post-hoc łącznie dla populacji pacjentów z badania GEMINI II i GEMINI III dotyczącej oceny leczenia indukcyjnego w 10 tygodniu.

Istnieją różnice pomiędzy kryteriami włączenia do badań klinicznych dla WED a kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego, różnice zostały opisane w tabeli poniżej.

Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego – Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna	Kryteria włączenia do badań randomizowanych dla WED	Uwagi
[Redacted]	<p><u>Kryteria włączenia do badania GEMINI II:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 18-80 r.ż.; choroba Leśniowskiego-Crohna trwająca co najmniej 3 miesiące; aktywność choroby według skali CDAI 220-450; jedno z poniżej wymienionych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> -) stężenie CRP >2,87 mg/l; -) co najmniej 3 nieszpalone owrzodzenia (co najmniej >0,5 cm średnicy każde) lub co najmniej 10 owrzodzeń pleśniawkowych (zajmujących co najmniej 10-cm odcinek jelita) stwierdzone na podstawie badania kolonoskopowego w czasie 4 miesięcy przed randomizacją; -) stężenie kalprotektyny w stolcu powyżej 250 µg/g stolca oraz obecność owrzodzeń (owrzodzenia pleśniawkowe nie były wymagane) w tomografii komputerowej lub enterografii rezonansu magnetycznego, radiografii jelita cienkiego lub endoskopii kapsułkowej w czasie 4 miesięcy przed kwalifikacją do badania; brak odpowiedzi na glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne (azatiopryna, merkaptopuryna lub metotreksat) lub na inhibitory TNF-alfa bądź brak tolerancji tego leczenia lub nieakceptowalne zdarzenia niepożądane wywołane tym leczeniem. Kryterium dotyczy okresu 5 lat przed włączeniem do badania. <p><u>Kryteria włączenia do badania GEMINI III:</u></p> <p>18-80 r.ż.;</p> <p>rozpoznanie ChLC z zajęciem jelita krętego i/lub okrężnicy, co najmniej 3 miesiące przed kwalifikacją do badania (rozpoznanie w oparciu o dowody kliniczne i wynik badania endoskopowego oraz potwierdzone na podstawie wyniku badania histopatologicznego – w przypadku braku wyniku badania histopatologicznego rozpoznanie choroby musiało wystąpić co najmniej 6 miesięcy przed kwalifikacją);</p> <p>choroba o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, definiowanej jako uzyskanie wyniku wg skali CDAI od 220 do 400 punktów – w czasie 7 dni przed kwalifikacją;</p> <p>niezadowolająca odpowiedź na leczenie, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia z zastosowaniem leków z grupy inhibitorów TNF-alfa, leków immunosupresyjnych lub kortykosteroidów w czasie 5 lat przed kwalifikacją do badania;</p> <p>stężenie CRP >2,87 mg/l lub owrzodzenia stwierdzone na podstawie badania kolonoskopowego wykonanego do 4 miesięcy przed kwalifikacją do badania, lub stężenie kalprotektyny w stolcu >250 µg/g w momencie kwalifikacji do badania, przy jednoczesnym występowaniu charakterystycznych objawów aktywnej ChLC, potwierdzonej wynikiem badania obrazowego jelita cienkiego.</p>	<p>Populacja pacjentów z badania GEMINI II i GEMINI III jest zawężona w porównaniu do populacji kwalifikującej się do wnioskowanego programu lekowego.</p> <p>W badaniach klinicznych włączono pacjentów z wynikiem w skali CDAI nie większym niż 450 i 400 punktów odpowiednio w badaniu GEMINI II i GEMINI III.</p> <p>[Redacted]</p> <p>Ponadto w raporcie NICE (NICE 2015), podkreślono że tylko nieliczni pacjenci są obserwowani z wynikiem powyżej 450 CDAI, w związku z czym nasilenie choroby u pacjentów w badaniu GEMINI II i III (CDAI 220-450) odzwierciedla brytyjską praktykę kliniczną.</p> <p>W badaniach GEMINI przy kwalifikacji do badania brano pod uwagę stężenie CRP, kalprotektyny oraz liczbę nieszpалonych owrzodzeń.</p>

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednie – populacja ogólna i populacja nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa

Ocenę skuteczności WED w porównaniu do PLC przeprowadzono na podstawie wyników randomizowanych badań GEMINI II oraz GEMINI III.

W badaniu GEMINI II grupę PLC (WED/PLC) stanowią pacjenci (kohorta 1 i 2), którzy odpowiedzieli w 6 tygodniu na leczenie WED w ramach indukcji (0, 2 tydzień) i zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej placebo. Grupę WED (WED/WED) stanowią pacjenci (kohorta 1 i 2), którzy odpowiedzieli w 6 tygodniu na leczenie WED w ramach indukcji (0, 2 tydzień) i zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej wedolizumab co 8 tygodni.

W AKL wnioskodawcy uwzględniono wyniki dla grup randomizowanych ze schematem zgodnym z ChPL dla 52 tygodni (indukcja + leczenie podtrzymujące – badanie GEMINI II) oraz 6 i 10 tygodni (indukcja – badanie GEMINI II oraz GEMINI III). W AKL przeprowadzono porównanie dla następujących punktów końcowych: remisja kliniczna, remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów, odpowiedź kliniczna, stężenie CRP, stężenie kalprotektyny, zamknięcie sączących się przetok i ocena jakości życia. W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki dla remisji klinicznej, odpowiedzi klinicznej i jakości życia, pozostałe punkty końcowe zostały omówione w rozdziale 3.10 i 3.11 AKL wnioskodawcy (odpowiednio dla leczenia indukcji i podtrzymania oraz dla indukcji).

Szczegółowe wyniki dla indukcji i podtrzymania przedstawia poniższa tabela.

Tabela 23. Częstość występowania remisji klinicznej, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, indukcja + leczenie podtrzymujące

Badanie (publikacja)	Okres Art.	Podgrupa	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Remisja kliniczna (CDAI ≤150 punktów)										
GEMINI II (Sandborn 2013)	52 tyg.	Populacja ogólna	60 (39,0)	154	33 (21,6)	153	2,32 (1,40; 3,84)	0,17 (0,07; 0,27)	6 (4; 15)	TAK
		Populacja niestosująca wcześniej inhibitorów TNF-alfa	34 (51,5)	66	19 (26,8)	71	2,91 (1,42; 5,94)	0,25 (0,09; 0,41)	4 (3; 12)	TAK
		Populacja po niepowodzeniu leczenia lekami immunosupresyjnymi ale bez niepowodzenia terapii inhibitorami TNF-alfa	24 (50,0)	48	16 (32,7)	49	2,06 (0,91; 4,69)	0,17 (-0,02; 0,37)	n/d	NIE
		Populacja po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami	10 (50,0)	20	7 (28,0)	25	2,57 (0,75; 8,86)	0,22 (-0,06; 0,50)	n/d	NIE
		Populacja stosująca jednocześnie kortykosteroidy	32 (39,0)	82	14 (17,1)	82	3,11 (1,50; 6,43)	0,22 (0,09; 0,35)	5 (3; 12)	TAK
		Populacja niestosująca jednocześnie kortykosteroidów	28 (38,9)	72	19 (26,8)	71	1,74 (0,86; 3,53)	0,12 (-0,03; 0,27)	n/d	NIE
		Populacja stosująca jednocześnie leki immunosupresyjne i /lub wcześniejszą terapię inhibitorami TNF-alfa	40 (35,7)	112	23 (20,7)	111	2,13 (1,17; 3,87)	0,15 (0,03; 0,27)	7 (4; 34)	TAK
		Populacja niestosująca jednocześnie leków immunosupresyjnych i/lub wcześniejszej terapii inhibitorami TNF-alfa	20 (47,6)	42	10 (23,8)	42	2,91 (1,14; 7,40)	0,24 (0,04; 0,44)	5 (3; 25)	TAK
Długotrwała remisja kliniczna (CDAI ≤150 punktów)*										
GEMINI II (Sandborn 2013)	52 tyg.	Populacja ogólna	33 (21,4)	154	22 (14,4)	153	1,62 (0,90; 2,94)	0,07 (-0,01; 0,16)	n/d	NIE
		Populacja niestosująca wcześniej inhibitorów TNF-alfa	16 (24,2)	66	14 (19,7)	71	1,30 (0,58; 2,93)	0,05 (-0,09; 0,18)	n/d	NIE

* definiowana jako remisja kliniczna podczas ≥80% wizyt, w tym podczas ostatniej wizyty;

Remisja kliniczna występowała istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych WED (w ramach indukcji i leczenia podtrzymującego) w porównaniu do grupy otrzymującej PLC w populacji ogólnej oraz w następujących subpopulacjach: chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa, chorych stosujących jednocześnie kortykosteroidy, chorych stosujących jednocześnie leki immunosupresyjne i /lub wcześniejszą terapię inhibitorami TNF-alfa oraz chorych niestosujących jednocześnie leków immunosupresyjnych i/lub wcześniejszej terapii inhibitorami TNF-alfa.

Natomiast nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy terapią WED i PLC w odniesieniu do częstości występowania remisji klinicznej w przypadku następujących subpopulacji: chorych po niepowodzeniu leczenia lekami immunosupresyjnymi ale bez niepowodzenia terapii inhibitorami TNF-alfa, chorych po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami oraz chorych niestosujących jednocześnie kortykosteroidów. Również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią WED i PLC w ocenie długotrwałej remisji klinicznej (w populacji ogólnej jak i w populacji wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa).

Tabela 24. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, indukcja + leczenie podtrzymujące

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Podgrupa	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI ≥ 100 punktów w porównaniu z wartością początkową)										
GEMINI II (Sandborn 2013)	52 tyg.	Populacja ogólna	67 (43,5)	154	46 (30,1)	153	1,79 (1,12; 2,87)	0,13 (0,03; 0,24)	8 (5; 34)	TAK
		Populacja pacjentów niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa	40 (60,6)	66	27 (38,0)	71	2,51 (1,26; 4,99)	0,23 (0,06; 0,39)	5 (3; 17)	TAK

Odpowiedź kliniczna, definiowana jako obniżenie wyniku CDAI o ≥ 100 punktów w porównaniu z wartością początkową, występowała istotnie statystycznie częściej w grupie WED w porównaniu do PLC (w populacji ogólnej jak i populacji chorych niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa).

Tabela 25. Zmiana wyniku wg kwestionariusza IBDQ, porównanie WED vs PLC, populacja ogólna, leczenie podtrzymujące

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Podgrupa	WED/WED		WED/PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku wg kwestionariusza IBDQ względem wyniku w 6. Tygodniu badania								
GEMINI II (Sandborn 2013)	46 tyg.	Populacja ogólna	-4,84 (27,95)**	154	-9,63 (27,92)**	153	4,79 (-1,46; 11,04)	NIE

**wartości odczytane z wykresu w postaci średniej dopasowanej oraz wartości SE; wartość SD została oszacowana na podstawie odczytanej wartości SE;

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy terapią WED i PLC w odniesieniu do zmiany wyniku wg kwestionariusza IBDQ (ocenie poddano tylko leczenie podtrzymujące w porównaniu do wartości w 46 i 6 tygodniu badania).

Dodatkowo w populacji ogólnej remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów i zamknięcie sączących się przetok występowało istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów stosujących WED w porównaniu do PLC. Natomiast w populacji chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa nie stwierdzono istotnej statystycznej różnicy w częstości występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów pomiędzy pacjentami stosującymi WED a PLC. Szczegółowe wyniki znajdują się w rozdziale 3.10 AKL.

Indukcja

Remisja kliniczna i odpowiedź kliniczna występowała istotnie statystycznie częściej w grupie WED podawanego w ramach indukcji w porównaniu do PLC w populacji ogólnej (wyniki dla metaanalizy badania GEMINI II i GEMINI III i dla 6 i 10 tygodnia obserwacji, wyjątek stanowią wyniki dla odpowiedzi klinicznej w 6 tygodniu na podstawie badania GEMINI II) i w populacji wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa (wyniki dla metaanalizy badania GEMINI II i GEMINI III i dla 10 tygodnia obserwacji). Natomiast w przypadku populacji wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa nie zaobserwowano wyników istotnych statystycznie dla remisji klinicznej ocenianej w 6 tygodniu w badaniu GEMINI II oraz dla odpowiedzi klinicznej ocenianej w 6 tygodniu w badaniu GEMINI II i GEMINI III.

Szczegółowe wyniki dla wedolizumabu podawanego w indukcji znajdują się w rozdziale 3.11 AKL.

Populacja ogólna – porównanie pośrednie

Ocenę skuteczności WED w porównaniu do ADA lub INF ocenianych w okresie indukcji i leczenia podtrzymującego przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie wyników badania GEMINI II (WED vs PLC) z wynikami badania CHARM (ADA vs PLC) oraz z wynikami badania ACCENT I (INF vs PLC). Porównanie pośrednie przeprowadzono metodą Buchera. W AKL wnioskodawcy przeprowadzono porównanie dla następujących punktów końcowych: remisji kliniczna, odpowiedź kliniczna i zamknięcie sączących przetok.

Porównanie pośrednie WED z ADA przeprowadzono zarówno w populacji ogólnej jak i populacji nieleczonej inhibitorami TNF-alfa. Z uwagi na brak danych dla INF, porównanie WED z INF możliwe było wyłącznie w populacji chorych uprzednio nieleczonych inhibitorami TNF-alfa.

Okres obserwacji w badaniach trwał około 1 roku, tj. 52 tygodnie w badaniu GEMINI II, 54 tygodnie w badaniu ACCENT I oraz 56 tygodni w badaniu CHARM.

Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 26. Częstość występowania remisji klinicznej, porównanie pośrednie WED vs ADA, populacja ogólna, indukcja + leczenie podtrzymujące

(publikacja)	Okres obserwacji	Badanie GEMINI II					Badania dla komparatorów					Wynik porównania pośredniego		
		WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	ADA/ADA		ADA/PLC		OR (95% CI)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Remisja kliniczna (CDAI ≤150 punktów)														
GEMINI II (Sandborn 2013) vs CHARM (Colombel 2007)	52 tyg. vs 56 tyg.	60 (39,0)	154	33 (21,6)	153	OR=2,32 (1,40; 3,84)	62 (36,0)	172	20 (11,8)	170	OR=4,23 (2,41; 7,41)	OR=0,55 (0,26; 1,17)	n/d	NIE

Tabela 27. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej, porównanie pośrednie WED vs ADA, populacja ogólna, indukcja + leczenie podtrzymujące

Badania (publikacja)	Okres obserwacji	Badanie GEMINI II					Badania dla komparatorów					Wynik porównania pośredniego		
		WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	ADA/ADA		ADA/PLC		OR (95% CI)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI ≥100 punktów w porównaniu z wartością początkową)														
GEMINI II (Sandborn 2013) vs CHARM (Colombel 2007)	52 tyg. vs 56 tyg.	67 (43,5)	154	46 (30,1)	153	OR=1,79 (1,12; 2,87)	71 (41,3)	172	28 (16,5)	170	OR=3,57 (2,15; 5,92)	OR=0,50 (0,25; 1,001)	n/d	NIE

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między WED a ADA w ocenie częstości występowania remisji klinicznej i odpowiedzi klinicznej.

Dodatkowo nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między WED a ADA w ocenie remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów i zamknięcia sączących przetok. Szczegółowe wyniki dotyczące powyższych punktów końcowych znajdują się w rozdziale 3.12.1 AKL wnioskodawcy.

Wnioskodawca przedstawił ocenę skuteczności WED względem ADA lub INF ocenianej w okresie indukcji. Porównanie pośrednie przeprowadzono metodą Buchera w oparciu o wyniki z badań GEMINI II i GEMINI III (WED vs PLC) i badań Watanabe 2012 oraz CLASSIC I (ADA vs PLC). Indukcję WED w badaniu GEMINI II oceniono po 6 tygodniach (dawka w 0. i 2. Tygodniu), natomiast w badaniu GEMINI III oceniono po 6 i 10 tygodniach (dawka w 0., 2. i 6. Tygodniu). W badaniach dla ADA (Watanabe 2012 oraz CLASSIC I) okres obserwacji wynosił 4 tygodnie (dawka w 0., 2. Tygodniu). Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między WED a ADA w ocenie częstości występowania remisji klinicznej i odpowiedzi klinicznej. Na podstawie odnalezionych badań niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego dla WED i INF. Szczegółowe wyniki znajdują się w rozdziale 3.13.1 AKL wnioskodawcy.

Populacja nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa – porównanie pośrednie

Wnioskodawca przedstawił wyniki dla porównania WED względem ADA i INF ocenianych w okresie indukcji + leczenia podtrzymującego w populacji nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa. Porównanie pośrednie przeprowadzono metodą Buchera w oparciu o wyniki badania GEMINI II (WED vs PLC) z wynikami badania CHARM (ADA vs PLC) oraz z wynikami badania ACCENT I (INF vs PLC). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między WED a ADA i INF w ocenie częstości występowania: remisji klinicznej i odpowiedzi klinicznej. Szczegółowe wyniki znajdują się w rozdziale 3.12.2 AKL wnioskodawcy.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki dla porównania WED względem ADA ocenianych w okresie indukcji. Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między WED a ADA w ocenie częstości występowania remisji klinicznej i odpowiedzi klinicznej. Na podstawie odnalezionych badań niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego dla WED i INF. Szczegółowe wyniki znajdują się w rozdziale 3.13.2 AKL wnioskodawcy.

Skuteczność praktyczna – badanie jednoramienne

W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki z badania GEMINI LTS oceniającego skuteczności vedolizumabu w horyzoncie 2- oraz 3-letnim w populacji ogólnej jak i populacji chorych uprzednio nieleczonych inhibitorami TNF-alfa. Wnioskodawca przedstawił wyniki dla następujących punktów końcowych: remisji kliniczna, odpowiedź kliniczna i zmiana wskaźnika HB z w porównaniu z wartością początkową.

Ze względu na przyjęcie w badaniu GEMINI LTS schematu dawkowania niezgodnego z ChPL i opisem wnioskowanego programu lekowego, w niniejszym opracowaniu nie przedstawiono wyników dotyczących skuteczności z ww. Badania. Szczegółowe wyniki znajdują się w rozdziale 3.14 AKL wnioskodawcy.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie – populacja ogólna – leczenie podtrzymujące

Analizę bezpieczeństwa leczenia podtrzymującego wykonano na podstawie wyników badania GEMINI II (WED vs PLC). Oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- częstość występowania zgonów (EMA 2014);
- częstość występowania działań niepożądanych (EMA 2014);
- częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (EMA 2014);
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych (Sandborn 2013, EMA 2014).

Ocena obejmuje wyłącznie leczenie podtrzymujące u pacjentów, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną (od 6. tygodnia do 52. tygodnia trwania badania). Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

W analizie bezpieczeństwa zwrócono uwagę na te punkty końcowe dla których ryzyko wystąpienia danego punktu końcowego było większe w grupie vedolizumabu w porównaniu do PLC.

Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji ogólnej na podstawie badania GEMINI II w 52 tygodniu badania

Punkt końcowy	WED/WED n (%) N=154	WED/PLC n (%) N=153	OR [95% CI]	Istotność statystyczna
Zgon	1 (0,6)	0 (0,0)	7,34 (0,15;369,98)	NIE
Ciężkie działania niepożądane art.	5 (3,2)	4 (2,6)	1,25 (0,33; 4,75)	NIE
Ciężkie działania niepożądane ogółem – z wykluczeniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych	4 (2,6)	1 (0,7)	4,05 (0,45; 36,69)	NIE
Działania niepożądane	63 (40,9)	51 (33,3)	1,38 (0,87; 2,2)	NIE
Działania niepożądane – z wykluczeniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych	54 (35,1)	47 (30,7)	1,22 (0,76; 1,96)	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	28 (18,2)	23 (15,0)	1,26 (0,69; 2,3)	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem – z wykluczeniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych	12 (7,8)	10 (6,5)	1,22 (0,51; 2,91)	NIE
Ciężkie zakażenia	6 (3,9)	5 (3,3)	1,2 (0,36; 4,02)	NIE

W grupie pacjentów otrzymujących WED odnotowano większe ryzyko wystąpienia: zgonu, ciężkich działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych ogółem z wykluczeniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych, działań niepożądanych, działań niepożądanych z wykluczeniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem – z wykluczeniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych, ciężkich zakażeń. Należy podkreślić, że żadna z różnic nie osiągnęła istotności statystycznej.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane w podziale poszczególne grupy zaburzeń i zdarzeń.

Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji ogólnej na podstawie badania GEMINI II w 52 tygodniu badania

Punkt końcowy	WED/WED n (%) N=154	WED/PLC n (%) N=153	OR (95%CI)	IS
Zdarzenia niepożądane – ogółem	135 (87,7)	128 (83,7)	1,39 (0,73; 2,64)	NIE
Zdarzenia niepożądane – z wykluczeniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych – ogółem	128 (83,1)	122 (79,7)	1,25 (0,70; 2,23)	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Niedokrwistość	5 (3,2)	5 (3,3)	0,99 (0,28; 3,50)	NIE

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Kaszel	7 (4,5)	4 (2,6)	1,77 (0,51; 6,19)	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
Nowotwór złośliwy*	1 (0,6)	0 (0,0)	7,34 (0,15; 369,98)	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Ogółem	69 (44,8)	64 (41,8)	1,13 (0,72; 1,77)	NIE
Zakażenie górnych dróg Oddechowych**	35 (22,7)	29 (19,0)	1,26 (0,72; 2,19)	NIE
Zapalenie nosogardzieli	23 (14,9)	14 (9,2)	1,74 (0,86; 3,53)	NIE
Infekcja grypopodobna	7 (4,5)	7 (4,6)	0,99 (0,34; 2,90)	NIE
Zakażenie dróg moczowych	7 (4,5)	4 (2,6)	1,77 (0,51; 6,19)	NIE
Zapalenie oskrzeli	5 (3,2)	4 (2,6)	1,25 (0,33; 4,75)	NIE
Zapalenie zatok	5 (3,2)	4 (2,6)	1,25 (0,33; 4,75)	NIE
Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa	0 (0,0)	0 (0,0)	n/o	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego				
Zaostrzenie ChLC	25 (16,2)	29 (19,0)	0,83 (0,46; 1,49)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego				
Ból głowy	20 (13,0)	28 (18,3)	0,67 (0,36; 1,24)	NIE
Zawroty głowy	8 (5,2)	6 (3,9)	1,34 (0,45; 3,96)	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Świąd	3 (1,9)	3 (2,0)	0,99 (0,20; 5,00)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit				
Nudności	18 (11,7)	18 (11,8)	0,99 (0,50; 1,99)	NIE
Ból brzucha	15 (9,7)	18 (11,8)	0,81 (0,39; 1,67)	NIE
Wymioty	9 (5,8)	13 (8,5)	0,67 (0,28; 1,61)	NIE
Biegunka	6 (3,9)	13 (8,5)	0,44 (0,16; 1,18)	NIE
Ropień odbytu	1 (0,6)	3 (2,)	0,33 (0,03; 3,18)	NIE
Przetoka odbytu	2 (1,3)	0 (0,0)	7,39 (0,46; 118,68)	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Ból stawów	17 (11,0)	21 (13,7)	0,78 (0,39; 1,54)	NIE
Ból pleców	14 (9,1)	7 (4,6)	2,09 (0,82; 5,32)	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Gorączka	18 (11,7)	23 (15,0)	0,75 (0,39; 1,45)	NIE
Zmęczenie	11 (7,1)	9 (5,9)	1,23 (0,50; 3,06)	NIE
Reakcja anafilaktyczna	0 (0,0)	0 (0,0)	n/o	NIE

*w grupie WED: rak podstawnkomórkowy skóry, rak piersi, rakowiak wyrostka robaczkowego oraz rak płaskonabłonkowy skóry; w grupie PLC: rak graniczny jajnika (niski potencjał złośliwości);

**według EMA 2014 zdarzenie wystąpiło u 7 chorych z grupy badanej i 6 z grupy kontrolnej;

W grupie pacjentów otrzymujących WED w ramach leczenia podtrzymującego w porównaniu do PLC odnotowano większe ryzyko wystąpienia: zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych ogółem z wykluczeniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych, kaszlu, nowotworów złośliwych, zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem, zakażeń górnych dróg oddechowych, zapalenia nosogardzieli, zakażenia dróg moczowych, zapalenia oskrzeli, zapalenia zatok, zawrotów głowy, przetok odbytu, bólów pleców, zmęczenia. Należy podkreślić, że żadna z różnic nie osiągnęła istotności statystycznej.

Porównanie bezpośrednie – populacja ogólna – indukcja

Analizę bezpieczeństwa indukcji WED w porównaniu do PLC wykonano na podstawie wyników badania GEMINI II (ocena w 6 tygodniu) i GEMINI III (ocena w 10 tygodniu).

W analizie bezpieczeństwa zwrócono uwagę na te punkty końcowe dla których ryzyko wystąpienia danego punktu końcowego było większe w grupie wedolizumabu w porównaniu do PLC.

W badaniu GEMINI III odnotowano zbliżone odsetki wystąpień: zgonów, ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, częstość występowania zdarzeń niepożądanych, w grupie WED i PLC.

W grupie pacjentów otrzymujących WED w ramach indukcji w porównaniu do PLC odnotowano większe ryzyko wystąpienia: ciężkich zdarzeń niepożądanych (GEMINI II), ciężkich zakażeń ogółem (GEMINI III), ropni odbytu (GEMINI III), zakażeń dróg moczowych (GEMINI III), zapaleń nosogardzieli (GEMINI III), zakażeń górnych dróg oddechowych (GEMINI III), zakażeń dróg moczowych (GEMINI III), zakażeń żołądkowo-jelitowych (GEMINI III), aftowych zapaleń jamy ustnej (GEMINI III), niedokrwistości (GEMINI III), bóli głowy (GEMINI II), zawrotów głowy (GEMINI III), nudności (GEMINI III), ból brzucha (GEMINI III), wymiotów (GEMINI III), bóli stawów (GEMINI III), bóli mięśniowo-szkieletowych (GEMINI III), gorączki (GEMINI II), zmęczenia (GEMINI III), reakcji związanych z wlewem (GEMINI III). Z wyjątkiem zakażenia dróg moczowych w pozostałych powyżej wymienionych punktach końcowych nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy.

W badaniu GEMINI III w grupie pacjentów otrzymujących WED w ramach indukcji w porównaniu do PLC zaobserwowano mniejsze ryzyko zaostżenia chLC, różnica była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla wedolizumabu podawanego w indukcji znajdują się w rozdziale 3.16.1 AKL.

Porównanie pośrednie – populacja ogólna – leczenie podtrzymujące

Analizę bezpieczeństwa leczenia podtrzymującego WED w porównaniu do ADA wykonano na podstawie porównania pośredniego przeprowadzonego w oparciu o badania GEMINI II (WED) oraz CHARM (ADA).

W analizie bezpieczeństwa zwrócono uwagę na te punkty końcowe dla których ryzyko wystąpienia danego punktu końcowego było większe w grupie vedolizumabu w porównaniu do ADA i INF.

Według wnioskodawcy nie odnaleziono odpowiednich danych umożliwiających wykonanie porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa WED w porównaniu do INF. „W badaniu ACCENT I dla INF profil bezpieczeństwa oceniano w grupach w zależności od przydzielonej interwencji, niemniej jednak bez względu na odpowiedź w 2. Tygodniu badania. Natomiast w badaniu GEMINI II dla WED analizowano chorych wyłącznie z odpowiedzią w 4. Tygodniu badania”.

Ocena obejmuje wyłącznie leczenie podtrzymujące (od 6. Tygodnia do 52. Tygodnia badania GEMINI II dla WED oraz od 4. Tygodnia do 56. Tygodnia badania CHARM dla ADA). Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 30. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, porównanie pośrednie WED vs ADA, populacja ogólna, leczenie podtrzymujące

Badania (publikacja)	Badanie GEMINI II					Badanie CHARM					Wynik porównania pośredniego		
	WED/WED		WED/PLC		OR (95% CI)	ADA		PLC		OR (95% CI)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem													
GEMINI II (Sandborn 2013) vs CHARM (Colombel 2007)	28 (18,2)	154	23 (15,0)	153	OR=1,26 (0,69; 2,30)	24 (9,2)	260	40 (15,3)	261	OR=0,56 (0,33; 0,96)	OR=2,25 (1,01; 5,03)	n/d	NIE
Ciężkie zakażenia													
GEMINI II (Sandborn 2013) vs CHARM (Colombel 2007)	6 (3,9)	154	5 (3,3)	153	OR=1,20 (0,36; 4,02)	7 (2,7)	260	9 (3,4)	261	OR=0,77 (0,28; 2,11)	OR=1,56 (0,32; 7,52)	n/d	NIE

W ramach porównania pośredniego w grupie pacjentów otrzymujących WED w ramach leczenia podtrzymującego w porównaniu pośrednim do ADA odnotowano większe ryzyko wystąpienia: ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zakażeń ogółem. Należy podkreślić, że żadna z różnic nie osiągnęła istotności statystycznej.

Ponadto w grupie pacjentów otrzymujących WED w ramach leczenia podtrzymującego w porównaniu pośrednim do ADA odnotowano większe ryzyko wystąpienia: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia nosogardzieli, zaostrzenia ChLC. Należy podkreślić, że żadna z różnic nie osiągnęła istotności statystycznej.

W pozostałych analizowanych punktach końcowych takich jak zdarzenia niepożądane ogółem, zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem, zakażenia dróg moczowych, ból głowy, nudności, biegunka, ból brzucha, ból stawów, zmęczenie, gorączka i świąd też nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla wedolizumabu podawanego w ramach leczenia podtrzymującego znajdują się w rozdziale 3.17.1 AKL.

Porównanie pośrednie – populacja ogólna – indukcja

Analizę bezpieczeństwa WED stosowanego w indukcji w porównaniu do ADA wykonano na podstawie porównania pośredniego przeprowadzonego w oparciu o badania GEMINI II / GEMINI III (WED) oraz Watanabe 2012 (ADA).

W analizie bezpieczeństwa zwrócono uwagę na te punkty końcowe dla których ryzyko wystąpienia danego punktu końcowego było większe w grupie wedolizumabu w porównaniu do ADA i INF.

Analizę bezpieczeństwa indukcji WED w porównaniu do ADA wykonano na podstawie wyników badania GEMINI II (ocena w 6 tygodniu), GEMINI III (ocena w 10 tygodniu) i Watanabe 2012 (ocena w 4 tygodniu).

W analizowanych badaniach (GEMINI III i Watanabe 2012) nie odnotowano zgonów w okresie indukcji.

Wnioskodawca przedstawił wyniki dla porównania WED względem ADA ocenianych w okresie indukcji. Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między WED a ADA w ocenie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zakażeń ogółem, zdarzeń niepożądanych ogółem, zakażeń ogółem.

W grupie pacjentów otrzymujących WED w ramach indukcji w porównaniu do ADA odnotowano większe ryzyko wystąpienia: ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (GEMINI II vs Watanabe 2012), ciężkich zakażeń ogółem (GEMINI III vs Watanabe 2012). Należy podkreślić, że żadna z różnic nie osiągnęła istotności statystycznej.

Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla wedolizumabu podawanego w ramach indukcji znajdują się w rozdziale 3.18.1 AKL.

Długookresowa ocena bezpieczeństwa – populacja ogólna – badanie jednoramienne

W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki z badania GEMINI LTS oceniającego bezpieczeństwo wedolizumabu podawanego co 4 tygodnie w horyzoncie 3-letnim w populacji ogólnej.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla następujących punktów końcowych: zgon, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane.

Tabela 31. Częstość występowania działań niepożądanych w badaniu jednoramiennym GEMINI LTS

Badanie	n (%)	N
	Zgony	4 (0,3)
Ciężkie działania niepożądane – ogółem	70 (5,2)	1349
Działania niepożądane – art.	571 (42,3)	1349
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	420 (31,1)	1349
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze	113 (8,4)	1349

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u większości chorych (ok. 92%). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczono: zaostrzenie objawów ChLC (ok. 26%), zapalenie nosogardzieli (ok. 21%), ból stawów (ok. 20%), ból głowy (ok. 19%), ból brzucha (ok. 18%), gorączka (ok. 13%) oraz zakażenie górnych dróg oddechowych (ok. 12%). Pozostałe zdarzenia zgłaszano u maksymalnie 11% chorych. Nie odnotowano żadnego przypadku postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML, ang. Progressive multifocal leukoencephalopathy).

Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla wedolizumabu podawanego co 4 tygodnie w ramach badania GEMINI LTS znajdują się w rozdziale 3.19.1 AKL.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Dodatkowo przedstawiono wnioski Komitet art. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee on Medicinal Products for Human Use – CHMP) zawarte w dokumencie EMA/CHMP/676643/2013, dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wedolizumabu w chLC.

Wnioski CHMP dotyczące skuteczności klinicznej wedolizumabu w chLC

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee on Medicinal Products for Human Use – CHMP) w dokumencie EMA/CHMP/676643/2013 stwierdził, że w fazie indukcji badania GEMINI II: pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności (proporcje pacjentów, którzy uzyskali remisję kliniczną w 6. tygodniu (wynik CDAI \leq 150 punktów), został osiągnięty. W remisji klinicznej zysk w porównaniu z placebo (+ 7,8% w tygodniu 6) był niewielki i niższy niż oczekiwano (+ 21%). W fazie podtrzymującej badania GEMINI II pierwszorzędowy punkt końcowy (remisja kliniczna) był statystycznie istotny. Dwa z trzech drugorzędowych punktów końcowych (odpowiedź kliniczna [spadek o \geq 100 punktów w skali CDAI w stosunku do wartości wyjściowej] i remisja kliniczna bez kortykosteroidów w 52. tygodniu) były również statystycznie istotna na korzyść wedolizumabu, a jeden z drugorzędowych punktów końcowych (długotrwała remisja kliniczna) nie został spełniony.

Przesłanki do rejestracji wedolizumabu w drugiej linii leczenia, przedstawione przez wnioskodawcę opierały się na podobieństwie populacji pacjentów w badaniach GEMINI II i GEMINI III (potwierdzając słuszność wyników uzyskanych w obu badaniach w ogólnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka), korzystny profil bezpieczeństwa wedolizumabu w porównaniu z anty-TNF, porównywalność skuteczności wedolizumabu z lekami anty-TNF (biorąc pod uwagę ograniczenia porównywania wyników między badaniami i opóźnionym działaniem wedolizumabu) oraz ogólne znaczenie kliniczne korzyści zaobserwowanych dla wedolizumabu pod względem odsetka osiągającego remisję i potrzebnego na to czasu.

CHMP uznał, że skuteczność wedolizumabu jest większa w przypadku zastosowania go w drugiej linii leczenia w porównaniu z trzecią linią, aczkolwiek opóźniona i prawdopodobnie mniej skuteczna w porównaniu z lekiem anty-TNF alfa. W przeciwieństwie do anty-TNF, przy zastosowaniu wedolizumabu niezaobserwowano ogólnoustrojowej immunosupresji oraz przypadków gruźlicy pozapłucnej lub układowej, dodatkowo długotrwała skuteczność u tych, którzy reagują, powoduje, że wedolizumab jest przydatną opcją w drugiej linii leczenia pacjentów z chLC. Uznaje się jednak, że istnieje duże doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania anty-TNF w chLC, a profil skutków ubocznych jest bardziej wszechstronnie poznany niż w przypadku wedolizumabu. Wnioskodawca dostarczył dowody potwierdzające możliwość zastosowania wedolizumabu w trzeciej linii (po zarówno konwencjonalnej terapii, jak i anty-TNF alfa).

Dane z obydwu badań GEMINI III i GEMINI II dotyczące remisji klinicznej i odpowiedzi klinicznej w populacji pacjentów po niepowodzeniu anty-TNF alfa, wykazały niewielką różnicę wedolizumabu w porównaniu do placebo w 6 tygodniu (odpowiednio 6,2% i 0,9%), natomiast w 10 tygodniu zaobserwowano większą różnicę w remisji wynoszącą 7,4% (GEMINI II) i 14,4% (GEMINI III) oraz w odpowiedzi klinicznej 16,3% (GEMINI II) i 22% (GEMINI III). Zastosowanie wedolizumabu w trzeciej linii leczenia chLC jest zatem przez CHMP uważane za dopuszczalne, szczególnie ze względu na uznaną niezaspokojoną potrzebę, ponieważ obecnie nie ma dostępnych alternatyw terapeutycznych w populacji pacjentów po niepowodzeniu anty-TNF alfa.

Leczenie pacjentów z chLC nie powinno być kontynuowane, jeśli w 14 tygodniu nie zaobserwuje się żadnych korzyści terapeutycznych.

Analizy sugerowały również, że wedolizumab podawany pacjentom bez jednoczesnego leczenia kortykosteroidami może być mniej skuteczny w indukowaniu remisji w chLC niż u pacjentów przyjmujących jednocześnie kortykosteroidy. Zgodnie z zaleceniem CHMP informacje te znajdują odzwierciedlenie ChPL.

Komentarz EMA dot. Bezpieczeństwa

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee on Medicinal Products for Human Use – CHMP) w dokumencie EMA/CHMP/676643/2013 stwierdził, że profil bezpieczeństwa wedolizumabu nie budzi poważnych zastrzeżeń i można go uznać za uspokajający zarówno w przypadku WZJG jak i chLC, chociaż odnotowano różnice między tymi dwoma wskazaniami (przy większej częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych w chLC).

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu, w szczególności infekcje, PML i nowotwory złośliwe będą dokładnie monitorowane w rejestracyjnych badaniach bezpieczeństwa, jak opisano w planie zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP). Badania kliniczne wykazały uspokajające dane na temat ogólnej immunosupresji pod względem odpowiedzi na szczepienie u zdrowych ochotników lub zakażenia oportunistyczne, w tym PML i TB. Jednak częstotność występowania tych zdarzeń przy długotrwałej ekspozycji oraz u pacjentów wstępnie leczonych lekami anty TNFalfa i (lub) współdziałającymi lekami immunosupresyjnymi wciąż nie jest znana. Ten brak danych znajduje odzwierciedlenie w zapisach RMP (patrz rozdział 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii niniejszego opracowania).

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

ChPL Entyvio Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Wedolizumab oceniany był w trzech badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, z udziałem pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (GEMINI I), lub chorobą Leśniowskiego-Crohna (GEMINI II i III). W dwóch kontrolowanych badaniach (GEMINI I i II) obejmujących 1434 pacjentów otrzymujących 300 mg wedolizumabu w Tygodniu 0, Tygodniu 2 i następnie co osiem tygodni, lub co cztery tygodnie od 6 tygodnia przez okres do 52 tygodni, oraz 297 pacjentów otrzymujących placebo przez okres do 52 tygodni, zdarzenia niepożądane zgłoszono u 84 % pacjentów otrzymujących wedolizumab i u 78 % pacjentów otrzymujących placebo. W ciągu 52 tygodni ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 19% pacjentów otrzymujących wedolizumab w porównaniu do 13 % pacjentów otrzymujących placebo. W badaniach klinicznych fazy 3 obserwowano podobne wskaźniki występowania zdarzeń niepożądanych w grupach otrzymujących produkt co osiem tygodni oraz co cztery tygodnie. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wynosił 9% dla pacjentów otrzymujących wedolizumab i 10% dla pacjentów otrzymujących placebo. Łącznie w badaniach GEMINI I i II działania niepożądane, które wystąpiły z częstością >5 % obejmowały nudności, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból stawów, gorączkę, zmęczenie, ból głowy i kaszel. U 4 % pacjentów otrzymujących wedolizumab zgłoszono reakcje związane z wlewem.

W krótszym (10-tygodniowym), kontrolowanym placebo badaniu indukcji odpowiedzi GEMINI III typy zgłoszonych działań niepożądanych były podobne, jednakże występowały one z częstością mniejszą, niż w badaniach trwających 52 tygodnie.

Dodatkowych 279 pacjentów otrzymało wedolizumab w Tygodniu 0 i w Tygodniu 2, a następnie placebo przez okres do 52 tygodni. Wśród tych pacjentów, zdarzenia niepożądane wystąpiły u 84 %, a ciężkie zdarzenia niepożądane u 15 % pacjentów.

Pacjenci (n = 1822) włączeni wcześniej do badań wedolizumabu fazy 2 i 3 kwalifikowali się do włączenia do trwającego otwartego badania, w którym otrzymywali 300 mg wedolizumabu co cztery tygodnie.

Poniższe zestawienie działań niepożądanych oparte jest na doświadczeniu z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu; działania wymienione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. W klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane są uszeregowane w zależności od częstości występowania w następujących kategoriach: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) oraz bardzo rzadko ($< 1/1000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 32. Najczęściej występujących działania niepożądane na podstawie ChPL Entyvio.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie jamy nosowogardłowej	Bardzo często
	Zapalenie oskrzeli, zapalenie przewodu pokarmowego, zakażenie górnych dróg oddechowych, grypa, zapalenie zatok, zapalenie gardła	Często
	Zakażenie dróg oddechowych, kandydoza sromu i pochwy, kandydoza jamy ustnej	Niezbyt często
	Zapalenie płuc	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Parestezje	Często
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból jamy ustnej i gardła, niedrożność nosa, kaszel	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ropień odbytu, szczelina odbytu, nudności, niestrawność, zaparcie, rozdęcie jamy brzusznej, wzdęcie z oddawaniem wiatrów, guzy krwawnicze odbytu	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, świąd, wyprysk, rumień, nocne poty, trądzik	Często
	Zapalenie mieszków włosowych	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów	Bardzo często
	Skurcze mięśni, ból pleców, osłabienie mięśni, zmęczenie, bóle kończyn	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Reakcja w miejscu wlewu (obejmująca: ból w miejscu wlewu i podrażnienie w miejscu wlewu), reakcja związana z wlewem, dreszcze, uczucie zimna	Niezbyt często

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Entyvio**Działania niepożądane związane z wlewem**

W kontrolowanych placebo badaniach GEMINI I i II u 4% pacjentów otrzymujących wedolizumab i 3% pacjentów otrzymujących placebo wystąpiło zdarzenie niepożądane, zdefiniowane przez badacza jako reakcja związana z wlewem (IRR) (patrz punkt 4.4). Żadne z pojedynczych zdarzeń zgłoszonych w terminologii jako IRR nie występowało z częstością ponad 1%. Większość IRR miała nasilenie łagodne lub umiarkowane, a <1% konieczne było przerwanie leczenia w ramach badania. Obserwowane IRR ustępowały bez lub po minimalnej interwencji po zakończeniu infuzji. Większość reakcji związanych z wlewem wystąpiła w ciągu 2 pierwszych godzin. Wśród pacjentów, u których wystąpiła reakcja związana z wlewem większa liczba reakcji w ciągu pierwszych dwóch godzin po zakończeniu wlewu wystąpiła u pacjentów otrzymujących wedolizumab niż u pacjentów otrzymujących placebo. Większość reakcji związanych z wlewem nie była ciężka i wystąpiła w trakcie wlewu lub w ciągu godziny od jej zakończenia.

Zgłoszono jedno ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci IRR u pacjenta z chorobą Leśniowskiego-Crohna podczas drugiego wlewu (zgłoszone objawy obejmowały duszność, skurcz oskrzeli, pokrzywkę, uderzenia gorąca, wysypkę oraz zwiększenie ciśnienia krwi i częstości serca); zdarzenie to opanowano skutecznie przerywając wlew oraz podając lek przeciwhistaminowy i hydrokortyzon dożylnie. Wśród pacjentów, którzy otrzymywali wedolizumab w Tygodniu 0 i 2, a następnie placebo nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania IRR po wznowieniu leczenia wedolizumabem po utracie odpowiedzi.

Zakażenia

W kontrolowanych badaniach GEMINI I i II wskaźnik występowania zakażeń wynosił 0,85 na pacjento-rok wśród pacjentów otrzymujących wedolizumab oraz 0,70 na pacjento-rok wśród pacjentów otrzymujących placebo. Zakażenia te obejmowały głównie zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok i zakażenia dróg moczowych. Większość pacjentów kontynuowała leczenie wedolizumabem po ustąpieniu zakażenia.

W kontrolowanych badaniach GEMINI I i II wskaźnik występowania ciężkich zakażeń wynosił 0,07 na pacjento-rok wśród pacjentów otrzymujących wedolizumab oraz 0,06 na pacjento-rok wśród pacjentów otrzymujących placebo. Nie stwierdzono znaczącego wzrostu wskaźnika występowania ciężkich zakażeń wraz z czasem trwania leczenia.

W badaniach kontrolowanych i w badaniach otwartych z udziałem dorosłych pacjentów leczonych wedolizumabem zgłaszano ciężkie zakażenia obejmujące gruźlicę, posocznicę (w niektórych przypadkach

zakończoną zgonem), posocznicę spowodowaną przez Salmonella, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych spowodowane przez Listeria monocytogenes oraz zapalenie jelita grubego spowodowane przez wirusa cytomegalii.

Immunogenność

W kontrolowanych badaniach GEMINI I i II wskaźnik immunogenności wedolizumabu wynosił 4% (u 56 z 1434 pacjentów otrzymujących ciągle leczenie wedolizumabem wykryto przeciwciała przeciwko wedolizumabowi w trakcie leczenia). U dziewięciu z 56 pacjentów miano przeciwciał było trwale dodatnie (obecność przeciwciał przeciwko wedolizumabowi podczas dwóch lub więcej wizyt w trakcie badania), a u 33 pacjentów pojawiły się neutralizujące przeciwciała przeciwko wedolizumabowi.

Częstość występowania przeciwciał przeciwko wedolizumabowi wykrytych u pacjentów 16 tygodni po ostatniej dawce (około pięciu okresów półtrwania po ostatniej dawce) wynosiła w badaniach GEMINI I i II około 10 %.

W kontrolowanych badaniach GEMINI I i II 5% (3 z 61) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane uznane przez badacza za IRR miano przeciwciał przeciwko wedolizumabowi było trwale dodatnie.

Nie stwierdzono wyraźnej korelacji pomiędzy powstawaniem przeciwciał przeciwko wedolizumabowi a odpowiedzią kliniczną ani zdarzeniami niepożądanymi. Jednakże liczba pacjentów, u których wystąpiły przeciwciała przeciwko wedolizumabowi była zbyt mała, dla dokonania ostatecznej oceny.

Nowotwory złośliwe

Wyniki uzyskane do tej pory z programu badań klinicznych nie wskazują na zwiększenia ryzyka nowotworów złośliwych w związku z leczeniem wedolizumabem, jednakże liczba nowotworów złośliwych była mała, a ekspozycja długoterminowa była ograniczona. Obecnie trwa długoterminowa obserwacja w kierunku bezpieczeństwa.

Ostrzeżenia i komunikaty bezpieczeństwa

URPLWMiPB

Do dnia 27.11.2018 r. na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa.

EMA

Odnaleziono pięć dokumentów wydanych przez PRAC (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii), tj. PRAC 2018, PRAC 2016, PRAC 2016a oraz PRAC 2015.

PRAC 2018 (EMA/PRAC/64990/2018 i EMA/PRAC/400242/2018)

W dokumencie Komisja oceniła dokument PSUR dla wedolizumabu. Stosunek korzyści do ryzyka wedolizumabu pozostaje bez zmian (pozostaje korzystny) w odniesieniu do poprzednich rekomendacji. Komisja zaleciła, aby podmiot odpowiedzialny uzupełnił Charakterystykę Produktu Leczniczego informacjami dotyczącymi zapalenia płuc oraz niewyraźnego widzenia, które stanowią działania niepożądane występujące bardzo rzadko. Ponadto Komisja zaleciła, aby podmiot odpowiedzialny przedstawił zbiorczą, szczegółową analizę wszystkich przypadków gruźlicy, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych oraz reakcji anafilaktycznych oraz rozważył konieczność odpowiedniego uaktualnienia ChPL w tym zakresie.

W kolejnym dokumencie z 2018 według Komisji stosunek korzyści do ryzyka wedolizumabu pozostaje bez zmian (pozostaje korzystny) w odniesieniu do poprzednich rekomendacji. Niemniej jednak informacje o produkcie powinny być zaktualizowane w celu uwzględnienia reakcji anafilaktycznej i wstrząsu anafilaktycznego jako niepożądanych skutków z częstotliwością bardzo rzadko. W kolejnym PSUR podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić zbiorcze przeglądy przypadków uszkodzenia wątroby i przypadków infekcji płopca.

PRAC 2016a

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

PRAC 2016

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

PRAC 2015

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

FDA

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

Reakcje związane z wlewem i reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznej (w tym duszności, pokrzywki, wysypki, skurczu oskrzeli, zwiększenia ciśnienia krwi oraz częstości skurczu mięśnia sercowego). Większość tych reakcji miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. W razie wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej lub reakcji anafilaktycznej należy natychmiast przerwać podawanie wedolizumabu i wdrożyć odpowiednie leczenie. Doświadczenie z zastosowaniem innych leków biologicznych wskazuje, że w przypadku wedolizumabu reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w czasie wlewu, po jego zakończeniu lub nawet do kilku godzin od podania leku.

Zakażenia

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

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

Postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa

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

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

Uszkodzenie wątroby

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

Żywe i doustne szczepionki

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

Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach klinicznych

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

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

Ogółem w badaniach klinicznych dla wedolizumabu (chorzy na ChLC lub WZJG) najczęściej (u co najmniej 3% chorych stosujących WED i co najmniej 1% u chorych otrzymujących PLC) raportowano występowanie (odpowiednio w grupie WED i PLC) następujących zdarzeń niepożądanych: zapalenie nosogardzieli (13% vs 7%), ból głowy (12% vs 11%), ból stawów (12% vs 10%), nudności (9% vs 8%), gorączkę (9% vs 7%), zakażenie górnych dróg oddechowych (7% vs 6%), zmęczenie (6% vs 3%), kaszel (5% vs 3%), zapalenie oskrzeli (4% vs 3%), grypę (4% vs 2%), ból pleców (4% vs 3%), wysypkę (3% vs 2%), świąd (3% vs 1%), zapalenie zatok (3% vs 1%), ból jamy ustnej gardła (3% vs 1%), ból kończyn (3% vs 1%).

4.3. Komentarz Agencji

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 7 badań: 3 badania oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania vedolizumabu w leczeniu chLC: 1 badanie RCT GEMINI II (publikacje: Sands 2017, Sandborn 2013, EMA 2014); 1 badanie RCT GEMINI III (publikacje: Sands 2014, Sands 2017, EMA 2014); 1 badanie jednoramienne: GEMINI LTS (Vermeire 2017); 1 badanie RCT oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania infliksymabu: ACCENT I (publikacja Hanauer 2002); 3 badania RCT oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania adalimumabu: badanie CHARM (publikacja Colombel 2007), badanie CLASSIC I (publikacja Hanauer 2006), badanie Watanabe 2012.

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

Nieodnaleziono badań, w których analizowano wpływ porównywanych interwencji na przeżycie całkowite oraz brak badań długoterminowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo WED stosowanego zgodnie z zapisami ChPL we wnioskowanej populacji pacjentów.

Dodatkowo nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących WED z INF i ADA w związku z czym wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie metodą Buchera.

Analiza skuteczności klinicznej:

Porównanie bezpośrednio vedolizumab (WED) vs. placebo (PLC) w populacji ogólnej i populacji nieleczonej inhibitorami TNF-alfa

Ocenę skuteczności indukcji i leczenia podtrzymującego WED w porównaniu do PLC przeprowadzono na podstawie wyników randomizowanych badań GEMINI II (indukcja + podtrzymanie) oraz GEMINI III (indukcja). W badaniu GEMINI II grupę PLC (WED/PLC) stanowią pacjenci (kohorta 1 i 2), którzy odpowiedzieli w 6 tygodniu na leczenie WED w ramach indukcji (0, 2 tydzień) i zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej placebo. Grupę WED (WED/WED) stanowią pacjenci (kohorta 1 i 2), którzy odpowiedzieli w 6 tygodniu na leczenie WED w ramach indukcji (0, 2 tydzień) i zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej vedolizumab co 8 tygodni.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach GEMINI II i III była remisja kliniczna w 6 i 52 tygodniu.

Remisja kliniczna występowała istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych WED (w ramach indukcji i leczenia podtrzymującego) w porównaniu do grupy otrzymującej PLC w populacji ogólnej oraz w następujących subpopulacjach: chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa, chorych stosujących jednocześnie kortykosteroidy, chorych stosujących jednocześnie leki immunosupresyjne i /lub wcześniejszą terapię inhibitorami TNF-alfa oraz chorych niestosujących jednocześnie leków immunosupresyjnych i/lub wcześniejszej terapii inhibitorami TNF-alfa. Natomiast nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy terapią WED i PLC w odniesieniu do częstości występowania remisji klinicznej w przypadku następujących subpopulacji: chorych po niepowodzeniu leczenia lekami immunosupresyjnymi ale bez niepowodzenia terapii inhibitorami TNF-alfa, chorych po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami oraz chorych niestosujących jednocześnie kortykosteroidów. Również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią WED i PLC w ocenie długotrwałej remisji klinicznej (w populacji ogólnej jak i w populacji wcześniej nieleczonej inhibitorami TNF-alfa).

Odpowiedź kliniczna, definiowana jako obniżenie wyniku CDAI o ≥ 100 punktów w porównaniu z wartością początkową, występowała istotnie statystycznie częściej w grupie WED w porównaniu do PLC (w populacji ogólnej jak i populacji chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa). Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy terapią WED i PLC w odniesieniu do zmiany wyniku wg kwestionariusza IBDQ (ocenie poddano tylko leczenie podtrzymujące w porównaniu do wartości w 46 i 6 tygodniu badania).

Dodatkowo w populacji ogólnej remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów i zamknięcie sączących się przetok występowało istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów stosujących WED w porównaniu do PLC. W populacji chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa nie stwierdzono istotnej statystycznej różnicy w częstości występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów pomiędzy pacjentami stosującymi WED a PLC.

Porównanie pośrednie vedolizumab (WED) vs. infliksymab (INF) i adalimumab (ADA) w populacji ogólnej i populacji nieleczonej inhibitorami TNF-alfa

Ocenę skuteczności indukcji i leczenia podtrzymującego WED w porównaniu do ADA lub INF przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie wyników badania GEMINI II (WED vs PLC) z wynikami badania CHARM

(ADA vs PLC) oraz z wynikami badania ACCENT I (INF vs PLC). Porównanie pośrednie przeprowadzono metodą Buchera. Porównanie pośrednie WED z ADA przeprowadzono zarówno w populacji ogólnej jak i populacji nieleczonej inhibitorami TNF-alfa. Z uwagi na brak danych dla INF, porównanie WED z INF możliwe było wyłącznie w populacji chorych uprzednio nieleczonych inhibitorami TNF-alfa.

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między WED a ADA i INF w ocenie częstości występowania remisji klinicznej, odpowiedzi klinicznej, remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów i zamknięcia sączących przetok.

Analiza bezpieczeństwa:

Porównanie bezpośrednie vedolizumab (WED) vs. placebo (PLC) w populacji ogólnej

Analizę bezpieczeństwa indukcji WED w porównaniu do PLC wykonano na podstawie wyników badania GEMINI II (ocena w 6 tygodniu) i GEMINI III (ocena w 10 tygodniu).

W grupie pacjentów otrzymujących WED w ramach indukacji w porównaniu do PLC nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla większości punktów końcowych (zgony, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane) z wyjątkiem zakażenia dróg moczowych gdzie ryzyko było istotnie większe w grupie WED (OR 95%CI: 7,50 (1,50; 37,52)). Ponadto w badaniu GEMINI III w grupie pacjentów otrzymujących WED w ramach indukacji w porównaniu do PLC zaobserwowano mniejsze ryzyko zaostrzenia chLc, różnica była istotna statystycznie (OR 95%CI: 0,26 (0,10; 0,66)).

Analizę bezpieczeństwa leczenia podtrzymującego WED w porównaniu do PLC wykonano na podstawie wyników badania GEMINI II (WED vs PLC). Ocena obejmuje wyłącznie leczenie podtrzymujące u pacjentów, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną (od 6. tygodnia do 52. tygodnia trwania badania). W grupie pacjentów otrzymujących WED w ramach leczenia podtrzymującego w porównaniu do PLC nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla wszystkich analizowanych punktów końcowych (zgony, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

Porównanie pośrednie vedolizumab (WED) vs. inflixymab (INF) i adalimumabem (ADA) w populacji ogólnej

Analizę bezpieczeństwa leczenia podtrzymującego i indukcyjnego WED w porównaniu do ADA wykonano na podstawie porównania pośredniego przeprowadzonego w oparciu o badania GEMINI II (WED) oraz CHARM (ADA). Nie odnaleziono odpowiednich danych umożliwiających wykonanie porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa WED w porównaniu do INF.

W ramach porównania pośredniego w grupie pacjentów otrzymujących WED w porównaniu pośrednim do ADA nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla wszystkich analizowanych punktów końcowych (ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane, zgony – analizowane podczas leczenia indukcyjnego).

W wyniku wykonanego przeglądu odnaleziono 16 przeglądów systematycznych (Kawalec 2017, Mao 2017, Moćko 2017, Wheat 2017, Bonovas 2016, CADTH 2016, Kawalec 2016, Moćko 2016a, Moćko 2016b, Chandar 2015, Ge 2015, Hazelwood 2015, Lin 2015, Luthra 2015, Singh 2014, Wang 2014) spełniających kryteria włączenia do analizy. Cel odnalezionych przeglądów był zbliżony i dotyczył przede wszystkim oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii (w tym WED) stosowanej w leczeniu chorych z ChLc lub zapalnymi chorobami jelit ogółem. Wnioski z przedstawionych powyżej doniesień naukowych były zbieżne z wnioskami z badań analizowanych w niniejszej AWA.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

„Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Entyvio (wedolizumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego – Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali CDAI >220 punktów), którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują terapii standardowej i/lub inhibitorów czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa).”

Technika analityczna

Dla populacji o umiarkowanej aktywności chLC (CDAI 220-300 pkt) przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA), a dla pacjentów z ciężką postacią choroby (CDAI >300 pkt) – analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologię medyczną, tj. produkt leczniczy Entyvio (wedolizumab, WED) porównywano z:

- leczeniem standardowym - postać umiarkowana chLC;
- adalimumabem (ADA) oraz infliksymabem (INF) – ciężka postać chLC.

Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólną (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni (63,9 lat) horyzont czasowy w CUA oraz 2-letni horyzont czasowy w CMA.

Dyskontowanie

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

Model

W oparciu o badanie GEMINI II przyjęto, że średni wiek chorego jest równy 36,1 lat, a odsetek mężczyzn wynosi 46,60%.

➤ CUA (WED vs leczenie standardowe)

Do przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności wykorzystano model centralny zwalidowany przez NICE i zaadaptowany do polskich warunków, przygotowany w programie MS Excel. Analiza bazuje na połączeniu struktury drzewa decyzyjnego oraz modelu Markowa.

Modelowanie można podzielić na dwie fazy:

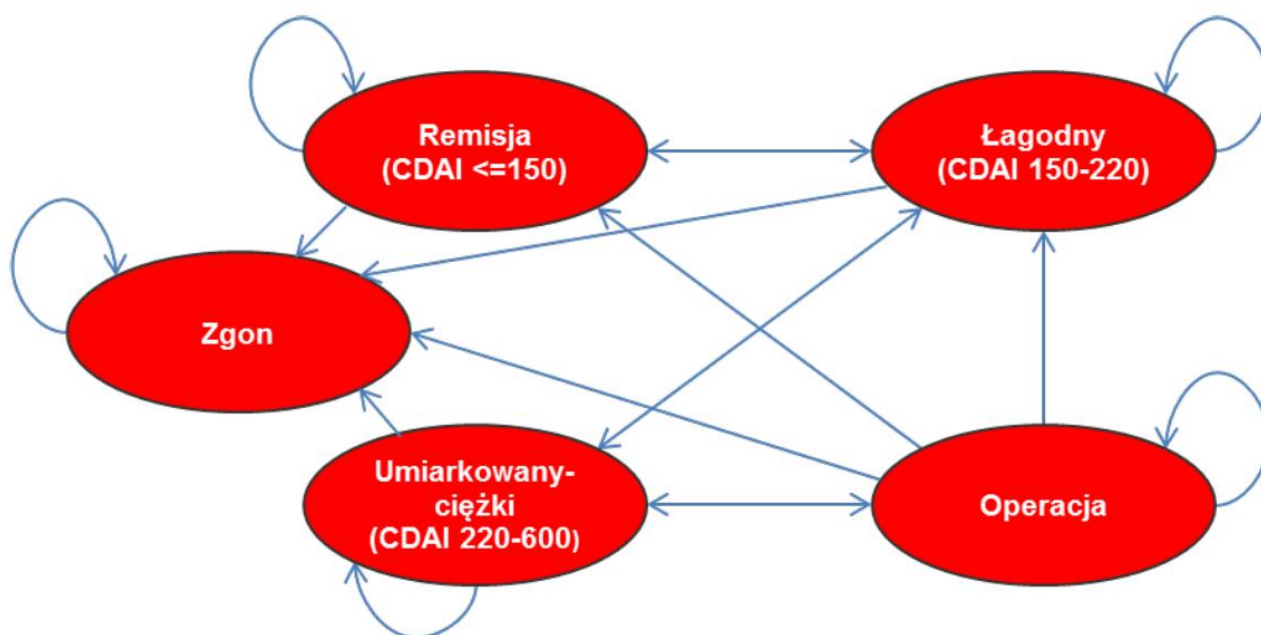
- indukcji – trwa 6 tygodni,
- podtrzymania – cykle trwające 8 tygodni.

Drzewo decyzyjne jest etapem początkowym modelowania, z którego pacjenci, w zależności od uzyskania odpowiedzi na leczenie indukcyjne WED lub leczeniem standardowym, otrzymują różne możliwości terapii podtrzymującej, przechodząc między stanami w ramach modelu Markowa. Odpowiedź na leczenie definiowana jest jako obniżenie CDAI o ≥ 100 punktów.

Wszyscy chorzy wchodzą do modelu w stanie umiarkowanym do ciężkiego chLC (U/C). W wyniku indukcji część pacjentów uzyskuje odpowiedź na leczenie. Zgodnie z założeniami, pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne WED, otrzymują je także w ramach fazy podtrzymania (model Markowa dla WED) lub zaprzestają terapii z powodu działań niepożądanych i przechodzą do leczenia standardowego (model Markowa dla leczenia standardowego). Chorzy z odpowiedzią mogą zmienić stan na REM, ŁAG lub mogą pozostać w stanie U/C. Prawdopodobieństwa przejść wyznaczono w oparciu o dane z metaanalizy badań GEMINI II i GEMINI III (Sands 2017) oraz dane zaimplementowane do modelu centralnego zwalidowanego przez NICE. Natomiast pacjenci bez odpowiedzi na leczenie indukcyjne WED przechodzą do modelu Markowa dla leczenia standardowego. Z kolei chorzy odpowiadający na indukcję terapii standardowej, kontynuują ją na etapie podtrzymania (model Markowa dla leczenia standardowego). W przypadku braku odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, pacjenci mogą dalej otrzymywać to leczenie bądź zostać poddani operacji.

Poniżej przedstawiono strukturę modelu Markowa wykorzystanego do modelowania fazy leczenia podtrzymującego. W modelu tym uwzględniono te same stany dla WED i terapii konwencjonalnej, ale różne prawdopodobieństwa przejść pomiędzy nimi. Wyróżniono następujące stany zdrowia:

- Remisja (REM) – CDAI ≤ 150 punktów,
- Łagodna postać (ŁAG) – CDAI 150-220 punktów,
- Stan umiarkowany do ciężkiego (U/C) – CDAI >220 punktów,
- Operacja (OPE),
- Zgon (ZGON).



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

Stany U/C, ŁAG, REM oraz OPE są w modelu stanami powracającymi. ZGON jest stanem końcowym, do którego chorzy mogą przejść ze wszystkich pozostałych stanów oraz w dowolnym cyklu.

Ponadto założono, że pacjenci objęci wyłącznie leczeniem standardowym lub poddani operacji nie mogą w późniejszym czasie otrzymać WED.

Autorzy analizy ekonomicznej przyjęli, że do operacji kwalifikują się wyłącznie pacjenci w stanie U/C. Prawdopodobieństwo zabiegu oszacowano na podstawie rocznego ryzyka operacji dla chorych z chLC z publikacji Frolkis 2013, które wynosiło 16,3%. Na potrzeby modelowania wyznaczono prawdopodobieństwo operacji w 8-tygodniowym cyklu na 2,69%. Ustalono, iż po operacji pacjenci mogą być poddani tylko terapii standardowej. Prawdopodobieństwa przejść ze stanu OPE do poszczególnych stanów modelu dla leczenia konwencjonalnego przyjęto zgodnie z danymi analizy ekonomicznej Bodger 2009.

Odsetek pacjentów rezygnujących z WED z powodu działań niepożądanych zaczerpnięto z badania GEMINI II i wynosił on [REDACTED].

Ryzyko zgonu dla osób w stanie REM oszacowano w oparciu o dane GUS. Uwzględniono dodatkowo zwiększone ryzyko zgonu dla stanów ŁAG, U/C oraz OPE: zgodnie z publikacją Lichtenstein 2006 ryzyko zgonu dla ŁAG, U/C i OPE jest odpowiednio 1,266-krotnie, 2,256-krotnie oraz 3,223-krotnie większe niż dla stanu REM.

Opisane powyżej prawdopodobieństwa posłużyły do ustalenia macierzy przejść pomiędzy stanami w modelu dla porównywanych interwencji (rozdz. 7.2.1. oraz 7.2.2. Analiza ekonomiczna wnioskodawcy). Szczegółowy opis modelu znajduje się w rozdz. 7 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

➤ **CMA (WED vs ADA i INF)**

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z wykorzystaniem modelu przygotowanego de novo w programie MS Excel. Model oparto na kalkulacji kosztów z uwzględnieniem analizy przeżycia.

Z uwagi na wyniki analizy klinicznej przyjęto brak różnic w skuteczności pomiędzy wnioskowaną technologią a wybranymi komparatorami.

W modelu założono, że leczenie pacjentów w programie trwa co najmniej do oceny odpowiedzi na leczenie indukcyjne. Ocena ta w przypadku WED ma miejsce w 14. tygodniu, dla INF w 6. tygodniu, zaś dla ADA w 12. tygodniu (na podstawie zapisów programu lekowego). Chorzy, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie kontynuują leczenie biologiczne do 24 miesięcy w przypadku WED i INF lub 12 miesięcy w przypadku ADA. Pacjenci bez odpowiedzi kończą leczenie w programie i pozostają na terapii standardowej.

Autorzy analizy przyjęli [REDACTED].

Parametr ten wyznaczono w oparciu o odsetki pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w danych okresach obserwacji, zgodnie z wynikami analizy klinicznej dla WED oraz komparatorów (GEMINI II, CHARM, Watanabe 2012). [REDACTED]

Model uwzględniał ryzyko zgonu pacjentów w każdym cyklu. Przyjęto je na podstawie tablic trwania życia GUS. Dodatkowo zastosowano korektę połowy cyklu: dla efektów od początku horyzontu czasowego, zaś dla kosztów aktywnego leczenia biologicznego po leczeniu indukcyjnym.

Ponadto, zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych, przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów CCA.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Porównanie bezpośrednie – WED vs leczenie standardowe

W ramach CUA dane o skuteczności WED w porównaniu do terapii standardowej przyjęto na podstawie badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z placebo: badanie GEMINI II (Sandborn 2013) i metaanaliza badań GEMINI II i GEMINI III (Sands 2017).

Tabela 33. Dane dotyczące skuteczności uwzględnione w CUA

Parametr	WED	Leczenie standardowe	Źródło
Prawdopodobieństwo remisji - indukacja	[REDACTED]	[REDACTED]	Sands 2017
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie - indukacja	[REDACTED]	[REDACTED]	Sands 2017
Prawdopodobieństwo remisji - leczenie podtrzymujące	[REDACTED]	[REDACTED]	GEMINI II (Sandborn 2013)
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie - leczenie podtrzymujące	[REDACTED]	[REDACTED]	GEMINI II (Sandborn 2013)

Porównanie pośrednie – WED vs ADA i INF

Skuteczność WED w porównaniu z lekami biologicznymi oszacowano na podstawie badań GEMINI II i GEMINI III dla WED, CHARM, Watanabe 2012, CLASSIC I dla ADA oraz ACCENT I dla INF. Porównanie pośrednie wykazało brak istotnych statystycznie różnic w zakresie analizowanych punktów końcowych (remisja kliniczna, odpowiedź kliniczna). W związku z powyższym założono porównywalną skuteczność wnioskowanej interwencji i komparatorów – dla wszystkich przyjęto jednakowe prawdopodobieństwa.

Tabela 34. Dane dotyczące skuteczności uwzględnione w CMA

Parametr	Wartość analiza podstawowa (analiza wrażliwości)	Źródło
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie - indukcja	[redacted]	GEMINI II (Sands 2017); Watanabe 2012 meta GEMINI II i GEMINI III; Watanabe 2012, CLASSIC I
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie - leczenie podtrzymujące	[redacted]	GEMINI II (Sandborn 2013); CHARM GEMINI II (Sands 2017); ACCENT I

Bezpieczeństwo

W ramach analizy klinicznej wykazano brak znamienych statystycznie różnic między WED a komparatorami, w związku z czym w analizie ekonomicznej nie uwzględniano danych na temat zdarzeń niepożądanych.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono koszty leków oraz koszty ich podania, koszty leczenia standardowego (z rozróżnieniem dla aktywnego leczenia biologicznego i po jego zakończeniu), a także koszty diagnostyki i monitorowania w programie. Dodatkowo, do analizy kosztów-użyteczności włączono również koszty dodatkowych świadczeń oraz koszty operacji i leczenia powikłań pooperacyjnych. Z uwagi na wyniki analizy bezpieczeństwa (brak istotnych statystycznie różnic między wnioskowaną interwencją a alternatywnymi technologiami) koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące.

[redacted] Ceny produktu leczniczego Entyvio przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji.

Koszty leków

➤ Wedolizumab (WED)

Dawkowanie WED ustalono na podstawie zapisów proponowanego programu lekowego, zgodnie z ChPL Entyvio. Lek podawany jest w tygodniu 0., 2. i od 6. tygodnia co 8 tygodni. Istnieje możliwość otrzymania dodatkowej dawki WED w 10. tygodniu w przypadku braku symptomów odpowiedzi na leczenie, co uwzględniono jako jeden z wariantów analizy wrażliwości. Jedna fiołka 300 mg stanowi jedną dawkę leku.

Wnioskowana cena zbytu netto Entyvio wynosi [redacted] PLN. [redacted] Wnioskowane warunki dotyczące kosztów WED zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 35. Koszt WED [PLN]

Entyvio	CZN	UCZ	CHB	WLF/ koszt NFZ	Koszt NFZ za 1 mg
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania

➤ Infliksymab (INF)

Schemat dawkowania INF oparto na zapisach obecnego programu lekowego B. 32. „Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna”. INF podawany jest w dawce 5 mg/kg m.c. w tygodniu 0., 2., od 6. tygodnia co 8 tygodni. Przyjęto średnią masę ciała na podstawie badania GEMINI II, która wynosiła 69,8 kg. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości średniej masy ciała: w wariancie minimalnym 67,10 kg (GEMINI II), a w maksymalnym 71,30 kg (GEMINI III).

Koszt INF wyznaczono w oparciu o średni koszt poszczególnych produktów zawierających infliksymab ważony udziałami w rynku, które oszacowano na podstawie danych DGL za styczeń 2018 r.

Tabela 36. Koszt INF [PLN]

Produkt	UCZ	CHB	WLF	Kwota refundacji	Liczba zrefundowanych mg	Udział w rynku	Koszt NFZ za 1 mg	
Flixabi	1436,40	1508,22	1508,22	0,00	0,00	0,00%	15,08	11,09
Inflectra	1436,40	1508,22	1508,22	989 559,75	89 699	36,68%		
Remicade	1941,13	2038,19	1508,22	98 782,83	9 155	3,74%		
Remsima	1436,40	1508,22	1508,22	1 623 832,87	145 706	59,58%		

; CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania

W scenariuszu podstawowym przyjęto, że płatnik pokrywa koszt rzeczywistej ilości leku podanej pacjentowi. Natomiast w analizie wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym koszt niewykorzystanej części fiołki ponosi świadczeniodawca (tzw. wastage).

➤ Adalimumab (ADA)

Dawkowanie ADA przyjęto zgodnie z aktualnym programem lekowym B.32. „Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna”. ADA podawany jest w dawce 80 mg w pierwszym tygodniu, a potem 40 mg w 2. tygodniu i dalej co 2 tygodnie.

Koszt ADA wyznaczono w oparciu o średni koszt poszczególnych produktów zawierających adalimumab ważony udziałami w rynku, które oszacowano na podstawie danych DGL za styczeń 2018 r.

Tabela 37. Koszt ADA [PLN]

Produkt	UCZ	CHB	WLF	Kwota refundacji	Liczba zrefundowanych mg	Udział w rynku	Koszt NFZ za 1 mg	
Humira, 40 mg, 2 amp-strz. + 2 gaziki	4155,84	4363,63	4363,63	9 638 375,94	231 779	99,40%	54,55	41,58
Humira, 40 mg, 2 fioł. + 2 strz.	4155,84	4363,63	4363,63	57 868,00	1 391	0,60%		

; CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania

Komentarz Agencji

Wskazane powyżej koszty ADA i INF uległy istotnej zmianie w związku z wejściem w życie aktualnego Obwieszczenia MZ z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków. Nastąpiło **obniżenie wysokości limitu finansowania** w grupie 1050.3, blokery TNF – infliksimab z 1508,22 PLN na 1048,95 PLN, a także w grupie 1050.1 blokery TNF – adalimumab z 4363,63 PLN na 2102,67 PLN. Wpływ powyższych zmiany na wyniki analizy CMA przedstawiono w rozdz.5.3.4 Obliczenia własne Agencji).

Koszty podania leków

Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych właściwymi dla analizowanych substancji, WED podawany jest w infuzji dożylniej trwającej 30 minut, INF we wlewie dożylnym trwającym 2 godziny, a ADA podawany jest podskórnie.

Dla terapii standardowej założono zerowy koszt podania leków (przepisanie leków następuje w ramach wizyty u specjalisty).

Koszty terapii standardowej

Dawkę oraz odsetek pacjentów stosujących poszczególne leki standardowe oszacowano na podstawie średniej z odpowiedzi ekspertów klinicznych. Ponadto, do wyznaczenia średniego kosztu za 1 mg przyjęto ceny leków z obwieszczenia MZ z dnia 26 kwietnia 2018 r. ważne udziałami na podstawie danych DGL za okres styczeń-sierpień 2018 r. Koszt terapii konwencjonalnej oszacowano z rozróżnieniem na poszczególne etapy leczenia/stany zdrowia.

➤ CUA**Tabela 38. Koszt leczenia standardowego na podstawie oszacowań wnioskodawcy - CUA [PLN]**

Substancja	Odsetek stosujących	Dobowy koszt [PLN]	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Remisja (CDAI <150)			
Mesalazyna			
Sulfasalazyna			
Azatiopryna			
Merkaptopuryna			
Metotreksat			
Budezonid			
Prednizolon			
Łagodne nasilenie (CDAI 150-220)			
Mesalazyna			
Sulfasalazyna			
Azatiopryna			
Merkaptopuryna			
Metotreksat			
Budezonid			
Prednizolon			
Nasilenie umiarkowane do ciężkiego (CDAI 220-600)			
Mesalazyna			
Sulfasalazyna			
Azatiopryna			
Merkaptopuryna			
Metotreksat			
Budezonid			
Prednizolon			

Koszty przedstawione w powyższej tabeli dotyczą jedynie pacjentów, którzy nie są objęci leczeniem WED.

Tabela 39. Koszt leczenia standardowego w 8-tygodniowym cyklu [PLN]

Stan zdrowia	WED		Terapia standardowa	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Remisja (CDAI <150)				
Aktywność łagodna (150-200)				
Aktywność umiarkowana do ciężkiej (220-600)				

➤ CMA**Tabela 40. Koszt leczenia standardowego na podstawie oszacowań wnioskodawcy - CMA [PLN]**

Substancja	Odsetek stosujących	Dobowy koszt [PLN]	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
W trakcie aktywnego leczenia biologicznego (CDAI <220)			
Mesalazyna			
Sulfasalazyna			
Azatiopryna			
Merkaptopuryna			
Metotreksat			
Budezonid			
Prednizolon			
Po zakończeniu leczenia biologicznego (CDAI 220-600)			
Mesalazyna			
Sulfasalazyna			

Azatiopryna			
Merkaptopuryna			
Metotreksat			
Budezonid			
Prednizolon			

Do modelu zaimplementowano koszt leczenia standardowego w przeliczeniu na 2-tygodniowy cykl analizy:

Tabela 41. Koszt 2-tygodniowej terapii standardowej - CMA [PLN]

Etap leczenia	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Aktywne leczenie biologiczne (CDAI<220)		
Po leczeniu biologicznym (CDAI 220-600)		

Koszty diagnostyki i monitorowania

Zapisy wnioskowanego programu lekowego dla leku Entyvio zakładają taki sam zestaw badań diagnostycznych jak dla INF i ADA w aktualnym programie B.32 „Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna”. Mając na uwadze powyższe, koszt diagnostyki i monitorowania ustalono na podstawie wyceny świadczenia „diagnostyka w programie leczenia choroby Leśniowskiego – Crohna adalimumabem i infliksymabem” (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 25/2018/DGL). Roczny koszt wynosi 2920,32 PLN, natomiast koszt 2-tygodniowy to 111,94 PLN i naliczany jest w modelu wyłącznie w trakcie aktywnego leczenia biologicznego.

Koszty dodatkowych świadczeń

(szczegółowo opisane w rozdz. 8 analizy ekonomicznej wnioskodawcy). Na potrzeby analizy dokonano rozróżnienia kosztów ze względu na poszczególne stany zdrowia modelu. Częstość świadczeń w danym stanie zdrowia oszacowano w oparciu o wyniki ankiety ekspertów.

Koszt operacji i powikłań operacyjnych

Średni koszt zabiegów operacyjnych oszacowano na 8348,88 PLN. Koszt ten ustalono na podstawie Zarządzenia NFZ 119/2017/DSOZ, danych JGP dotyczących liczby poszczególnych zabiegów oraz opinii ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów na temat częstości wykonywania poszczególnych zabiegów. Dodatkowo uwzględniono także koszt powikłań operacyjnych, w tym relaparotomii oraz leczenia infekcji pooperacyjnych za pomocą antybiotyków. Pierwszy z nich oszacowano zgodnie z Zarządzeniem NFZ 119/2017/DSOZ i wyniósł on 6230,50 PLN, a koszt antybiotykoterapii wyznaczono na podstawie cen z Obwieszczenia MZ ważonymi udziałami w rynku poszczególnych produktów i wyniósł on 46,12 PLN z perspektywy NFZ oraz 107,28 PLN z perspektywy wspólnej.

Użyteczności stanów zdrowia

➤ **CUA**

W celu oszacowania jakości życia w poszczególnych stanach zdrowia dokonano przeliczenia wartości CDAI na wartości użyteczności mierzone kwestionariuszem EQ-5D. Wyznaczenie wartości użyteczności zostało wykonane w oparciu o publikację Buxton 2007 z zastosowaniem wzoru: $EQ-5D = 0,9168 - 0,0012 \times CDAI$. Założono, że użyteczność dla operacji jest taka sama jak dla umiarkowanej do ciężkiej aktywności chLC.

Tabela 42. Wartości użyteczności dla porównania z leczeniem standardowym

Stan zdrowia	Wartość użyteczności (min-max)
Remisja REM (CDAI <150)	0,827 (0,737 – 0,917)
Łagodne nasilenie ŁAG (CDAI 150-220)	0,695 (0,653-0,737)
Nasilenie umiarkowane do ciężkiego U/C (CDAI 220-600)	0,425 (0,197-0,653)
Operacja OPE	0,425 (0,197-0,653)

➤ **CMA**

Na potrzeby przeprowadzenia analizy konsekwencji kosztów dokonano oszacowania jakości życia, także za pomocą wzoru z publikacji Buxton 2007. Wyróżniono stan aktywnego leczenia biologicznego oraz stan po zakończeniu terapii biologicznej. Przyjęto, iż aktywną terapię biologiczną otrzymują chorzy z wynikiem CDAI

0-200 punktów. Natomiast stan po leczeniu biologicznym obejmował chorych z CDAI od 220 do 600 punktów. Do wzoru implementowano wartość średnią z krańcowych wartości przedziału CDAI dla każdego ze stanu.

Tabela 43. Wartości użyteczności dla porównania z leczeniem biologicznym

Etap leczenia	Wartość użyteczności
W trakcie aktywnego leczenia biologicznego (CDAI<220)	0,7848
Po zakończeniu leczenia biologicznego (CDAI 220-600)	0,4248

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości z uwzględnieniem skrajnych wartości badanych parametrów (5.2.3 Wyniki analiz wrażliwości).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

➤ Populacja z umiarkowaną postacią chLC – WED vs leczenie standardowe

Tabela 44. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy - CUA [PLN].

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	WED	Leczenie standardowe	WED	Leczenie standardowe
Koszt WED				
Koszt leczenia standardowego				
Koszt całkowity				
Wynik zdrowotny [QALY]				
Koszt inkrementalny				
Inkrementalny wynik zdrowotny [QALY]				
ICUR [PLN/QALY]				

➤ Populacja z ciężką postacią chLC – WED vs ADA i INF

Tabela 45. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy - CMA [PLN].

Parametr	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
	WED	ADA	INF	WED	ADA	INF
Koszt leczenia						
Całkowity koszt różniący						

Koszt inkrementalny						
----------------------------	--	--	--	--	--	--

WED – vedolizumab; ADA – adalimumab; INF - infliksymab



Dodatkowo wnioskodawca przedstawił analizę kosztów konsekwencji CCA.

Poza tym wnioski z analizy kosztów konsekwencji są spójne z wnioskami z analizy minimalizacji kosztów, której wyniki zaprezentowano powyżej. Szczegółowe wyniki znajdują się w rozdz. 10.3 Analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

➤ Populacja z umiarkowaną postacią chLC – WED vs leczenie standardowe

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku Entyvio, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (139 953 PLN), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz [redacted] PLN z perspektywy wspólnej.

Cena Entyvio zaproponowana przez wnioskodawcę to [redacted] PLN netto za opakowanie ([redacted]).

➤ Populacja z ciężką postacią chLC – WED vs ADA i INF

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanej technologii medycznej nad obecnie refundowanym komparatorem, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Z uwagi na przyjętą technikę analityczną – analiza minimalizacji kosztów (CMA), cenę progową wyznaczono poprzez oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, dla której koszt jej stosowania jest równy kosztowi stosowania technologii alternatywnej (art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji).

Wartość progowa ceny zbytu netto, przy której koszt stosowania WED jest równy kosztowi terapii ADA wynosi [redacted] ([redacted]) z perspektywy NFZ oraz [redacted] ([redacted]) w perspektywie wspólnej. Natomiast wartość progowa ceny zbytu netto, przy której różnica między kosztem stosowania WED a kosztem stosowania INF jest równa zero wynosi [redacted] ([redacted]) z perspektywy NFZ oraz [redacted] ([redacted]) z perspektywy wspólnej. Oszacowane wartości progowe są [redacted] niż wnioskowana cena, która wynosi [redacted] PLN ([redacted]).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wpływ parametrów obarczonych niepewnością wnioskodawca testował w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości. Opis badanych parametrów wraz ze wskazaniem źródeł zmienności znajduje się w rozdz. 11 Analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

➤ **Populacja z umiarkowaną postacią chLC – WED vs leczenie standardowe**

[REDACTED]:

W przypadku 7 na 52 testowanych wariantów zaobserwowano zmianę wyników: [REDACTED]

[REDACTED]

W żadnym z testowanych scenariuszy nie doszło do zmiany wnioskowania: [REDACTED]

• [REDACTED]

➤ **Populacja z ciężką postacią chLC – WED vs ADA i INF**

Żaden z 14 badanych w analizie wrażliwości parametrów nie zmienił wnioskowania z analizy podstawowej wnioskodawcy.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki miały następujące warianty:

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 46. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W przypadku umiarkowanej postaci choroby WED porównywano z leczeniem standardowym, a dla ciężkiej technologię alternatywną stanowiły ADA i INF. Ocena wyboru komparatorów przedstawiono w rozdz. 3.6.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK/NIE	CUA przeprowadzono dla populacji z umiarkowaną postacią chLC. Ciężka postać chLC; W wyniku porównania pośredniego wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy wnioskowaną interwencją a wybranymi komparatorami. W związku z powyższym analizę ekonomiczną przeprowadzono w postaci minimalizacji kosztów (CMA).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Skuteczność wnioskowanej technologii względem standardowego leczenia określono na podstawie randomizowanych badań bezpośrednio porównujących WED do placebo. W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono randomizowanych badań bezpośrednio porównujących vedolizumab z adalimumabem i inflixymabem. Analizę kliniczną dla porównania WED vs ADA i INF oparto o wyniki porównania pośredniego.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/?	Horyzont dożywności w CUA, 2-letni w CMA. Nie testowano krótszego horyzontu czasowego w analizie wrażliwości CUA.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016 przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych oraz 0% dla kosztów i efektów w analizie wrażliwości.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Do określenia wartości użyteczności wybrano publikację Buxton 2007, która umożliwiła oszacowanie wartości użyteczności w oparciu o wartości CDAI, z podziałem na przyjęte w analizie stany zdrowia/okresy leczenia.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK/NIE	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Zdaniem Agencji zasadne byłoby również przeprowadzenie probabilistycznej analizy wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wybór techniki analitycznej kosztów użyteczności dla porównania WED z leczeniem standardowym w populacji chorych z umiarkowaną aktywnością chLC jest zasadny, ze względu na fakt, iż w analizie klinicznej wykazano wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem w zakresie takich punktów końcowych jak uzyskanie odpowiedzi na leczenie CDAI-100 oraz remisji klinicznej.

Z uwagi na uzyskane w analizie klinicznej w ramach porównania pośredniego brak różnic istotnych statystycznie między WED a ADA i INF, dla populacji pacjentów z ciężkim nasileniem chLC wnioskodawca zastosował analizę ekonomiczną w postaci minimalizacji kosztów. Aktualne wytyczne AOTMiT z 2016 r. dopuszczają możliwość przedstawienia analizy minimalizacji kosztów, gdy istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne. Wydaje się, iż przeprowadzenie w tym przypadku analizy minimalizacji kosztów nie jest podejściem konserwatywnym.

Jako technologie alternatywne dla populacji z umiarkowaną aktywnością chLC wybrano leczenie standardowe, a w przypadku ciężkiej postaci - adalimumab i infliksymab. Wybór komparatorów uznano za prawidłowy (patrz rozdz. 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę).

W porównaniu z leczeniem standardowym w CUA zastosowano dożywnotni horyzont czasowy, co jest podejściem właściwym, biorąc pod uwagę charakterystykę jednostki chorobowej – choroba Leśniowskiego - Crohna jest chorobą przewlekłą, a koszty z nią związane ponoszone są do końca życia pacjenta. Natomiast ramach CMA przyjęto 2-letni horyzont czasowy, z uwagi na proponowany czas leczenia WED w programie lekowym, tj. 24 miesiące oraz długość leczenia INF i ADA w ramach aktualnego programu – odpowiednio 24 miesiące oraz 12 miesięcy. Należy jednak zwrócić uwagę, iż dowody przedstawione w analizie klinicznej opierają się m.in. na badaniu GEMINI III, w którym długość leczenia podtrzymującego WED była krótsza niż wnioskowana w programie lekowym i wynosiła 52 tygodnie (1 rok). Brak wysokiej jakości długookresowych danych jest zatem ograniczeniem analizy. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości CUA nie testowano krótszego horyzontu czasowego. Dla porównania, w przypadku AE dla Remsima i Inflectra (AWA nr OT.4331.24.2018_Remsima, OT.4331.35.2018_Inflectra) horyzont analizy użyteczności kosztów wynosił odpowiednio 5 lat oraz 2 lata.

Struktura modelu nie jest w pełni dostosowana do zapisów wnioskowanego programu lekowego. W ramach analizy nie rozpatrywano ponownego włączenia do programu w wyniku kolejnego zaostrzenia choroby, pomimo że proponowany program lekowy umożliwia w takiej sytuacji kolejne podjęcie terapii WED.

Ponadto, w modelu CUA stan umiarkowanego oraz ciężkiego nasilenia choroby rozpatrywano łącznie, jako stan U/C, co w konsekwencji nie spełniało założeń wnioskodawcy odnośnie populacji przeznaczonych dla porównania WED vs terapia konwencjonalna, a także nie odzwierciedlało aktualnej polskiej praktyki klinicznej. Model zakłada, że dla pacjentów w stanie U/C nieodpowiadających na leczenie standardowe opcją dalszego leczenia jest jego kontynuacja lub operacja. Natomiast obecnie w Polsce chorzy z ciężką postacią chLC po niepowodzeniu m.in. terapii konwencjonalnej, kwalifikowani są do leczenia INF lub ADA w ramach programu lekowego. Agencja jest świadoma, iż dowody kliniczne odnośnie porównania WED z leczeniem konwencjonalnym nie rozróżniają tych dwóch aktywności choroby, niemniej jednak taka konstrukcja modelu stanowi ograniczenie niniejszej analizy ekonomicznej.

Nie uwzględniono możliwości polepszenia stanu zdrowia w przypadku pacjentów w ramieniu terapii standardowej – zastosowana macierz przejść nie pozwala pacjentom w stanie U/C na przejście do lepszego stanu zdrowia. Do tego aspektu odniósł się również NICE twierdząc, że struktura modelu nie oddaje nawrotowego charakteru choroby Leśniowskiego – Crohna, tzn. jako schorzenia ze spontanicznymi etapami zaostrzeń i złagodzeń objawów. W opinii NICE założenie, iż pacjenci, którzy nie zareagowali na indukcyjne leczenie standardowe pozostaną jako „non responders” w stanie U/C do końca życia lub do wykonania zabiegu jest zbyt pesymistyczne².

W świetle zapisów ChPL Entyvio, w ramach analizy wrażliwości CMA wnioskodawca testował podanie dodatkowej dawki WED w 10. tygodniu. Nie badano natomiast scenariusza zakładającego intensyfikację leczenia WED do podawania co 4 tygodnie, co również, w przypadku spadku odpowiedzi na leczenie, dopuszcza ChPL Entyvio (a co za tym idzie proponowany program lekowy). Przyjęcie takiego wariantu skutkowałoby wzrostem kosztów po stronie wnioskowanej technologii.

Wątpliwości analityków budzi wartość przyjęta dla ryzyka zgonu dla zabiegu operacyjnego. Wnioskodawca jako źródło podaje publikację Lichtenstein 2006. Tymczasem uwzględniona w analizie wartość 3,223 odnosi się

² Vedolizumab for treating moderately to severely active Crohn's disease after prior therapy. NICE 2015.

w publikacji źródłowej do ryzyka zgonu w grupie o nieznanym nasileniu choroby („unknow”). Analitycy nie zidentyfikowali w publikacji żadnej informacji na temat ryzyka śmierci dla operacji. Biorąc pod uwagę powyższe, założenie to należy traktować z ostrożnością.

W analizie wnioskodawcy masę ciała przyjęto na podstawie badań GEMINI II i GEMINI III i wynosiła ona 69,8 kg w wariancie podstawowym (67,10 w wariancie minimalnym). W przypadku AE dla Remsima (AWA OT.4331.24.2018) masę ciała chorych wyznaczono w oparciu o dane rozliczeniowe NFZ dotyczące pacjentów leczonych infliksymabem za lata 2010-2012 i wartość ta była niższa niż w niniejszej analizie – 64,7 kg. Parametr ten wpływa na koszt komparatora – infliksymabu. Zaimplementowanie powyższej wartości do modelu CMA nie zmienia wnioskowania z analizy podstawowej wnioskodawcy dla porównania WED vs INF ([REDACTED]).

W ramach analizy wrażliwości nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości. Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016: „W ramach analizy ekonomicznej konieczne jest przeprowadzenie przynajmniej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz wielokierunkowej probabilistycznej analizy wrażliwości (...) Decyzję o braku uwzględniania probabilistycznej analizy wrażliwości należy poprzeć odpowiednią argumentacją...”

Za ograniczenie należy również uznać ocenę odpowiedzi na leczenie w modelu przy pomocy wskaźnika CDAI-100. Wnioskowany program definiuje odpowiedź jako zmniejszenie CDAI ≥ 70 punktów. Ograniczenie to zostało też wskazane przez wnioskodawcę (patrz niżej).

Wybrane ograniczenia i założenia według wnioskodawcy (rozdz. 13 analizy ekonomicznej wnioskodawcy):

Porównanie z leczeniem biologicznym (INF i ADA)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Porównanie z leczeniem standardowym

[REDACTED]

- W ramach analizy założono także zwiększone ryzyko zgonu dla chorych przebywających w stanach ŁAG, U/C i OPE w stosunku do chorych w stanie REM (...)

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Skuteczność kliniczna

Zaimplementowane do modelu CUA dane pochodziły z badań oceniających skuteczność WED (GEMINI II, GEMINI III), do których kwalifikowano pacjentów zarówno z umiarkowaną jak i ciężką postacią chLC, czyli populację szerszą niż zakładano dla tego modelu. Powyższy aspekt ogranicza wnioskowanie na temat użyteczności kosztowej WED w grupie chorych ze średnim nasileniem choroby.

Warto zaznaczyć, że w ramach analizy klinicznej nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla trwałej remisji klinicznej (definiowanej jako remisja stwierdzana podczas $\geq 80\%$ wizyt, włączając wizytę końcową badania) dla porównania WED vs placebo.

W analizie CMA dla chorych z ciężką postacią choroby założono podobną skuteczność porównywanych technologii, na podstawie wyników porównania pośredniego. Niemniej jednak, brak bezpośrednich dowodów na porównywalną efektywność kliniczną WED i leczenia biologicznego (ADA i INF) stanowi ograniczenie niniejszej analizy.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w populacji ogólnej. W opinii NICE pacjenci niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa oraz chorzy po niepowodzeniu terapii biologicznej to dwie odrębne grupy o różnych cechach i prawdopodobieństwie odpowiedzi na leczenie. Dlatego też według NICE wyniki dla tych grup powinno analizować się oddzielnie³.

Koszty

Dane przyjęte w analizie są zgodne ze stanem aktualnym na dzień złożenia wniosku. Parametry kosztowe obarczone niepewnością testowano w ramach analizy wrażliwości (patrz rozdz. 5.2.3 Wyniki analiz wrażliwości oraz rozdz. 11 AE wnioskodawcy).

Warto zauważyć, iż w opublikowanym po dacie złożenia wniosku Obwieszczeniu MZ z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków nastąpiło znaczne **obniżenie wysokości limitu finansowania** w grupie 1050.3, blokery TNF – infliksimab z 1508,22 PLN na 1048,95 PLN, a także w grupie 1050.1 blokery TNF – adalimumab z 4363,63 PLN na 2102,67 PLN. Wpływ powyższych zmiany na wyniki analizy CMA przedstawiono w rozdz. 5.3.4 Obliczenia własne Agencji.

Wątpliwości analityków budzi koszt podania WED. [redacted]

[redacted] (patrz rozdz. 5.2.3 Wyniki analiz wrażliwości).

Dodatkowo, autorzy analizy wnioskodawcy licząc koszt za 1 mg INF i ADA dla perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) [redacted] opierali się na cenie hurtowej brutto poszczególnych produktów leczniczych. Taki sposób oszacowania sprawia, że w sytuacji, gdy cena leku przewyższa limit finansowania, różnica w kosztach przenoszona jest na pacjenta. Natomiast zgodnie z zapisami ustawy o refundacji, leki stosowane w ramach programu lekowego wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie. Zdaniem analityków, właściwym podejściem byłoby uwzględnienie w obliczeniach wysokości limitu finansowania, w konsekwencji koszty leków biologicznych dla płatnika publicznego i dla perspektywy wspólnej byłyby takie same.

Użyteczności

Do oszacowania jakości życia dla poszczególnych stanów zdrowia posłużono się wzorem mapowania wartości CDAI na EQ-5D z publikacji Buxton 2007. W modelu CUA i CMA do przeliczenia użyteczności implementowano zakres CDAI odpowiadający łącznie nasileniu średniemu do ciężkiego: CDAI 220-600 (w CMA jest to stan aktywnego leczenia).

³ Vedolizumab for treating moderately to severely active Crohn's disease after prior therapy. NICE 2015.

W modelu CUA przyjęto, że wartość użyteczności dla stanu OPE (operacja) będzie taka sama jak dla stanu U/C (umiarkowany i ciężki), a więc wynosić będzie 0,425 (w wariancie maksymalnym 0,653). W innym modelu ekonomicznym dedykowanym chorobie Leśniowskiego – Crohna i ocenianym przez Agencję⁴, zakładana użyteczność dla analogicznego stanu była wyższa i wynosiła ~ 0,73. Podobne wątpliwości co do tego założenia miało NICE twierząc, że celem operacji powinna być raczej poprawa jakości życia chorego³. Jednakże zastosowanie przez analityków Agencji w modelu CUA wskazanej powyżej wartości wykazało nieznaczny wpływ na wyniki analizy. W przypadku pozostałych stanów, wartości użyteczności były zbliżone pomiędzy ww. analizami.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji.

Walidację wewnętrzną przeprowadzono poprzez implementację wartości zerowych oraz skrajnych innych niż użytych w analizie wrażliwości. Ponadto sprawdzono, czy odsetki chorych w każdym cyklu sumują się do założonych w modelu wartości.

W ramach walidacji konwergencji i zewnętrznej podjęto próbę porównania modelu z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnej analizy ekonomicznej, w której porównywano WED do komparatorów oraz w populacji właściwych dla niniejszej analizy. Zidentyfikowano jednak publikację NICE 2015, w której dokonano oceny opłacalności WED do terapii standardowej oraz ADA i INF w oparciu o metaanalizę sieciową w populacji nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa. Oszacowany w ww. opracowaniu ICUR dla porównania WED vs INF wyniósł 26 580 GBP/QALY (~129 748 PLN/QALY), a dla WED vs ADA ICUR był równy 758 344 GBP/QALY (~3 701 780 PLN/QALY). Z kolei wartość ICUR dla porównania WED vs terapia standardowa (chorzy po niepowodzeniu co najmniej jednego leku z grupy TNF) wyniosła 21 620 GBP/QALY (~105 506 PLN/QALY). Ze względu na odmienną technikę analityczną, zastosowanie dożywnotnego horyzontu czasowego dla porównania z ADA i INF, różnice w danych kosztowych, a także implementację wyników z metaanalizy sieciowej, wyniki z NICE 2015 odbiegają od wyników analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonych modeli analitycy Agencji zidentyfikowali błąd w formule dotyczącej obliczania prawdopodobieństwa zgonu w danym cyklu dla INF (model CMA). W formule tej błędnie odwoływano się do kolumny AH „brak odpowiedzi na leczenie” dla ADA zamiast do kolumny D „cykl leczenia” (tak jak w przypadku WED i ADA), co skutkowało mniejszym prawdopodobieństwem zgonu i naliczaniem wyższych kosztów po stronie INF. Korekcja błędu wpłynęła na wyniki w niewielkim stopniu, dlatego też analitycy odstąpili od przedstawiania obliczeń.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Ciężka postać chLC – WED vs ADA i INF

W poniższych obliczeniach analitycy Agencji uwzględnili wpływ obniżenia limitu finansowania dla infliksymabu i adalimumabu na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 27 grudnia 2018 r.

Zaktualizowany koszt INF i ADA zaimplementowano spójnie dla perspektywy NFZ oraz wspólnej, zarówno do wariantu [REDACTED]⁵. Udział poszczególnych produktów zawierających infliksymab i adalimumab przyjęto zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy.

Tabela 47. Obliczenia własne Agencji. [REDACTED]

Koszt inkrementalny	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Analiza podstawowa	Zaktualizowany koszt	Analiza podstawowa	Zaktualizowany koszt
WED vs INF*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
WED vs ADA^	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

⁴ AWA nr OT.4331.24.2018.Remsima

⁵ [REDACTED]

* Średni ważony koszt NFZ za 1 mg INF uwzględniony w analizie podstawowej CMA oszacowano na 15,08 PLN [redacted] oraz na 11,09 PLN [redacted] (15,28 PLN z perspektywy wspólnej), natomiast przy przyjęciu obecnych cen, koszt ten zmniejszył się do 10,38 PLN; ^ Średni ważony koszt NFZ za 1 mg ADA uwzględniony w analizie podstawowej CMA oszacowano na 54,55 PLN [redacted] oraz na 41,58 PLN [redacted] (54,55 PLN z perspektywy wspólnej), natomiast przy przyjęciu obecnych cen, koszt ten zmniejszył się do 26,28 PLN;

W wyniku zaktualizowania kosztu INF, wynik inkrementalny [redacted] względem analizy podstawowej wnioskodawcy.

Natomiast przyjęcie aktualnego kosztu ADA skutkowało [redacted] w porównaniu do analizy podstawowej.

5.4. Komentarz Agencji

Ze względu na różnice odnośnie komparatorów, a co za tym idzie odmienne techniki analityczne dla różnych stopni nasilenia chLC, autorzy analizy ekonomicznej przygotowali dwa odrębne modele dedykowane dwóm postaciom choroby: CUA dla umiarkowanej aktywności oraz CMA dla ciężkiej aktywności. W ramach analizy użyteczności kosztów, WED porównywano z leczeniem standardowym. Natomiast w analizie minimalizacji kosztów, technologię alternatywną stanowiły aktualnie finansowane w ramach programu „Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna” w ciężkiej postaci leki biologiczne: adalimumab i infliksymab.

WED vs leczenie standardowe – umiarkowana postać choroby

Analizę użyteczności kosztów oparto na modelu centralnym zwalidowanym przez NICE. Zasadniczym ograniczeniem modelu jest rozpatrywanie stanu ciężkiego i umiarkowanego łącznie, pomimo iż dedykowany był on w niniejszej analizie tylko średniej aktywności chLC. Warto zaznaczyć, że aktualna praktyka kliniczna w Polsce różni się dla tych dwóch postaci chLC. Agencja jest świadoma, że dowody kliniczne odnoszą się wspólnie do postaci umiarkowanej i ciężkiej, niemniej jednak wpływa to na niepewność wnioskowania z analizy.

Wyniki:

WED vs leczenie biologiczne: ADA i INF – ciężka postać choroby

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z wykorzystaniem modelu przygotowanego de novo w programie MS Excel. Model oparto na kalkulacji kosztów z uwzględnieniem analizy przeżycia. Z uwagi na wyniki porównania pośredniego przyjęto brak różnic w skuteczności pomiędzy wnioskowaną technologią a wybranymi komparatorami.

Wyniki:

Obliczenia Agencji – aktualizacja parametrów kosztowych

W opublikowanym po dacie złożenia wniosku Obwieszczeniu MZ z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków nastąpiło znaczne **obniżenie wysokości limitu finansowania** w grupie 1050.3, blokery TNF – infliksimab, a także w grupie 1050.1 blokery TNF – adalimumab. W wyniku zaktualizowania kosztu INF

[redacted] Z kolei przyjęcie aktualnego kosztu ADA skutkowało [redacted] ([redacted]), patrz rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

„Celem analizy jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w Polsce leku Entyvio (WED, vedolizumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali CDAI powyżej 220 punktów), którzy:

- nie reagują wystarczająco,
- przestali reagować na leczenie lub
- nie tolerują terapii standardowej i/lub
- inhibitorów czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa, ang. tumor necrosis factor alpha).”

Populacja

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dotyczy dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali CDAI >220 punktów), którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują terapii standardowej i/lub inhibitorów czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa, ang. tumor necrosis factor alpha).

Populację docelową stanowią dwie subpopulacje:

- dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu ciężkim (wynik w skali CDAI > 300 punktów);
- dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym (wynik w skali CDAI od 220 do 300 punktów).

Perspektywa

Analiza przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej (przedstawiającej wydatki chorego i płatnika publicznego).

Horyzont czasowy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego, obejmującego okres od początku stycznia 2019 r. do końca grudnia 2020 roku.

Koszty

W analizie wpływu na budżet wnioskodawca uwzględnił:

- dla populacji chorych z ciężką postacią choroby: koszty leków, koszty podania leków, koszty leczenia standardowego (w trakcie aktywnej terapii biologicznej oraz po jej zakończeniu), koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego;
- dla populacji chorych z umiarkowaną postacią choroby: koszty leku Entyvio, koszty podania vedolizumabu, koszty leczenia standardowego, koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu

lekowego, koszty dodatkowych świadczeń wynikających ze stanu zdrowia chorego (w tym: wizyty i konsultacje u specjalistów, hospitalizacje, badania), koszty operacji i leczenia powikłań pooperacyjnych.

Kluczowe założenia

W ramach analizy wpływu na system ochrony zdrowia porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i wspólnej w dwóch scenariuszach sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, w przypadku braku refundacji produktu Entyvio (wedolizumab) w analizowanym wskazaniu;
- scenariusza „nowego”, w przypadku zakwalifikowania leku Entyvio (wedolizumab) do finansowania ze środków publicznych w ramach programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna wedolizumabem (ChLC) (ICD-10 K50).

W scenariuszu „istniejącym” chorzy z ciężką postacią ChLC stosują leczenie lekami obecnie refundowanymi w programie lekowym tj. adalimumabem i infliksymabem, natomiast u chorych z umiarkowaną postacią ChLC standardem postępowania jest stosowanie leczenia standardowego.

W scenariuszu „nowym” założono, że wedolizumab stosowany w leczeniu ChLC będzie finansowany ze środków publicznych, przejmując udziały rynkowe od adalimumabu, infliksymabu i leczenia standardowego.

Szczegóły związane z szacowaniem wielkości populacji docelowej oraz uwzględnionymi kosztami opisano w rozdziale 6.1.2 „Dane wejściowe do modelu”. W modelu wnioskodawca przyjął założenie o stopniowym (liniowym) włączaniu chorych do leczenia terapią z wykorzystaniem wedolizumabu. Założono, że w każdym cyklu do programu włączana jest identyczna liczba pacjentów (1/13 populacji oszacowanej na dany rok). Dla populacji chorych z ciężką postacią choroby przyjęto cykl trwający 4 tygodnie, natomiast dla populacji chorych z umiarkowaną postacią choroby przyjęto cykl trwający 2 tygodnie

Produkt leczniczy Entyvio będzie finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej „1176.0, wedolizumab.” Wnioskodawca zakłada, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie, zatem nie uwzględniono odpłatności świadczeniobiorcy.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty: prawdopodobny oraz warianty skrajne minimalny i maksymalny. Ponadto wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości (BIA wnioskodawcy rozdział 4).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

W celu oszacowania populacji docelowej wykorzystano następujące źródła:

- dane ze sprawozdań NFZ za IV kwartał z okresu obejmującego lata 2013-2017;
- analizę weryfikacyjną OT.4331.24.2018 dla leku Remsima;
- prezentację Ouyang;
- dane dostarczone przez Wnioskodawcę.

Oszacowanie populacji docelowej podzielone zostało na dwie subpopulacje: populację chorych z ciężką postacią choroby (wynik w skali CDAI >300 punktów) oraz populację chorych z umiarkowaną postacią choroby (wynik w skali CDAI od 220 do 300 punktów).

Uznano, że najbardziej wiarygodne oszacowanie populacji chorych z ciężką postacią ChLC można dokonać na podstawie szacunku liczebności chorych leczonych w obecnym programie lekowym dla choroby Leśniowskiego-Crohna (okresowe sprawozdania NFZ).

Wnioskodawca przedstawił liczbę chorych z rozpoznaniem ICD-10 K50 oraz liczbę chorych leczonych w ramach programu lekowego B.32 w latach 2012-2018 na podstawie analizy weryfikacyjnej dla leku Remsima

AWA OT.4331.24.2018.

Zgodne z zapisami programu lekowego oraz ChPL, chorzy otrzymują dawkę 300 mg produktu Entyvio we wlewie dożylnym, w tygodniu 0., 2. oraz 6., a następnie co 8 tygodni. W przypadku pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna bez widocznej odpowiedzi na leczenie, korzystne może być podanie produktu Entyvio w tygodniu 10. U pacjentów reagujących na leczenie należy kontynuować podawanie produktu co 8 tygodni, od tygodnia 14. W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej u pacjenta z chorobą Leśniowskiego-Crohna w ciągu 14 tygodni, nie należy kontynuować leczenia.

W modelu założono, że pacjenci będą stopniowo (liniowo) włączani do leczenia terapią wedolizumabem (1/13 populacji oszacowanej na dany rok). Założono, że będzie włączana do programu identyczna liczba pacjentów z ciężką postacią choroby, w każdym cyklu przyjętym w analizie wpływu na budżet (tj. w każdym 4-tygodniowym odstępie czasu). Przyjęto, również, że będzie włączana do programu identyczna liczba pacjentów z umiarkowaną postacią choroby (tj. w każdym 2-tygodniowym odstępie czasu).

Udział w rynku

W scenariuszu „nowym” wnioskodawca założył, że

. Udziały w rynku wnioskodawca przedstawił na podstawie danych DGL ze stycznia 2018 r.

Tabela 48. Udziały w rynku

		Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
			2019	2020
adalimumab		44,43%	22,21%	22%
infliksymab		55,57%	27,79%	28%

Koszty

W modelu wykorzystano założenia i wyniki analizy ekonomicznej. Koszty oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. oraz danych z komunikatów DGL styczeń 2018.

W opracowaniu analizy wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- w populacji chorych z ciężką postacią choroby:
 - ✓ koszty leków;
 - ✓ koszty podania leków;
 - ✓ koszty leczenia standardowego (w trakcie aktywnej terapii biologicznej oraz po jej zakończeniu);
 - ✓ koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego.
- w populacji chorych z umiarkowaną postacią choroby:
 - ✓ koszty leku Entyvio,
 - ✓ koszty podania leku (WED),
 - ✓ koszty leczenia standardowego,
 - ✓ koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego,

Całkowite koszty terapii zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 52. Średni koszt terapii w zależności od roku, w którym rozpoczęto terapię w populacji chorych z ciężką postacią choroby [PLN].

Rok rozpoczęcia terapii	Koszt WED		Koszt ADA		Koszt INF	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Rozpoczęcie w 1 roku						
Rozpoczęcie w 2 roku						

W przypadku modelu dla chorych z umiarkowaną postacią ChLC wykorzystano krzywe stopniowego włączania chorych do leczenia osobno dla minimalnego, prawdopodobnego oraz maksymalnego wariantu oszacowania populacji. W związku z powyższym, zdaniem wnioskodawcy zaprezentowanie w analizie BIA wszystkich tabel odnoszących się do metodyki analizy wpływu na budżet nie było możliwe. Tabele z krzywymi wejścia chorych znajdują się w modelu stanowiącym integralną część niniejszej analizy.

Wnioskodawca określił roczną wielkość dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku. Dane zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 53. Roczna wielkość dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku

Wariant	I rok	II rok	I rok	II rok
	ciężka postać		umiarkowana postać	
prawdopodobny				
maksymalny				
minimalny				

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji, wariant prawdopodobny

Populacja	I rok	II rok	I rok	II rok
	ciężka postać choroby*		umiarkowana postać choroby**	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku				
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana [^]				
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym				

* Populacja chorych z ciężką postacią choroby - wynik w skali CDAI >300 punktów; ** Populacja chorych z umiarkowaną postacią choroby - wynik w skali CDAI od 220 do 300 punktów; [^]Program lekowy został uruchomiony w maju 2018

Kategoria kosztów	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt leczenia standardowego				
Koszty pozostałe*				
Całkowite koszty				
Scenariusz nowy				
Koszt WED				
Koszt podania leku WED				
Koszt leczenia standardowego				
Koszty pozostałe*				
Całkowite koszty				
Koszty inkrementalne				
Koszt WED				
Koszt podania leku WED				
Koszt leczenia standardowego				
Koszty pozostałe*				
Całkowite koszty				

*Koszty pozostałe: koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego, koszty dodatkowych świadczeń wynikających ze stanu zdrowia chorego, koszty operacji i leczenia powikłań pooperacyjnych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie prawdopodobnym, finansowanie produktu leczniczego Entyvio, w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” w populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną postacią choroby, spowoduje:

[Redacted text block]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 57. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Bez uwag.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca wskazał 2-letni horyzont czasowy, uzasadniając: „W przypadku programów lekowych, gdzie występują ściśle określone reguły kwalifikacji do leczenia chorych, stabilizacji należy oczekiwać we względnie krótkim okresie. W związku z powyższym zasadnym jest założenie, że równowaga powinna zostać ustalona w ciągu 2 lat.”
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Bez uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Bez uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Oszacowania wnioskodawcy dotyczące populacji docelowej opierają się na okresowych sprawozdaniach NFZ za okres 2013-2017 r. Porównanie danych NFZ otrzymanych przez Agencję oraz danych wnioskodawcy przedstawiono w rodz. 6.3.1 niniejszej AWA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	W przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Entyvio, wnioskodawca określił roczną wielkość dostaw w
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Wnioskodawca zakłada bezpłatny dla świadczeniobiorcy poziom odpłatności, co jest zgodne z kryteriami art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca zaproponował refundację wnioskowanej technologii: w ramach istniejącej grupy limitowej „1176.0, wedolizumab” (BIA wnioskodawcy rozdział 9 str. 92). Należy jednak podkreślić, że zgodnie z zapisami art. 15 ust 2 ustawy o refundacji leków (...) – „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo <u>inne nazwy międzynarodowe</u> , ale <u>podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania</u> oraz (...), przy zastosowaniu następujących kryteriów: <u>tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; podobnej skuteczności</u> ” – preparat Entyvio można byłoby zakwalifikować do wspólnej grupy limitowej z infliksymabem lub adalimumabem.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości rozdział 4 str. 59-87.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej modelu elektronicznego wnioskodawcy, nie zidentyfikowano błędów wpływających na wyniki analizy wpływu na budżet. Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych wnioskodawca testował w ramach analizy wrażliwości i analizy wariantów skrajnych.

Wnioskodawca zakłada, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie, zatem nie uwzględniono odpłatności świadczeniobiorcy. Produkt leczniczy Entyvio będzie finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej „1176.0, vedolizumab.” Za finansowaniem wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy przemawia fakt, że produkt Entyvio jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B55: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51).

Populacja

Liczebność populacji docelowej wnioskodawca określił na podstawie danych pochodzących z okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał z okresu obejmującego lata 2013-2017, analizy weryfikacyjnej Remsima, prezentacji Ouyang oraz danych przekazanych od Wnioskodawcy.

[redacted], bowiem wykorzystano dane z analizy weryfikacyjnej dla leku Remsima Nr: AOTMiT-OT-4351-4/2015 „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0). Oszacowanie populacji chorych we wnioskowanym wskazaniu wnioskodawca prawdopodobnie wykonał na podstawie danych z analizy weryfikacyjnej dla leku Remsima Nr: AWA.OT.4331.35.2018 „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”, jednak powyższe dane literaturowe nie zostały zamieszczone w wykazie literaturowym BIA wnioskodawcy.

Agencja dokonała oceny spójności danych pochodzących z analizy BIA wnioskodawcy i danych NFZ otrzymanych przez Agencję, zamieszczonych w analizie weryfikacyjnej dla leku Remsima AWA OT.4331.24.2018. [redacted]

[redacted] Porównanie danych NFZ i wyników oszacowań wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 58. Zestawienie danych NFZ i danych z modelu wnioskodawcy pacjentów dorosłych leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50.0) w latach 2012-2018.

Rok	Dane NFZ otrzymane przez Agencję [^]		Dane wnioskodawcy		
	Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD – 10: K50	Liczba dorosłych chorych z rozpoznaniem ICD-10 K50 leczonych w ramach obecnego PL B.32 (postać ciężka)		[redacted]	[redacted]
		ADALIMUMABUM	INFLIXIMABUM		
2012	18 183	249	235	-	-
2013	18 133	382	376	[redacted]	[redacted]
2014	19 197	471	497	[redacted]	[redacted]
2015	19 680	562	537	[redacted]	[redacted]
2016	20 304	572	605	[redacted]	[redacted]
2017	20 814	543	755	[redacted]	[redacted]
2018	16 521	402	807	-	-

[^]AWA.OT.4331.35.2018 (Uwaga - pacjenci leczeni dwoma lekami są odnotowani przy każdej z kategorii.); *wartości te uzyskano przez odjęcie od liczby wszystkich chorych stosujących leki w programie lekowym liczby dzieci wykazywanych w diagnostyce programu lekowego; dane za rok 2018 obejmują miesiące styczeń-czerwiec. ** [redacted]

Zgodnie z Białą Księgą gastroenterologii, liczba chorych ChLC wynosi 10-15 tys., natomiast około 80-90% rzutów choroby ma nasilenie łagodne do umiarkowanego, a około 46% rzutów choroby jest klasyfikowana jako umiarkowane do ciężkich. Wnioskodawca oszacował na tej podstawie populację obejmującą wszystkich

chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana w I i II roku refundacji na około 23 000 chorych (zakres od 20 700 do 25 300).

W scenariuszu „nowym” wnioskodawca założył, że adalimumab przejmie 22% udziałów, infliksymab przejmie 28% udziałów, [redacted]. Uwzględniając powyższe udziały w rynku wnioskodawca oszacował, że do leczenia wedolizumabem, łącznie do leczenia postaci umiarkowanej lub ciężkiej, zakwalifikowanych zostanie odpowiednio około [redacted] chorych w pierwszym i drugim roku refundacji.

Opinie ekspertów klinicznych dotyczące wnioskowanej technologii, przedstawiono w rozdziale 3.4.2 „Opinie ekspertów klinicznych”. Dane dotyczące szacunkowych odsetków pacjentów stosujących poszczególne opcje terapeutyczne w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)” zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 59. Szacunkowy odsetek pacjentów stosujących poszczególne opcje terapeutyczne w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)” według opinii ekspertów.

		Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii [^]	Prof. dr hab. n.med. Grażyna Rydzewska Prezes Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii
Odsetek pacjentów stosujących poszczególne opcje terapeutyczne aktualnie dostępne w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”				
Infliksimab	Inflectra*	60%	50%	≤60%
	Remsima*			
	Flixabi*			
	Remicade**	-	10%	<1%
Adalimumab	Humira**	40%	20%	40%
Odsetek pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”, u których stosowany byłby wedolizumab w terapii				
Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Leśniowskiego i Crohna (wynik w skali CDAI powyżej 220 punktów)		1. Pacjenci dotąd nieleczeni biologicznie 30% 2. Po niepowodzeniu jednej linii leczenia biologicznego anty-TNF • pierwotna nieskuteczność 70% • wtórna nieskuteczność 50% 3. Po niepowodzeniu dwóch linii leczenia anty-TNF w skali kraju: 100 pacjentów rocznie.	10-20%	40%
pacjentów kwalif kujących się zgodnie z proponowanymi zapisami do ponownego włączenia do leczenia wedolizumabem w ramach programu		-	10%	40%
Odsetek pacjentów aktualnie leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)				
brak efektów leczenia		30-40%	30%	≥30%
konieczność zmiany stosowanej terapii na inny lek z grupy anty-TNF (dostępny w ramach programu lekowego) z powodu wystąpienia działań niepożądanych		20%	5%	20%

*stosowany w terapii podtrzymującej do 24 miesięcy; **stosowany w terapii podtrzymującej do 12 miesięcy; [^] zdaniem eksperta podany odsetek pacjentów wynika to z kosztów terapii.

Jak wynika z powyższej tabeli, istnieje zbieżność opinii przedstawionych przez ekspertów w zakresie odsetków pacjentów stosujących poszczególne opcje terapeutyczne aktualnie dostępne w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)” z danymi przedstawionymi przez wnioskodawcę w zakresie przejmowania udziałów w rynku.

Ograniczenia według wnioskodawcy (na podstawie rozdziału 7 BIA wnioskodawcy):

Wszystkie ograniczenia Analizy ekonomicznej są również ograniczeniami analizy wpływu na budżet.

- „Prognoza dotycząca wielkości populacji docelowej została przeprowadzona na podstawie danych historycznych dotyczących liczby chorych na ChLC (wariant minimalny, prawdopodobny oraz maksymalny). Nie jest znana dokładna liczba chorych leczonych na ChLC w kolejnych latach analizy. Z tego powodu zdecydowano się w oszacowaniu populacji docelowej przyjąć 3 warianty oszacowania, zgodnie z trzema różnymi trendami wzrostu liczby chorych. Przyjęty sposób oszacowania liczebności populacji ogranicza niepewność wyników analizy.”
- „Produkt leczniczy Entyvio w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie stanowił interwencję, która będzie mogła być stosowana na równi z obecnie refundowanymi w ramach programu lekowego infliksymabem oraz adalimumabem. Ze względu na jego przewagę względem komparatorów (względem ADA na korzyść WED przemawia dłuższy czas stosowania, zaś względem INF dogodniejsza forma podania) w analizie założono, że WED [redacted]. Stanowi to źródło niepewności w analizie, dlatego też alternatywne wartości parametru były testowane w ramach AW.”
- „W przypadku chorych z umiarkowaną postacią ChLC, w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej produkt leczniczy Entyvio będzie stanowił jedyną interwencję pozwalającą na aktywne leczenie chorego. [redacted].”

Komentarz Agencji

- Oszacowanie liczby chorych w poszczególnych postaciach choroby w latach 2013-2017 wnioskodawca wykonał na podstawie danych z prezentacji Ouyang dotyczącej chińskiej populacji opublikowanej w formie abstraktu konferencyjnego.

Koszty

W analizie wpływu na budżet dane kosztowe refundowanych technologii opcjonalnych w aktualnie realizowanym programie lekowym, zaczerpnięto z komunikatu DGL za styczeń 2019 r. oraz z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r., aktualnego na dzień złożenia wniosku. Po dacie złożenia wniosku w opublikowanym Obwieszczeniu MZ z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków nastąpiło obniżenie wysokości limitu finansowania w grupie 1050.3, blokery TNF – infliksimab z 1508,22 PLN na 1037,61 PLN oraz w grupie 1050.1 blokery TNF – adalimumab z 4363,63 PLN na 2102,67 PLN.

Wedolizumab zgodnie z wnioskowanym programem lekowym ma być stosowany u chorych przez okres nie dłuższy niż 24 miesiące, adalimumab można stosować w ramach programu przez okres nie dłuższy niż 12 miesięcy, infliksymab przez okres nie dłuższy niż 24 miesiące. Zgodnie z ChPL wedolizumab podawany jest we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, infliksymab podawany jest we wlewie trwającym 2 godziny, adalimumab podawany jest podskórnie. Po podaniu wedolizumabu, pacjentów należy obserwować w trakcie i po podaniu wlewu. W trakcie podawania wedolizumabu należy zapewnić bezpośrednią możliwość odpowiedniego monitorowania pacjenta i postępowania medycznego. W przypadku pierwszych dwóch wlewów pacjentów należy także obserwować przez około dwie godziny po zakończeniu wlewu pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów ostrej reakcji nadwrażliwości. Przy kolejnych wlewach pacjentów należy obserwować przez około 1 godzinę po zakończeniu wlewu. Natomiast po podaniu infliksymabu, pacjentów należy obserwować przez co najmniej 1-2 godzin po infuzji, aby zauważyć ostre reakcje związane z infuzją leku. Musi być dostępny zestaw reanimacyjny, taki jak adrenalina, środki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura do sztucznego oddychania. [redacted]

Komentarz Agencji

[REDACTED]

W analizie BIA wielkość dawek wyznaczono z wykorzystaniem średniej masy ciała chorych 69,80 kg na podstawie badania GEMINI-II (wówczas jednorazowa dawka 5 mg/kg m.c., wynosi 349 mg infliksymabu). Pojedyncza fiołka infliksymabu zawiera 100 mg. Ponieważ lek ten stosowany jest w ramach programu lekowego, to NFZ finansuje rzeczywistą zużytą ilość preparatu (bez uwzględnienia „wastage”), a nie ilość wynikającą z liczby zużytych fiołek leku. Zdaniem Agencji poprawne jest podejście uwzględniające średnie zużycie leku na podstawie średniej masy ciała pacjenta. W analizie wrażliwości testowano średnią masę ciała oraz uwzględnienie zawartości pełnych fiołek (ang. wastage) dla INF.

W przypadku BIA dla leku Remsima (OT.4331.24.2018.Remsima) masę ciała chorych wyznaczono w oparciu o dane rozliczeniowe NFZ dotyczące pacjentów leczonych INF za lata 2010 – 2012 i była ona niższa niż w niniejszej analizie – wynosiła 64,7 kg. Zaimplementowanie powyższej wartości do modelu Entyvio dla ciężkiej postaci obniży koszty związane ze stosowaniem INF, ale nie zmienia wniosku z analizy podstawowej wnioskodawcy. [REDACTED]

Wnioskodawca uwzględniając aktualną sytuację rynkową, oszacował udziały w rynku technologii wnioskowanej i założył, że [REDACTED]

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, zakładając zmienność najbardziej istotnych parametrów populacyjnych oraz kosztowych. Parametry testowane w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych przedstawiono w BIA wnioskodawcy w rozdziale 3 str. 54-59.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca uwzględnił trzy warianty wielkości analizowanej populacji: wariant najbardziej prawdopodobny oraz warianty skrajne – minimalny i maksymalny. Opis scenariuszy analizy wrażliwości znajduje się w BIA Wnioskodawcy w rozdziale 3, str. 54-59, tabela 38 39.

Dodatkowo, wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości poprzez przetestowanie wpływu na wyniki zmian niektórych niepewnych parametrów modelu. W ramach większości scenariuszy testowanych w analizie wrażliwości wnioskodawcy, wnioskowanie nie ulega zmianie. Największy wpływ na wyniki w populacji pacjentów z ciężką postacią choroby mają następujące scenariusze:

- koszt podania WED;
- podanie dodatkowej dawki WED w 10. tygodniu;
- ocena skuteczności terapii biologicznych w leczeniu indukcyjnym: PL lub 14 tydzień dla wszystkich technologii;
- podanie dodatkowej dawki WED w 10. tygodniu;
- uwzględnienie „wastage” dla INF
- przejęcie udziałów przez WED w 1. i 2. roku: 50% (min. 33,33%, max.66,67%).

Największy wpływ na wyniki w populacji pacjentów z umiarkowaną postacią choroby mają następujące scenariusze:

- koszt podania WED;
- odsetek mężczyzn.

Wszystkie wyniki analizy wrażliwości znajdują się w BIA wnioskodawcy w rozdziale 4, str. 60-87.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Jednakże analitycy Agencji uwzględnili wpływ obniżenia limitu finansowania dla infliksymabu i adalimumabu na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 27 grudnia 2018 r. i w związku z tym przeprowadzono dodatkowe obliczenia własne.

Zaktualizowany koszt INF i ADA zaimplementowano dla perspektywy NFZ oraz wspólnej do modelu wnioskodawcy, zarówno do wariantu [REDACTED]. Udział poszczególnych produktów zawierających infliksymab i adalimumab przyjęto zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy.

Tabela 60. Obliczenia własne Agencji. Zaktualizowane koszty dla populacji z ciężką postacią choroby z perspektywy NFZ [REDACTED] [PLN].

Kategoria kosztów inkrementalnych	I rok	II rok	I rok	II rok
	Analiza podstawaowa		Aktualizacja	
Koszt leczenia WED	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leku WED	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia ADA^	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia INF*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowite koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w Polsce leku Entyvio (wedolizumabu) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali CDAI powyżej 220 punktów), którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerowali terapii standardowej i/lub inhibitorów TNF-alfa, w ramach proponowanego programu. Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet zostały przedstawione z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i wspólnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej rozpoczynających leczenie:

[REDACTED]

✓ [REDACTED]

✓ [REDACTED]

[REDACTED]

✓ [REDACTED]

✓ [REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie prawdopodobnym, finansowanie produktu leczniczego Entyvio, w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” w populacji dorosłych pacjentów z ciężką postacią choroby i w populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną postacią choroby, spowoduje:

■ [REDACTED]

■ [REDACTED]

Wnioskowany lek ma być dostępny w leczeniu chorych na ChLC w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta, w ramach istniejącej grupy limitowej. Produkt leczniczy Entyvio jest obecnie refundowany w leczeniu chorych na WZJG w ramach grupy limitowej 1176.0, wedolizumab.

W ramach szacowania kosztów terapii w populacji chorych z postacią ciężką choroby uwzględniono m.in. koszt leku, koszt podania leku, koszt diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego, koszt leczenia standardowego, natomiast w populacji chorych z umiarkowaną postacią choroby koszty leku Entyvio, koszty podania leku (WED), koszty leczenia standardowego, koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego, koszty dodatkowych świadczeń wynikających ze stanu zdrowia chorego (w tym: wizyty i konsultacje u specjalistów, hospitalizacje, badania), koszty operacji i leczenia powikłań pooperacyjnych. W niniejszej analizie rozpatrywano kategorie kosztowe tożsame z kategoriami analizowanymi w ramach analizy ekonomicznej. Dla kluczowych parametrów modelu wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości.

W analizie BIA wnioskodawcy uwzględniono, że NFZ finansuje rzeczywistą zużytą ilość preparatu, a nie ilość wynikającą z liczby zużytych fiolek leku. Zdaniem Agencji poprawne jest podejście uwzględniające średnie zużycie leku na podstawie średniej masy ciała pacjenta.

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

7. Analiza racjonalizacyjna

Przedmiotem analizy jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów płatnika publicznego związanego z refundacją preparatu i zakwalifikowaniu leku Entyvio (wedolizumab) do finansowania ze środków publicznych w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali CDAI1 >220 punktów), którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują terapii standardowej i/lub inhibitorów czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa, ang. *tumor necrosis factor alpha*).

Proponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie polega na

[Redacted text]

Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej w perspektywie płatnika publicznego, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 61. Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej perspektywie płatnika publicznego [PLN].

Parametr	Suma w okresie horyzontu analizy	
	[Redacted]	[Redacted]
Wynik analizy racjonalizacyjnej	[Redacted]	[Redacted]
Inkrementalny wynik analizy wpływu na budżet (wariant maksymalny)	[Redacted]	[Redacted]
Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej i wpływu na system ochrony zdrowia	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 62. Ocena proponowanych zmian zapisów programu lekowego

Projekt programu lekowego dla Entyvio	Obowiązujący program lekowych (Załącznik B.32 i B.32a)	Komentarz Agencji
Kryteria włączenia do leczenia osób dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia		
[Redacted]	1) ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów) przy: a) braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infl ksymb inhibitorami TNF alfa lub b) występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia lub 2) obecność przetok okołodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym	Wskazanie refundacyjne jest zgodne z wskazaniem rejestracyjnym
Definicja odpowiedzi na leczenia		
„ [Redacted]	Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie PCDAI o 12,5 lub więcej punktów oraz PCDAI niższe niż 30 punktów”	Zgodnie z badaniami rejestracyjnymi GEMINI odpowiedź na leczenie definiowano jako obniżenie wyn ku według skali CDAI o co najmniej 100 punktów wobec oceny wyjściowej
Kryteria dla ponownej kwalifikacji dla osób dorosłych		

Projekt programu lekowego dla Entyvio	Obowiązujący program lekowych (Załącznik B.32 i B.32a)	Komentarz Agencji
[REDACTED]	<p>W przypadku wystąpienia u pacjenta kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia infliksymabem w ramach programu lekowego, możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 16 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii.</p> <p>Kryteria ponownego włączenia do programu dla populacji pediatrycznej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjent, u którego zaprzestano podawania infliksymabu, zastosowanego zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania remisji, u którego wystąpiło zaostrzenie, jest włączany do leczenia w ramach programu. Nawrót aktywnej choroby stwierdza się, gdy wskaźnik aktywności PCDAI > 10 punktów. 2. W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii infliksymabem, jeśli pacjent był w przeszłości leczony nieskutecznie. 3. Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta. 	<p>ChPL Entyvio: „W razie przerwania leczenia i konieczności wznowienia leczenia produktem Entyvio można rozważyć podawanie produktu co cztery tygodnie (patrz punkt 5.1). Okres przerwy w leczeniu w badaniach klinicznych wynosił do jednego roku. Podczas wznowienia leczenia ponownie uzyskano skuteczność vedolizumabu, bez dowodów zwiększonej częstości i nasilenia zdarzeń niepożądanych lub reakcji związanych z wlewem (patrz punkt 4.8).</p> <p>Brak zdefiniowanych kryteriów zaostrzenia choroby jak w opisie programu B32 dla populacji pediatrycznej („Nawrót aktywnej choroby stwierdza się, gdy wskaźnik aktywności PCDAI > 10 punktów”)</p>

Tabela 63. Opinie ekspertów dotyczące proponowanego programu lekowego

Ekspert	Art. Dr art. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Art. Dr art. N. art. Grażyna Rydzewska	Art. Dr art. N. art. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii
<p>Wew wnioskowanym programie lekowym leczenie podtrzymujące vedolizumabem powinno trwać nie dłużej niż 24 miesiące. Czy znane są Państwu dowody naukowe potwierdzające skuteczność leczenia potrzyumającego vedolizumabem przez 24 miesiące</p>	<p>W 2017 r. opublikowano korzystne wyniki leczenia vedolizumabem przez okres do 152 tygodni w ramach kontynuacji badań GEMINI (wyniki pierwszej fazy, czyli 52 tygodni leczenia, opublikowane w 2013 r., były podstawą do rejestracji leku). Odpowiedź/ remisja utrzymują się u znacznego odsetka pacjentów, chociaż część z nich wymaga zwiększenia częstości podawania leku.</p> <p>Vermeire S et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease. J Crohns Colitis. 2017 Apr 1;11(4): 412-424</p> <p>Nie ma jeszcze publikacji pełnotekstowych z danymi tzw. Real World Data, ale zaprezentowano już takie dane na najważniejszych gastroenterologicznych konferencjach</p>	-	<p>Tak są to dane oparte na wynikach badań klinicznych w programie Millennium</p>

	naukowych (Ulf Helwig et art. Real-World Effectiveness of vedoliumab and anti-tumour necrosis factor alpha treatment over 6 months in Crohn's disease patients: A German Retrospective Chart Review. Abstract P1589; Brian Bressler et art. Vedolizumab outcomes in real-world bio-naive ulcerative colitis and crohn's disease patients (evolve) in Canada: treatment patterns, clinical effectiveness and safety, Abstract P0353)		
Kryteria kwalifikacji	Kryteriawłączenia: ciężka czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów) Punktowe kryterium włączenia powinno się obniżyć do 220 punktów, obejmuje wtedy wszystkich pacjentów z umiarkowaną (>220) i ciężką (>450) postacią aktywnej choroby	Bez zastrzeżeń	Brak uwag
Badania przy kwalifikacji	-	Bez zastrzeżeń, aczkolwiek powinno być obowiązkowe badanie kalprotektyny w stolcu, niestety badanie to nadal nie znajduje się w koszyku świadczeń gwarantowanych	Brak uwag
Monitorowanie leczenia	Po 6 miesiącach funkcjonowania nowego programu w WZJG wciąż nie ma odpowiedniego modułu w SMPTi nie można spełnić tego wymogu. Zaległości w raportowaniu rosną, ale jak widać n komu to nie przeszkadza. Może SMPT jest jednak całkowicie zbędnym narzędziem?	Podobnie – bez zastrzeżeń, aczkolwiek powinno być obowiązkowe badania kalprotektyny w stolcu, niestety badanie to nadal nie znajduje się w koszyku świadczeń gwarantowanych	Brak uwag
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa	-	Bez zastrzeżeń	Brak uwag
Czas leczenia w programie	„W przypadku wystąpienia u pacjenta kolejnego zaostżenia, po zakończeniu leczenia wedolizumabem w ramach programu lekowego, możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 16 tygodni od zakończenia terapii” Okres 16 tygodni jst niczym nieuzasadniony; powinna być możliwość przywrócenia leczenia w każdej chwili, gdy dojdzie do nawrotu.	Dostosowanie do dotychczas zaakceptowanego dla inflixymabu	Brak uwag
Kryteria wyłączenia	-	Bez uwag	Brak uwag

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Entyvio (vedolizumab) we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 30.11.2018 przy zastosowaniu słowa kluczowego Entyvio/vedolizumab.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji odnoszące się do leku Entyvio (HAS 2017, CADTH 2016, HMMC 2015, NCPE 2015, SMC 2015, NICE 2015 i PBAC 2015). 3 rekomendacje (HAS 2017, HMMC 2015, NICE 2015) są pozytywne z ograniczenia, 3 pozytywne (SMC 2015, PBAC 2015, CADTH 2016) i jedna negatywna (NCPE 2015). W rekomendacjach pozytywnych z ograniczeniami, zawężano wskazanie refundacyjne do subpopulacji pacjentów którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia inhibitorami TNF-alfa. Podkreślając brak dodatkowych korzyści (HAS 2017) lub wskazując na brak kosztowej efektywności (NICE 2015) w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych TNF-alfa. Przyczyną wydania negatywnej rekomendacji przez NCPE 2015 był między innymi brak dostępności danych porównujących skuteczność WED z inhibitorami TNF-alfa oraz brak efektywności kosztowej WED w porównaniu z inhibitorami TNF-alfa. Należy jednak zwrócić uwagę, że w 2017 po ustaleniu odpowiedniej ceny leku, WED otrzymał pozytywną decyzję refundacyjną we wnioskowanym wskazaniu. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 64. Rekomendacje refundacyjne dla leku Entyvio (vedolizumab)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
HAS 2017	<p>Rzeczywista korzyść ze stosowania produktu Entyvio w ChLC jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> - niewystarczająca u pacjentów wcześniej nieleczonych TNF; - istotna u pacjentów, z brakiem odpowiedzi (niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja) na terapię lekami immunosupresyjnymi (azatiopryna i 6-merkaptopuryna) lub kortykosteroidami oraz co najmniej 1 inhibitorem TNF-alfa (adalimumab, inflixymab) lub którzy mają przeciwwskazania do tych terapii. <p>Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących vedolizumab z lekami anty TNF w populacji pacjentów nie leczonych inhibitorami TNF-alfa, nie można określić roli ENTYVIO w odniesieniu do anty-TNF.</p> <p>ENTYVIO nie zapewnia klinicznej wartości dodanej (CAV V)* u dorosłych pacjentów z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, z brakiem odpowiedzi (niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja) na terapię kortykosteroidami, lekami immunosupresyjnymi oraz co najmniej 1 inhibitorem TNF-alfa lub którzy mają przeciwwskazania do tych terapii. Zaleca umieszczenie na liście produktów refundowanych do użytku szpitalnego.</p> <p>HAS, Commission de la Transparence, Avis 6 Decembre 2017, Entyvio 300 mg, poudre pour solution a diluer pour perfusion,</p>
CADTH 2016	<p>CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) rekomenduje finansowanie produktu Entyvio u pacjentów z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim pod warunkiem:</p> <p>Leczenie vedolizumabem należy przerwać, jeśli nie uzyskano odpowiedzi klinicznej przed podaniem czwartej dawki vedolizumabu.</p> <p>Koszt terapii vedolizumabem nie powinien przekroczyć kosztów programu leczenia najtańszą alternatywną terapią biologiczną.</p> <p>Chorzy leczeni WED powinni być pod opieką lekarza specjalizującego się w diagnostyce i leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna.</p> <p>CADTH, Canadian Drug Expert Committee final recommendation Vedolizumab (Entyvio – Takeda Canada Inc.), 27 October 2016,</p>

Organizacja , rok	Treść i uzasadnienie
HMMC 2015	<p>Entyvio rekomendowane jest do stosowania u pacjentów z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (≥ 8 pkt. W skali HBI), którzy nie reagują wystarczająco na leczenie lub nie tolerują lub mają przeciwwskazania do leczenia standardowego (immunosupresja, kortykosteroidy).</p> <p>Dodatkowo jeden z poniżej wymienionych warunków: w przypadku braku odpowiedzi na przynajmniej jeden inh bitor TNFα (pierwotne lub wtórne niepowodzenie terapii) i w przypadku wtórnego niepowodzenia terapii, w sytuacji braku efektu na zwiększanie dawki inhibitorów TNFα albo, w przypadku przerwania leczenia adalimumabem i inflixymabem z powodu nietolerancji albo, w przypadku przeciwwskazań do zastosowania inhibitorów TNFα (obydwu adalimumabu i infliksymabu).</p> <p>W rekomendacji zwraca się uwagę, iż w czasie stosowania WED należy ocenić jego skuteczność w 10. Tygodniu. Chorzy, w przypadku których nie uzyskano odpowiedzi mogą otrzymać kolejną dawkę w 10. Tygodniu. Począwszy od 14. Tygodnia terapia kontynuowana jest tylko w przypadku chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, a lek podaje się co 8 tygodni. Leczenia nie należy kontynuować, jeżeli nie przyniosło ono korzyści terapeutycznych do 14. Tygodnia. Odpowiedź definiuje się jako zmniejszenie wyniku HB w 14. Tygodniu o więcej niż 2 punkty. Zasadność stosowania WED powinna zostać zweryfikowana również po 12 miesiącach leczenia. W przypadku chorych z całkowitą remisją (wynik w skali HBI≤ 4) w 12. Miesiącu leczenia należy rozważyć przerwanie terapii.</p> <p>Remoendacja została wydana w oparciu o dokument NICE TA352.</p> <p>HMMC, Hertfordshire Medicines Management Committee (HMMC) NICE technology appraisals – recommended NICE TAG 352 – Vedolizumab for treating moderately to severely active Crohn’s disease after prior therapy, August 2015,</p>
NCPE 2015	<p>NCPE nie rekomenduje refundacji vedolizumabu w leczeniu pacjentów z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa.</p> <p>Badania kliniczne WED wykazały niewielkie korzyści nad placebo w fazie indukcji, wyniki nie były jednak spójne w obrębie różnych podgrup chorych i punktów końcowych. Z powodu braku dostępności danych porównujących skuteczność WED z terapią inhibitorami TNF-alfa (przyjęty komparator), stwierdzono, iż brak jest wystarczających dowodów dotyczących skuteczności klinicznej i opłacalności (efektywności kosztowej) stosowania WED. Rekomendacja została wydana z uwzględnieniem powyższych ograniczeń dla porównania WED względem inhibitorów TNF-alfa oraz proponowanej przez wnioskodawcę ceny leku.</p> <p>W październiku 2017 roku po ustaleniu odpowiedniej ceny leku, WED otrzymał pozytywną decyzję refundacyjną we wnioskowanym wskazaniu**.</p> <p>NCPE, National Centre for Pharmacoeconomics, Cost-effectiveness of vedolizumab (EntyvioR) for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn’s disease who have had inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a tumour necrosis factor-alpha (TNF-α) antagonist, November 2015,</p>
NICE 2015	<p>Vedolizumab jest rekomendowany jako opcja w leczeniu pacjentów z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia inhibitorami TNF-alfa. Vedolizumab będzie rekomendowany pod warunkiem zaproponowania RSS.</p> <p>Komitet uznał, że inkrementalny wskaźnik efektywności kosztowej dla vedolizumab w porównaniu do konwencjonalnego leczenia nie-biologicznego u pacjentów po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa, będzie uznany za kosztowo efektywny (przy progu opłacalności na poziomie 20 000-30 000 GBP za QALYG).</p> <p>Komitet biorąc pod uwagę wysoką niezaspokojoną potrzebę kliniczną u pacjentów z utratą odpowiedzi, z przeciwwskazaniami lub nietolerującymi leczenia inhibitorami TNF-alfa, uznał że WED jest odpowiednią i jedyną dostępną opcją terapeutyczną dla tej grupy pacjentów.</p> <p>Komitet stwierdził, że vedolizumab nie był opłacalny w porównaniu z inh bitorami TNF-alfa w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej ChLC w populacji, która wcześniej nie była leczona inhibitorami TNF-alfa.</p> <p>WED powinien być podawany w ramach odpowiedniego programu terapeutycznego do momentu utraty odpowiedzi na leczenie lub konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego lub do 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (w zależności co nastąpiło jako pierwsze). Po 12 miesiącach leczenia, należy ponownie określić celowość kontynuacji leczenia. Terapia powinna być kontynuowana jedynie w przypadku jasnych dowodów o uzyskiwaniu korzyści klinicznych. W przypadku pacjentów z całkowitą remisją w 12. Miesiącu leczenia, należy rozważyć przerwanie terapii, a w przypadku nawrotu choroby, ponowne rozpoczęcie terapii. Pacjenci, którzy kontynuują terapię WED powinni być monitorowani co najmniej co 12 miesięcy, w celu podjęcia decyzji o kontynuacji leczenia.</p> <p>NICE, Vedolizumab for treating moderately to severely active Crohn’s disease after prior therapy, August 2015, NICE technology appraisal guidance 352</p>

Organizacja , rok	Treść i uzasadnienie
PBAC 2015	<p>PBAC rekomenduje refundację vedolizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią ChLC o ciężkim nasileniu w ramach programu „Section 100 Highly Specialised Drugs Program”.</p> <p>Ze względu na fakt, że vedolizumab jest w tej samej klasie co natalizumab, PBAC zwrócił uwagę na potencjalne ryzyko rozwoju PML</p> <p>Rekomendacja wydana na podstawie oceny minimalizacji kosztów względem infliksymabu oraz adalimumabu stosowanych w I linii leczenia biologicznego.</p> <p>PBAC uznał, że istnieje kliniczne zapotrzebowanie na vedolizumab jako alternatywne leczenie u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkim, po niepowodzeniu terapii immunosupresantami. Ponadto WED może stanowić bardziej odpowiednią alternatywną opcję leczenia dla zabiegu chirurgicznego.</p> <p>Nie wykazano widocznych różnic w wynkach w grupie chorych stosujących wcześniej leki z grupy inhibitorów TNF-alfa, a chorymi nie stosujących tych leków.</p> <p>PBAC, Public Summary Document, Vedolizumab, 300 mg vial, March 2015 PBAC Meeting,</p>
SMC 2015	<p>SMC rekomenduje refundację vedolizumabu w leczeniu pacjentów z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa.</p> <p>Zgodnie z wynikami 2 badań klinicznych, stwierdzono wyższy odsetek uzyskania remisji klinicznej w 6. Tygodniu leczenia – indukcja remisji (wyniki istotne statystycznie w przypadku 1 z badań) oraz w 52. Tygodniu w fazie leczenia podtrzymującego w porównaniu z placebo (wynik istotny statystycznie).</p> <p>Zasadność stosowania WED przez okres powyżej 1 roku, powinna zostać zweryfikowana po 12 miesiącach leczenia. W przypadku chorych z całkowitą remisją w 12 miesiącu leczenia, należy rozważyć przerwanie terapii, a w przypadku nawrotu choroby, ponowne rozpoczęcie terapii.</p> <p>Rekomendacja ta jest zależna od utrzymania zawartego porozumienia podziału ryzyka (PAS) w Szkocji lub oficjalnej ceny na tym samym poziomie lub niższym.</p> <p>SMC, Vedolizumab 300mg powder for concentrate for solution for infusion (EntyvioR), SMC No. (1064/15),</p>

*Kliniczna wartość dodana (clinical added value, CAV) opisuje poprawę związaną z zastosowaniem ocenianego produktu leczniczego w porównaniu z istniejącą praktyką kliniczną. Komitet Przejrzystości HAS ocenia stopień CAV w skali od I (istotny) do IV (mniejszy). Poziom V CAV (odpowiednik „bez CAV”) oznacza „brak klinicznej wartości dodanej”.

** źródło: <http://www.ncpe.ie/drugs/vedolizumab-entyvio-in-crohns-disease/> (data dostępu 05.12.2018)

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 65. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom ref.*	Warunki i ograniczenia refundacji	RSS
Austria		Po niepowodzeniu terapii antagonistami TNF oraz w przypadku, gdy terapia antagonistami TNF jest niewskazana lub przeciwwskazana	■
Belgia		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, bez ograniczeń	■
Bułgaria		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, bez ograniczeń	■
Chorwacja		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, bez ograniczeń	■
Cypr		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, bez ograniczeń	■
Czechy		Gdy terapia antagonistami TNF jest niewskazana lub przeciwwskazana	■
Dania		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, bez ograniczeń	■
Estonia		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, bez ograniczeń	■
Finlandia		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, bez ograniczeń	■
Francja		Po niepowodzeniu terapii antagonistami TNF oraz w przypadku, gdy terapia antagonistami TNF jest niewskazana lub przeciwwskazana	■
Grecja		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, bez ograniczeń	■
Hiszpania		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, bez ograniczeń	■
Holandia		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, bez ograniczeń	■
Irlandia		WZJG zgodnie z rejestracją, choroba Crohna po niepowodzeniu terapii antagonistami TNF oraz w przypadku, gdy terapia antagonistami TNF jest niewskazana lub przeciwwskazana	■
Islandia		Po niepowodzeniu terapii antagonistami TNF oraz w przypadku, gdy terapia antagonistami TNF jest niewskazana lub przeciwwskazana	■
Liechtenstein		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, bez ograniczeń	■
Litwa	-	Nie dotyczy	■
Łotwa	-	Nie dotyczy	■
Luksemburg		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, bez ograniczeń	■
Malta	-	Nie dotyczy	■
Niemcy		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, bez ograniczeń	■
Norwegia		Po niepowodzeniu terapii antagonistami TNF oraz w przypadku, gdy terapia antagonistami TNF jest niewskazana lub przeciwwskazana	■
Portugalia		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, bez ograniczeń	■
Rumunia	-	Nie dotyczy	■
Słowacja		WZJG zgodnie z rejestracją, choroba Crohna po niepowodzeniu terapii antagonistami TNF oraz w przypadku, gdy terapia antagonistami TNF jest niewskazana lub przeciwwskazana	■
Słowenia		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, bez ograniczeń	■
Szwajcaria		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, bez ograniczeń	■
Szwecja		Po niepowodzeniu terapii antagonistami TNF oraz w przypadku, gdy terapia antagonistami TNF jest niewskazana lub przeciwwskazana	■
Węgry	-	Nie dotyczy	■
Wielka Brytania		WZJG zgodnie z rejestracją, choroba Crohna po niepowodzeniu terapii antagonistami TNF oraz w przypadku, gdy terapia antagonistami TNF jest niewskazana lub przeciwwskazana	■
Włochy		WZJG zgodnie z rejestracją, choroba Crohna po niepowodzeniu terapii antagonistami TNF oraz w przypadku, gdy terapia antagonistami TNF jest niewskazana lub przeciwwskazana	■

*Poziom refundacji - brak informacji odnośnie poziomu refundacji;

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Entyvio jest finansowany w 26 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). W 10 rozpatrywanych krajach finansowanie leku jest ograniczone do populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii antagonistami TNF oraz w przypadku, gdy terapia antagonistami TNF jest niewskazana lub przeciwwskazana. W 7 krajach zastosowano instrument podziału ryzyka.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 17.10.2018, znak PLR.4600.1725.2018.PB (data wpływu do AOTMiT 17.10.2018 poprzez SOLR), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2018 poz. 281 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Entyvio (vedolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1, fiol. proszku, kod EAN 5909991138202.

Wnioskodawca ubiega się o objęcie refundacją populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego – Crohna.

Problem zdrowotny

Choroba Leśniowskiego-Crohna (chLC) 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 (tzn. między fragmentami przewodu pokarmowego zmienionymi chorobowo występują odcinki zdrowe), niesymetryczny i pełnościenny. W przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna często występują charakterystyczne powikłania układowe i objawy pozajelitowe.

ChLC ma przebieg wybitnie przewlekły, wieloletni. W początkowym okresie ma charakter skryty, a objawy są mało swoiste. Cechą charakterystyczną są naprzemienne okresy zaostrzeń i remisji.

W celu oceny aktywności choroby oraz monitorowania efektów terapii u dorosłych stosuje się obliczanie wskaźnika aktywności chLC CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*).

Suma uzyskanych punktów oznacza:

- <150 – remisja,
- 150-220 – mała aktywność,
- 220-450 – średnia aktywność,
- >450 – duża aktywność.

Celem leczenia jest osiągnięcie remisji klinicznej oraz wygojenie zmian śluzówkowych (trwała, głęboka remisja). Celem leczenia podtrzymującego jest utrzymanie remisji bez steroidów, zminimalizowanie liczby zaostrzeń oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną do WED wskazał leczenie standardowe (kortykosteroidy, tiopuryny, aminosalicylany) – wyłącznie w populacji chorych z umiarkowanym nasileniem choroby oraz infliksymab i adalimumab w populacji pacjentów z ciężką postacią chLC.

W opinii analityków Agencji jest to wybór zasadny, potwierdzają to opinie ekspertów klinicznych oraz wytyczne kliniczne.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 7 badań: 3 badania oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania vedolizumabu w leczeniu chLC: 1 badanie RCT GEMINI II (publikacje: Sands 2017, Sandborn 2013, EMA 2014); 1 badanie RCT GEMINI III (publikacje: Sands 2014, Sands 2017, EMA 2014); 1 badanie jednoramienne: GEMINI LTS (Vermeire 2017); 1 badanie RCT oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania infliksymabu: ACCENT I (publikacja Hanauer 2002); 3 badania RCT oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania adalimumabu: badanie CHARM (publikacja Colombel 2007), badanie CLASSIC I (publikacja Hanauer 2006), badanie Watanabe 2012.

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

Nieodnaleziono badań, w których analizowano wpływ porównywanych interwencji na przeżycie całkowite oraz brak badań długoterminowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo WED stosowanego zgodnie z zapisami ChPL we wnioskowanej populacji pacjentów.

Dodatkowo nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących WED z INF i ADA w związku z czym wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie metodą Buchera.

Analiza skuteczności klinicznej:

Porównanie bezpośrednio wedolizumab (WED) vs. placebo (PLC) w populacji ogólnej i populacji nieleczonej inhibitorami TNF-alfa

Ocenę skuteczności indukcji i leczenia podtrzymującego WED w porównaniu do PLC przeprowadzono na podstawie wyników randomizowanych badań GEMINI II (indukcja + podtrzymanie) oraz GEMINI III (indukcja). W badaniu GEMINI II grupę PLC (WED/PLC) stanowią pacjenci (kohorta 1 i 2), którzy odpowiedzieli w 6 tygodniu na leczenie WED w ramach indukcji (0, 2 tydzień) i zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej placebo. Grupę WED (WED/WED) stanowią pacjenci (kohorta 1 i 2), którzy odpowiedzieli w 6 tygodniu na leczenie WED w ramach indukcji (0, 2 tydzień) i zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej wedolizumab co 8 tygodni.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach GEMINI II i III była remisja kliniczna w 6 i 52 tygodniu.

Remisja kliniczna występowała istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych WED (w ramach indukcji i leczenia podtrzymującego) w porównaniu do grupy otrzymującej PLC w populacji ogólnej oraz w następujących subpopulacjach: chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa, chorych stosujących jednocześnie kortykosteroidy, chorych stosujących jednocześnie leki immunosupresyjne i /lub wcześniejszą terapię inhibitorami TNF-alfa oraz chorych niestosujących jednocześnie leków immunosupresyjnych i/lub wcześniejszej terapii inhibitorami TNF-alfa. Natomiast nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy terapią WED i PLC w odniesieniu do częstości występowania remisji klinicznej w przypadku następujących subpopulacji: chorych po niepowodzeniu leczenia lekami immunosupresyjnymi ale bez niepowodzenia terapii inhibitorami TNF-alfa, chorych po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami oraz chorych niestosujących jednocześnie kortykosteroidów. Również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią WED i PLC w ocenie długotrwałej remisji klinicznej (w populacji ogólnej jak i w populacji wcześniej nieleczonej inhibitorami TNF-alfa).

Odpowiedź kliniczna, definiowana jako obniżenie wyniku CDAI o ≥ 100 punktów w porównaniu z wartością początkową, występowała istotnie statystycznie częściej w grupie WED w porównaniu do PLC (w populacji ogólnej jak i populacji chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa). Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy terapią WED i PLC w odniesieniu do zmiany wyniku wg kwestionariusza IBDQ (ocenie poddano tylko leczenie podtrzymujące w porównaniu do wartości w 46 i 6 tygodniu badania).

Dodatkowo w populacji ogólnej remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów i zamknięcie sączących się przetok występowało istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów stosujących WED w porównaniu do PLC. W populacji chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa nie stwierdzono istotnej statystycznej różnicy w częstości występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów pomiędzy pacjentami stosującymi WED a PLC.

Porównanie pośrednie wedolizumab (WED) vs. infilksymab (INF) i adalimumabem (ADA) w populacji ogólnej i populacji nieleczonej inhibitorami TNF-alfa

Ocenę skuteczności indukcji i leczenia podtrzymującego WED w porównaniu do ADA lub INF przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie wyników badania GEMINI II (WED vs PLC) z wynikami badania CHARM (ADA vs PLC) oraz z wynikami badania ACCENT I (INF vs PLC). Porównanie pośrednie przeprowadzono metodą Buchera. Porównanie pośrednie WED z ADA przeprowadzono zarówno w populacji ogólnej jak i populacji nieleczonej inhibitorami TNF-alfa. Z uwagi na brak danych dla INF, porównanie WED z INF możliwe było wyłącznie w populacji chorych uprzednio nieleczonych inhibitorami TNF-alfa.

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między WED a ADA i INF w ocenie częstości występowania remisji klinicznej, odpowiedzi klinicznej, remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów i zamknięcia sączących przetok.

Analiza bezpieczeństwa:

Porównanie bezpośrednio wedolizumab (WED) vs. placebo (PLC) w populacji ogólnej

Analizę bezpieczeństwa indukcji WED w porównaniu do PLC wykonano na podstawie wyników badania GEMINI II (ocena w 6 tygodniu) i GEMINI III (ocena w 10 tygodniu).

W grupie pacjentów otrzymujących WED w ramach indukcji w porównaniu do PLC nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla większości punktów końcowych (zgony, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane) z wyjątkiem zakażenia dróg moczowych gdzie ryzyko było istotnie większe w grupie WED (OR 95%CI: 7,50 (1,50; 37,52)). Ponadto w badaniu GEMINI III w grupie pacjentów otrzymujących WED w ramach indukcji w porównaniu do PLC zaobserwowano mniejsze ryzyko zaostrzenia chLC, różnica była istotna statystycznie (OR 95%CI: 0,26 (0,10; 0,66)).

Analizę bezpieczeństwa leczenia podtrzymującego WED w porównaniu do PLC wykonano na podstawie wyników badania GEMINI II (WED vs PLC). Ocena obejmuje wyłącznie leczenie podtrzymujące u pacjentów, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną (od 6. tygodnia do 52. tygodnia trwania badania). W grupie pacjentów otrzymujących WED w ramach leczenia podtrzymującego w porównaniu do PLC nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla wszystkich analizowanych punktów końcowych (zgony, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

Porównanie pośrednie vedolizumab (WED) vs. infilksymab (INF) i adalimumabem (ADA) w populacji ogólnej

Analizę bezpieczeństwa leczenia podtrzymującego i indukcyjnego WED w porównaniu do ADA wykonano na podstawie porównania pośredniego przeprowadzonego w oparciu o badania GEMINI II (WED) oraz CHARM (ADA). Nie odnaleziono odpowiednich danych umożliwiających wykonanie porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa WED w porównaniu do INF.

W ramach porównania pośredniego w grupie pacjentów otrzymujących WED w porównaniu pośrednim do ADA nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla wszystkich analizowanych punktów końcowych (ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane, zgony – analizowane podczas leczenia indukcyjnego).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy składa się z dwóch części: dla umiarkowanej aktywności chLC (CDAI 200-300 pkt) przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA), a dla ciężkiej postaci choroby (CDAI >300 pkt) – analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Wyniki

➤ **umiarkowana postać chLC – WED vs leczenie standardowe**

➤ **ciężka postać chLC – WED vs ADA i INF**

Obliczenia Agencji – aktualizacja parametrów kosztowych (ciężka postać chLC)

W opublikowanym po dacie złożenia wniosku Obwieszczeniu MZ z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków nastąpiło znaczne **obniżenie wysokości limitu finansowania** w grupie 1050.3, blokery TNF – infliksimab, a także w grupie 1050.1 blokery TNF – adalimumab. W wyniku zaktualizowania kosztu INF

[redacted]. Z kolei przyjęcie aktualnego kosztu ADA skutkowało [redacted] ([redacted]), patrz rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

Analiza progowa

➤ umiarkowana postać chLC – WED vs leczenie standardowe

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku Entyvio, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (139 953 PLN), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED] PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz [REDACTED] PLN z perspektywy wspólnej.

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

➤ ciężka postać chLC – WED vs ADA i INF

Wartość progowa ceny zbytu netto, przy której koszt stosowania WED jest równy kosztowi terapii ADA wynosi [REDACTED] ([REDACTED]) z perspektywy NFZ oraz [REDACTED] ([REDACTED]) w perspektywie wspólnej. Natomiast wartość progowa ceny zbytu netto, przy której różnica między kosztem stosowania WED a kosztem stosowania INF jest równa zero wynosi [REDACTED] ([REDACTED]) z perspektywy NFZ oraz [REDACTED] ([REDACTED]) z perspektywy wspólnej.

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanej technologii medycznej nad obecnie refundowanym komparatorem, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet zostały przedstawione z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i wspólnej. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej rozpoczynających leczenie [REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie prawdopodobnym, finansowanie produktu leczniczego Entyvio, w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” w populacji dorosłych pacjentów z ciężką postacią choroby i w populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną postacią choroby, spowoduje:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Po dacie złożenia wniosku w opublikowanym Obwieszczeniu MZ z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków nastąpiło obniżenie wysokości limitu finansowania w grupie 1050.3, blokery TNF – infliksimab z 1508,22 PLN na 1037,61 PLN oraz w grupie 1050.1 blokery TNF – adalimumab z 4363,63 PLN na 2102,67 PLN. [REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Wszystkie uwagi przedstawiono szczegółowo w rozdz. 8.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji odnoszące się do leku Entyvio (HAS 2017, CADTH 2016, HMMC 2015, NCPE 2015, SMC 2015, NICE 2015 i PBAC 2015). 3 rekomendacje (HAS 2017, HMMC 2015, NICE 2015) są pozytywne z ograniczenia, 3 pozytywne (SMC 2015, PBAC 2015, CADTH 2016) i jedna negatywna (NCPE 2015). W rekomendacjach pozytywnych z ograniczeniami, zawężano wskazanie refundacyjne do subpopulacji pacjentów którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia inhibitorami TNF-alfa. Podkreślając brak dodatkowych korzyści (HAS 2017) lub wskazując na brak kosztowej efektywności (NICE 2015) w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych TNF-alfa. Przyczyną wydania negatywnej rekomendacji przez NCPE 2015 był między innymi brak dostępności danych porównujących skuteczność WED z inhibitorami TNF-alfa oraz brak efektywności kosztowej WED w porównaniu z inhibitorami TNF-alfa. Należy jednak zwrócić uwagę, że w 2017 po ustaleniu odpowiedniej ceny leku, WED otrzymał pozytywną decyzję refundacyjną we wnioskowanym wskazaniu.

Uwagi dodatkowe

Brak.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: brak

Analiza problemu decyzyjnego: brak

Analiza kliniczna: brak

Analiza ekonomiczna:

Nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości i nie przedstawiono argumentacji dla braku jej uwzględnienia.

Analiza wpływu na budżet: brak

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
GEMINI II	
Sandborn 2013	Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Rutgeerts, P., Hanauer, S., Colombel, J. F., Sands, B. E., Lukas, M., Fedorak, R. N., Lee, S., Bressler, B., Fox, I., Rosario, M., Sankoh, S., Xu, J., Stephens, K., Milch, C., and Parikh, A. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2013; 369 (8): 711-721
Sands 2017	Sands B. E., Sandborn W. J., Van Assche G. i in., Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease in Patients Naive to or Who Have Failed Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy, <i>Inflamm Bowel Dis</i> . 2017, 23 (1): 97-106
EMA 2014	European Medicines Agency, Assessment report. Entyvio. EMA/CHMP/676643/2013, 2014
GEMINI III	
Sands 2017	Sands B. E., Sandborn W. J., Van Assche G. i in., Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease in Patients Naive to or Who Have Failed Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy, <i>Inflamm Bowel Dis</i> . 2017, 23 (1): 97-106
Sands 2014	Sands B. E. Feagan B. G. Rutgeerts P. i in., Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed, <i>Gastroenterology</i> . 2014, 147 (3): 618-627
EMA 2014	European Medicines Agency, Assessment report. Entyvio. EMA/CHMP/676643/2013, 2014
GEMINI LTS	
Vermeire S 2017	Vermeire S., Loftus E. V., Colombel J. F. i in., Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease, <i>J Crohns Colitis</i> . 2017, 11 (4): 412-424
CHARM	
Colombel 2007	Colombel J. F., Sandborn W. J., Rutgeerts P. i in., Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial, <i>Gastroenterology</i> 2007, 132: 52-65
Sandborn 2013	Sandborn W. J., Colombel J. F., D'Haens G. i in., Association of baseline C-reactive protein and prior anti-tumor necrosis factor therapy with need for weekly dosing during maintenance therapy with adalimumab in patients with moderate to severe Crohn's disease, <i>Current Medical Research and Opinion</i> 2013, 29 (5): 483-493
CLASSIC I	
Hanauer 2006	Hanauer S. B., Sandborn W. J., Rutgeerts P. i in., Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody (Adalimumab) in Crohn's Disease: the CLASSIC-I Trial, <i>Gastroenterology</i> 2006, 130: 323-333
Badanie Watanabe	
Watanabe 2012	Watanabe M., Hibi T., Lomax K. G. i in., Adalimumab for the induction and maintenance of clinical remission in Japanese patients with Crohn's disease, <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2012, 6: 160-173
ACCENT I	
Hanauer 2002	Hanauer S, Feagan BG, Lichtenstein GR i wsp. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. <i>Lancet</i> . 2002; 359(9317):1541–1549.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ACG 2018	Lichtenstein G i wsp., ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. <i>Am J Gastroenterol</i> 2018; 113:481–517.
AGA 2013	Terdiman J i wsp. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Use of Thiopurines, Methotrexate, and Anti-TNF- α Biologic Drugs for the Induction and Maintenance of Remission in Inflammatory Crohn's Disease. <i>Gastroenterology</i> 2013;145:1459–1463.
JSGE 2018	Matsuoka K., Kobayashi T., Ueno F. i in., Japanese Society of Gastroenterology (JSGE), Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease, <i>J Gastroenterol</i> 2018, 53: 305-353
ECCO-EFCCA 2017	Gomollon F i wsp. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> , 2017, 3–25.
GESA 2017/2018	Clinical Update for General Practitioners and Physicians. Inflammatory Bowel Disease. Updated 2018.

NICE 2012/2016	Crohn's disease. Management in adults, children and young people. Clinical Guideline 152. 10 October 2012. (aktualizacja maj 2016)
PTG 2012	Łodyga M i wsp. Wytoczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Prz Gastroenterol 2012; 7 (6): 317–338.
WGO 2015	World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Inflammatory Bowel Disease. Update August 2015.
HAS 2017	HAS, Commission de la Transparence, Avis 6 Decembre 2017, Entyvio 300 mg, poudre pour solution a diluer pour perfusion
CADTH 2016	CADTH, Canadian Drug Expert Committee final recommendation Vedolizumab (Entyvio – Takeda Canada Inc.), 27 October 2016
HMMC 2015	HMMC, Hertfordshire Medicines Management Committee (HMMC) NICE technology appraisals – recommended NICE TAG 352 – Vedolizumab for treating moderately to severely active Crohn's disease after prior therapy, August 2015,
NCPE 2015	NCPE, National Centre for Pharmacoeconomics, Cost-effectiveness of vedolizumab (EntyvioR) for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a tumour necrosis factor-alpha (TNF-α) antagonist, November 2015,
NICE 2015	NICE, Vedolizumab for treating moderately to severely active Crohn's disease after prior therapy, August 2015, NICE technology appraisal guidance 352
PBAC 2015	PBAC, Public Summary Document, Vedolizumab, 300 mg vial, March 2015 PBAC Meeting,
SMC 2015	SMC, Vedolizumab 300mg powder for concentrate for solution for infusion (EntyvioR), SMC No. (1064/15),
Pozostałe publikacje	
ChPL Entyvio	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima (dostęp: 30.10.2018)
Szczeklik 2014	Bartnik W.: Choroba Leśniowskiego i Crohna [W:] Interna Szczeklika 2014, red. Gajewski P., Medycyna Praktyczna, Kraków 2014, s. 962 – 969
Witanowska 2011	Witanowska A, Pawlik M, Rydzewska G. Wie ka Interna. Część II. Choroba Leśniowskiego-Crohna. Wydaw: Medical Tribune Polska. Warszawa 2011
AWA.OT.4331.2 4.2018	Analiza weryfikacyjna: Remsima w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)” na: http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5642-142-2018-zlc (dostęp: 30.10.2018)
FDA 2018	Food and Drug Administration, Highlights Of Prescribing Information. Entyvio (vedolizumab) for injection, for intravenous use, 2018
PRAC 2015	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 08-11 June 2015 – EMA/PRAC/443961/2015
PRAC 2016	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 10-13 May 2016 – EMA/PRAC/457201/2016
PRAC 2016a	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the PRAC meeting on 6-9 June 2016 – EMA/PRAC/460046/2016
PRAC 2018	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 27 – 30 November 2017 – EMA/PRAC/64990/2018
PRAC 2018a	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 11-14 June 2018 – EMA/PRAC/400242/2018
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r.

15. Załączniki

Zal.1. Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. [REDACTED]

[REDACTED] MAHTA. Warszawa, 29.11.2018 r.

Zal.2. Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. [REDACTED]

[REDACTED] MAHTA. Warszawa, 29.11.2018 r.

Zal.3. Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza kliniczna. Wersja 1.1. [REDACTED]

[REDACTED] MAHTA. Warszawa, 29.11.2018 r.

Zal.4. Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. [REDACTED] MAHTA. Warszawa, 29.11.2018 r.

Zal.5. Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0. [REDACTED] MAHTA. Warszawa, 29.11.2018 r.