

## Rekomendacja nr 6/2019

z dnia 7 lutego 2019 r.

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Entyvio (vedolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1, fiol. proszku w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Entyvio (vedolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1, fiol. w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50).

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wedolizumabu we wskazaniu: choroba Leśniowskiego-Crohna.

Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają wedolizumab jako jedną z opcji leczenia u chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby.

Przeprowadzona analiza kliniczna wskazała na różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej w porównaniu bezpośrednim z placeboda punktów końcowych obejmujących remisję kliniczną oraz odpowiedź kliniczną. W przypadku porównania pośredniego wedolizumabu z komparatorami nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianymi technologiami. W zakresie bezpieczeństwa nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianymi technologiami.

Niemniej jednak należy mieć na uwadze, ograniczenia analizy klinicznej wynikające m.in. z braku badań bezpośrednio porównujących wedolizumab z adalimumabem i infliksimabem, brak możliwości wykonania porównania pośredniego z infliksimabem w populacji ogólnej oraz brak danych długookresowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania. Ograniczenie stanowi również charakterystyka populacji uczestniczącej w badaniach – była to populacja obejmująca pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa, jak i tych, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia inhibitorem TNF-alfa.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wskazuje, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza względem leczenia standardowego w wariantach bez RSS.

Warto wskazać, że wykorzystany do oceny efektywności kosztowej model nie odpowiada w pełni zapisom programu lekowego, w ramach którego stosowany ma być vedolizumab, co ogranicza wnioskowanie na podstawie uzyskanych wyników analizy ekonomicznej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na dodatkowe obciążenie finansów płatnika w związku z pozytywną decyzją refundacyjną dla ocenianego produktu leczniczego na poziomie

Należy jednak wskazać, że analiza opiera się na niepewnych założeniach dot. wielkości populacji docelowej, która w oszacowaniach wnioskodawcy jest niższa niż wskazują na to dane NFZ. Zatem wyniki analizy mogą nie odzwierciedlać faktycznych wydatków płatnika publicznego po objęciu refundacją wnioskowanej technologii.

### **Przedmiot wniosku**

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

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie dla pacjenta, lek dostępny w ramach programu lekowego, w ramach istniejącej grupy limitowej: „1176.0, vedolizumab”.

### **Problem zdrowotny**

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50, 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.

Zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna w krajach Europy Zachodniej i Północnej szacuje się na 5/100 tys. mieszkańców na rok, zaś chorobowość na 40-50/100 tys. mieszkańców. Zapadalność i chorobowość wśród kobiet i mężczyzn jest podobna. 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.

Według danych NFZ w latach: 2012 – 2018 odnotowano łącznie 64 287 pacjentów powyżej 18 r.ż. z rozpoznaniem ICD-10: K 50 oraz 2 658 pacjentów powyżej 18 r.ż. z rozpoznaniem ICD-10: K 50, leczonych w ramach programu lekowego (PL) „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10, K 50)”.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w ocenianym wskazaniu, w celu indukcji remisji (terapia początkowa) zaleca się stosowanie m.in. leków steroidowych, skojarzenia glikokortykosteroidów z tiopurynami (azatiopryna, 6-merkaptopuryna) oraz metotreksatem. Leki anty-TNF (infliksymab (INF),

adalimumab (ADA)) 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.

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 okołoodbytowych).

Wnioskodawca jako terapię alternatywną wskazał leczenie standardowe (kortykosteroidy, tiopuryny, aminosalicylany) w populacji chorych z umiarkowanym nasileniem choroby oraz infliksymab, adalimumab w populacji chorych z ciężkim nasileniem choroby, co należy uznać za wybór zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Wedolizumab (WED) 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  $\alpha \beta 7$ .

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Entyvio jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF $\alpha$ ).
- dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF $\alpha$ ).

Wnioskowane wskazanie pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym wymienionym w pozycji drugiej.

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

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

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

Do analizy skuteczności włączono:

- 2 randomizowane badania porównujące WED z placebo (populacja dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; aktywność choroby według skali CDAI 220-450):
  - GEMINI II (Sandborn 2013; leczenie w ramach indukcji i leczenia podtrzymującego): do badania włączono: 1115 pacjentów do indukcji i 307 pacjentów do leczenia podtrzymującego. Okres obserwacji wynosił dla indukcji 6 tyg., dla indukcji i leczenia podtrzymującego do 52 tyg.
  - GEMINI III (Sands 2014, leczenie w ramach indukcji): do badania włączono 416 pacjentów. Okres obserwacji wynosił 10 tyg.

Ryzyko błędu systematycznego dla powyżej przedstawionych badań zostało ocenione według Cochrane Collaboration jako niskie dla wszystkich domen.

- 3 badania dla ADA – badanie CHARM (publikacja Colombel 2007), badanie CLASSIC I (publikacja Hanauer 2006), badanie Watanabe 2012; Liczba chorych w badaniach: 90-778, zaś okres obserwacji wynosił 4-56 tyg. Badania oceniono w skali Jadad na 4-5/5 punktów.
- 1 badanie dla INF – badanie ACCENT I (publikacja Hanauer 2002). Liczba chorych w badaniu wynosiła: 573 osoby, zaś okres obserwacji 54 tygodnie. Badanie oceniono na 5/5 punktów w skali Jadad.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- RD – ang. *risk difference*, różnica ryzyk;
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego;
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans.

W analizie klinicznej do oceny punktów końcowych wykorzystano następujące skale:

- *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) – skala służąca do oceny nasilenia objawów choroby. Interpretacja wyników skali: < 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, poprzecznicę, esicę i część zstępującą okrężnicy, odbytnicę). W każdym z segmentów oceniana jest obecność i rozległość zmian w błonie śluzowej jelita. Ilość możliwych do uzyskania punktów zawiera się od 0 do 44. Wyższa punktacja świadczy o cięższym przebiegu choroby.
- Wskaźnik HB - wskaźnik 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 wskaźnika HB, tym skuteczniejsze leczenie.
- *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) - kwestionariusz IBDQ jest narzędziem służącym do oceny jakości życia pacjentów z chorobami zapalnymi jelit. 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, witalności, 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.

### Skuteczność

#### Porównanie bezpośrednio WED vs. PLC – populacja ogólna i populacja nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa (GEMINI II, GEMINI III)

Wyniki porównania bezpośredniego wskazują na różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej interwencji w zakresie (indukcja+lечение podtrzymujące):

- uzyskania remisji klinicznej (CDAI  $\leq$ 150 punktów)
  - ponad 2-krotnie wyższej szansy w populacji ogólnej, OR=2,32 (95% CI 1,40; 3,8), RD=0,17 (95% CI 0,07; 0,27), NNT=6 (95% CI 4; 15);
  - prawie 3-krotnie wyższej szansy w populacji niestosującej wcześniej inhibitorów TNF-alfa; OR=2,91(95% CI 1,42; 5,94), RD=0,25 (95% CI 0,09; 0,41); NNT=4 (95% CI 3; 12);
  - ponad 3-krotnie wyższej szansy w populacji stosującej jednocześnie kortykosteroidy, OR=3,11(95% CI 1,50; 6,43); RD=0,22(95% CI 0,09; 0,35); NNT=5 (95% CI 3; 12);
  - ponad 2-krotnie wyższej szansy w populacji stosującej jednocześnie leki immunosupresyjne i /lub wcześniejszą terapię inhibitorami TNF-alfa, OR=2,13(95% CI 1,17; 3,87), RD=0,15 (95% CI 0,03; 0,27), NNT=7 (95% CI 4; 34);
  - prawie 3-krotnie wyższej szansy w populacji niestosującej jednocześnie leków immunosupresyjnych i/lub wcześniejszej terapii inhibitorami TNF-alfa, OR=2,91, (95% CI 1,14; 7,40), RD=0,24(95% CI 0,04; 0,44), NNT=5 (95% CI 3; 25);
- uzyskania odpowiedzi klinicznej (obniżenie CDAI  $\geq$ 100 punktów w porównaniu z wartością początkową)
  - prawie 2-krotnie wyższej szansy w populacji ogólnej, OR=1,79 (95% CI 1,12; 2,87), RD=0,13 (95% CI 0,03; 0,24), NNT=8 (95% CI 5; 34);
  - ponad 2-krotnie wyższej szansy w populacji pacjentów niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa, OR=2,51 (95% CI 1,26; 4,99), RD=0,23 (95% CI 0,06; 0,39), NNT= 5 (95% CI 3; 17).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w zakresie:

- remisji klinicznej w podgrupach pacjentów:
  - po niepowodzeniu leczenia lekami immunosupresyjnymi, ale bez niepowodzenia terapii inhibitorami TNF-alfa;
  - po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami;
  - niestosująca jednocześnie kortykosteroidów;
- długotrwałej remisji klinicznej;
- zmiany wyniku wg kwestionariusza IBDQ względem wyniku w 6. tygodniu badania.

#### Porównanie pośrednie WED vs ADA - populacja ogólna oraz populacja nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa

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.

#### *Skuteczność praktyczna*

Wnioskodawca do przeglądu włączył 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).

Jednak ze względu na przyjęcie w badaniu GEMINI LTS schematu dawkowania niezgodnego z ChPL i opisem wnioskowanego programu lekowego, w niniejszym dokumencie nie przedstawiono wyników dotyczących skuteczności z ww. badania.

#### *Bezpieczeństwo*

##### Porównanie bezpośrednie WED vs. PLC – populacja ogólna i populacja nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa (GEMINI II, GEMINI III)

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 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 pośrednie WED vs ADA - populacja ogólna

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.

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 okresie indukcji.

### Dodatkowe informacje nt. bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL najczęstsze ( $\geq 10\%$ ) działania niepożądane to zapalenie jamy nosowogardłowej, zapalenie płuc, ból głowy, niewyraźne widzenie, bóle stawów.

Odnaleziono dokumenty wydane przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC, ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*)

- PRAC 2018 - Stosunek korzyści do ryzyka wedolizumabu pozostaje bez zmian (pozostaje korzystny) w odniesieniu do poprzednich rekomendacji. Komisja zaleciła, aby podmiot odpowiedzialny uzupełnił ChPL informacjami dotyczącymi zapalenia płuc oraz niewyraźnego widzenia. 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. Komisja uznała również, że informacje o produkcie powinny być zaktualizowane w celu uwzględnienia reakcji anafilaktycznej i wstrząsu anafilaktycznego jako niepożądanych skutków z częstotliwością bardzo rzadko. W kolejnym okresowym raporcie dot. bezpieczeństwa (PSUR) podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić zbiorcze przeglądy przypadków uszkodzenia wątroby i przypadków infekcji płuca.
- PRAC 2016a - Komisja zaleciła, 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.
- PRAC 2015 - 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.

### Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Brak jest badań bezpośrednio porównujących wedolizumab z adalimumabem i infliksimabem. Konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego. Niemniej jednak na podstawie odnalezionych badań niemożliwe było przeprowadzenie pośredniego dla WED i INF w populacji ogólnej (obejmującej zarówno pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa, jak i tych, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia inhibitorem TNF-alfa). Dodatkowo 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.

- Brak danych długoterminowych oceniających skuteczność WED stosowanego zgodnie z zapisami ChPL we wnioskowanej populacji pacjentów. Jedynym badaniem trwającym dłużej niż rok spośród włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, jest badanie GEMINI LTS z okresem obserwacji wynoszącym 104 i 152 tygodnie, jednak wedolizumab był w nim podawany niezgodnie z zapisami ChPL, tj. w dawce 300 mg i.v. co 4 tygodnie.
- Brak jest badań oceniających optymalny czas stosowania WED oraz zachowanie pacjentów po odstawieniu leczenia. Nie oceniano również jaki jest wpływ zaprzestania terapii WED u pacjentów chorujących na chLC.
- Ocena skuteczność indukcji w badaniu GEMINI II (publikacja Sandborn 2013) została wykona 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.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 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.
- 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 wedolizumab w dwóch odrębnych populacjach: tych, którzy wcześniej nie mieli inhibitora TNF-alfa i tych, u których leczenie inhibitorem TNF-alfa nie powiodło się.
- Definicja remisji klinicznej była spójna wśród włączonych badań klinicznych. Zaobserwowano jednak różne definicje odpowiedzi na leczenie. Odpowiedź kliniczną definiowaną 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 badaniu 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).



- 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.
- W przypadku niektórych analizowanych subpopulacji pacjentów w badaniu GEMINI II liczebność grup była niska, co mogło mieć zaburzający wpływ na uzyskane wyniki. Ponadto, ze względu na ograniczoną wielkość badanej populacji, nie jest możliwa ocena występowania rzadkich zdarzeń niepożądanych.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



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

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

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

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

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

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).*

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

Ocena efektywności kosztowej refundacji Entyvio została przeprowadzana z wykorzystaniem: analizy kosztów-użyteczności (CUA) dla populacji o umiarkowanej aktywności chLC (CDAI 220-300 pkt) i analizy minimalizacji kosztów (CMA) dla pacjentów z ciężką postacią choroby (CDAI >300 pkt). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (płatnika publicznego

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

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.

#### Populacja z umiarkowaną postacią chLC – WED vs leczenie standardowe

[Redacted]

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]).

Analiza wrażliwości wskazała, że [Redacted] w przypadku 7 na 52 testowanych wariantów zaobserwowano zmianę wyników:

[Redacted]

W przypadku [Redacted] w żadnym z testowanych scenariuszy nie doszło do zmiany wnioskowania:

[Redacted]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił analizę kosztów konsekwencji CCA. [Redacted text]

Poza tym wnioski z analizy kosztów konsekwencji są spójne z wnioskami z analizy minimalizacji kosztów, której wyniki zaprezentowano powyżej.

Wyniki analizy wrażliwości wskazały, że żaden z 14 badanych parametrów nie zmienił wnioskowania z analizy podstawowej wnioskodawcy. Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki miały następujące warianty:

[Redacted text block]

#### *Ograniczenia*

Na wiarygodność przedstawionych analiz mają wpływ następujące aspekty:

- 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.

- Nie uwzględniono możliwości polepszenia stanu zdrowia w przypadku pacjentów w ramieniu terapii standardowej – zastosowana macierz przejść nie pozwala pacjentom w stanie U/C (umiarkowany i ciężki) 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 pesymistyczne .

Dodatkowo na niepewność przedstawionych analiz mają wpływ następujące aspekty:

- 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 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 w publikacji źródłowej do ryzyka zgonu w grupie o nieznanym nasileniu choroby („unknown”). W ramach oceny nie zidentyfikowano w publikacji żadnej informacji na temat ryzyka śmierci dla operacji. Biorąc pod uwagę powyższe, założenie to należy traktować z ostrożnością.
- 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.
- Wątpliwości budzi koszt podania WED. [REDACTED]

#### *Obliczenia własne Agencji*

W ramach obliczeń własnych uwzględniono wpływ obniżenia limitu finansowania dla infliksymabu i adalimumabu na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 27 grudnia 2018 r. Zaktualizowany koszt INF i ADA zaimplementowano spólnie dla perspektywy NFZ oraz wspólnej, zarówno do wariantu [REDACTED]. Udział poszczególnych produktów zawierających infliksimab i adalimumab przyjęto zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy.

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

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

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.);**

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

W przypadku populacji z umiarkowaną postacią chLC (WED vs leczenie standardowe) 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 komparatorem.

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanej technologii medycznej nad obecnie refundowanym komparatorem w populacji z ciężką postacią chLC (WED vs ADA i INF) w ocenie Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wartość urzędowej ceny zbytu netto, przy której koszt stosowania WED jest równy kosztowi terapii ADA wynosi 5048,67 PLN bez RSS ([REDAKTOWANE]) z perspektywy NFZ oraz 5061,10 PLN bez RSS ([REDAKTOWANE]) w perspektywie wspólnej.

Natomiast wartość urzędowej ceny zbytu netto, przy której różnica między kosztem stosowania WED a kosztem stosowania INF jest równa zero wynosi 5 041, 31 PLN bez RSS ([REDAKTOWANE]) z perspektywy NFZ oraz 5108,24 PLN bez RSS ([REDAKTOWANE]) z perspektywy wspólnej.

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów w 2 letnim horyzoncie czasowym. W analizie uwzględniono:

- 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 wedolizumabu, 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.

Liczebność populacji stosującej lek Entyvio w wariantcie podstawowym scenariusza nowegoanalizy wynosi:

- populacja chorych z ciężką postacią choroby: [redacted] w kolejnych 2 latach analizy;
- populacja chorych z umiarkowaną postacią choroby: [redacted] w kolejnych 2 latach analizy.

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, spowoduje:
  - [redacted]
  - [redacted]
- w populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną postacią choroby, spowoduje:
  - [redacted]
  - [redacted]

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości poprzez przetestowanie wpływu na wyniki zmian niektórych 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.

#### *Ograniczenia*

Na niepewność oszacowań w analizie wpływu na budżet ma wpływ:

- oszacowanie wielkości 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 Ouyan. Weryfikacja oszacowań wnioskodawcy z danymi NFZ za lata 2012-2018 (Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD – 10: K50) wskazuje, że populacja oszacowana przez wnioskodawcę jest dużo niższa (np. w roku 2017 liczba pacjentów wg danych NFZ wynosiła 20 814, zaś wg oszacowań wnioskodawcy 17 463 osoby)
- Wykorzystana do oszacowań populacji prezentacja Ouyang dotyczy chińskiej populacji i została opublikowana w formie abstraktu konferencyjnego, co obniża możliwość wnioskowania na podstawie danych z niej zaczerpniętych.
- Przyjęte przez wnioskodawcę założenia dotyczące przejęcia udziału w rynku wedolizumabu odbiegają od danych wskazywanych przez ekspertów klinicznych, jednak można je uznać za konserwatywne.
- W analizie przyjęto, że podanie WED będzie odbywać się podczas wizyt ambulatoryjnych, w związku z krótszym czasem trwania infuzji WED niż w przypadku INF. Jednakże należy mieć na uwadze, że pacjentów mogą wystąpić reakcje na wlew, zwłaszcza przy początkowym podaniu WED, zatem zdaniem analityków bardziej zasadne byłoby założenie o podawaniu leku WED w ramach hospitalizacji jednodniowej np. przy pierwszym podaniu lub przez cały okres indukcji, a dopiero potem podczas wizyt ambulatoryjnych. Maksymalny koszt podania WED badano w analizie wrażliwości i był on jednym z parametrów o największym wpływie na wyniki.

#### *Obliczenia własne Agencji*

W ramach obliczeń własnych uwzględniono wpływ obniżenia limitu finansowania dla infliksymabu i adalimumabu na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 27 grudnia 2018 r.



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

Brak uwag.

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

- Populacja pacjentów z badania GEMINI II i GEMINI III jest zawężona w porównaniu do populacji kwalifikującej się do wnioskowanego programu lekowego. W badaniach klinicznych włączano pacjentów z wynikiem w skali CDAI nie większym niż 450 i 400 punktów odpowiednio w badaniu GEMINI II i GEMINI III. Natomiast w wnioskowanym programie lekowym kryteria włączenia/wyłączenia nie wskazują górnego limitu punktów w skali CDAI. 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. W badaniach GEMINI przy kwalifikacji do badania brano pod uwagę stężenie CRP, kalprotektyny oraz liczbę niezespolonych owrzodzeń.
- Zgodnie z badaniami rejestracyjnymi GEMINI odpowiedź na leczenie definiowano jako obniżenie wyniku według skali CDAI o co najmniej 100 punktów wobec oceny wyjściowej. W programie lekowym widnieje natomiast zapis [REDAKTOWANE]
- Eksperti kliniczni przy ocenie wnioskowanego programu lekowego zwrócili uwagę na:
  - Konieczność obniżenia punktowego kryterium włączenia do 220 punktów, gdyż obejmuje wtedy wszystkich pacjentów z umiarkowaną (>220) i ciężką (>450) postacią aktywnej choroby.
  - Brak uzasadnienia wskazanego okresu do ponownej kwalifikacji do programu (16 tygodni od zakończenia terapii).
  - Potrzebę wykonywania badania kalprotektyny w stolcu, które nie znajduje się obecnie w koszyku świadczeń gwarantowanych.

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

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

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

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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

W ramach wyszukiwania odnaleziono następujące wytyczne kliniczne dotyczące chLS:

- Grupa Robocza Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii 2012;
- European Crohn and Colitis Organisation, European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (ECCO-EFCCA )2017;
- American College of Gastroenterology (ACG) 2018;
- American Gastroenterological Association (AGA) 2013;



- Japanese Society of Gastroenterology (JSGE) 2018;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2012/2016;
- World Gastroenterology Organisation (WGO) 2015;
- Gastroenterological Society of Australia (GESA) 2017 (aktualizacja 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 wyłącznie u pacjentów z ciężką postacią chLC.

Wytyczne europejskie ECCO-EFCCA 2017 oraz światowe WGO 2015 wymieniają wedolizumab jako leczenie alternatywne dla pacjentów opornych na steroidy i/lub anty-TNF. Także rekomendacje amerykańskie ACG 2018 wskazują wedolizumab jako jedną z opcji leczenia u chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do leku Entyvio:

- 3 pozytywne z ograniczeniami
  - Haute Autorité de Santé - HAS 2017,
  - Hertfordshire Medicines Management Committee - HMMC 2015,
  - National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2015
- 3 pozytywne
  - Scottish Medicines Consortium - SMC 2015,
  - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC 2015,
  - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH 2016
- jedna negatywna, National Centre for Pharmacoeconomics -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.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę Entyvio(wedolizumab) jest finansowana w 26 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w5 o PKB zbliżonym do Polski (Chorwacja, Estonia, Grecja, Portugalia, Słowacja). 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.

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.10.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1725.2018.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny Entyvio (vedolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50) , na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2019 z dnia 28 stycznia 2019 roku w sprawie oceny leku Entyvio (vedolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego -Crohna (chLC) (ICD 10 K50)”

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2019 z dnia 28 stycznia 2019 roku w sprawie oceny leku Entyvio (vedolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego -Crohna (chLC) (ICD 10 K50)”
2. Raport nr OT.4331.38.2018 „Wniosek o objęcie refundacją leku Entyvio (vedolizumab) w ramach programu lekowego: «Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)»”. Data ukończenia: 16 stycznia 2019 r.