



IGNORANTIA NOCET

Entyvio[®] (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Aneks do raportu HTA

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Takeda Pharma sp. z o.o.

Warszawa, 07.10.2020 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy, XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Aneks do raportu HTA został sporządzony 7 października 2020 roku w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.28.2020.IT.2. W aneksie przedstawiono dane oraz wyniki stanowiące uzupełnienie analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, które pierwotnie zostały zakończone 11 lutego 2020 roku. Zawartość aneksu, o ile nie wskazano inaczej, jest spójna z założeniami raportu przedłożonego 11 lutego 2020 roku, w związku z czym nie opisywano ich kolejny raz w niniejszym dokumencie.

Spis treści

Indeks skrótów	7
1. Uzupelnienie danych – analiza kliniczna	8
1.1. Badania włączone	10
1.1.1. Opracowania wtórne	12
1.1.2. Badania pierwotne	12
1.2. Uzupelniająca ocena skuteczności eksperymentalnej wedolizumabu – indukcja.....	15
1.2.1. Odpowiedź kliniczna.....	16
1.2.2. Remisja kliniczna	17
1.2.3. Wygojenie błony śluzowej	18
1.3. Uzupelniająca ocena skuteczności eksperymentalnej wedolizumabu – indukcja + leczenie podtrzymujące	18
1.3.1. Remisja kliniczna	18
1.3.2. Trwała remisja kliniczna	21
1.3.3. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów.....	21
1.3.4. Trwała odpowiedź kliniczna.....	22
1.3.5. Wygojenie błony śluzowej	24
1.3.6. Ocena jakości życia.....	24
1.4. Uzupelniająca ocena bezpieczeństwa wedolizumabu	25
1.4.1. Uzupelniające dane dot. bezpieczeństwa na podstawie badania <i>GEMINI I</i>	25
1.4.2. Uzupelniające dane dot. bezpieczeństwa na podstawie badania <i>GEMINI LTS</i>	32

1.4.3. Uzupełniające dane dot. bezpieczeństwa na podstawie badania <i>XAP-PK</i>	34
2. Uzupełnienie danych – analiza ekonomiczna	38
2.1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	38
2.2. Strategia analityczna	38
2.3. Perspektywa.....	39
2.4. Horyzont czasowy	39
2.5. Technika analityczna.....	40
2.6. Modelowanie	40
2.6.1. Założenia modelu	40
2.6.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	43
2.7. Analiza kosztów	44
2.8. Założenia i dane wejściowe.....	44
2.9. Wyniki analizy	47
2.9.1. Analiza kosztów-użyteczności	47
2.9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	49
2.10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy	51
2.11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	60
2.12. Walidacja modelu.....	60
2.13. Ograniczenia i założenia	60
2.14. Podsumowanie i wnioski końcowe	60
2.15. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych.....	61

2.16. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	61
3. Uzupelnienie danych – analiza wpływu na system ochrony zdrowia	62
3.1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia	62
3.2. Metodyka analizy	62
3.3. Horyzont czasowy	62
3.4. Perspektywa.....	63
3.5. Scenariusze porównywane.....	63
3.6. Populacja	64
3.6.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana.....	64
3.6.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	64
3.6.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	68
3.6.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	68
3.6.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją.....	68
3.6.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach.....	69
3.7. Analiza kosztów	69
3.8. Podsumowanie danych wejściowych.....	70
3.9. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy.....	70

3.9.1. Aktualne wydatki budżetowe	70
3.9.2. Prognozowane wydatki budżetowe	70
3.10. Analiza wrażliwości	80
3.11. Wpływ na organizację udzielania świadczeń	89
3.12. Aspekty etyczne i społeczne	89
3.13. Założenia i ograniczenia.....	89
4. Analiza racjonalizacyjna	90
5. Załączniki	91
5.1. Ocena i charakterystyka przeglądu <i>Singh 2020</i>	91
5.2. Charakterystyka badania <i>XAP-PK</i>	93
5.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych.....	95
5.4. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	96
6. Spis tabel	102
7. Spis rysunków	106
8. Bibliografia.....	107

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> - inkrementalny współczynnik kosztów - użyteczności
IS	istotność statystyczna
NNT	ang. <i>number needed to treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
PLC	placebo
PLN	polski złoty
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
WED	wedolizumab
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

1. Uzupełnienie danych – analiza kliniczna

Uwzględnienie w programie lekowym B.55. populacji chorych z umiarkowaną postacią WZJG definiowaną jako wynik w skali Mayo równy 6 pkt wymaga uzupełnienia analizy HTA o porównanie skuteczności klinicznej wnioskowanej interwencji z odpowiednim komparatorem. Uznano, że komparator będzie stanowiło **leczenie standardowe**, gdyż biorąc pod uwagę dotychczasową sytuację refundacyjną w Polsce chorzy z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt mogli być leczeni jedynie konwencjonalnie.

W celu odnalezienia badań dotyczących populacji chorych na umiarkowaną postać WZJG przeprowadzono przegląd systematyczny. Przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊕ Medline (przez Pubmed);
- ⊕ Embase (przez Ovid);
- ⊕ The Cochrane Library.

Włączano publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, z wynikiem w skali Mayo równym 6 punktów kwalifikujący się do zmienionego Programu lekowego B.55.¹</p> <p>Komentarz (1): poszukiwane będą badania dla chorych na umiarkowaną postać choroby, jednakże w przypadku odnalezienia badań w populacji mieszanej dopuszczona będzie możliwość włączenia badań z postacią WZJG umiarkowaną do ciężkiej (nie będą włączane natomiast badania z udziałem chorych z postacią łagodną do umiarkowanej WZJG, zachowując podejście konserwatywne).</p> <p>Komentarz (2): gdy dane dla subpopulacji chorych na WZJG nie będą wyodrębnione z danych dla całej kohorty uwzględnionej w badaniu, włączane będą publikacje, w których przedstawione wyniki dotyczyły grupy chorych, z których co najmniej 70% stanowiła populacja docelowa.</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego uprzednio nieleczeni.</p> <p>Populacje obejmujące inne grupy etniczne, nieuwzględniające rasy kaukaskiej – odpowiedź na leczenie może być zróżnicowana w zależności od pochodzenia etnicznego [Permpoon 2016].</p>
Interwencja	<p>Wedolizumab 300 mg podawany we wlewie dożylnym zgodnie ze schematem leczenia indukcyjnego i podtrzymującego przedstawionego w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Entyvio®.</p> <p>Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.</p>	<p>Inna niż wymieniona.</p>
Komparatory ²	<p>Leczenie standardowe (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.</p>	<p>Niezgodny z założonymi.</p>
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ jakość życia; ⊕ odpowiedź kliniczna; ⊕ remisja kliniczna; ⊕ wygojenie błony śluzowej; ⊕ profil bezpieczeństwa. <p>Komentarz (1): Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawione będą w postaci liczby zdarzeń (n) w przeliczeniu na liczbę chorych ogółem (N). Nie będą włączane dane przeliczone na pacjentolata.</p> <p>Komentarz (2): w przypadku odnalezienia badań z uwzględnionym podziałem chorych na podgrupy względem wcześniejszego leczenia przedstawione zostaną wyniki jedynie dla podgrupy chorych po niepowodzeniu leczenia</p>	<p>Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.</p>

¹ według dostępnych danych wynik w skali Mayo równy 6 pkt odpowiada umiarkowanej postaci WZJG [Glinkowski 2018]. W przypadku nieodnalezienia badań, w których udział brali tylko chorzy z takim wynikiem będą włączane badania z udziałem szerszej populacji. Za umiarkowaną postać WZJG będzie uznawany zatem wynik w całkowitej skali Mayo wynoszący 6-10 pkt biorąc pod uwagę dane literaturowe [Glinkowski 2018] lub wynik 5-7 pkt w częściowej skali Mayo na podstawie danych przedstawionych przez włoską grupę ds. badań nad nieswoistymi zapaleniami jelit (IG-IBD, ang. *The Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease*) [IG-IBD]

² kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	standardowego, ponieważ uznano, że ta podgrupa chorych najlepiej odzwierciedla sytuację chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt kwalifikujących się do zmienionego Programu lekowego B.55. ³	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). ⁴	Przeglądy, opisy przypadków, opracowania pogłądowe, materiały konferencyjne, badania, w których udział wzięło mniej niż 10 chorych lub inna niezgodna z założeniami.
	Badania RCT. ⁵	
	Publikacje pełnotekstowe w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

1.1. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 279 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 9 publikacji.

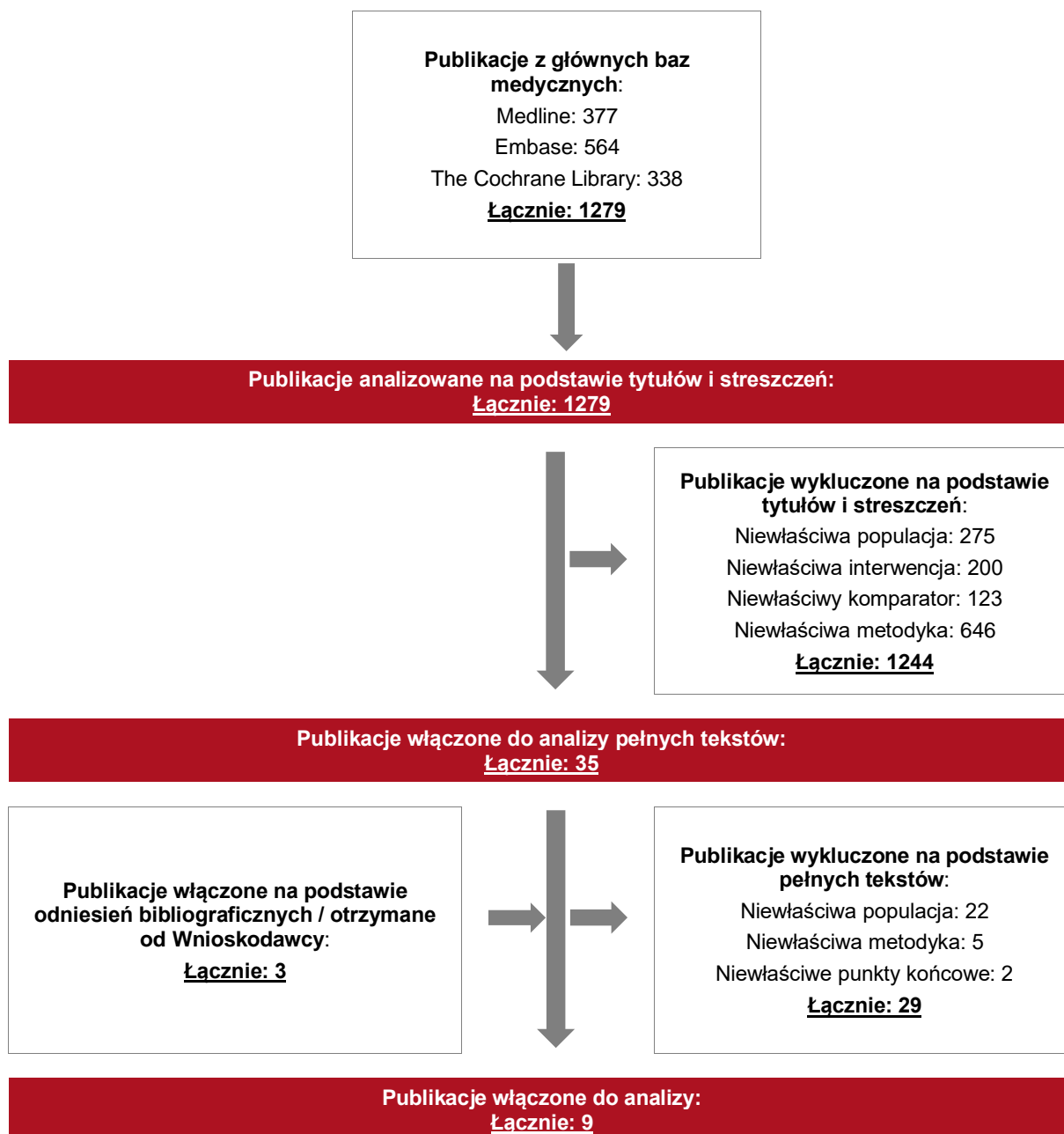
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA.

³ szczegółowe uzasadnienie przedstawiono w rozdziale 1.1.2

⁴ włączane będą opracowania wtórne, w których kryterium populacji stanowili jedynie chorzy z umiarkowaną postacią WZJG

⁵ włączane będą także przedłużenia badań

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



1.1.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego spełniającego kryterium populacji i interwencji⁶.

1.1.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono 3 badania⁷ oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo wedolizumabu, w tym:

- ⊕ 1 badania randomizowane *GEMINI I* (publikacje *Feagan 2013, Feagan 2017a, Feagan 2017b, Loftus 2020a* oraz dokumenty *CSR 2012, Dane od Wnioskodawcy 2012, Takeda 2016, Raport HTA Entyvio® 2017*);
- ⊕ 2 badania będące przedłużeniem badania randomizowanego *GEMINI LTS* (publikacja *Loftus 2020*) i *XAP-PK* (publikacja *Vermeire 2020*). Badanie *XAP-PK* przeprowadzono z udziałem chorych, którzy ukończyli badanie *GEMINI LTS*.

Celem wykonanych zestawień jest przedstawienie porównania skuteczności klinicznej wedolizumabu z leczeniem standardowym (placebo) w indukcji (6 tyg. i jeśli była taka możliwość – w 10. tygodniu) oraz w pełnym okresie leczenia – indukcji + leczeniu podtrzymującym (52 tyg.). Jako grupę kontrolną wykorzystano wyniki dla leczenia standardowego stosowanego zarówno w indukcji, jak i w ramach leczenia podtrzymującego.

Taki schemat komparatora odzwierciedla obecną sytuację chorych z wynikiem Mayo równym 6 pkt kwalifikujących się do programu lekowego B.55. (biorąc pod uwagę zmianę punktacji Mayo), którzy zgodnie z dotychczasową sytuacją refundacyjną w Polsce mogli stosować jedynie konwencjonalną terapię. Dotąd w ramach wspomnianego programu lekowego leczono jedynie chorych z wynikiem w skali Mayo powyżej 6 pkt. Mając to na uwadze uznano za słuszne przedstawienie porównania jedynie dla podgrupy chorych uprzednio niestosujących inhibitorów TNF-alfa (tj. po niepowodzeniu leczenia standardowego), gdyż leczenie biologiczne WZJG w Polsce dostępne jest tylko w ramach programu lekowego, do którego chorzy z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt dotychczas nie kwalifikowali się. Rozpatrywana w ramach Aneksu sytuacja dotyczy populacji chorych, która dotychczas na

⁶ poszukiwano wyłącznie przeglądów systematycznych dotyczących umiarkowanej postaci choroby, szeroka analiza przeglądów systematycznych została uwzględniona w głównej części analizy

⁷ charakterystyka badań *GEMINI I* i *GEMINI LTS* została szczegółowo przedstawiona w raporcie HTA w wersji 1.0. Charakterystykę badania *XAP-PK* umieszczono w Załącznikach.

podstawie kryteriów włączenia nie kwalifikowała się do Programu lekowego B.55. Nie dotyczy natomiast sytuacji zmiany leku w ramach programu, ponieważ w przypadku takich zmian, istotne jest tylko o ile punktów wynik w skali Mayo się pogorszył, a nie jaka była jego ostateczna wartość w chwili zmiany terapii. Jeśli chory na podstawie obowiązujących kryteriów został zakwalifikowany do programu i nie odpowiedział na zastosowaną terapię (lub wystąpiły u niego działania niepożądane lub powikłania), zmiana terapii w ramach programu nie wymaga już ponownego spełnienia przez chorego kryteriów włączenia. Potwierdza to następujący fragment obecnego Programu lekowego B.55.:

„(...)

4) Dopuszcza się zamianę leków infliksymab albo wedolizumab albo tofacytynib w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie jednego z kryteriów wymienionych w punkcie 4. (...).

„4. Zakończenie leczenia w programie

Zakończenie leczenia powinno nastąpić w przypadku spełnienia przynajmniej jednego z kryteriów określonych w pkt 1-3.

1) Stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo albo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI;

2) Wystąpienie działań niepożądanych leczenia;

3) Wystąpienie powikłań wymagających innego specyficznego leczenia.”

Tym samym należy uznać, że wyniki początkowy w skali Mayo ma znaczenie wyłącznie w momencie pierwotnej kwalifikacji do programu, a nie w przypadku zmiany terapii w jego ramach.

Dostępne dane umożliwiły wykonanie porównania w populacji chorych z wynikiem 6-12 pkt w skali Mayo, a więc w populacji szerszej niż populacja chorych z wynikiem równym 6 pkt. Należy jednak pamiętać, że w ten sposób zachowano podejście konserwatywne – populację, dla której poniżej zestawiono wyniki stanowią bowiem chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG, a więc są oni bardziej obciążeni. Wynik w skali Mayo równy 6 pkt jest bowiem minimalną wartością z zakresu punktacji postaci WZJG określanej jako „umiarkowana”, a wynik 12 pkt wskazuje na najcięższe nasilenie choroby. Wykorzystano dane pochodzące z

publikacji *Feagan 2017b* (analiza *post-hoc*), dokumentów otrzymanych od Wnioskodawcy (*Takeda 2016*) oraz *Raportu HTA Entyvio® 2017*.

Należy zauważyć, że ocena odpowiedzi klinicznej w badaniu *GEMINI I* po 6. tygodniach była przedwczesna, gdyż chorzy otrzymali zaledwie dwie z przewidzianych trzech dawek wedolizumabu. Trzecią dawkę podawano chorym w 6. tygodniu, po wykonaniu oceny leczenia. Bardziej miarodajne są zatem wyniki po otrzymaniu zalecanych trzech dawek WED, w związku z czym w analizie przedstawiono dodatkowo wyniki po 10 tygodniach (gdy ocena pełnego cyklu indukcji WED była już możliwa). Dane dla 10 tygodnia przedstawiono uprzednio w dokumentacji do wniosku refundacyjnego z 2017 roku dla produktu leczniczego Entyvio®, którą wykorzystano jako referencję w ramach niniejszego Aneksu. Stanowią opracowanie na podstawie danych jednostkowych, które umożliwiały ocenę odpowiedzi klinicznej w 10. tygodniu w pierwotnej populacji przydzielonej do grupy leczonej wedolizumabem lub placebo w ramach populacji ITT (tj. uwzględniono dane dla chorych, którzy w 6. tygodniu ze względu na brak odpowiedzi zostali przydzieleni do leczenia niezaślepionego).

Dodatkowo w ramach uzupełnienia analizy zaprezentowano wyniki porównania dla podgrupy chorych z wynikiem w skali Mayo <9 pkt jako populacji najbardziej zbliżonej do populacji z wynikiem Mayo = 6 pkt (jednakże nie było możliwe zaprezentowanie wyników z podziałem na podgrupy chorych względem statusu wcześniejszego leczenia). Podgrupa chorych z wynikiem <9 pkt w skali Mayo obejmuje chorych zarówno po niepowodzeniu leczenia standardowego, jak i inhibitorów TNF-alfa. Zakres punktowy określający stopień nasilenia WZJG w skali Mayo nie został w pełni ustalony. W zależności od źródła postać umiarkowana w skali Mayo odzwierciedla zakres punktowy 5-8 pkt lub 6-10 pkt, natomiast postać ciężka 9-12 pkt lub 11-12 pkt [CADTH 2015, GETECCU 2013]. W indukcji możliwe było wykonanie porównania względem PLC, natomiast w całkowitym okresie obserwacji grupę kontrolną stanowił schemat leczenia WED/PLC. Jest to uwarunkowane konstrukcją badania klinicznego, w którym w ramach terapii indukcyjnej chorzy stosowali WED lub PLC, a następnie do leczenia podtrzymującego kwalifikowani byli tylko chorzy, którzy odpowiedzieli na WED po dwóch jego podaniach. Tym samym wszyscy chorzy w ramieniu PLC w leczeniu podtrzymującym stosowali WED w ramach indukcji i odpowiedzieli na tą terapię. Należy zatem uznać, że takie podejście do prezentacji wyników dla komparatora, również należy uznać za konserwatywne. Dane pochodzą z publikacji *Feagan 2013*, *Feagan 2017a* (analiza *post-hoc*) oraz raportu dla badania *GEMINI I* (dokument *CSR 2012* otrzymany od Wnioskodawcy, dokument *Dane od Wnioskodawcy 2012*).

1.2.1. Odpowiedź kliniczna

Wśród chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego z badania *GEMINI I* częstość występowania odpowiedzi klinicznej w 6. tygodniu wynosiła ok. 53% chorych w grupie WED oraz ok. 26% w grupie PLC.

Uwzględniając chorych z populacji ogólnej z wynikiem <9 pkt w skali Mayo

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 2.
Częstość występowania odpowiedzi klinicznej

Badanie (publikacja)	Podgrupa	OBS	WED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź kliniczna										
<i>GEMINI I (Feagan 2017b)</i>	Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego	6 tyg.	69 (53,1)	130	20 (26,3)	76	3,17 (1,71; 5,86)	0,27 (0,14; 0,40)	4 (3; 8)	TAK
<i>GEMINI I (Feagan 2013)</i>	Chorzy z wynikiem <9 pkt w skali Mayo		64 (57,7)	111	22 (29,3)	75	3,28 (1,76; 6,12)	0,28 (0,15; 0,42)	4 (3; 7)	TAK p<0,001*
<i>GEMINI I (Raport HTA Entyvio® 2017**)</i>	Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego	10 tyg.								

*dane przedstawione przez autorów badania

**na podstawie danych jednostkowych, które umożliwiły ocenę odpowiedzi klinicznej w 10. tygodniu w pierwotnej populacji przydzielonej do grupy leczonej wedolizumabem lub placebo w ramach populacji ITT (tj. uwzględniono dane dla chorych, którzy w 6. tygodniu ze względu na brak odpowiedzi zostali przydzieleni do leczenia niezaślepionego)

1.2.2. Remisja kliniczna

W 6. tygodniu leczenia indukcyjnego w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego 23,1% chorych leczonych WED było w stanie remisji klinicznej, natomiast w grupie otrzymującej PLC odsetek ten wynosił 6,6%. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść WED.

Mając na uwadze chorych z wynikiem <9 pkt w skali Mayo remisja kliniczna została odnotowana



W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 3.
Częstość występowania remisji klinicznej

Badanie (publikacja)	Podgrupa	OBS	WED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Remisja kliniczna										
<i>GEMINI I (Feagan 2017b)</i>	Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego	6 tyg.	30 (23,1)	130	5 (6,6)	76	4,26 (1,58; 11,52)	0,16 (0,07; 0,26)	7 (4; 15)	TAK
<i>GEMINI I (CSR 2012)</i>	Chorzy z wynikiem <9 pkt w skali Mayo									
<i>GEMINI I (Raport HTA Entyvio® 2017*)</i>	Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego	10 tyg.								

*na podstawie danych jednostkowych, które umożliwiły ocenę odpowiedzi klinicznej w 10. tygodniu w pierwotnej populacji przydzielonej do grupy leczonej wedolizumabem lub placebo w ramach populacji ITT (tj. uwzględniono dane dla chorych, którzy w 6. tygodniu ze względu na brak odpowiedzi zostali przydzieleni do leczenia niezaślepiętego)

1.2.3. Wygojenie błony śluzowej

W 6. tygodniu wygojenie błony śluzowej odnotowano u ok. 49% chorych stosujących wedolizumab oraz 25% chorych otrzymujących placebo. Różnica pomiędzy grupami była znamienne statystycznie na korzyść WED.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 5.
Częstość występowania wygojenia błony śluzowej

Badanie (publikacja)	Podgrupa	OBS	WED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Wygojenie błony śluzowej										
<i>GEMINI I (Feagan 2017b)</i>	Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego	6 tyg.	64 (49,2)	130	19 (25,0)	76	2,91 (1,56; 5,42)	0,24 (0,11; 0,37)	5 (3; 10)	TAK

1.3. Uzupelniająca ocena skuteczności eksperymentalnej wedolizumabu – indukcja + leczenie podtrzymujące

W ocenie pełnego okresu leczenia (indukcja + leczenie podtrzymujące) przeprowadzono porównanie WED z leczeniem standardowym względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ remisja kliniczna;
- ⊕ trwała remisja kliniczna;
- ⊕ remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- ⊕ trwała odpowiedź kliniczna;
- ⊕ wygojenie błony śluzowej;
- ⊕ ocena jakości życia.

Szczegółowe dane znajdują się poniżej.

1.3.1. Remisja kliniczna





W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

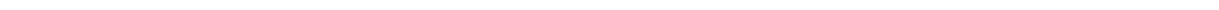








Tabela 6.
Częstość występowania remisji klinicznej

Badanie (publikacja)	Podgrupa	OBS	WED/WED		Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego: PLC/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Remisja kliniczna										
<i>GEMINI I</i> (Feagan 2017b, Takeda 2016)	Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego	52 tyg.	33 (45,8)	72						
<i>GEMINI I</i> (Feagan 2013)	Chorzy z wynikiem <9 pkt w skali Mayo		28 (41,8)	67	7 (10,1)	69	6,36 (2,53; 15,96)	0,32 (0,18; 0,45)	4 (3; 6)	TAK p<0,001*

*p-wartość przedstawiona przez autorów badania

1.3.4. Trwała odpowiedź kliniczna

Trwała odpowiedź kliniczna wśród chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego wystąpiła u ok. 65% chorych leczonych WED [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

1.3.5. Wygojenie błony śluzowej

W 52 tygodniu badania *GEMINI I* wygojenie błony śluzowej odnotowano u 59,7% chorych leczonych [REDACTED]

W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe wyniki.

Tabela 10.
Częstość występowania wygojenia błony śluzowej

Badanie (publikacja)	Podgrupa	OBS	WED/WED		PLC/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Wygojenie błony śluzowej										
<i>GEMINI I</i> (Feagan 2017b, Takeda 2016)	Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego	52 tyg.	43 (59,7)	72	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1.3.6. Ocena jakości życia

Ocena jakości życia została przedstawiona jedynie dla chorych z wynikiem <9 pkt w skali Mayo względem grupy kontrolnej WED/PLC. W przypadku chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego nie było możliwe wykorzystanie wyników dla grupy kontrolnej PLC/PLC ze względu na brak takich danych (natomiast porównanie względem grupy kontrolnej WED/PLC zaprezentowano uprzednio w Raporcie HTA w wersji 1.0).

W podgrupie chorych z wynikiem w skali Mayo <9 pkt skorygowana zmiana ogólnego wyniku kwestionariuszy IBDQ, SF-36 (domena zdrowia psychicznego i fizycznego) oraz EQ-5D VAS wskazywała na **istotne statystycznie** różnice na korzyść wedolizumabu. Jedynie w zakresie użyteczności kwestionariusza EQ-5D nie odnotowano istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Skorygowana średnia zmiana wyniku w kwestionariuszach oceniających jakość życia w porównaniu z wartością początkową

Badanie (publikacja)	Podgrupa	OBS	WED/WED		WED/PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ w porównaniu z wartością początkową (LOCF⁸)								
<i>GEMINI I</i> (Feagan 2017a)	Chorzy z wynikiem <9 pkt w skali Mayo	52 tyg.	b/d	66	b/d	69	20,8 (8,4; 33,1)	TAK
Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 w porównaniu z wartością początkową – zdrowie fizyczne (LOCF)								
<i>GEMINI I</i> (Feagan 2017a)	Chorzy z wynikiem <9 pkt w skali Mayo	52 tyg.	b/d	66	b/d	69	2,6 (0,2; 5,0)	TAK
Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 w porównaniu z wartością początkową – zdrowie psychiczne (LOCF)								
<i>GEMINI I</i> (Feagan 2017a)	Chorzy z wynikiem <9 pkt w skali Mayo	52 tyg.	b/d	66	b/d	69	5,1 (1,6; 8,6)	TAK
Skorygowana zmiana wyniku EQ-5D VAS (LOCF)								
<i>GEMINI I</i> (Feagan 2017a)	Chorzy z wynikiem <9 pkt w skali Mayo	52 tyg.	b/d	66	b/d	68	8,2 (1,7; 14,6)	TAK
Skorygowana zmiana użyteczności EQ-5D (LOCF)								
<i>GEMINI I</i> (Feagan 2017a)	Chorzy z wynikiem <9 pkt w skali Mayo	52 tyg.	b/d	66	b/d	69	0,007 (-0,052; 0,066)	NIE

1.4. Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa wedolizumabu

W poniższych podrozdziałach przedstawiono uzupełniające dane dot. bezpieczeństwa nieuwzględnione w raporcie HTA w wersji 1.0.

1.4.1. Uzupełniające dane dot. bezpieczeństwa na podstawie badania *GEMINI I*

W publikacji *Loftus 2020a* (analiza *post-hoc*) przedstawiono ocenę bezpieczeństwa terapii wedolizumabem w populacji chorych stosujących kortykosteroidy na początku badania.

⁸ ang. *last observation carried forward* – ekstrapolacja ostatniej obserwacji

Autorzy nie przedstawili wyników z uwzględnieniem podziału na dawkowanie WED, a więc wyniki dla grupy WED/WED dotyczą dawkowania leku co 4 i co 8 tygodni. Dawkowanie było zatem sumarycznie wyższe od zalecanego jako podstawowe. Przedstawienie takich wyników należy uznać za przyjęcie podejścia konserwatywnego.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ zgon;
- ⊕ ciężkie działania niepożądane;
- ⊕ działania niepożądane;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane.
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

1.4.1.1. Zgon

W czasie 52 tyg. badania *GEMINI I* wśród chorych stosujących kortykosteroidy na początku badania w grupie WED/WED odnotowano 1 zgon. Analiza wszystkich zgonów odnotowanych w badaniu *GEMINI I* na podstawie dokumentu *EMA 2014* umożliwia stwierdzenie, że jedyny zgon, który wystąpił wśród chorych leczonych wedolizumabem w czasie trwania badania odnotowany został w grupie stosującej WED w dawkowaniu wyższym niż standardowe, tj. co 4 tygodnie. W grupie PLC/PLC nie odnotowano zgonu. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 12.
Częstość występowania zgonu

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	Punkt końcowy	WED/WED		PLC/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zgon										
<i>GEMINI I (Loftus 2020a)</i>	Chorzy stosujący kortykosteroidy na początku badania	52 tyg.	Zgon	1 (0,3)	313	0 (0,0)	74	3,44 (0,02; 502,87)	0,003 (-0,02; 0,02)	NIE

1.4.1.2. Ciężkie działania niepożądane

Odsetek chorych stosujących kortykosteroidy na początku badania, którzy doświadczyli ciężkich działań niepożądanych w obu grupach był zbliżony (ok. 3% zarówno w grupie WED, jak i PLC). Różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie.

Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

Tabela 13.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	Punkt końcowy	WED/WED		PLC/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie działania niepożądane										
<i>GEMINI I (Loftus 2020a)</i>	Chorzy stosujący kortykosteroidy na początku badania	52 tyg.	Ciężkie działania niepożądane	9 (2,9)	313	2 (2,7)	74	1,07 (0,23; 5,04)	0,002 (-0,04; 0,04)	NIE

1.4.1.3. Działania niepożądane

Działania niepożądane wystąpiły u ok. 32% chorych leczonych WED oraz u ok. 28% chorych otrzymujących PLC.

Tabela 14.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	Punkt końcowy	WED/WED		PLC/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Działania niepożądane										
<i>GEMINI I (Loftus 2020a)</i>	Chorzy stosujący kortykosteroidy na początku badania	52 tyg.	Działania niepożądane	99 (31,6)	313	21 (28,4)	74	1,17 (0,67; 2,04)	0,03 (-0,08; 0,15)	NIE

1.4.1.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ogółem ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u zbliżonego odsetka chorych (ok. 14% chorych w obu grupach). Również odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zakażeniem był podobny (2,2% w grupie WED i 2,7% w grupie PLC). Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii występowały częściej w grupie PLC (5,4% chorych) niż w grupie WED (2,6% chorych). Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 15.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	Punkt końcowy	WED/WED		PLC/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
<i>GEMINI I (Loftus 2020a)</i>	Chorzy stosujący kortykosteroidy na początku badania	52 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	43 (13,7)	313	10 (13,5)	74	1,02 (0,49; 2,14)	0,002 (-0,08; 0,09)	NIE
			Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii	8 (2,6)	313	4 (5,4)	74	0,46 (0,13; 1,57)	-0,03 (-0,08; 0,03)	NIE
			Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zakażeniem	7 (2,2)	313	2 (2,7)	74	0,82 (0,17; 4,05)	-0,005 (-0,05; 0,04)	NIE

1.4.1.5. Zdarzenia niepożądane

W 52. tygodniu zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u ok. 78% chorych stosujących WED oraz u ok. 76% chorych stosujących PLC. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały częściej wśród chorych otrzymujących PLC niż WED (odpowiednio 12,2% chorych vs 5,8% chorych). Różnice pomiędzy grupami nie były jednak istotne statystycznie.

Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w grupie badanej nie przekraczała 16% chorych. W przypadku częstości występowania grypy i astenii odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na niekorzyść WED.

Poniższa tabela zawiera dane szczegółowe.

Tabela 16.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	Punkt końcowy	WED/WED		PLC/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane											
<i>GEMINI I</i> (Loftus 2020a)	Chorzy stosujący kortykosteroidy na początku badania	52 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	245 (78,3)	313	56 (75,7)	74	1,16 (0,64; 2,10)	0,03 (-0,08; 0,13)	n/d	NIE
			Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	18 (5,8)	313	9 (12,2)	74	0,44 (0,19; 1,02)	-0,06 (-0,14; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego											
<i>GEMINI I</i> (Loftus 2020a)	Chorzy stosujący kortykosteroidy na początku badania	52 tyg.	Niedokrwistość	17 (5,4)	313	7 (9,5)	74	0,55 (0,22; 1,38)	-0,04 (-0,11; 0,03)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
<i>GEMINI I</i> (Loftus 2020a)	Chorzy stosujący kortykosteroidy na początku badania	52 tyg.	Zapalenie nosogardzieli	37 (11,8)	313	5 (6,8)	74	1,85 (0,70; 4,88)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
			Zakażenie górnych dróg oddechowych	21 (6,7)	313	5 (6,8)	74	0,99 (0,36; 2,72)	-0,0005 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
			Zapalenie oskrzeli	11 (3,5)	313	2 (2,7)	74	1,31 (0,28; 6,05)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
			Zapalenie zatok	11 (3,5)	313	1 (1,4)	74	2,66 (0,34; 20,92)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego											
<i>GEMINI I</i> (Loftus 2020a)	Chorzy stosujący kortykosteroidy na początku badania	52 tyg.	Ból głowy	42 (13,4)	313	5 (6,8)	74	2,14 (0,82; 5,61)	0,07 (-0,00; 0,14)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	Punkt końcowy	WED/WED		PLC/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia											
<i>GEMINI I</i> (Loftus 2020a)	Chorzy stosujący kortykosteroidy na początku badania	52 tyg.	Grypa	16 (5,1)	313	1 (1,4)	74	3,93 (0,51; 30,14)	0,04 (0,002; 0,07)	25 (14; 500)	TAK
			Kaszel	15 (4,8)	313	3 (4,1)	74	1,19 (0,34; 4,23)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit											
<i>GEMINI I</i> (Loftus 2020a)	Chorzy stosujący kortykosteroidy na początku badania	52 tyg.	Zaostrzenie objawów WZJG	50 (16,0)	313	19 (25,7)	74	0,55 (0,30; 1,01)	-0,10 (-0,20; 0,01)	n/d	NIE
			Ból brzucha	16 (5,1)	313	5 (6,8)	74	0,74 (0,26; 2,10)	-0,02 (-0,08; 0,05)	n/d	NIE
			Nudności	21 (6,7)	313	7 (9,5)	74	0,69 (0,28; 1,69)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE
			Ból jamy ustnej i gardła	14 (4,5)	313	1 (1,4)	74	3,42 (0,44; 26,41)	0,03 (-0,004; 0,07)	n/d	NIE
			Wymioty	11 (3,5)	313	5 (6,8)	74	0,50 (0,17; 1,49)	-0,03 (-0,09; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej											
<i>GEMINI I</i> (Loftus 2020a)	Chorzy stosujący kortykosteroidy na początku badania	52 tyg.	Wysypka	11 (3,5)	313	1 (1,4)	74	2,66 (0,34; 20,92)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej											
<i>GEMINI I</i> (Loftus 2020a)	Chorzy stosujący kortykosteroidy na początku badania	52 tyg.	Ból stawów	32 (10,2)	313	6 (8,1)	74	1,29 (0,52; 3,21)	0,02 (-0,05; 0,09)	n/d	NIE
			Ból pleców	14 (4,5)	313	3 (4,1)	74	1,11 (0,31; 3,96)	0,004 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	Punkt końcowy	WED/WED		PLC/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>GEMINI I</i> (<i>Loftus 2020a</i>)	Chorzy stosujący kortykosteroidy na początku badania	52 tyg.	Zmęczenie	17 (5,4)	313	3 (4,1)	74	1,36 (0,39; 4,77)	0,01 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
			Astenia	10 (3,2)	313	0 (0,0)	74	3,55 (0,72; 17,47)	0,03 (0,005; 0,06)	33 (16; 200)	TAK

1.4.2. Uzupełniające dane dot. bezpieczeństwa na podstawie badania *GEMINI LTS*

Poniżej przedstawiono ostateczne wyniki badania *GEMINI LTS* (fazy przedłużonej badania *GEMINI I*, w którym analizowano wyniki dla chorych, którzy uprzednio uczestniczyli w badaniu *GEMINI I*, chorych nieleczonych uprzednio wedolizumabem oraz chorych z badania II fazy, których leczono dawką inną niż zalecana w ChPL) na podstawie publikacji *Loftus 2020*. Badanie zostało ukierunkowane na długookresową ocenę profilu bezpieczeństwa, dlatego wszyscy chorzy w ramach badania konserwatywnie otrzymywali dawkę wedolizumabu co 4 tyg. Dostępne były wyniki w podgrupach chorych ze względu na wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF-alfa, dlatego zgodnie z przyjętą metodyką w niniejszym aneksie przedstawiono wyniki tylko dla chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego.

W ramach analizy badania *GEMINI LTS* oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ zgony;
- ⊕ ciężkie działania niepożądane;
- ⊕ działania niepożądane;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

Długookresowa ocena profilu bezpieczeństwa wedolizumabu trwała ok. 8 lat (od 22.05.2009 r. do 31.10.2017 r.).

1.4.2.1. Zgon

Wśród chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego w czasie trwania badania *GEMINI LTS* odnotowano 3 zgony, co stanowiło 0,6% chorych.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	Podgrupa	OBS	Punkt końcowy	WED	
				n (%)	N
<i>GEMINI LTS</i> (<i>Loftus 2020</i>)	Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego	Ok. 8 lat	Zgon	3 (0,6)	485

1.4.2.2. Ciężkie działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane w badaniu *GEMINI LTS* odnotowano u ok. 3% chorych leczonych WED.

W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe wyniki.

Tabela 18.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Podgrupa	OBS	Punkt końcowy	WED	
				n (%)	N
Ciężkie działania niepożądane					
<i>GEMINI LTS (Loftus 2020)</i>	Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego	Ok. 8 lat	Ciężkie działania niepożądane	15 (3,1)	485

1.4.2.3. Działania niepożądane

U 31,5% chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego stosujących wedolizumab odnotowano wystąpienie działań niepożądanych.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 19.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Podgrupa	OBS	Punkt końcowy	WED	
				n (%)	N
Działania niepożądane					
<i>GEMINI LTS (Loftus 2020)</i>	Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego	Ok. 8 lat	Działania niepożądane	153 (31,5)	485

1.4.2.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem raportowano wśród 28,2% chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, natomiast ciężkie zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 6,4% chorych. Ciężkie zakażenia odnotowano u ok. 6% chorych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 20.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Podgrupa	OBS	Punkt końcowy	WED	
				n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
<i>GEMINI LTS (Loftus 2020)</i>	Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego	Ok. 8 lat	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	137 (28,2)	485
			Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	31 (6,4)	485
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
<i>GEMINI LTS (Loftus 2020)</i>	Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego	Ok. 8 lat	Ciężkie zakażenia	28 (5,8)	485

1.4.2.5. Zdarzenia niepożądane

Ogółem zdarzenia niepożądane wystąpiły u 90,7% chorych, natomiast zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 13% chorych.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 21.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Podgrupa	OBS	Punkt końcowy	WED	
				n (%)	N
Zdarzenia niepożądane					
<i>GEMINI LTS (Loftus 2020)</i>	Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego	Ok. 8 lat	Zdarzenia niepożądane ogółem	440 (90,7)	485
			Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	63 (13,0)	485

1.4.3. Uzupełniające dane dot. bezpieczeństwa na podstawie badania *XAP-PK*

Ocenę bezpieczeństwa długookresowej ekspozycji na WED przeprowadzono na podstawie badania *XAP-PK*. Analizowano w nim wyniki dla chorych, którzy ukończyli badanie *GEMINI LTS* (przedłużenie badania *GEMINI I*).

Okres obserwacji w badaniu trwał 56 tygodni. Uwzględniając czas trwania leczenia w ramach badania *GEMINI I* i *GEMINI LTS*, łączny czas ekspozycji na WED mógł wynieść ok. 10 lat, jest to zatem badanie o najdłuższym, dostępnym okresie leczenia wedolizumabem. Wszyscy chorzy podczas badania *XAP-PK* otrzymywali dawkę wedolizumabu co 8 tygodni, z wyjątkiem

2,5% chorych, którzy wymagali ponownej eskalacji dawki WED. Ponadto chorzy byli uprzednio poddani ekspozycji na WED w dawce co 4 tyg. w ramach badania *GEMINI LTS* oraz badania je poprzedzającego - *GEMINI I* w dawce WED co 4 lub 8 tyg. Populacja z badania *XAP-PK* dotyczy zatem chorych, którzy stosowali WED w dawce sumarycznie wyższej niż w standardowym leczeniu (co 8 tyg.). Przedstawienie tych wyników oceny bezpieczeństwa można uznać zatem za zachowanie podejścia konserwatywnego.

Oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- zgon;
- ciężkie działania niepożądane;
- działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższych podrozdziałach.

1.4.3.1. Zgon

W czasie 56-tygodniowej obserwacji w ramach badania *XAP-PK* nie odnotowano żadnego zgonu.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED	
			n (%)	N
Zgon				
<i>XAP-PK</i> (<i>Vermeire 2020</i>)	56 tyg.*	Zgony ogółem	0 (0,0)	79

*czas obserwacji w ramach badania wynosił 56 tyg., jednakże całkowity czas ekspozycji na WED wyniósł ok. 10 lat

1.4.3.2. Ciężkie działania niepożądane

W czasie badania *XAP-PK* nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego działania niepożądanego.

Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

Tabela 23.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED	
			n (%)	N
Ciężkie działania niepożądane				
<i>XAP-PK</i> (<i>Vermeire 2020</i>)	56 tyg.*	Ciężkie działania niepożądane	0 (0,0)	79

*czas obserwacji w ramach badania wynosił 56 tyg., jednakże całkowity czas ekspozycji na WED wyniósł ok. 10 lat

1.4.3.3. Działania niepożądane

Działania niepożądane w badaniu *XAP-PK* odnotowano u 1 (1,3%) chorego.

Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 24.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	WED	
			n (%)	N
Działania niepożądane				
<i>XAP-PK</i> (<i>Vermeire 2020</i>)	56 tyg.*	Ciężkie działania niepożądane	1 (1,3)	79

*czas obserwacji w ramach badania wynosił 56 tyg., jednakże całkowity czas ekspozycji na WED wyniósł ok. 10 lat

**zapalenie odbytnicy

1.4.3.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 2,5% chorych w czasie 56-tygodni obserwacji. U jednego chorego ciężkie zdarzenie niepożądane doprowadziło do przerwania stosowania wedolizumabu.

Wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	WED	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem				
<i>XAP-PK</i> (<i>Vermeire</i> 2020)	56 tyg.*	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	2 (2,5)	79
	56 tyg.*	Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	1 (1,3)	79

*czas obserwacji w ramach badania wynosił 56 tyg., jednakże całkowity czas ekspozycji na WED wyniósł ok. 10 lat

1.4.3.5. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *XAP-PK* zdarzenia niepożądane wystąpiły u około 30% chorych. Najczęściej obserwowano zdarzenia o łagodnym stopniu nasilenia (17,7%). Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia odnotowano jedynie u 1 chorego.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	WED	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane				
<i>XAP-P</i> (<i>Vermeire</i> 2020)	56 tyg.*	Ogółem	24 (30,4)	79
		Zdarzenia niepożądane o łagodnym stopniu nasilenia	14 (17,7)	79
		Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym stopniu nasilenia	10 (12,7)	79
		Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia	1 (1,3)	79

*czas obserwacji w ramach badania wynosił 56 tyg., jednakże całkowity czas ekspozycji na WED wyniósł ok. 10 lat

2. Uzupełnienie danych – analiza ekonomiczna

2.1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem uzupełniającej analizy ekonomicznej spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce wedolizumabu (Entyvio®) u dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10 K51) z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt. We wniosku wnosi się o dopuszczenie do stosowania leku Entyvio® w ramach zapisów zmienionego programu lekowego B.55 bez ograniczenia czasowego (do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Opis
Populacja	dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego z wynikiem w skali Mayo równym 6 punktów kwalifikujący się do leczenia zgodnie z zapisami zmienionego programu lekowego B.55.
Interwencja	Wedolizumab 300 mg podawany we wlewie dożylnym zgodnie ze schematem leczenia indukcyjnego i podtrzymującego przedstawionego w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Entyvio®. Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.
Komparatory	leczenie standardowe (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy).
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN); ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą: <ul style="list-style-type: none"> ○ odpowiedź na leczenie; ○ lata życia skorygowane o jakość.

2.2. Strategia analityczna

Ze względu na różnice w ścieżce leczenia oraz w wynikach zdrowotnych pomiędzy poszczególnymi grupami chorych, wyniki modelowano i przedstawiono osobno dla populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt.

W przypadku chorych z wynikiem w skali Mayo > 6 pkt (czyli chorzy już dziś kwalifikujący się do leczenia WED na okres 54 tygodni) modelowano wyłącznie różniące wyniki zdrowotne, a więc po zakończeniu 54 tygodni terapii (kontynuacja WED vs switch na BSC) – pominięto więc populację chorych, która nie uzyskuje odpowiedzi na leczenie lub tę odpowiedź traci przed 54 tygodniem terapii. Ponadto w przypadku ramienia BSC, modelowano utratę odpowiedzi i powrót do aktywnej terapii WED (po spełnieniu kryteriów programu lekowego).

W przypadku chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt różniące interwencję i komparator wyniki zdrowotne będą się ujawniały już od momentu podania pierwszej dawki leku. Ponadto w przypadku utraty odpowiedzi na BSC chory nie ma możliwości zastosowania terapii w ramach programu lekowego.

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Założenia zgodne z analizą przedłożoną 11 lutego 2020 r.

2.4. Horyzont czasowy

W związku z tym, że zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii utrzymuje się przez całe życie chorego oraz z uwagi na fakt, że terapia wnioskowaną technologią ma być kontynuowana tak długo jak chory na nią odpowiada, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Przeciętny wiek chorych dla populacji włączanej do modelu wynosi ok. 40 lat. Biorąc pod uwagę powyższe oraz dostępność danych dotyczących śmiertelności w populacji generalnej przyjęto, że ok. 60-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej.

Założenia zgodne z analizą przedłożoną 11 lutego 2020 r.

2.5. Technika analityczna

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* analiza ekonomiczna powinna standardowo składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Biorąc pod uwagę fakt, że przeżycie chorych nie było punktem końcowym analizowanym w ramach badań uwzględnionych w *Analizie klinicznej*, w niniejszym raporcie odstąpiono od wykonania analizy kosztów-efektywności (CEA) z uwzględnieniem lat życia (LYG) jako wyniku zdrowotnego. Biorąc pod uwagę powyższe, a także z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY), zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Założenia zgodne z analizą przedłożoną 11 lutego 2020 r.

2.6. Modelowanie

2.6.1. Założenia modelu

W ramach modelu uzupełniającego, w którym porównywano alternatywne technologie stosowane w populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt uwzględniono szereg założeń porządkujących, które wymieniono poniżej:

- 1) Chory może być leczony z wykorzystaniem następujących terapii:
 - ⊕ leczenie wedolizumabem;
 - ⊕ leczenie z wykorzystaniem terapii standardowej;
- 2) W przypadku wykazania nieskuteczności / utraty odpowiedzi na leczenie wedolizumabem (w dowolnym momencie) chory do końca horyzontu czasowego przyjmuje wyłącznie leczenie standardowe.
- 3) Terapia WED stanowi terapię dodaną do standardowej farmakoterapii (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy).

- 4) Z uwagi na sposób prezentowania danych w badaniach klinicznych oraz dawkowanie WED modelowanie skuteczności leczenia można podzielić na dwie fazy:
 - ⊕ modelowanie indukcji;
 - ⊕ modelowanie podtrzymania odpowiedzi na leczenie.
- 5) Chorzy mogą zostać poddani zabiegowi operacyjnemu (kolektomii) tylko w przypadku utraty lub trwałego braku odpowiedzi na leczenie.

W modelu uzupełniającym uwzględniono następujące stany:

1. Odpowiedź na leczenie (ODP),
2. Utrata odpowiedzi na leczenie (U_ODP),
3. Brak odpowiedzi na leczenie (B_ODP),
4. Operacja (OPE),
5. Stan pooperacyjny (PO_OPE),
6. Zgon (ZGON).

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach 8-tygodniowych w horyzoncie dożywotnym. Jedynie długość pierwszego cyklu modelu jest odmienna od pozostałych i wynosi 6 tygodni, co wynika z długości fazy leczenia indukcyjnego z wykorzystaniem WED. Zgodnie z *Wytocznymi AOTMiT* w modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, w którym chory pojawia się w modelu, jest stan U_ODP, w ramach którego w pierwszym cyklu modelu (trwającym 6 tygodni) chory otrzymuje leczenie indukcyjne WED (ramię interwencji) lub leczenie standardowe (ramię komparatora). Stan U_ODP jest stanem tunelowym, co oznacza, że chory przebywa w nim tylko jeden cykl. W przypadku skutecznej indukcji chory zmienia stan na ODP i kontynuuje terapię w ramach leczenia podtrzymującego, zaś w przypadku nieskutecznego leczenia indukcyjnego trafia do stanu B_ODP. Chory ze stanu ODP może powrócić do stanu U_ODP w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie w dowolnym cyklu modelu. Chory może również ze stanu U_ODP trafić do stanu OPE w przypadku konieczności wykonania operacji w dowolnym cyklu modelu (poza pierwszym cyklem).

Stan ODP jest stanem przejściowym, a chory może trafić do tego stanu ze stanu U_ODP po pierwszym cyklu modelu. W stanie ODP chory może pozostać w kolejnych cyklach modelu aż do momentu wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie (trafia wtedy do stanu U_ODP).

Stan B_ODP nie jest stanem powracającym. Do stanu tego może trafić chory, który utracił lub nie uzyskał odpowiedzi na leczenie. W tym stanie chory otrzymuje już tylko leczenie standardowe. Chory może również ze stanu B_ODP trafić do stanu OPE w przypadku konieczności wykonania operacji w dowolnym cyklu modelu.

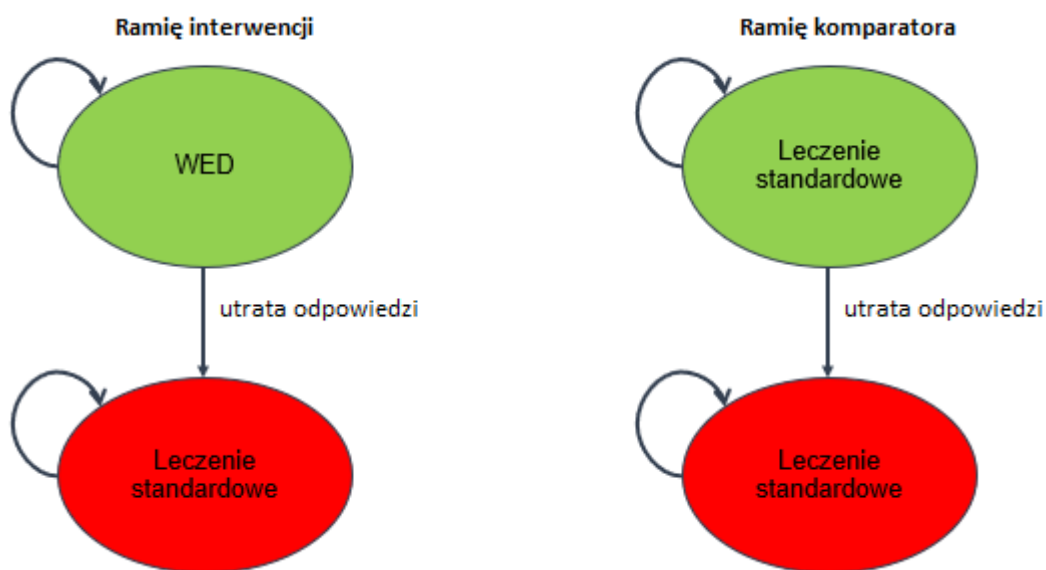
Stan OPE jest stanem tunelowym, a chory może trafić do tego stanu ze stanów U_ODP lub B_ODP w przypadku konieczności wykonania zabiegu operacyjnego. W kolejnym cyklu (po przeprowadzeniu operacji) chory trafia do stanu PO_OPE.

Stan PO_OPE nie jest stanem powracającym, a chory może do niego trafić tylko ze stanu OPE i pozostaje w nim do zgonu.

Stan ZGON jest stanem końcowym i pochłaniającym, co oznacza, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu ZGON mogą przejść chorzy ze wszystkich pozostałych stanów w dowolnym cyklu modelu.

Biorąc pod uwagę opisane wyżej założenia na poniższym wykresie przedstawiono potencjalne ścieżki leczenia chorych w ramieniu interwencji oraz w ramieniu komparatora modelowane dla populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt.

Rysunek 2.
Ścieżki leczenia modelowane w populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt



2.6.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Do analizy włączono randomizowane badanie kliniczne *GEMINI I* porównujące wedolizumab z placebo (PLC). Badanie obejmowało okres indukcji (6 tygodni) oraz leczenie podtrzymujące (łącznie 52 tygodnie z indukcją). W obu grupach stosowano leczenie towarzyszące, na które składały się leki stosowane w ramach leczenia standardowego (aminosalicylany, glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne). W rzeczywistości porównanie w badaniu *GEMINI I* w fazie leczenia podtrzymującego należy określić jako wedolizumab + leczenie standardowe w grupie badanej oraz wyłącznie leczenie standardowe w grupie kontrolnej.

Odnaleziono również badanie obserwacyjne *OBSERV-IBD* przeprowadzone z udziałem chorych na WZJG otrzymujących wedolizumab, w którym analizowano skuteczność leczenia WED w okresach obserwacji między 54. i 162. tygodniem. W niniejszej analizie uwzględniono wyniki dla tych dwóch okresów obserwacji celem modelowania długookresowej skuteczności WED w okresie poza 54. tygodniem.

Dane z badań *GEMINI I* oraz *OBSERV-IBD* to najlepsze dostępne dane, które można wykorzystać w modelowaniu skuteczności leczenia WED oraz leczenia standardowego w populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt. Zestawienie wyników klinicznych wykorzystanych w modelu uzupełniającym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.

Zestawienie wyników klinicznych wykorzystanych w modelowaniu skuteczności WED oraz leczenia standardowego w populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Interwencja	odsetek	n	N
<i>GEMINI I</i> (Feagan 2017b)	Odpowiedź na leczenie	6 tyg. (indukcja)	WED	53,1%	69	130
			PLC	26,3%	20	76
<i>GEMINI I</i> (Feagan 2017b, Takeda 2016)	Trwała odpowiedź kliniczna	52 tyg.	WED/WED	65,3%	47	72
			PLC/PLC	■	■	■
<i>GEMINI I</i> (Feagan 2013)	Odpowiedź na leczenie	6 tyg. (indukcja)	WED (chorzy z wynikiem <9 pkt w skali Mayo)	57,7%	64	111
			PLC (chorzy z wynikiem <9 pkt w skali Mayo)	29,3%	22	75
<i>GEMINI I</i> (Dane od Wnioskodawcy 2012)	Trwała odpowiedź kliniczna	52 tyg.	WED/WED (chorzy z wynikiem <9 pkt w skali Mayo)	■	■	■
			WED/PLC (chorzy z wynikiem <9 pkt w skali Mayo)	■	■	■

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Interwencja	odsetek	n	N
OBSERV-IBD (Amiot 2019)	Odpowiedź na leczenie	54 tyg.	WED	50,4%	61	121
		162 tyg.	WED	38,7%	46	119

Zestawienie prawdopodobieństw uzyskania odpowiedzi na leczenie i utrzymania odpowiedzi na leczenie WED oraz leczenie standardowe w przeliczeniu na cykl modelu, które oszacowano na podstawie danych przedstawionych w powyższej tabeli wraz z opisem założeń oraz z alternatywnymi wariantami testowanymi w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy, przedstawiono w rozdziale 2.7. (Tabela 27. i Tabela 28). Dokładne oszacowania przedstawiono natomiast w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

Pozostałe założenia zgodne z analizą przedłożoną 11 lutego 2020 r.

2.7. Analiza kosztów

Założenia zgodne z analizą przedłożoną 11 lutego 2020 r.

2.8. Założenia i dane wejściowe

W modelu uzupełniającym wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Najważniejsze dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli (pozostałe założenia są zgodne z analizą przedłożoną 11 lutego 2020 r.).

Tabela 28.

Kluczowe dane wejściowe i przyjęte założenia do modelu wykonanego dla populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
		alter	max		
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie WED (w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego) w cyklu z indukcją	53,08%	alter	57,66%	z badania <i>GEMINI I</i> (wartości alternatywne testowane łącznie i tylko w subpopulacji chorych z Mayo = 6 pkt w ramach scenariusza "Podgrupa chorych, na podstawie której oszacowano prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie w indukcji") Analiza podstawowa: <i>Feagan 2017b</i> Wartość alter: <i>Feagan 2013</i>	<i>Feagan 2017b, Feagan 2013</i>
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie standardowe w cyklu z indukcją	26,32%	alter	29,33%		
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie WED (w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego) w cyklu leczenia podtrzymującego (do 54 tygodnia)	92,85%	alter	90,61%	z badania <i>GEMINI I</i> (wartości alternatywne testowane łącznie i tylko w subpopulacji chorych z Mayo = 6 pkt w ramach scenariusza "Podgrupa chorych, na podstawie której oszacowano prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi w fazie leczenia podtrzymującego") Analiza podstawowa: <i>Feagan 2017b, Takeda 2016</i> Wartość alter: <i>Dane dostarczone przez Wnioskodawcę</i>	<i>Feagan 2017b, Takeda 2016, Dane od Wnioskodawcy 2012</i>
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie standardowe w cyklu leczenia podtrzymującego	83,31%	alter	73,77%		
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie WED w cyklu leczenia podtrzymującego (po 54 tygodniu)	98,05%	alter	97,01%	Analiza podstawowa: z badania <i>OBSERV-IBD</i> w okresie między 54 a 162 tygodniem Wartość alter: z badania <i>Biemans 2019</i> w okresie między 52 a 104 tygodniem	<i>Amiot 2019, Biemans 2019</i>

Tabela 29.

Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości testowane dodatkowo w populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Podgrupa chorych, na podstawie której oszacowano prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie w indukcji	cała populacja z badania GEMINI I	chorzy z wynikiem < 9 pkt w skali Mayo	Wariant testowany wyłącznie w subpopulacji chorych z Mayo = 6 pkt W analizie scenariuszy testowano uwzględnienie prawdopodobieństw odpowiedzi na leczenie obliczonych na podstawie danych dla podgrupy chorych z Mayo < 9 pkt z badania GEMINI I (bez względu na dotychczas stosowane leczenie). Podgrupa ta jest co prawda bliższa subpopulacji chorych z Mayo = 6 pkt pod względem skali nasilenia choroby niż cała populacja z badania GEMINI I (Mayo 6-12), jednak w przypadku całej populacji z badania wyniki zaprezentowano w podziale na grupy ze względu na dotychczas stosowane leczenie. W związku z tym w analizie podstawowej do oszacowania prawdopodobieństw odpowiedzi uwzględniono dane dla grupy chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, która oddaje rzeczywistą sytuację chorych z Mayo = 6 pkt (chorzy bez możliwości leczenia w Programie lekowym)	Feagan 2017b, Feagan 2013
Podgrupa chorych, na podstawie której oszacowano prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi w fazie leczenia podtrzymującego	cała populacja z badania GEMINI I	chorzy z wynikiem < 9 pkt w skali Mayo	Wariant testowany wyłącznie w subpopulacji chorych z Mayo = 6 pkt W analizie scenariuszy testowano uwzględnienie prawdopodobieństw odpowiedzi na leczenie obliczonych na podstawie danych dla podgrupy chorych z Mayo < 9 pkt z badania GEMINI I (bez względu na dotychczas stosowane leczenie). Podgrupa ta jest co prawda bliższa subpopulacji chorych z Mayo = 6 pkt pod względem skali nasilenia choroby niż cała populacja z badania GEMINI I (Mayo 6-12), jednak w przypadku całej populacji z badania wyniki zaprezentowano w podziale na grupy ze względu na dotychczas stosowane leczenie (w tym po niepowodzeniu leczenia standardowego, co oddaje rzeczywistą sytuację chorych z Mayo = 6 pkt - chorzy bez możliwości leczenia w Programie lekowym). Ponadto w przypadku podgrupy chorych z Mayo < 9 pkt w ramieniu placebo chorzy zostali uprzednio skutecznie przeleczeni dawką indukcyjną WED, co poprawia ich wynik względem sytuacji, w której nie otrzymaliby aktywnego leczenia.	Feagan 2017b, Takeda 2016, Dane od Wnioskodawcy 2012

2.9. Wyniki analizy

2.9.1. Analiza kosztów-użyteczności

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie w populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 30.

Wyniki analizy CUA w perspektywie płatnika publicznego dla populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt z uwzględnieniem proponowanego RSS

Tabela 31.

Wyniki analizy CUA w perspektywie wspólnej dla populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt z uwzględnieniem proponowanego RSS

Tabela 32.

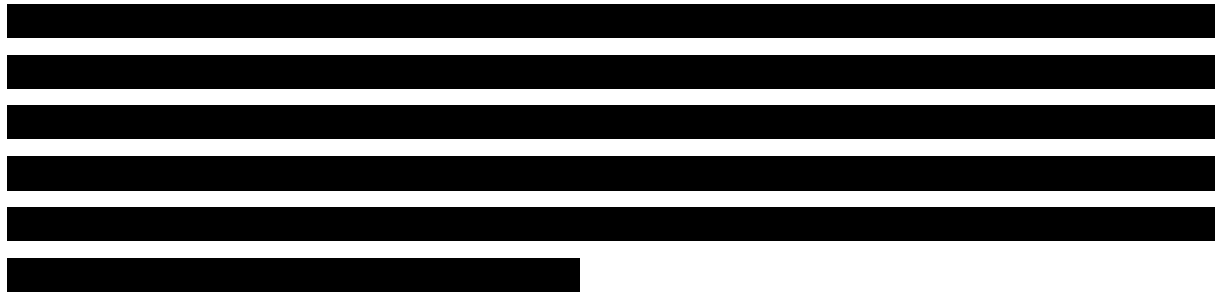
Wyniki analizy CUA w perspektywie płatnika publicznego dla populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt bez uwzględnienia proponowanego RSS

Tabela 33.
Wyniki analizy CUA w perspektywie wspólnej dla populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt bez uwzględnienia proponowanego RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



2.9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności kosztów oraz wyników zdrowotnych został określony w ramach wyników generowanych przez model w przypadku doboru alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie przedłożonej 11 lutego 2020 r. a także w rozdziale 2.8. (w zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych⁹)

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu dla populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt. Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej, w wariancie bez oraz z uwzględnieniem RSS.

⁹ przyjęto, że parametr ten ma na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwia zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

Tabela 34.
Zestawienie kosztów i konsekwencji w populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]		[REDACTED]

2.10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

Parametry użyte w jednokierunkowej analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności, wskazano w analizie przedłożonej 11 lutego 2020 r. a także w rozdziale 2.8.

2.11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Zgodnie z argumentacją przedstawioną w analizie z 11 lutego 2020 r. odstąpiono od wykonania analizy probabilistycznej także w przypadku populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt.

2.12. Walidacja modelu

Walidacja zgodna z analizą przedłożoną 11 lutego 2020 r.

2.13. Ograniczenia i założenia

Ograniczenia związane z potrzebą modelowania efektów zdrowotnych w dożywotnim horyzoncie czasowym czy użytecznościami uwzględnionymi w analizie opisano w analizie przedłożonej 11 lutego 2020 r.

Dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

2.14. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej analizie uzupełniającej do raportu HTA wykonano ocenę opłacalności stosowania wedolizumabu (Entyvio®) u dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

██
██
██

Zastosowanie WED zamiast leczenia standardowego jest opcją terapeutyczną przynoszącą wyższe korzyści zdrowotne w zakresie wydłużenia przeżycia skorygowanego o jakość w populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt.

Finansowanie wedolizumabu u pacjentów we analizowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych na WZJG oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych.

2.15. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych, którego wyniki opisano w analizie przedłożonej 11 lutego 2020 r., został przeprowadzony dla populacji chorych z WZJG. W związku z tym, że ówczesny przegląd nie wykluczał populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt, odstąpiono od wykonania dodatkowego przeglądu dla tejże populacji w ramach analizy uzupełniającej.

2.16. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano porównania opłacalności stosowania technologii wnioskowanej oraz komparatora w omawianym wskazaniu (populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt). W tym celu zweryfikowano publikacje z przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy przedłożonej 11 lutego 2020 r. (zastosowana wtedy strategia wyszukiwania nie wykluczała populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt). Po ponownej weryfikacji wyszukanych wtedy publikacji stwierdzono, że w żadnej z nich nie pokazano wyników opłacalności stosowania wedolizumabu oraz leczenia standardowego w populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt. W związku z tym nie ma możliwości porównania wyników niniejszej analizy ekonomicznej do wyników jakiegokolwiek innej analizy, w której przedstawione byłyby analogiczne oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych.

3. Uzupełnienie danych – analiza wpływu na system ochrony zdrowia

3.1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem uzupełniającej analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wedolizumabu (Entyvio®) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) zgodnie z zapisami zmienionego programu lekowego B.55 bez ograniczenia czasowego (do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie). W niniejszym dokumencie przedstawiono przede wszystkim wyniki w subpopulacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt i ich ewentualny wpływ na zmianę łącznych wyników analizy.

3.2. Metodyka analizy

Przeprowadzono prognozę liczebności populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt spełniających kryteria zmienionego programu lekowego B.55 w kolejnych latach horyzontu czasowego począwszy od listopada 2020 roku. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych z *AWA Xeljanz* oraz *Sprawozdań NFZ* w zakresie liczby chorych włączanych do obecnie obowiązującego programu lekowego B.55. oraz danych z badania *GEMINI I* [Feagan 2013] w zakresie wyników w skali Mayo chorych włączanych do badania.

Pozostałe założenia zgodne z analizą przedłożoną 11 lutego 2020 r.

3.3. Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od listopada 2020 roku do końca października 2022 roku. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, że wnioskowana technologia byłaby finansowana w ramach programu lekowego, który w sposób precyzyjny określa standard terapeutyczny oraz ogranicza stosowanie technologii medycznej do wybranych ośrodków kontraktujących program lekowy. Ponadto lek Entyvio® jest już dostępny w ramach *Programu lekowego WZJG* od maja 2018 roku. W tej sytuacji stabilizacja rynku powinna nastąpić w okresie 2 lat od wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Założenia zgodne z analizą przedłożoną 11 lutego 2020 r.

3.4. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny¹⁰)
- ⊕ oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Założenia zgodne z analizą przedłożoną 11 lutego 2020 r.

3.5. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* jest refundowana w omawianym wskazaniu w ramach *Programu lekowego WZJG* w przypadku chorych z oceną Mayo > 6.

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana zgodnie z zapisami *Projekt programu lekowego WZJG*, tj. ze zniesionym ograniczeniem czasowym trwania terapii wedolizumabem, przy czym leczenie podtrzymujące WED powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ponadto zapisy *Projekt programu lekowego* dopuszczają możliwość zastosowania terapii wedolizumabem w populacji chorych z oceną Mayo ≥ 6 .

Założenia zgodne z analizą przedłożoną 11 lutego 2020 r.

¹⁰ Zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej*.

3.6. Populacja

3.6.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Estymowaną liczebność populacji badanej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Wariant oszacowania	Wielkość populacji
minimalny	2 385
prawdopodobny	3 966
maksymalny	5 808

Wielkość populacji zgodna z analizą przedłożoną 11 lutego 2020 r.

3.6.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

W ramach niniejszej analizy uzupełniającej liczebność populacji docelowej z analizy przedłożonej 11 lutego 2020 r. powiększono o wielkości populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt. W tym celu danych wykorzystano dane z *AWA Xeljanz* oraz *Sprawozdań NFZ* w zakresie liczby chorych włączanych do obecnie obowiązującego programu lekowego B.55. oraz dane z badania *GEMINI I* [Feagan 2013] w zakresie wyników w skali Mayo chorych włączanych do badania.

W *Sprawozdaniach NFZ* przedstawiono liczby chorych, w przypadku których wykonano świadczenia „DIAGNOSTYKA W PROGRAMIE LECZENIA PACJENTÓW Z WRZODZIEJĄCYM ZAPALENIEM JELITA GRUBEGO (WZJG)” w latach 2016 – 2019. W *AWA Xeljanz* przedstawiono natomiast liczbę dorosłych chorych, u których rozpoznano WZJG w ramach programu lekowego B.55 w latach 2016 – 2018. W związku z tym, że wartości w *AWA Xeljanz* przewyższały analogiczne wartości ze *Sprawozdań NFZ*, stwierdzono, że w przypadku części chorych świadczenie diagnostyczne nie zostało zareportowane, dlatego też dane z *AWA Xeljanz* za lata 2016 – 2018 uznano za bardziej wiarygodne w kontekście dalszych oszacowań i prognozowania. Celem oszacowania wielkości populacji dorosłych chorych w programie lekowym B.55 w 2019 r. przemnożono wartość ze *Sprawozdań NFZ* za 2019 r. przez współczynnik korygujący (obliczony jako średnia z ilorazów liczby chorych z *AWA*

Xeljanz przez analogiczne liczby ze *Sprawozdań NFZ* w roku 2017 i 2018¹¹). Dokładne oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu, natomiast historyczne liczby dorosłych chorych w programie lekowym B.55 w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Liczba dorosłych chorych (z wynikiem Mayo > 6 pkt) w programie lekowym B.55 w latach 2016-2019

Rok	Liczba chorych (stan na ostatni miesiąc roku)
2016	251
2017	377
2018	623
2019	909*

*wartość szacowana

Na podstawie danych przedstawionych w powyższej tabeli wykonano 3 warianty prognozy liczby dorosłych chorych w programie lekowym B.55 w kolejnych miesiącach horyzontu czasowego niniejszej analizy oparte na trendzie logarytmicznym (wariant minimalny), potęgowym (wariant prawdopodobny) oraz liniowym (wariant maksymalny). Należy podkreślić, że te oszacowania dotyczą wyłącznie populacji chorych z wynikiem Mayo > 6 pkt, a zatem chorych obecnie kwalifikujących się do programu lekowego B.55. Szczegółowe obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

Badanie *GEMINI I* będącym kluczowym badaniem w kontekście porównania skuteczności WED oraz leczenia standardowego zostało przeprowadzone w populacji chorych z wynikiem od 6 do 12 punktów w skali Mayo (czyli populacji zgodnej z założeniami zmienionego programu lekowego B.55). Biorąc pod uwagę średnią (8,6 pkt) oraz odchylenie standardowe (1,8 pkt) oszacowano rozkład i udziały chorych z poszczególnymi punktacjami w skali Mayo w badanej populacji przy założeniu rozkładu normalnego [*Feagan 2013*]. Ze względu na fakt, że uzyskano pewne ogony tego rozkładu wykraczające poza obszar 6-12 pkt, dokonano normalizacji tak, by odsetki dla przedziału 6-12 pkt sumowały się do 100%. Na tej podstawie oszacowano, że w populacji z badania *GEMINI I* ok. 8,3% stanowili chorzy z wynikiem 6 pkt w skali Mayo.

Przy uwzględnieniu stałego odsetka chorych (8,3%) z wynikiem 6 pkt w skali Mayo w całej populacji dorosłych kwalifikujących się do leczenia zgodnie z założeniami zmienionego

¹¹ Celem zachowania spójności w obliczeniach nie uwzględniono roku 2016, ponieważ obecne warunki refundacyjne, tj. finansowanie leczenia nie tylko u dorosłych, ale także dzieci od 6. roku życia (w przypadku infliksymabu) obowiązują od 2017 roku.

programu lekowego B.55 (tj. z wynikiem w przedziale 6-12 pkt w skali Mayo) oraz oszacowane liczby dorosłych chorych (z wynikiem Mayo > 6 pkt) w Programie lekowym B.55, obliczono wielkość populacji chorych z wynikiem Mayo równym 6 pkt w horyzoncie czasowym analizy, którzy kwalifikowaliby się do leczenia zgodnie z założeniami zmienionego programu lekowego B.55. Przyjęto przy tym, że w kolejnych miesiącach do leczenia WED kwalifikowaliby się potencjalnie wszyscy chorzy spełniający kryteria opisane w programie lekowym B.55. W związku z tym w scenariuszu nowym zdecydowanie największa grupa chorych rozpoczęłaby leczenie WED w pierwszym miesiącu analizy, zaś w kolejnych miesiącach leczenie WED rozpoczynaliby nowi zdiagnozowani chorzy z wynikiem Mayo równym 6 pkt.

Należy podkreślić, że wielkość populacji w drugim roku analizy oszacowano jako sumę wielkości populacji w pierwszym roku analizy oraz prognozowanej liczby nowych chorych spełniających kryteria kwalifikacji zgodne z założeniami zmienionego programu lekowego B.55 w drugim roku analizy. Założono, że chorzy stanowiący populację docelową w pierwszym roku analizy wliczają się również do populacji docelowej w drugim roku analizy, ponieważ generowane przez tych chorych ścieżki leczenia oraz koszty różnią się pomiędzy scenariuszami istniejącym i nowym w drugim roku analizy. Dokładne oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu, natomiast zaktualizowaną o chorych z wynikiem Mayo równym 6 pkt liczebność populacji docelowej (całkowitą oraz w podziale na poszczególne subpopulacje) w poniższej tabeli. W kolejnej tabeli przedstawiono także zaktualizowaną liczebność populacji, w ramach której wykonano oszacowania analizy wpływu na budżet.

3.6.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Zgodnie z oszacowaniami prawdopodobna liczebność populacji, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana to 483 pacjentów.

Wielkość populacji zgodna z analizą przedłożoną 11 lutego 2020 r.

3.6.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, technologia wnioskowana (lek Entyvio®) będzie stosowana nie tylko w całej populacji docelowej, ale także w całej populacji, w ramach której wykonano oszacowania analizy wpływu na budżet (rozdział 3.6.2.), zgodnie z zapisami programu lekowego B.55. W związku z tym liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzji o objęciu refundacją, jest równa liczebności populacji, w ramach której wykonano oszacowania analizy wpływu na budżet (Tabela 40.).

3.6.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji wedolizumabu lek Entyvio® będzie stosowany w całej populacji, w ramach której wykonano oszacowania analizy wpływu na budżet (rozdział 3.6.2.) poza populacją chorych z wynikiem Mayo równym 6 pkt, zgodnie z zapisami obecnie obowiązującego programu lekowego B.55. Liczebność populacji, w której lek Entyvio® będzie stosowany przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42.

Liczebność populacji, w której lek Entyvio® będzie stosowany przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.6.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach

W tabeli poniżej przedstawiono wartości oszacowań populacyjnych wykonanych w niniejszej analizie wpływu na system ochrony zdrowia (opisanych w rozdziałach 3.6.1. – 3.6.5.).

Tabela 43.

Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

3.7. Analiza kosztów


Założenia analogiczne do analizy przedłożonej 11 lutego 2020 r.

3.8. Podsumowanie danych wejściowych

W analizie uzupełniającej wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Kluczowe dane wejściowe oraz przyjęte założenia zebrano w tabelach (Tabela 27., Tabela 28.), zaś pozostałe założenia są zgodne z analizą przedłożoną 11 lutego 2020 r.

3.9. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

3.9.1. Aktualne wydatki budżetowe

Oszacowanie aktualnych wydatków budżetowych zwiększono względem analizy przedłożonej 11 lutego 2020 r. o wydatki w populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt, które przyjęto na poziomie całkowitych kosztów różniących z I roku analizy dla scenariusza istniejącego w wariacie prawdopodobnym. Obliczone w ten sposób aktualne wydatki budżetowe wynoszą około 15,37 mln PLN w skali roku, 

3.9.2. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki zaktualizowanej analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej. Dodatkowo wyniki przedstawiono z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (wersja z RSS, wersja bez RSS), w trzech wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) oraz z podziałem na poszczególne subpopulacje chorych.

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	!	!	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	!	!	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	!	!	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 45.
Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	!	!	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	!	!	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	!	!	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 46.
Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	!	!	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	!	!	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	!	!	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 47.
Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	!	!	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	!	!	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	!	!	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

Pozostałe wyniki nie uległy zmianie względem analizy przedłożonej 11 lutego 2020 r.

3.10. Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

Parametry użyte w analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności, wskazano w analizie przedłożonej 11 lutego 2020 r. oraz w rozdziale 2.8.

Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy przedstawiono w poniższych tabelach.

3.11. Wpływ na organizację udzielania świadczeń

Założenia zgodne z analizą przedłożoną 11 lutego 2020 r.

3.12. Aspekty etyczne i społeczne

Populacja chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Należy zauważyć, że w obecnej sytuacji chorzy w tej grupie pozbawieni są możliwości stosowania aktywnej terapii w programie lekowym, terapii ściśle ukierunkowanych na leczenie chorób zapalnych jelit. Wedolizumab jest lekiem działającym selektywnie (w obrębie jelit), a selektywne działanie wedolizumabu potencjalnie umożliwia zapobieganie immunosupresji układowej. Dzięki innowacyjnemu działaniu wedolizumab jest skuteczną alternatywą dla leczenia standardowego oraz stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę chorych.

3.13. Założenia i ograniczenia

W niniejszej analizie w oszacowaniach wielkości populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt uwzględniono dane z *AWA Xeljanz* oraz *Sprawozdań NFZ* w zakresie liczby chorych włączanych do obecnie obowiązującego programu lekowego B.55. oraz danych z badania *GEMINI I* [Feagan 2013] w zakresie wyników w skali Mayo chorych włączanych do badania. Tak jak każde oszacowanie również to przedstawione w niniejszej analizie jest obarczone niepewnością. Wykorzystano jednak najlepsze dostępne dane celem uzyskania najbardziej wiarygodnych wyników.

Pozostałe założenia i ograniczenia zgodne z analizą przedłożoną 11 lutego 2020 r.

4. Analiza racjonalizacyjna

Analiza racjonalizacyjna nie uległa zmianie względem raportu przedłożonego 11 lutego 2020 r.

5. Załączniki

5.1. Ocena i charakterystyka przeglądu *Singh 2020*

W Raporcie HTA w wersji 1.0. nie został uwzględniony przegląd systematyczny *Singh 2020* pomimo jego odnalezienia w bazach głównych podczas ówczesnego przeglądu systematycznego. Publikacja *Singh 2020* nie została wówczas włączona, ponieważ dostępna była jedynie w wersji o statusie *journal pre-proof*, stanowiącej nieoficjalną publikację mogącą ulec dalszym zmianom. We wrześniu 2020 roku opublikowano ostateczną wersję tej publikacji, dlatego zdecydowano się ją przedstawić.

W tabelach poniżej przedstawiono ocenę i charakterystykę przeglądu systematycznego *Singh 2020*.

Tabela 52.
Charakterystyka przeglądu systematycznego *Singh 2020*

Badanie	Kryteria Cook/ocena według AMSTAR 2/ Klasyfikacja AOTMIT	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Singh 2020</i>	Cook: 5/5 Skala AMSTAR 2: Niska jakość AOTMIT: IA	Bazy: Medline, Embase, Wiley Cochrane. Ostatnia aktualizacja przeszukiwania: 30 września 2019 r.	Ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa leków stosowanych we WZJG, w tym wedolizumabu.	Do przeglądu włączono 17 badań RCT, w tym badanie <i>GEMINI I</i> . Wśród chorych wcześniej nieleczonych lekami biologicznymi według przeprowadzonego rankingu infliksymab okazał się najbardziej skuteczny w przypadku indukcji remisji klinicznej i poprawy oceny endoskopowej. U chorych wcześniej leczonych inhibitorami TNF-alfa w rankingu tofacytynib i ustekinumab okazały się być bardziej skuteczne od wedolizumabu i adalimumabu w przypadku indukcji remisji klinicznej. Z kolei wedolizumab został sklasyfikowany jako najbezpieczniejsza terapia, z najniższym ryzykiem infekcji. Wedolizumab był także najbardziej skuteczny wg rankingu w przypadku utrzymywania się remisji klinicznej i poprawy oceny endoskopowej (odpowiednio SUCRA 0,93 i 0,94), następny w rankingu był infliksymab (odpowiednio SUCRA 0,63 i 0,67).

Tabela 53.

Ocena jakości przeglądu systematycznego według skali AMSTAR 2

Domena*		Publikacja
		Możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Tak, częściowo”, „Nie”, „Nie dotyczy”
		Singh 2020
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICOS?	Tak
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	Tak
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	Nie
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	Tak
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	b/d
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Tak
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	Tak
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	Tak
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	Nie
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	Tak
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	Nie
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	Tak
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	Tak
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	Tak
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	Tak
Jakość przeglądu systematycznego		Niska jakość

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem; przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań.

5.2. Charakterystyka badania XAP-PK

XAP-PK (Vermeire 2020)
METODYKA
<p>Badanie eksperymentalne, jednoramienne, prospektywne, fazy IIIb/IV, przedłużenie badania GEMINI LTS, międzynarodowe, otwarte</p> <p>Badanie XAP-PK posłużyło do oceny profilu bezpieczeństwa związanego z długą ekspozycją na leczenie WED. Nie uwzględniono wyników odnoszących się do skuteczności, ponieważ chorzy byli uprzednio poddani ekspozycji na WED w dawce co 4 tyg. w ramach badania GEMINI LTS oraz badania je poprzedzającego - GEMINI II w dawce WED co 4 lub 8 tyg. Chorzy stosowali WED w dawce sumarycznie wyższej niż w standardowym leczeniu oraz w różnych schematach, które nie zostały podane przez autorów publikacji.</p> <p>Przydział chorych do grupy: do badania włączono chorych, którzy ukończyli badanie GEMINI LTS.</p> <p>Opis utraty chorych z badania:</p> <p>Spośród wszystkich chorych na WZJG włączonych do badania do 56 tyg. utracono łącznie 6 (7,6%) z 79 chorych w tym 3 (3,8%) chorych z powodu rezygnacji udziału w badaniu, 2 (2,5%) chorych z powodu przedwczesnego udziału w badaniu ze względu na komercyjny dostęp do WED oraz 1 (1,3%) chorego utracono z okresu obserwacji;</p> <p>NICE: 7/8 (brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak¹²;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: Takeda Pharmaceutical Company;</p> <p>Liczba ośrodków: wieloośrodkowe¹³;</p> <p>Okres obserwacji: 56 tyg.¹⁴;</p> <p>Analiza statystyczna: Wielkość próby nie była oparta na założeniach statystycznych. Liczba włączonych chorych obejmowała osoby, które wyraziły zgodę i zakwalifikowały się do badania XAP-PK z badania GEMINI LTS).</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze stosowanie WED w ramach badania GEMINI LTS; • doświadczenie ciągłej korzyści klinicznej ze stosowania WED;

¹² w przypadku chorych, którzy przerwali udział w badaniu przed 56 tyg. dane dla ostatniego punktu końcowego uzupełnione o wyniki uzyskane podczas ostatniej wizyty;

¹³ autorzy publikacji podali informację, iż badanie było międzynarodowe, co świadczy o tym, że badanie musiało być również wieloośrodkowe;

¹⁴ czas obserwacji w ramach badania wynosił 56 tyg., jednakże całkowity czas ekspozycji chorych na WED mógł wynieść do 10 lat (średni czas leczenia WED w momencie włączenia do badania wyniósł u chorych na WZJG 6,6 lat).

XAP-PK (Vermeire 2020)

- brak dostępu do WED sprzedawanego komercyjnie.

Kryteria wykluczenia:

- b/d.

Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana	
	WZJG (WED)	ChLC (WED)
Liczba chorych	79	88
Mężczyźni, n (%)	45 (57,0)	48 (54,5)
Wiek, średnia (SD) [lata]	48,1 (11,8)	41,5 (11,5)
Czas od momentu zdiagnozowania choroby, średnia (SD) [lata]	13,9 (7,3)	13,8 (6,3)
Czas od momentu rozpoczęcia leczenia WED we wcześniejszych badaniach, średnia (SD) [lata]	6,6 (1,5)	6,2 (1,0)
Wcześniejsze stosowanie inhibitorów TNF-alfa, n (%)	Nie	59 (74,7)
	Tak	20 (25,3)
Leczenie towarzyszące na początku badania, n (%)	Doustne glikokortykosteroidy	5 (6,3)
	Leki immunosupresyjne	17 (21,5)
	Doustne glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne	1 (1,3)
	Brak doustnych glikokortykosteroidów i leków immunosupresyjnych	56 (70,9)
Chorzy z remisją kliniczną na początku badania, n (%)	74 (93,7)	73 (83,0)
Chorzy z remisją kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów na początku badania, n (%)	70 (88,6)	68 (77,3)
Stężenie CRP, n (%)	Normalne ($\leq 5,0$ mg/l)	69 (87,3)
	Wysokie ($> 5,0$ mg/l)	6 (7,6)
	Brak danych	4 (5,1)
Wynik HB na początku badania, średnia (SD)	n/d	2,1 (3,2)
Wynik PM na początku badania, średnia (SD)	0,5 (1,0)	n/d

XAP-PK (Vermeire 2020)	
INTERWENCJA	
<p>Interwencja badana: wedolizumab 300 mg i,v, co 8 tyg. do 56 tyg.; Rekrutacja miała miejsce podczas ostatniej wizyty, podczas której chorzy otrzymywali wedolizumab co 4 tyg. w <i>GEMINI LTS</i>. Wszyscy chorzy podczas badania <i>XAP-PK</i> otrzymywali dawkę wedolizumabu co 8 tygodni, z wyjątkiem 2,5% chorych, którzy wymagali ponownej eskalacji dawki WED. Ponowna eskalacja dawki co 8 tyg. z powodu utraty odpowiedzi była dozwolona na podstawie oceny klinicznej lekarza prowadzącego.</p> <p>Leczenie wspomagające: dozwolone było stosowanie doustnych glikokortykosteroidów i leków immunosupresyjnych</p>	
PUNKTY KOŃCOWE	
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> punkty końcowe związane ze skutecznością leczenia (całkowita dawka ekspozycji na WED sumarycznie wyższa niż w podstawowym leczeniu oraz brak informacji o schematach leczenia chorych); wyniki dla chorych na ChLC. 	

5.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 54.

Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	(ulcerative OR ulcerosa OR ulceration OR ulcerous)	27 347	115 346
#2	(colitis OR colon OR proctocolitis OR coloproctitis OR "procto colitis")	40 600	322 849
#3	#1 AND #2	4 959	67 801
#4	("idiopathic Proctocolitis" OR "Colitis Gravis" OR "mucosal colitis" OR UC OR "Inflammatory Bowel Disease" OR IBD)	9 864	115 558
#5	#3 OR #4	11 494	138 322
#6	(vedolizumab OR entyvio OR "MLN0002" OR "mIn 0002" OR "mIn 02" OR "mIn02" OR "ldp 02" OR "LDP-02" OR ldp02)	422	3 026 [^]
#7	#5 AND #6	338 ^{^^}	2 410
#8	random* OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR comparative OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	n/d	16 350 131 ^{^^}
#9	#7 AND #8	n/d	1961
#10	[embase]/lim	n/d	564

[^]dotatkowo zastosowano deskryptor tn

^{^^}dotatkowo zastosowano deskryptor pt

^^^w tym 305 trafień w bazie CENTRAL (baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library)
Data wyszukiwania: 07.09.2020 r.

Tabela 55.
Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#1	"ulcerative" [All Fields] OR "ulcerosa" [All Fields] OR "ulceration" [All Fields] OR "ulcerous" [All Fields]	87 379
#2	"colitis" [All Fields] OR "colon" [All Fields] OR "proctocolitis" [All Fields] OR "colorectitis" [All Fields] OR "procto colitis" [All Fields]	277 266
#3	#1 AND #2	50 803
#4	"idiopathic Proctocolitis" [All Fields] OR "Colitis Gravis" [All Fields] OR "mucosal colitis" [All Fields] OR "UC" [All Fields] OR "Inflammatory Bowel Disease" [All Fields] OR "IBD" [All Fields]	87 528
#5	#3 OR #4	113 028
#6	"vedolizumab" [All Fields] OR "entyvio" [All Fields] OR "MLN0002" [All Fields] OR "mln 0002" [All Fields] OR "mln 02" [All Fields] OR "mln02" [All Fields] OR "ldp 02" [All Fields] OR "LDP-02" [All Fields] OR "ldp02" [All Fields]	1 034
#7	#5 AND #6	830
#8	"random*" [All Fields] OR "randomized" [All Fields] OR "RCT" [All Fields] OR "controlled" [All Fields] OR "control" [All Fields] OR "prospective" [All Fields] OR "comparative" [All Fields] OR "study" [All Fields] OR "studies" [All Fields] OR "cohort" [All Fields] OR "cohort*" [All Fields] OR "retrospective" [All Fields] OR "observational" [All Fields] OR "experimental" [All Fields] OR "cross-sectional" [All Fields] OR "cross sectional" [All Fields] OR "follow up" [All Fields] OR "follow-up" [All Fields] OR "trial" [All Fields] OR "trial*" [All Fields] OR "blind" [All Fields] OR "blind*" [All Fields] OR "mask" [All Fields] OR "mask*" [All Fields] OR "systematic overview" [All Fields] OR "systematic review" [All Fields] OR "metaanalysis" [All Fields] OR "meta-analysis" [All Fields] OR "meta analysis" [All Fields]	3 204 616
#9	#7 AND #8	377

Data wyszukiwania: 07.09.2020 r.

5.4. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 56.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Badania pierwotne			
<i>Bellido 2020</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu udział wzięło 24 chorych z UC. Średnia (SD) wyniku Mayo na początku badania to 6,42 (2,3), a więc u części chorych występowała łagodna postać choroby. Wszyscy chorzy stosowali uprzednio inhibitory TNF-alfa.	Bellido P.D.P., Jimenez M.B., Laria L.C. i in., Vedolizumab response in inflammatory bowel disease. Two years of follow-up., Revista Espanola de Enfermedades Digestivas 2020, 112 (7): 555-558

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Bertani 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Celem badania była ocena stężenia cytokin w osoczu u chorych na WZJG na początku badania i w trakcie terapii WED oraz określenie ich związku z wygojeniem błony śluzowej i remisją kliniczną.	Bertani L., Baglietto L., Antonioli L. i in., Assessment of serum cytokines predicts clinical and endoscopic outcomes to vedolizumab in ulcerative colitis patients., British Journal of Clinical Pharmacology 2020, 86 (7): 1296-1305
<i>Bor 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Charakterystyka chorych przedstawiona łącznie dla chorych z UC i CD (chorzy z UC stanowili mniej niż 70% całej populacji badania). Populację stanowili chorzy z początkowym wynikiem w skali Mayo >9, a więc populacja bardziej obciążona niż zdefiniowana w kryteriach włączenia.	Bor R., Fábíán A., Matuz M. i in., Real-life efficacy of vedolizumab on endoscopic healing in inflammatory bowel disease – A nationwide Hungarian cohort study, Expert Opinion on Biological Therapy 2020, 20 (2): 205-213
<i>Cohen 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Chorych stosujących WED podzielono na podgrupy względem wieku: poniżej 40 r.ż. lub powyżej 60 r.ż. Oceniano odpowiedź kliniczną i endoskopową w 14. i 52. tygodniu, a także rozwój infekcji i porównywano między grupami wiekowymi. Średni (SD) początkowy wynik w skali Mayo u chorych młodszych wynosił 4,84 (2,7), a u chorych starszych 5,22 (1,75), a więc populacja była mniej obciążona niż przyjęta w założeniach niniejszego przeglądu.	Cohen N.A., Plevris N., Kopylov U. i in., Vedolizumab is effective and safe in elderly inflammatory bowel disease patients: a binational, multicenter, retrospective cohort study., United European Gastroenterology Journal. (no pagination) 2020
<i>Coletta 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Średni (SD) wynik w całkowitej skali Mayo na początku badania wynosił 9 (2) pkt. Większość chorych (15 spośród 20 chorych) na WZJG włączonych do badania stosowało wcześniej inhibitory TNF-alfa.	Coletta M., Paroni M., Alvisi M.F., De Luca M. i in., Immunological variables associated with clinical and endoscopic response to vedolizumab in patients with inflammatory bowel diseases., J Crohns Colitis. 2020, 26: jja035
<i>Diaz 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. 67,7% chorych na początku badania było w stanie remisji klinicznej.	Diaz L.I., Keihanian T., Schwartz I. i in., Vedolizumab-Induced De Novo Extraintestinal Manifestations, Gastroenterology & Hepatology 2020, 16 (2): 75-81
<i>Dubois 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie z udziałem szczególnej populacji chorych, jaką byli chorzy z wrzodziejącym zapaleniem proctitis (ang. <i>ulcerative proctitis</i>).	Dubois E., Moens A., Geelen R. i in., Long-term outcomes of patients with ulcerative proctitis: Analysis from a large referral centre cohort, United European Gastroenterology Journal 2020, 0 (0): 1-9
<i>Feagan 2019</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	W publikacji oceniano punkty końcowe inne niż wskazano w kryteriach włączenia.	Feagan B.G., Lasch K., Lisssoos T. i in., Rapid Response to Vedolizumab Therapy in Biologic-Naïve Patients With Inflammatory Bowel Diseases, Clinical Gastroenterology and Hepatology 2019, 17: 130-138

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Helwig 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne mające na celu ocenę trzyletniego utrzymywania się chorych na terapii WED i inhibitorami TNF-alfa przepisanych jako II linia leczenia biologicznego u chorych na choroby zapalne jelit w ośrodkach w Niemczech. Wyniki nie są wyszczególnione dla chorych na WZJG, ponadto nieznana jest początkowa aktywność choroby.	Helwig U., Braegger F., Kostev K., Schmidt C., Comparative Analysis of the 3-Year Persistence Rate with Second-Line Vedolizumab and Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors in Patients with Inflammatory Bowel Disease Followed in Gastroenterology Practices in Germany., Dig Dis. 2020 Feb 11; 1-8
<i>Ibraheim 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczyło szczególnej populacji chorych (tylko powyżej 60 r.ż.).	Ibraheim H., Samaan M.A., Srinivasan A. i in., Effectiveness and safety of vedolizumab in inflammatory bowel disease patients aged 60 and over: an observational multicenter UK experience., Annals of Gastroenterology (2020) 33: 170-177
<i>Judge 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Na początku badania 18% chorych miało łagodną postać choroby. Umiarkowana postać występowała tylko u 31% chorych na WZJG.	Judge C., McGettigan N., Ryan T. i in., Irish data on the safety and efficacy of vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease., Scand J Gastroenterol. 2020 Jul; 55(7): 786-794
<i>Lynch 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obejmujące chorych na WZJG z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych.	Lynch K.D., Chapman R.W., Keshav S. i in., Effects of Vedolizumab in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis and Inflammatory Bowel Diseases., Clinical Gastroenterology and Hepatology 2020; 18: 179–187
<i>Macaluso 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Nieznany wynik aktywności choroby w skali Mayo na początku badania. Autorzy wskazali natomiast, że u większości chorych choroba miała głównie postać łagodną.	Macaluso F.S., Fries W., Renna S. i in., Effectiveness and safety of vedolizumab in biologically naïve patients: A real-world multi-centre study., United European Gastroenterology Journal 2020; 0(0): 1–10
<i>Reenaers 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne. Wśród chorych na WZJG po niepowodzeniu leczenia standardowego 69% chorych miało postać umiarkowaną, a 31% chorych postać ciężką. Wśród chorych na WZJG po niepowodzeniu inhibitorów TNF-alfa 75% chorych miało postać umiarkowaną choroby, a 25% chorych ciężką.	Reenaers C., Cremer A., Dewit O. i in., Effectiveness and persistence of Vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease : results from the Belgian REal-Life study with Vedolizumab (Be-RELIVE)., Acta Gastro-Enterologica Belgica, Jan-Mar 2020; 83(1): 15-23
<i>Reinglas 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne z udziałem chorych na WZJG z medianą wyniku w częściowej skali Mayo równej 6 (zakres: 5; 7), co odpowiada umiarkowanemu nasileniu choroby, jednakże większość (65%) chorych na WZJG było wcześniej leczonych inhibitorami TNF-alfa.	Reinglas J., Gonczi L., Verdon C. i in, Low Rate of Drug Discontinuation, Frequent Need for Dose Adjustment, and No Association with Development of New Arthralgia in Patients Treated with Vedolizumab: Results from a Tertiary Referral IBD Center., Dig Dis Sci. 2020 Jul; 65(7): 2046-2053

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Reinisch 2019</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	W badaniu oceniano inne punkty końcowe niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.	Reinisch W., Bressler B., Curtis R. i in., <i>Fecal Calprotectin Responses Following Induction Therapy With Vedolizumab in Moderate to Severe Ulcerative Colitis: A Post Hoc Analysis of GEMINI 1</i> , <i>Inflamm Bowel Dis</i> 2019, 25(4): 803-809
<i>Roberti 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Podano informację, że włączano chorych z umiarkowaną-ciężką postacią WZJG. Nieznany jest dokładny wynik w skali Mayo na początku badania. Charakterystyka chorych przedstawiona łącznie dla chorych z chorobą Crohna i WZJG (60% chorych na WZJG stosowało WED). W badaniu nie oceniano skuteczności interwencji.	Roberti R., Iannone L.F., Palleria C. i in., <i>Safety profiles of biologic agents for inflammatory bowel diseases: a prospective pharmacovigilance study in Southern Italy.</i> , <i>Curr Med Res Opin.</i> 2020 Sep; 36(9): 1457-1463
<i>Sandborn 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	W publikacji <i>Sandborn 2019</i> (analiza <i>post-hoc</i>) nie przedstawiono wyników z podziałem na podgrupy chorych względem wcześniejszego leczenia. Wiadomo, że inhibitory TNF-alfa stosowało wcześniej 41,8% chorych w grupie WED, a w grupie PLC 36,5%. Odstąpiono od ekstrakcji wyników z tego badania, ponieważ dla badania <i>GEMINI 1</i> dostępne były dane z uwzględnieniem podziału na podgrupy chorych, które są bliższe definicji rozpatrywanej populacji.	Sandborn W.J., Colombel J.F., Panaccione R. i in., <i>Deep Remission With Vedolizumab in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: A GEMINI 1 post hoc Analysis</i> , <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2019, 172-18
<i>Sandborn 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>VISIBLE</i> . Na początku badania w grupie WED i.v. 31,5% chorych miało postać umiarkowaną WZJG, a 68,5% chorych ciężką. W grupie PLC 35,7% chorych miało postać umiarkowaną WZJG, a 64,3% postać ciężką. Chorych z umiarkowaną postacią choroby było zatem około dwukrotnie mniej niż chorych z ciężką postacią WZJG.	Sandborn W.J., Baert F., Danese S. i in., <i>Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis.</i> , <i>Gastroenterology</i> 2020; 158: 562–572
<i>Scaroza 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne, do którego włączano chorych z klinicznie aktywną chorobą Crohna lub WZJG. 29% chorych na WZJG miało łagodną postać choroby na początku badania.	Scaroza P., Marafini I., Laudisi F. i in., <i>Extent of Mucosal Inflammation in Ulcerative Colitis Influences the Clinical Remission Induced by Vedolizumab.</i> , <i>J. Clin. Med.</i> 2020; 9: 385
<i>Verstockt 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. Chorzy na WZJG stanowili 46,7% populacji chorych w badaniu. 58,2% chorych na WZJG nie było wcześniej leczonych inhibitorami TNF-alfa. Nieznany jest jednak	Verstockt B., Mertens E., Dreesen E. i in., <i>Influence of Drug Exposure on Vedolizumab-Induced Endoscopic Remission in Anti-Tumour Necrosis Factor [TNF] Naïve and Anti-TNF Exposed IBD</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		początkowy wynik w skali Mayo chorych na WZJG.	Patients., J Crohns Colitis. 2020 Mar 13; 14(3): 332-341
<i>White 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Początkowy wynik w skali Mayo u chorych z WZJG wynosił 5 (zakres: 3-6), a więc populacja chorych odpowiadała łagodnemu do umiarkowanego stopnia nasilenia choroby. Wyniki z uwzględnieniem podziału na podgrupy chorych względem wcześniejszego leczenia zaprezentowano łącznie dla chorych na WZJG i ChLC.	White J.R., Din S., Ingram R.J.M. i in., Experiences of using vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease in the East Midlands UK – a retrospective observational study., Scandinavian Journal of Gastroenterology 2020; vol. 55, no. 8: 907–916
Opracowania wtórne			
<i>Chateau 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, w którym włączono badania obejmujące populację szerszą niż chorzy z umiarkowaną postacią WZJG (np. badanie VARSITY).	Chateau T., Feakins R., Marchal-Bressenot A. i in., Histological Remission in Ulcerative Colitis: Under the Microscope Is the Cure., Am J Gastroenterol. 2020, 115(2): 179-189
<i>D'Amico 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, w którym włączono badania obejmujące populację szerszą niż tylko chorzy z umiarkowaną postacią WZJG.	D'Amico F., Parigi T.L., Bonovas S. i in., Long-term safety of approved biologics for ulcerative colitis., Expert Opinion on Drug Safety. 19 (7) (pp 807-816), 2020.
<i>Dulai 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Dulai P.S., Singh S., Jairath V. i in., Prevalence of endoscopic improvement and remission according to patient-reported outcomes in ulcerative colitis., Aliment Pharmacol Ther. 2019; 00: 1–11
<i>Estevinho 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, w którym jedynym włączonym dla WED badaniem było badanie oceniające związek pomiędzy stosowaniem WED a składem jakościowym mikroflory bakteryjnej jelit. Badanie nie spełniało kryteriów włączenia do niniejszej analizy.	Estevinho M.M., Rocha C., Correia L. i in., Features of Fecal and Colon Microbiomes Associate With Responses to Biologic Therapies for Inflammatory Bowel Diseases: a Systematic Review., Clinical Gastroenterology and Hepatology 2019; Volume 18, Issue 5: P1054-1069
<i>Singh 2020a</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający ryzyko wystąpienia ciężkich infekcji u chorych z IBD stosujących terapię biologiczną i/lub leczenie immunosupresyjne. W publikacji nie przedstawiono wyników dla rozpatrywanej populacji chorych na WZJG stosujących WED.	Singh S., Facciorusso A., Dulai P.S. i in., Comparative Risk of Serious Infections With Biologic and/or Immunosuppressive Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis., Clinical Gastroenterology and Hepatology 2020; 18: 69–81
<i>Takatsu 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, w którym włączono badania obejmujące populację szerszą niż tylko chorzy z umiarkowaną postacią WZJG.	Takatsu N., Hisabe T., Higashi D. i in., Vedolizumab in the Treatment of Ulcerative Colitis: An Evidence-Based Review of Safety, Efficacy, and Place of Therapy., Core Evidence 2020; 15: 7–20
<i>Zhou 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, w którym zastosowano szerokie kryterium populacji chorych, tj.	Zhou H-Y, Guo B., Lufumpa E. i in., Comparative of the Effectiveness and Safety of Biological Agents, Tofacitinib, and

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		poszukiwano badań dotyczących chorych na WZJG z wynikiem 3-12 pkt w skali Mayo. W niniejszym aneksie włączano tylko takie opracowania wtórne, w których analizowano populację chorych z umiarkowaną postacią WZJG.	Fecal Microbiota Transplantation in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Network Meta-Analysis., Immunol Invest. 2020; Feb 2: 1-15

6. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	9
Tabela 2. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej	16
Tabela 3. Częstość występowania remisji klinicznej	17
Tabela 5. Częstość występowania wygojenia błony śluzowej	18
Tabela 6. Częstość występowania remisji klinicznej	20
Tabela 7. Częstość występowania trwałej remisji klinicznej	21
Tabela 8. Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów	21
Tabela 9. Częstość występowania trwałej odpowiedzi klinicznej	23
Tabela 10. Częstość występowania wygojenia błony śluzowej	24
Tabela 11. Skorygowana średnia zmiana wyniku w kwestionariuszach oceniających jakość życia w porównaniu z wartością początkową	25
Tabela 12. Częstość występowania zgonu	26
Tabela 13. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych	27
Tabela 14. Częstość występowania działań niepożądanych	27
Tabela 15. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	28
Tabela 16. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	29
Tabela 17. Częstość występowania zgonów	32
Tabela 18. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych	33
Tabela 19. Częstość występowania działań niepożądanych	33
Tabela 20. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	34

Tabela 21. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	34
Tabela 22. Częstość występowania zgonów	35
Tabela 23. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych	36
Tabela 24. Częstość występowania działań niepożądanych	36
Tabela 25. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	37
Tabela 26. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	37
Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	38
Tabela 27. Zestawienie wyników klinicznych wykorzystanych w modelowaniu skuteczności WED oraz leczenia standardowego w populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt.....	43
Tabela 28. Kluczowe dane wejściowe i przyjęte założenia do modelu wykonanego dla populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt.....	45
Tabela 29. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości testowane dodatkowo w populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt	46
Tabela 30. Wyniki analizy CUA w perspektywie płatnika publicznego dla populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt z uwzględnieniem proponowanego RSS	47
Tabela 31. Wyniki analizy CUA w perspektywie wspólnej dla populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt z uwzględnieniem proponowanego RSS.....	47
Tabela 32. Wyniki analizy CUA w perspektywie płatnika publicznego dla populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt bez uwzględnienia proponowanego RSS	47
Tabela 33. Wyniki analizy CUA w perspektywie wspólnej dla populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt bez uwzględnienia proponowanego RSS.....	48
Tabela 34. Zestawienie kosztów i konsekwencji w populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt.....	50

Tabela 35. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa płatnika publicznego w populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt z uwzględnieniem RSS	52
Tabela 36. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa wspólna w populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt z uwzględnieniem RSS	54
Tabela 37. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa płatnika publicznego w populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt bez uwzględnienia RSS	56
Tabela 38. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa wspólna w populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt bez uwzględnienia RSS	58
Tabela 1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	64
Tabela 39. Liczba dorosłych chorych (z wynikiem Mayo > 6 pkt) w programie lekowym B.55 w latach 2016-2019	65
Tabela 40. Populacja docelowa chorych.....	67
Tabela 41. Populacja, w ramach której wykonano oszacowania analizy wpływu na budżet	67
Tabela 42. Liczebność populacji, w której lek Entyvio® będzie stosowany przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją.....	68
Tabela 43. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	69
Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS	71
Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS.....	73


Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS	75
Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS	77
Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa płatnika publicznego w wariancie z RSS	81
Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa wspólna w wariancie z RSS	83
Tabela 50. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa płatnika publicznego w wariancie bez RSS	85
Tabela 51. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa wspólna w wariancie bez RSS	87
Tabela 52. Charakterystyka przeglądu systematycznego <i>Singh 2020</i>	91
Tabela 53. Ocena jakości przeglądu systematycznego według skali AMSTAR 2	92
Tabela 54. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	95
Tabela 55. Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	96
Tabela 56. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów	96

7. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji	11
Rysunek 2. Ścieżki leczenia modelowane w populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt	42

8. Bibliografia

Odwolanie	Opis bibliograficzny
Amiot 2019	Amiot A., Serrero M., Peyrin-Biroulet L. i in., <i>Three-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multi-centre cohort study</i> , <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2019, 1-14
AMSTAR 2	Skala oceny przeglądów systematycznych, https://amstar.ca/docs/AMSTAR-2.pdf (data dostępu: 10.09.2020 r.)
AWA Xeljanz	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wniosek o objęcie refundacją leku Xeljanz (tofacetynyb) w ramach programu lekowego "Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)". Analiza weryfikacyjna nr OT.4331.20.2019</i>
Biemans 2019	Biemans V. B. C., Janneke van der Woude C., Dijkstra G. i in., <i>Vedolizumab for Inflammatory Bowel Disease: Two-Year Results of the Initiative on Crohn and Colitis (ICC) Registry, A Nationwide Prospective Observational Cohort Study</i> , <i>Clinical pharmacology & Therapeutics</i> , 2019
CADTH 2015	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <i>CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation: Vedolizumab (Entyvio® – Takeda Canada Inc.), Indication: Ulcerative Colitis</i> , 2015
CSR 2012	
Raport HTA Entyvio® 2017	Raport HTA dla produktu leczniczego Entyvio®, <i>Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego</i> , MAHTA 2017
Dane od Wnioskodawcy 2012	
EMA 2014	European Medicines Agency, <i>Assessment report, Entyvio®</i> , <i>EMA/CHMP/676643/2013</i> , 2014, 1-166
Feagan 2013	Feagan B.G., Rutgeerts P., Sands B.E. i in., <i>Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis</i> , <i>N Engl J Med</i> 2013, 369 (8): 699-710
Feagan 2017a	Feagan B.G., Rubin D.T., Danes S. i in., <i>Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomized GEMINI 1 trial</i> , <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2017, 45(2):264-275
Feagan 2017b	Feagan B., Rubin D., Danese S. i in., <i>Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists</i> , <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 2017, 15(2): 229-239.e5
GETECCU 2013	GETECCU, <i>The GETECCU clinical guideline for the treatment of ulcerative colitis: A guideline created using GRADE methodology</i> , 2013
Glinkowski 2018	Glinkowski S., Marcinkowska D., <i>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego – ocena aktywności choroby na podstawie współcześnie stosowanych skal</i> , <i>Nowa Med</i> 2018; 25(3): 123-137
IG-IBD	Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease, https://www.igibdscores.it/en/score-mayo-partial.html (data dostępu 11.09.2020 r.)
Loftus 2020	Loftus E., Feagan B., Panaccione R. i in., <i>Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease</i> , <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2020, 00: 1-13

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Loftus 2020a	Loftus E., Sands B.E., Colombel J.-F., <i>Sustained Corticosteroid-Free Clinical Remission During Vedolizumab Maintenance Therapy in Patients with Ulcerative Colitis on Stable Concomitant Corticosteroids During Induction Therapy: A Post Hoc Analysis of GEMINI 1</i> , Clinical and Experimental Gastroenterology 2020, 13: 211-220
Permpoon 2016	Permpoon V., Pongpirul K., Anuras S., <i>Ethnic variations in ulcerative colitis: Experience of an international hospital in Thailand</i> , World J Gastrointest Pharmacol Ther 2016, 7 (3): 428-433
PRISMA	PRISMA Statement http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/ (data dostępu: 16.09.2020 r.)
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G. i in., <i>AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systemic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both</i> , BMJ 2017, 358: j4008: 1-8
Singh 2020	Singh S., Murad M. H., Fumery M. i in., <i>First- and Second-Line Pharmacotherapies for Patients With Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis</i> , Clin Gastroenterol Hepatol 2020, 18(10): 2179-2191.e6
Sprawozdania NFZ	<ul style="list-style-type: none"> • Załącznik IV.3.2. do Uchwały Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. • Załącznik IV.3.2. do Uchwały Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. • Załącznik IV.3.2. do Uchwały Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. • Załącznik IV.3.2. do Uchwały Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r.
Takeda 2016	
Vermeire 2020	Vermeire S., Lukáš M., Magro F i in., <i>Vedolizumab Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics with Reduced Frequency of Dosing From Every 4 Weeks to Every 8 Weeks in Patients with Crohn's Disease or Ulcerative Colitis</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2020
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016