



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Entyvio (wedolizumab)**

**we wskazaniu:**

w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego  
zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.28.2020

Data ukończenia: 15.10.2020

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Takeda Pharma Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców nie dotyczy.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem nie dotyczy o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ACG</b>	American College of Gastroenterology
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>Anty-TNF<math>\alpha</math></b>	antagoniści czynnika martwicy nowotworów alfa
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AZA</b>	azatiopryna
<b>BSG</b>	British Society of Gastroenterology
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChLC</b>	Choroba Leśniowskiego-Crohna
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CsA</b>	Cyklosporyna A
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>ECCO</b>	European Crohn's and Colitis Organisation
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FNCCG</b>	French national consensus clinical guideline
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HMMC</b>	Hertfordshire Medicines Management Committee
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>INF</b>	infliksymbab
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)

<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PMAPC</b>	Pan Mersey Area Prescribing Committee
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>PTGE</b>	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SBC</b>	Brazilian Society of Coloproctology
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>TC</b>	Toronto Consensus
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)

---

<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
<b>WDS</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WED</b>	wedolizumab
<b>WGO</b>	World Gastroenterology Organisation
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>WZJG</b>	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
<b>6-MP</b>	6- merkaptopuryna

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	15
3.2. Problem zdrowotny .....	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	26
3.4.3. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów .....	26
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	28
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>29</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	31
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	32
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	37
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	37
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	37
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	37
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	40
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	41

4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	41
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	43
4.3.	Komentarz Agencji .....	44
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>46</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	46
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	46
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	50
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	52
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	52
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	53
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	54
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	55
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	56
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	57
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	58
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	58
5.4.	Komentarz Agencji .....	60
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>62</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	62
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	62
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	63
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	65
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	66
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	67
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	69
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	71
6.4.	Komentarz Agencji .....	71
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>73</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>74</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>76</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>79</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>81</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>87</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>88</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>89</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>91</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 12.06.2020 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.156.2020.13.PB

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Entyvio (wedolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1, fiol. proszku, kod EAN: 05909991138202
  - Wnioskowane wskazanie:  
W ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”
- 

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK                       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Takeda Pharma A/S

Dybendal Alle 10

2630 Taastrup

Dania

---

Wnioskodawca

Takeda Pharma Sp z o.o.

ul. Prosta 68

00-838 Warszawa

---





### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN: 5909991138202*
<b>Kod ATC</b>	L04AA33 - środki immunosupresyjne, selektywne środki immunosupresyjne
<b>Substancja czynna</b>	wedolizumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”
<b>Dawkowanie</b>	<p><u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</u> Zalecany schemat dawkowania obejmuje 300 mg produktu <u>Entyvio</u> podawane we wlewie dożylnym w: Tygodniu 0, Tygodniu 2, i Tygodniu 6, a następnie co 8 tygodni.</p> <p>W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ciągu 10 tygodni należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia.</p> <p>U pacjentów, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstości dawkowania do 300 mg produktu Entyvio co cztery tygodnie.</p> <p>U pacjentów, którzy zareagowali na leczenie produktem Entyvio można zmniejszyć dawkę i (lub) odstawić kortykosteroidy zgodnie z przyjętym standardem opieki.</p> <p>Wznowienie leczenia</p> <p>W razie przerwania leczenia i konieczności wznowienia leczenia produktem Entyvio można rozważyć podawanie produktu co cztery tygodnie. Okres przerwy w leczeniu w badaniach klinicznych wynosił do jednego roku. Podczas wznowienia leczenia ponownie uzyskano skuteczność wedolizumabu bez dowodów zwiększonej częstości i nasilenia zdarzeń niepożądanych lub reakcji związanych z wlewem.</p>
<b>Droga podania</b>	dożylna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Wedolizumab jest selektywnym wobec jelit biologicznym produktem immunosupresyjnym. Jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się swoiście z integryną <math>\alpha 4\beta 7</math>, która ulega preferencyjnej ekspresji na wychwytywanych w jelitach pomocniczych limfocytach T. Wedolizumab, wiążąc się z <math>\alpha 4\beta 7</math> na odpowiednich limfocytach, hamuje ich przyleganie do cząsteczki adhezyjnej MAdCAM-1 (ang. mucosal addressin cell adhesion molecule-1), ale nie do cząsteczki adhezyjnej VCAM-1(ang. vascular cell adhesion molecule-1). MAdCAM-1 ulega ekspresji głównie na komórkach śródbłonna naczyń jelita i odgrywa zasadniczą rolę w zatrzymywaniu limfocytów T w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego. Wedolizumab nie wiąże się ani nie hamuje działania integryny <math>\alpha 4\beta 1</math> i <math>\alpha E\beta 7</math>.</p> <p>Wedolizumab zmniejsza stan zapalny przewodu pokarmowego u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.</p>

\* dopuszczone do obrotu są też inne prezentacje leku Entyvio: 108 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce oraz 108 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

Źródło: ChPL Entyvio (dostęp: 18.08.2020 r.)

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data pierwszego pozwolenia: 22 maja 2014 r., UE Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 grudnia 2018 r.
---	--

<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p><u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</u></p> <p>Produkt Entyvio jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF<math>\alpha</math>).</p> <p><u>Choroba Leśniowskiego-Crohna</u></p> <p>Produkt Entyvio jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF<math>\alpha</math>).</p>
<b>Status leku sierocego</b>	NIE
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Źródło: ChPL Entyvio (dostęp: 18.08.2020 r.)

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2019 z dnia 28 stycznia 2019 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Entyvio (vedolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1, fiol. proszku, kod EAN 5909991138202, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD 10 K50)”.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Entyvio (vedolizumab) (...) w ramach jednego, wspólnego programu lekowego obejmującego wszystkie obecnie refundowane leki stosowane w leczeniu choroby Leśniowskiego - Crohna, w ramach osobnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Wedolizumab jest kolejnym lekiem z grupy leków biologicznych, zarejestrowanym do leczenia choroby Leśniowskiego –Crohna, jednakże jego mechanizm działania jest odmienny od najczęściej stosowanych leków hamujących TNF<math>\alpha</math>. Dostępne dane kliniczne wskazują na jego użyteczność w leczeniu pacjentów z chorobą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą reakcję, wtórny brak reakcji lub nietolerancję standardowego leczenia, w tym także inhibitorami TNF<math>\alpha</math>, jednakże jego skuteczność jest zróżnicowana w różnych grupach pacjentów. Brak jest badań bezpośrednio oceniających leki z grupy inhibitorów TNF<math>\alpha</math> i vedolizumabu. Większość dostępnych rekomendacji refundacyjnych wskazuje na zasadność finansowania vedolizumabu, w szczególności w populacji pacjentów, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia standardowego oraz inhibitorów TNF-alfa. Profil działań niepożądanych jest zadowalający. Biorąc pod uwagę dostępne dane, Rada uznaje za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 6/2019 z dnia 7 lutego 2019 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Entyvio (vedolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1, fiol. w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają vedolizumab jako jedną z opcji leczenia u chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby. Przeprowadzona analiza kliniczna wskazała na różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej w porównaniu bezpośrednim z placebo dla punktów końcowych obejmujących remisję kliniczną oraz odpowiedź kliniczną. W przypadku porównania pośredniego vedolizumabu z komparatorami nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianymi technologiami. W zakresie bezpieczeństwa nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianymi technologiami.</p> <p>Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na dodatkowe obciążenie finansów państwa w związku z pozytywną decyzją refundacyjną dla ocenianego produktu leczniczego</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 384/2017 z dnia 28 listopada 2017 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Entyvio (vedolizumab) w wskazaniu: choroba Leśniowskiego-Crohna u pacjenta pediatrycznego (ICD-10: K50).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Dostępne w literaturze dane dotyczące skuteczności vedolizumabu są ograniczone, jednakże rosnąca ilość doniesień wskazuje, że stosowanie tego leku w populacji pediatrycznej z chorobą Leśniowskiego-Crohna, w tym także w grupie z nieskutecznością antagonistów TNF<math>\alpha</math>, może być zasadne. Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa vedolizumabu w populacji pediatrycznej, pochodzące z badań Ledder 2017, Conrad 2016, Singh 2016 i Lightner 2017, wskazują na akceptowalną tolerancję leczenia.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p><b>Opinia AOTMiT nr 9/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r.</b></p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Entyvio (wedolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg we wskazaniu: choroba Leśniowskiego-Crohna u pediatrycznego pacjenta (ICD-10: K50) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii odnaleziono 4 badania oceniające skuteczność wedolizumabu w terapii dzieci z chorobą zapalną jelit, w tym chorobą Leśniowskiego-Crohna (chLC). W wyn ku stosowania wedolizumabu odnotowano istotną statystycznie poprawę stężenia albuminy w surowicy krwi oraz hematokrytu, przy wzroście poziomu białka C-reaktywnego. Natomiast wyn ki odnoszące się do remisji choroby nie osiągnęły istotności statystycznej. Autorzy badań konkludują, że remisja u pacjentów leczonych z powodu chLC pojawia się wolniej i u mniejszego odsetka pacjentów, niż w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie uwzględnionych badań nie wykazała reakcji na wlew i poważnych działań niepożądanych/infekcji po zastosowaniu leku. Należy jednak zwrócić uwagę na ograniczenia przedstawionych danych z uwagi na małą liczbę włączonych pacjentów oraz niską jakość badań, co obniża ich wiarygodność.</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 383/2017 z dnia 28 listopada 2017 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Entyvio (wedolizumab) we wskazaniu: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.8) u pacjentów pediatrycznych.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Dostępne w literaturze dane dotyczące skuteczności wedolizumabu są ograniczone, jednakże rosnąca ilość doniesień wskazuje, że stosowanie tego leku w populacji pediatrycznej z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, w tym także w grupie z nieskutecznością antagonistów TNF<math>\alpha</math>, może być zasadne. Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa wedolizumabu w populacji pediatrycznej wskazują na dobrą tolerancję leczenia.</p>
<p><b>Opinia AOTMiT nr 8/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r.</b></p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Entyvio (wedolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg we wskazaniu wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.8) u pacjentów pediatrycznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii odnaleziono 4 badania oceniające skuteczność wedolizumabu w terapii dzieci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Wyniki badań wskazują, że stosowanie wedolizumabu u większości pacjentów prowadzi do remisji choroby. Należy jednak zwrócić uwagę na ograniczenia przedstawionych danych z uwagi na małą liczbę włączonych pacjentów oraz brak pełnotekstowych publikacji.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2017 z dnia 24 lipca 2017 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN 5909991138202, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab) (...) w ramach obecnie finansowanego programu lekowego B55: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” i stosowanie go u pacjentów z ciężką postacią WZJG w drugiej linii leczenia biologicznego, czyli w przypadkach nieskuteczności leczenia hamującego TNF<math>\alpha</math>, w ramach osobnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem uwzględnienia poniższych uwag do kryteriów kwalifikacji do leczenia wedolizumabem w ramach programu lekowego oraz obniżenia ceny leku. Rada Przejrzystości uważa propozycję instrumentu dzielenia ryzyka za niewystarczającą.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>ENTYVIO (Wedolizumab) jest unikatowym lekiem biologicznym (...). Jego skuteczność w przypadkach średnio- i ciężko-nasilonego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) leczonych uprzednio terapią standardową bądź inhibitorami TNF<math>\alpha</math> została wykazana w randomizowanych badaniach klinicznych. Nie przeprowadzono jednak bezpośredniego porównania skuteczności leku ENTYVIO z infliximabem, bądź innym przeciwciałem monoklonalnym przeciwko TNF<math>\alpha</math>. (...) Rada uważa, że lek ENTYVIO w ciężkiej postaci WZJG może być stosowany jedynie jako druga linia leczenia biologicznego, czyli w przypadkach nieskuteczności leczenia hamującego TNF<math>\alpha</math>. Wyniki badań klinicznych oraz opinie ekspertów wskazują, że stosowanie u niektórych pacjentów leku ENTYVIO, jako drugiej linii leczenia biologicznego, pozwoli opóźnić włączenie intensywnej steroidoterapii, bądź interwencji chirurgicznej. Lek jest refundowany w wielu krajach UE. Ponadto Rada uważa, że warunkiem finansowania ze środków publicznych jest obniżenie ceny leku ENTYVIO.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 47/2017 z dnia 28 lipca 2017 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol, w ramach programu lekowego „Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>W ramach analizy klinicznej wyniki dla porównania wedolizumab vs. infliksymab dla okresu indukcji wskazują na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianymi technologiami. Natomiast dla okresu indukcji i leczenia podtrzymującego wykazano istotną statystycznie wyższość terapii wedolizumabem. Mimo tego, należy mieć na uwadze, że wyniki analizy pochodzą z porównania pośredniego, które obarczone jest niepewnością wnioskowania (...)</p> <p>W zakresie analizy ekonomicznej dla porównania wedolizumab vs. infliksymab wnioskowana technologia okazała się nieefektywna kosztowo (...)</p> <p>Analiza wpływu na budżet wskazuje na wyższe wydatki płatnika publicznego po objęciu refundacją wnioskowanej technologii medycznej (w obydwu grupach chorych) (...)</p> <p>W odniesieniu do porównania wedolizumabu do leczenia standardowego należy wskazać, że w ocenie Prezesa Agencji należy rozważyć możliwość finansowania wnioskowanej technologii w populacji po niepowodzeniu terapii biologicznej (jako trzecia linia leczenia) (...)</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca 1176.0, Wedolizumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. **Wnioskowane wskazanie****Tabela 5. Wnioskowane wskazanie**

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p>Do leczenia wedolizumabem mogą zostać włączeni świadczeniobiorcy w wieku od 18 roku życia z rozpoznaną umiarkowaną lub ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) lub cyklosporyną A (CsA) stosowanych zgodnie z rekomendacjami ECCO/ESPGHAN/PTG-E (ocena <math>\geq 6</math> punktów w skali Mayo u osób w wieku <math>\geq 18</math> r.ż.), lub</li> <li>2) nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) lub cyklosporyną A (CsA), lub</li> <li>3) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) lub cyklosporyną A (CsA).</li> </ol> <p>Dopuszcza się zamianę leków infliksymab/wedolizumab w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie jednego z kryteriów wymienionych w punkcie 4.</p> <p>Nieskuteczność leczenia standardowego ciężkiego rzutu WZJG określa się jako niepowodzenie zastosowania 3-5 dni terapii steroidami dożylnymi.</p> <p>Steroidooporność oznacza brak poprawy klinicznej pomimo zastosowania przez 4 tygodnie steroidu w dawce dobowej do 0,75 mg/kg m.c. w przeliczeniu na prednizolon.</p> <p>Steroidozależność to brak możliwości redukcji dawki steroidów poniżej 10 mg/dobę w przeliczeniu na prednizolon w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia steroidoterapii lub nawrót dolegliwości w ciągu 3 miesięcy od odstawienia steroidów.</p> <p>Oporność na leczenie immunosupresyjne (brak dostatecznej odpowiedzi) oznacza brak remisji lub nawrót dolegliwości pomimo stosowania leczenia immunosupresyjnego przez co najmniej 3 miesiące w odpowiednich dawkach (azatiopryna 2-2,5 mg/kg m.c./dobę lub 6-merkaptopuryna w dawce 1-1,5 mg/kg m.c./dobę).</p> <p>Leczenie cyklosporyną jest niewskazane w przypadku wystąpienia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ciężkiego rzutu WZJG w trakcie leczenia azatiopryną (AZA) lub 6-merkaptopuryną (6-MP) lub</li> <li>2) hypomagnezemii, lub</li> <li>3) potencjalnych interakcji lekowych, lub</li> <li>4) hiperkaliemii, lub</li> <li>5) hyperurikemii, lub</li> <li>6) u pacjentów w wieku powyżej 80 roku życia.</li> </ol> <p>Przeciwwskazania do zastosowania terapii cyklosporyną zgodne z CHPL:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) zaburzenia czynności nerek,</li> <li>2) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze,</li> <li>3) trudne do opanowania zakażenia,</li> <li>4) nowotwory złośliwe.</li> </ol> <p>W przypadku kobiet w okresie rozrodczym konieczne jest wyrażenie zgody na świadomą kontrolę urodzeń w trakcie leczenia i do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki wedolizumabu.</p> <p>Do programu kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia wedolizumabem, a ich dotychczasowe leczenie wedolizumabem było finansowane w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu,</li> <li>2) nie zachodzą kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie,</li> <li>3) nie zachodzą okoliczności o których mowa w punkcie dotyczącym zakończenia leczenia gdy kończy się udział pacjenta w programie.</li> </ol> <p>Do programu kwalifikowani są również pacjenci w celu kontynuacji terapii uprzednio leczeni infliksymabem albo wedolizumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii, o ile na dzień</p>

	rozpoczęcia terapii spełniali kryteria kwalifikacji oraz nie spełniali kryteriów wyłączenia z leczenia lub przeciwwskazań do leczenia.
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	1) terapia indukcyjna – infuzja wedolizumabu w 0,2,6 tygodniu; 2) <b>leczenie podtrzymujące wedolizumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie.</b> Odpowiedź definiowana jest jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo. Łączny czas leczenia pacjenta wedolizumabem zależy od decyzji lekarza.

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Produkt leczniczy Entyvio (wedolizumab) był przedmiotem oceny Agencji w podobnym wskazaniu w ramach zlecenia nr [043/2017](#) w BIP Agencji. W wyniku ówczesnej oceny **lek ten jest obecnie finansowany** (na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r.) w ramach programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, **przy czym tylko u chorych z ciężką postacią choroby, a czas leczenia wedolizumabem w w/w programie jest ograniczony do maksymalnie 54 tygodni od podania pierwszej dawki. W ramach niniejszego wniosku refundacyjnego wnosi się o zniesienie ograniczenia czasowego terapii wedolizumabem**, pozostawiając lekarzom decyzję co do łącznego czasu leczenia w programie.

Należy zwrócić uwagę, że zapisy uzgodnionego programu lekowego w ramach kryterium włączenia uwzględniają umiarkowaną postać choroby oraz zmieniają dotychczasowy warunek kwalifikacji według skali Mayo z >6 pkt. na ≥6 pkt.:

- W odpowiedzi na uzupełnienie wymagań minimalnych wnioskodawca wyjaśniał, że pacjenci z umiarkowanym nasileniem WZJG już obecnie kwalifikują się do programu lekowego: *„poszerzenie opisowej części kryteriów włączenia o postać umiarkowaną stanowi uporządkowanie obecnie obowiązujących zapisów programu lekowego, w których przyjęta wartość punktowa nie odpowiada klasyfikacji przyjętej w wytycznych klinicznych. Przykładowo w świetle wytycznych Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i PTG postać ciężka definiowana jest wyłącznie jako przedział 9-12 punktów w skali Mayo, a więc już w obecnie obowiązujących warunkach refundacyjnych leczeniem objęci są również pacjenci z postacią umiarkowaną choroby.”* Zdaniem wnioskodawcy zmiana dotyczy jedynie rozszerzenia kryteriów kwalifikacji o wynik w skali Mayo równy 6 pkt (czyli ≥6 pkt) – dotychczas jest to > 6 pkt.
- Według aktualnego zapisu programu lekowego, do leczenia kwalifikują się pacjenci z ciężką postacią WZJG. Należy zwrócić uwagę, że kryterium kwalifikacji obejmujące wynik w skali Mayo obecnie >6 pkt, a więc wskazujące na możliwość kwalifikowania także chorych z umiarkowanym nasileniem (zgodnie z interpretacją skali Mayo), odnosi się tylko do jednego podpunktu, tj. subpopulacji pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe. W przypadku pozostałych subpopulacji, czyli chorych z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do terapii standardowej, aktualny program lekowy nie odnosi się do skali Mayo. Zdaniem Agencji literalne znaczenie powyższego zapisu pozwala na zastosowanie w tych populacjach ogólnego warunku włączenia do programu, tj. ciężkiej postaci choroby.
- Biorąc pod uwagę powyższe, według Agencji zmiana proponowana w uzgodnionym programie lekowym umożliwi leczenie wedolizumabem wszystkich subpopulacji z umiarkowaną postacią choroby: z niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe, nietolerujących leczenia standardowego oraz mających przeciwwskazania do takiego leczenia.
- Jak zwraca uwagę wnioskodawca, samo sformułowanie „ciężka postać” w aktualnym programie lekowym nie jest definiowane, w związku z czym nie jest pewne według jakiej skali bądź jakich kryteriów jest oceniane: *„należy zauważyć, że zastosowane w omawianym programie lekowym sformułowanie ‘ciężka postać’ jest wysoce nieprecyzyjne – nie definiuje według jakiej skali powinna być ona określona. Dlatego też prawdopodobnie należy mu przypisać znaczenie bardziej potoczne”* (rozd. 4.6.3. APD wnioskodawcy).
- Szczegółowe zestawienie uzgodnionego oraz obecnego programu lekowego znajduje się w rozdz. 8 Uwagi do zapisów programu lekowego.

Warto wspomnieć, że lek Entyvio był oceniany przez Agencję w 2017 r. we wskazaniu: „Leczenie dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy

nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF $\alpha$ ) zgodnie z programem lekowym”.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym. Należy wspomnieć, że wnioskowany lek jest zarejestrowany do stosowania WZJG o nasileniu umiarkowanym i ciężkim, a ChPL Entyvio nie precyzuje czasu trwania terapii.

Rejestracja wskazania obejmującego leczenie chorych z WZJG została oparta na badaniu GEMINI I. Badanie GEMINI I było badaniem podwójnie zaślepionym, randomizowanym i kontrolowanym placebo. Do badania kwalifikowano pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (ocena w skali Mayo od 6 do 12), u których stwierdzano w wywiadzie brak skuteczności co najmniej jednej konwencjonalnej metody leczenia, w tym kortykosteroidami, lekami immunomodulującymi i/lub antagonistą TNF $\alpha$ , infliksymabem (w tym pacjenci z pierwotnym brakiem reakcji na leczenie). W pierwszym etapie chorych przydzielono do leczenia w ramach indukcji zgodnie z poniższym schematem:

- kohorta 1 – 374 chorych włączonych do badania w ramach leczenia indukcyjnego randomizowano w proporcji 3:2 do grup otrzymujących odpowiednio wedolizumab w dawce 300 mg lub placebo w tygodniu 0. oraz 2.
- kohorta 2 – dodatkowo, aby spełnione zostały wymagania związane z wielkością próby dla fazy leczenia podtrzymującego do badania włączono dodatkowo 521 chorych, którym podawano wedolizumab w dawce 300 mg w tygodniu 0. oraz 2. w sposób niezaślepiony.

Następnie w ramach trwającego do 52 tygodnia leczenia podtrzymującego (czas liczony łącznie z leczeniem indukcyjnym) randomizowano chorych z kohort 1 i 2, u których w tygodniu 6. odnotowano odpowiedź kliniczną na leczenie wedolizumabem. Randomizację przeprowadzono w proporcji 1:1:1 do grup otrzymujących odpowiednio:

- wedolizumab co 8 tygodni (placebo podawane między dawkami WED, dla zachowania zaślepienia);
- wedolizumab co 4 tygodnie;
- placebo.

Głównym kryterium oceny końcowej był odsetek pacjentów z remisją kliniczną w tygodniu 52.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi we wniosku refundacyjnym, wnioskodawca ubiega się o finansowanie leku w ramach nowego programu lekowego. Mając na uwadze, że Entyvio jest aktualnie finansowany w programie lekowym dedykowanym WZJG, w opinii Analityków w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, zasadne wydaje się wprowadzenie wnioskowanych zmian w ramach istniejącego programu lekowego B.55.

Analitycy nie zgłaszają uwag względem kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności.

Zestawienie proponowanych zapisów z aktualnymi kryteriami w programie przedstawiono w rozdz. 8 Uwagi do zapisów programu lekowego.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

**Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG, ang. ulcerative colitis, kod ICD-10 K51)** jest rozlanym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń. W WZJG zmiany chorobowe najczęściej rozpoczynają się w odbytnicy i esicy, skąd szerzą się w sposób ciągły, w zaawansowanych przypadkach zajmują całe jelito grube.

Wyróżnia się trzy postacie WZJG w zależności od rozległości zmian zapalnych: zapalenie odbytnicy (E1 według klasyfikacji montrealskiej), postać lewostronną WZJG (E2 – zmiany sięgają od odbytnicy do okolicy zagięcia śledzionowego okrężnicy) oraz postać z zajęciem całego jelita grubego (E3 – zajęcie odbytnicy oraz okrężnicy proksymalnie do zagięcia śledzionowego).

[AWA nr OT.4351.10.2017]

### Etiologia i patogenezą

WZJG należy wraz z chorobą Leśniowskiego-Chrona do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit o niewyjaśnionej etiologii. W etiopatogenezie tych chorób uczestniczą następujące czynniki:



- genetyczne - rodzinne występowanie WZJG w 6-7% przypadków; zidentyfikowano kilka genów podatności na zachorowanie oraz miejsca 163 polimorfizmów w genie;
- środowiskowe - flora bakteryjna jelit w nieswoistych chorobach zapalnych jelit różni się ilościowo i jakościowo od tej u osób zdrowych, szczególną rolę mogą odgrywać niektóre szczepy *Euscherichia coli* i *Bacteroides vulgatus*, osoby u których wycięto wyrostek robaczkowy przed 20 rokiem życia rzadziej chorują na WZJG;
- immunologiczne - występuje wzmożona aktywacja limfocytów T o fenotypie CD4<sup>+</sup> co powoduje zwiększone ilości cytokin, od których zależy dalszy przebieg odpowiedzi immunologicznej, u chorych na WZJG dominuje subpopulacja komórek Th2 produkujących interleukiny (IL) 4,5,6 i 10 odpowiedzialne za humoralny typ odpowiedzi ze zwiększoną syntezą przeciwciał. Dokładny mechanizm uszkodzeń tkankowych w nieswoistych zapaleniach jelit nie jest wyjaśniony. Główną rolę patogenetyczną przypisuje się obecnie cytokinom prozapalnym (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-12), które są w przewadze w stosunku do cytokin o działaniu przeciwnym (IL-1ra, IL-4, IL-10, IL-13). Ostatnie badania wskazują na udział także IL-23 oraz komórek Th17.

[AWA nr OT.4351.10.2017]

### Epidemiologia

Najwięcej zachorowań na WZJG występuje pomiędzy 20 a 40 rokiem życia, około 15-20% przypadków rozpoczyna się u dzieci i młodzieży szkolnej. Zapadalność w Europie w populacji ogólnej wynosi 10/100 000 mieszkańców/rok, natomiast w Stanach Zjednoczonych 8,8/100 000 mieszkańców/rok. Przyjmuje się, że częstość występowania wrzodziejącego zapalenia jelit w ostatnich dekadach jest stabilna i wynosi od 1,5 do 10/100 000 ludności. Z analizy populacji Europy i Stanów Zjednoczonych wynika, że szacunkowa chorobowość wynosi od 70 do 150/100 000 mieszkańców.

Brak jest jednoznacznych danych określających wielkość populacji chorych z WZJG w Polsce, na podstawie danych europejskich można szacować liczbę chorych na ponad 50 000 chorych.

Brytyjskie dane epidemiologiczne opublikowane przez NICE wskazują, że ok. 80% osób dotkniętych chorobą ma postać łagodną lub umiarkowaną, natomiast 20% pacjentów ma ciężką postać WZJG. W ciągu 10 lat trwania choroby u 20% dorosłych osób zachodzi konieczność przeprowadzenia zabiegu kolektomii.

[AWA nr OT.4351.10.2017]

### Postacie kliniczne choroby

Postacie kliniczne WZJG sklasyfikowano w zależności od zakresu choroby, stopnia ciężkości i schorzeń towarzyszących. Zakres choroby wpływa na drogę podania leku (doustnie lub odbytniczo) i na decyzje o nadzorze związanym ze zwiększonym ryzykiem nowotworu jelita grubego.

Rozmieszczenie zmian obejmuje:

- proctitis – zmiany ograniczone do odbytnicy (proksymalna granica zmian nie przekracza zagięcia odbytniczego),
- postać lewostronna – zmiany zlokalizowane dystalnie do zagięcia śledzionowego,
- postać rozległa – zmiany zlokalizowane proksymalnie do zagięcia śledzionowego, w tym pancolitis.

[AWA nr OT.4351.10.2017]

### Naturalny przebieg choroby i objawy WZJG

Kardynalnym objawem WZJG jest krwawa biegunka oraz objawy towarzyszące takie jak: kolki i bóle brzucha, silne parcie na stolec. WZJG jest to ciężka choroba, która przed wprowadzeniem leczenia charakteryzowała się wysoką chorobowością i śmiertelnością. Obecnie istniejące możliwości diagnostyczne umożliwiające rozpoznanie choroby i jej leczenie spowodowały znaczący spadek śmiertelności. Jednak ciężkie zapalenie jelita grubego jest nadal chorobą potencjalnie zagrażające życiu. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą przewlekłą, przebiegającą najczęściej pod postacią ostrych rzutów trwających od kilku tygodni do kilku miesięcy, przedzielonych okresami pełnej remisji. Często trudno uchwycić przyczyny nawrotów – można do nich zaliczyć: stres psychiczny, zmiany w sposobie odżywiania, leki przeciwbólowe (szczególnie niesteroidowe leki przeciwzapalne), zakażenia jelitowe oraz innych narządów leczone antybiotykami. Największe znaczenie mają zakażenia *Clostridium difficile* i wirusem cytomegalii. Choroba ma cięższy przebieg, a nawroty są częstsze u młodszych chorych (< 40 r.ż.), a także u tych, u których pierwszy rzut był ciężki lub zmiany obejmowały całą

okrężnicę. W przypadku chorych na WZJG regułą są okresy samoistnego cofania się objawów – tzw. remisji. Jednak po kilku tygodniach, miesiącach, a nawet latach objawy choroby mogą znowu powrócić. Istnieje niestety też grupa chorych, którzy dolegliwości mają stale, o różnym natężeniu. Mniej więcej w 5% przypadków przebieg choroby jest piorunujący, zagrażający życiu.

W przewlekłym przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego występują ostre rzuty, które pojawiają się nawrotowo. W większości przypadków na podłożu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego rozwija się przewlekły niezbyt jelita grubego z biegunkami krwawymi, hipoproteinemią, niedokrwistością, chudnięciem. Nielezione wrzodziejące zapalenie jelita grubego może prowadzić do przetoki, ropnia około odbytniczego, zwężenia jelita czy przebiccia do jamy otrzewnej i ciężkiej anemii. Głębokie owrzodzenia błony śluzowej jelita grubego mogą powodować zagrażające życiu powikłania takie jak: przedziurawienie okrężnicy i toksyczne rozdęcie okrężnicy oraz powikłaniem w postaci zapalenia wątroby, dróg żółciowych i otrzewnej.

Zmiany WZJG mogą być ograniczone do odbytnicy lub szerzą się proksymalnie w sposób ciągły, obejmując część lub całą okrężnicę, a niekiedy dalszy odcinek jelita krętego (backwash ileitis).

#### Objawy jelitowe

Pierwszym objawem choroby jest zwykle przewlekła (dłużej niż 6 tygodni) biegunka z widoczną domieszką świeżej krwi. Występuje ona u ok. 90% chorych. Nasilenie objawów zależy od rozległości i nasilenia zmian w jelicie (ocenianego w endoskopii stopnia uszkodzenia błony śluzowej).

Przy zmianach rozległych dominuje przewlekła biegunka z domieszką świeżej krwi lub obfite krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Występują także: gwałtowne uczucia parcia na stolec, domieszka treści śluzowo-ropnej w stolcu, nocne wypróżnienia, kurczowe bóle brzucha lub dolegliwości bólowe w okolicy lewego dołu biodrowego nasilone bezpośrednio przed wypróżnieniem i łagodniejące po oddaniu stolca. Chorzy ze zmianami ograniczonymi do odbytnicy mają zwykle objawy gwałtownego parcia na stolec z krwawieniem z dolnego odcinka przewodu pokarmowego i czasem zaparcia stolca zamiast biegunki.

#### Objawy ogólne

Objawom ze strony jelita grubego mogą towarzyszyć zaburzenia ogólnoustrojowe: gorączka, tachykardia, chudnięcie, nudności i wymioty.

#### Objawy pozajelitowe

W przebiegu WZJG możliwe są objawy pozajelitowe dotyczące: stawów, skóry lub błony śluzowej jamy ustnej, narządów wewnętrznych (wątroba), układu naczyniowego (zakrzepica żylna).

[AWA nr OT.4351.10.2017]

### Ocena aktywności choroby

Ustalenie stopnia aktywności choroby decyduje o wyborze sposobu leczenia. W skalach aktywności klinicznych, opartych na objawach chorobowych, badaniu endoskopowym i wynikach badań laboratoryjnych, wyróżnia się postać łagodną, umiarkowaną, ciężką oraz stan klinicznej remisji.

W celu identyfikacji i wyłonienia poszczególnych grup zaawansowania choroby najczęściej stosuje się skalę Mayo. Służy ona do oceny aktywności choroby w ramach 4 domen (częstość oddawania stolca, krwawienie z odbytnicy, zmiany endoskopowe, ocena przez lekarza prowadzącego) zgodnie z poniższą tabelą. W ramach każdej domeny zakres oceny wynosi od 0 do 3 pkt. Łączny zakres oceny w skali Mayo wynosi od 0 do 12. Wyższy wynik odzwierciedla cięższą postać choroby

**Tabela 6. Klasyfikacja Mayo oceniająca aktywność WZJG z uwzględnieniem obrazu endoskopowego wg PTGE 2013**

Objawy	Punkty
Liczba płynnych wypróżnień nas dobę	0 = prawidłowa dla chorego liczba stolców
	1 = 1-2 stolce ponad normę dla chorego
	2 = 3-4 stolce ponad normę dla chorego
	3 = 5 lub więcej stolców ponad normę dla chorego
Obecność krwi w stolcu	0 = nieobecna
	1 = 1-2 pasma krwi w mniej niż połowa stolców
	2 = 3-4 krew widoczna w większości stolców
	3 = 5 krew niezależnie od stolca
Obraz endoskopowy	0 = norma lub choroba nieaktywna
	1 = lekki rzut choroby (rumień, zatarty rysunek naczyniowy, niewie ka kruchość błony śluzowej)

Objawy	Punkty
	2 = średnio-ciężki rzut choroby (wyraźny rumień, zatarcie rysunku naczyńowego, kruchość błony śluzowej, nadżerki)
	3 = ciężki rzut choroby (samoistna krwawliwość, owrzodzenia)
Ogólna ocena lekarza	0 = norma
	1 = lekki rzut choroby
	2 = średnio-ciężki rzut choroby
	3 = ciężki rzut choroby
Interpretacja: 0 pkt. – remisja choroby 1–4 pkt. – łagodna postać choroby 5–8 pkt. – choroba o średniej aktywności 9–12 pkt. – ciężki rzut WZJG	

[Źródło: AWA nr OT.4351.10.2017]

Wydaje się, że interpretacja zakresów punktowych w skali Mayo dla ustalenia stopnia nasilenia WZJG może być różna. Dla przykładu, według polskich wytycznych klinicznych PTGE 2013 umiarkowaną postać choroby wyznacza się dla zakresu 5-8 pkt, zaś według brytyjskich wytycznych BSG 2019 zakres ten wynosi 6-10 pkt.

## Leczenie

Decyzja o sposobie leczenia (zachowawcze czy operacyjne) oraz wybór leku i drogi jego podania zależą od: rozległości zmian; stopnia aktywności i przebiegu choroby (częstość nawrotów, możliwość utrzymania długotrwałej remisji, reakcja na stosowane wcześniej leki, działania niepożądane leków w przeszłości, objawy pozajelitowe).

Podstawowymi grupami leków stosowanych w farmakoterapii WZJG są:

1. Preparaty kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA - mesalazyna, sulfasalazyna) wykorzystuje się w przede wszystkim w leczeniu łagodnych i średnich rzutów choroby. Oprócz tabletek mamy do dyspozycji także inne postacie 5-ASA: wlewki i czopki doodbytnicze są skuteczne w leczeniu zajęcia odbytnicy i esicy.
2. Doustnie przyjmowane glikokortykosteroidy (GKS) (hydrokortyzon w składzie czopków lub wlewk do stosowania p.r.; p.o. – prednizon lub prednizolon; i.v. hydrokortyzon, metyloprednizolon) są skutecznymi lekami w umiarkowanym WZJG i pozwalają na uzyskanie poprawy w ciągu 3 tygodni. Podawany dożylnie metyloprednizolon stosuje się u chorych hospitalizowanych z powodu ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.
3. Leki immunosupresyjne (azatiopryna i merkaptopuryna) – ich stosowanie jest wskazane w pewnych sytuacjach klinicznych, takich jak oporność na leczenie glikokortykosteroidami, a ponadto w celu zmniejszenia dawek podawanych glikokortykosteroidów oraz gdy występują ich ciężkie działania niepożądane.
4. W ciężkich postaciach stosuje się także inne leki: cyklosporynę, takrolimus oraz przeciwciało monoklonalne - infliksymab.
5. Czasami konieczne jest leczenie chirurgiczne, zwłaszcza gdy ciężki rzut choroby nie poddaje się leczeniu farmakologicznemu. Stosowane metody chirurgiczne to resekcja części lub całego jelita grubego.

[AWA nr OT.4351.10.2017]

## Przebieg naturalny

WZJG jest chorobą przewlekłą, przebiegającą najczęściej pod postacią ostrych rzutów trwających kilka tygodni do kilku miesięcy, przedzielonych okresami pełnej remisji. Często trudno uchwycić przyczyny nawrotów; mogą nimi być: stres psychiczny, zmiany w sposobie odżywiania, leki przeciwbólowe (zwłaszcza NSLPZ), zakażenia jelitowe oraz innych narządów leczone antybiotykami; największe znaczenie mają zakażenia *Clostridium difficile* i wirusem cytomegalii (CMV). Choroba ma cięższy przebieg, a nawroty są częstsze u młodszych pacjentów (<40 r.ż.), a także u tych, u których pierwszy rzut był ciężki lub zmiany obejmowały całą okrężnicę (*pancolitis*).

[AWA nr OT.4351.10.2017]

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 7. Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.55 na podstawie Statystyk NFZ w latach 2017-2019\*

Liczba pacjentów	2017	2018	2019
infl ksymbab	402	620	590
wedolizumab	-	146	541

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych dostępnych na stronie <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms?search> (dostęp: 07.10.2020)

\* nie uwzględniono tofacytynibu, który został objęty refundacją w programie od września 2020 r.

Tabela 8. Liczebność populacji docelowej na podstawie opinii ekspertów klinicznych

Parametr	Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii
Obecna liczba chorych w Polsce	„Leczenia biologicznego wymaga około 10% pacjentów z WZJG w okresie 5 lat od rozpoznania. Dodając do tego pacjentów, u których rozpoczyna się to leczenie później, można przypuszczać, że około 20% wszystkich pacjentów z WZJG może wymagać tego leczenia.”	„Brak wiedzy na ten temat”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„Brak danych Szacunkowo 4/100 000 nowych zachorowań”	„10/100 tys. mieszkańców Ok 3 tys. rocznie”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„Okolo 60% pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach programu”	„5%”

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W związku z wcześniejszą oceną wedolizumabu, która również obejmowała chorych z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG po niepowodzeniu leczenia standardowego i leczenia anty-TNF $\alpha$  (AWA nr OT.4351.20.2017<sup>1</sup>), zdecydowano się przeprowadzić aktualizację ówczesnego przeglądu wytycznych klinicznych oraz wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę, skupiając się przede wszystkim na zalecanym czasie trwania terapii wedolizumabem. Aktualizację przeprowadzono w dniu 20-21.08.2020 r.

W ramach wyszukiwania odnaleziono wytyczne kliniczne 9 organizacji i towarzystw: NICE 2015/2019, ACG 2019, BSG 2019, ECCO 2017/2018, FNCCG 2016, PTGE 2013/2015, SBC 2015, TC 2015 i WGO 2015. U chorych z umiarkowanym i ciężkim nasileniem choroby, u których leczenie standardowe okazało się nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania wytyczne zalecają zastosowanie leków z grupy anty-TNF oraz wedolizumabu. Natomiast w przypadku pacjentów po niepowodzeniu terapii anty-TNF rekomendowana jest zmiana leku na inny z tej grupy lub zastosowanie wedolizumabu. Ponadto najnowsze wytyczne (ACG 2019, BSG 2019, NICE 2019) obok wedolizumabu wskazują także na możliwość zastosowania tofacytynibu, zarówno po leczeniu standardowym jak i anty-TNF. W przypadku terapii podtrzymującej ogólnie rzecz ujmując najbardziej preferowaną przez wytyczne opcją jest kontynuacja skutecznego leczenia indukcyjnego.

Większość wytycznych nie określa optymalnego czasu leczenia wedolizumabem. Wytyczne brytyjskie BSG 2019 oraz europejskie ECCO 2018 nie wydały rekomendacji odnośnie momentu zaprzestania terapii dla nowych leków biologicznych, w tym wedolizumabu. Zgodnie ze stanowiskiem tych wytycznych brak jest aktualnie odpowiednich danych dotyczących wyników po odstawieniu tych leków oraz danych dotyczących ponownego leczenia. Z kolei według wytycznych NICE 2015 dla wedolizumabu, można rozważyć przerwanie leczenia u osób z pełną remisją w 12 miesiącu terapii z możliwością wznowienia terapii tym lekiem po nawrocie choroby.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

<sup>1</sup> zlecenie nr [043/2017 w BIP Agencji](#)

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NICE 2019, NICE 2015 Anglia</p>	<p><u>Ciężka postać choroby (pacjent przyjęty o szpitala):</u></p> <p>Krok 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rozważyć zastosowanie dożylnych kortykosteroidów w celu indukcji remisji</li> <li>ocenić czy będzie potrzeba przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego;</li> <li>należy rozważyć dożylną cyklosporynę lub operację u osób, które nie tolerują lub odmawiają dożylnych kortykosteroidów a bo są one przeciwwskazane (należy mieć na uwadze preferencje chorego co do wyboru leczenia)</li> </ul> <p>Krok 2:</p> <p>Należy rozważyć dodanie dożylnej cyklosporyny do dożylnych kortykosteroidów lub operację u chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>u których wystąpił brak poprawy lub niewielka poprawa w ciągu 72 h od rozpoczęcia podawania dożylnych kortykosteroidów lub</li> <li>u których objawy nasiliły się w dowolnym czasie mimo leczenia kortykosteroidami</li> </ul> <p>Inflksymab jest zalecany jako opcja w leczeniu ostrych zaostrzeń ciężko czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego tyko u pacjentów, u których cyklosporyna jest przeciwwskazana lub niewłaściwa klinicznie, na podstawie dokładnej oceny ryzyka i korzyści z leczenia u indywidualnego pacjenta. W przypadku pozostałych pacjentów nifliksymab powinien być stosowany wyłącznie w leczeniu ostrych zaostrzeń ciężko czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w badaniach klinicznych.</p> <p>Utrzymanie remisji:</p> <p>Należy rozważyć doustną azatioprynę lub merkaptopurynę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>po 2 lub więcej zaostrzeniach choroby w ciągu 12 miesięcy, które wymagają leczenia ogólnoustrojowymi kortykosteroidami lub</li> <li>jeśli remisja nie jest utrzymywana z zastosowaniem aminosalicylanów.</li> </ul> <p>Utrzymanie remisji po jednym epizodzie ciężkiego, ostrego zapalenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rozważyć doustną azatioprynę lub merkaptopurynę lub</li> <li>rozważyć doustne aminosalicylany jeśli azatiopryna i/lub merkaptopuryna nie są wskazane lub tolerowane.</li> </ul> <p><u>Leki biologiczne i inhibitory kinazy Janusowej w postaci czynnej od umiarkowanej do ciężkiej:</u></p> <p>Wytyczne wymieniają infliksymab, adalimumab, golimumab, wedolizumab oraz tofacynib – we wskazaniach zgodnie z rejestracją oraz poszczególnymi rekomendacjami NICE dla w/w substancji.</p> <p><b>Wedolizumab</b> jest rekomendowany (w zakresie wskazań rejestracyjnych) jako opcja w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej postaci aktywnego WZJG u pacjentów dorosłych.</p> <p><b>Wedolizumab</b> powinien być podawany do momentu aż przestanie działać bądź niezbędna jest interwencja chirurgiczna. W 12 miesiącu od momentu leczenia pacjenci powinni być ponownie oceniani, aby określić zasadność dalszego leczenia. Leczenie powinno być kontynuowane tyko w przypadku jednoznacznych dowodów na utrzymujące się korzyści kliniczne z leczenia. W przypadku osób z pełną remisją w 12 miesiącu terapii należy rozważyć przerwanie <b>wedolizumabu</b>, a następnie wznowienie leczenia w przypadku wystąpienia nawrotu. Pacjenci kontynuujący terapię <b>wedolizumabem</b> powinni być ponownie oceniani przynajmniej co 12 miesięcy, aby określić czy zasadne jest dalsze leczenie <b>wedolizumabem</b>.</p>
<p>ACG 2019 USA</p>	<p><u>Umiarkowana/ciężka czynna postać:</u></p> <p>Indukcja remisji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z umiarkowaną czynną chorobą zaleca się doustny budezonid MMX (zalecenie silne, jakość dowodów umiarkowana);</li> <li>U pacjentów z umiarkowaną/ciężką czynną chorobą zaleca się doustne kortykosteroidy (zalecenie silne, jakość dowodów umiarkowana);</li> <li>U pacjentów z umiarkowaną/ciężką czynną chorobą nie zaleca się monoterapii z zastosowaniem tiopuryn lub metotreksatu (zalecenie silne, jakość dowodów niska);</li> <li>U pacjentów z umiarkowaną/ciężką czynną chorobą zaleca się terapię anti-TNF (adalimumab, golimumab lub infliksymab) (zalecenie silne, jakość dowodów wysoka);</li> <li>U pacjentów z umiarkowaną/ciężką czynną chorobą po niepowodzeniu 5-AZA, u których stosowana jest w indukcji terapia anti-TNF, nie zaleca się dodania do niej 5-AZA (zalecenie warunkowe, jakość dowodów niska);</li> <li>U pacjentów z umiarkowaną/ciężką czynną chorobą stosujących w indukcji infliksymab, zaleca się skojarzenie leczenia z tiopuryną (zalecenie silne, jakość dowodów umiarkowana dla azatiopryny);</li> <li>U pacjentów z umiarkowaną/ciężką czynną chorobą rekomenduje się <b>wedolizumab</b> (zalecenie silne, jakość dowodów umiarkowana);</li> <li>U pacjentów z umiarkowaną/ciężką czynną chorobą po niepowodzeniu anti-TNF rekomenduje się <b>wedolizumab</b> (zalecenie silne, jakość dowodów umiarkowana);</li> <li>U pacjentów z umiarkowaną/ciężką czynną chorobą rekomenduje się tofacyn b (zalecenie silne, jakość dowodów umiarkowana);</li> <li>U pacjentów z umiarkowaną/ciężką czynną chorobą po niepowodzeniu anti-TNF rekomenduje się tofacynib (zalecenie silne, jakość dowodów umiarkowana);</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Utrzymanie remisji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów po niepowodzeniu 5-AZA, stosujących anti-TNF, nie zaleca się skojarzenia terapii anti-TNF z 5-AZA (zalecenie warunkowe, jakość dowodów niska);</li> <li>• Nie rekomenduje się leczenia systemowego z zastosowaniem kortykosteroidów (zalecenie silne, jakość dowodów umiarkowana);</li> <li>• Dla pacjentów, u których remisja była indukowana za pomocą kortykosteroidów zaleca się utrzymanie remisji z zastosowaniem tiopuryn (zalecenie warunkowe, jakość dowodów niska);</li> <li>• Nie zaleca się stosowania metotreksatu dla utrzymania remisji (zalecenie warunkowe, jakość dowodów niska);</li> <li>• U pacjentów stosujących anti-TNF w indukcji zaleca się kontynuowanie tej terapii (zalecenie silne, jakość dowodów umiarkowana);</li> <li>• U pacjentów stosujących <b>wedolizumab</b> w indukcji zaleca się kontynuację po uzyskaniu remisji (zalecenie silne, jakość dowodów umiarkowana);</li> <li>• U pacjentów stosujących tofacyn b w indukcji zaleca się kontynuację po uzyskaniu remisji (zalecenie silne, jakość dowodów umiarkowana);</li> </ul> <p><u>Ostra, ciężka postać – hospitalizacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaleca się metyloprednizolon (60 mg/dobę) lub hydrokortyzon (100 mg 3/4 razy na dzień) w celu indukcji remisji (zalecenie silne, jakość dowodów niska);</li> <li>• u pacjentów po niepowodzeniu dożylnych kortykosteroidów zaleca się terapię ratunkową z zastosowaniem infl ksymbu lub cyklosporyny (zalecenie silne, jakość dowodów umiarkowana);</li> <li>• U pacjentów, którzy osiągnęli remisję po terapii infliksymbem zaleca się utrzymanie remisji tą samą terapią (zalecenie silne, jakość dowodów umiarkowana);</li> <li>• U pacjentów, którzy osiągnęli remisję po terapii cyklosporyną zaleca się utrzymanie remisji tiopuryną (zalecenie warunkowe, jakość dowodów niska);</li> <li>• U pacjentów, którzy osiągnęli remisję po terapii cyklosporyną zaleca się utrzymanie remisji <b>wedolizumabem</b> (zalecenie warunkowe, jakość dowodów niska);</li> </ul>
<p><b>BSG 2019</b> <b>Wielka Brytania</b></p>	<p><u>Pacjenci, którzy stali się zależni od kortykosteroidów lub oporni na leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eskalacji leczenia tiopuryną (GRADE: zalecenie silne, umiarkowana jakość dowodów),</li> <li>• terapia anti-TNF (GRADE: silne zalecenie, wysoka jakość dowodów),</li> <li>• <b>wedolizumab</b> (GRADE: silne zalecenie, wysoka jakość dowodów) lub</li> <li>• tofacytynib (GRADE: silne zalecenie, wysoka jakość dowodów).</li> </ul> <p>Zalecamy się zastosowanie <b>wedolizumabu</b> lub tofacynibu w indukcji i utrzymaniu remisji u pacjentów, u których leczenie anti-TNF nie powiodło się (GRADE: silne zalecenie, wysoka jakość dowodów)</p> <p>Zaprzestanie leczenia anti-TNF: Decyzję o przerwaniu leczenia należy podjąć indywidualnie dla każdego pacjenta, mając na uwadze jego historię choroby oraz konsekwencje nawrotu. Do czynników sprzyjających przerwaniu terapii należą: starszy wiek u chorych bez wcześniejszych pow kłań, operacji i bez objawów aktywnego stanu zapalnego, obecność chorób współistniejących zwiększających ryzyko zakażenia, niewykrywalny minimalny poziom leków, inne przyczyny ograniczającymi kontynuowanie wstrzyknięć lub wlewów. <b>Oczekuje się na dane po zaprzestaniu leczenia dla nowych leków biologicznych.</b></p>
<p><b>ECCO 2017</b> <b>Europa</b></p>	<p><u>WZJG odporne na steroidy podawane dożylnie</u> Odpowiedź na dożylnie podanie steroidów powinna być oceniana do trzeciego dnia [EL3]; w przypadku osób nieodpowiadających na taką terapię, opcje leczenia uwzględniają cyklosporynę [EL1], infliksymb [EL1], takrolimus [EL2] lub należy rozważyć interwencję chirurgiczną. Kolektomia jest zalecana w przypadku braku poprawy po 4-7 dniach terapii ratującej [EL4]. Pacjenci z chorobą steroidozależną powinni być leczeni tiopuryną [EL2], anti-TNF [EL1] (najlepiej w skojarzeniu z tiopurynami, przynajmniej dla infliksymbu [EL2]), <b>wedolizumabem</b> [EL2], lub metotreksatem [EL2]. W przypadku niepowodzenia leczenia, należy rozważyć drugą linię leczenia z wykorzystaniem alternatywnych przeciwciał <b>anti-TNF</b> [EL4], <b>wedolizumabu</b> [EL2] lub kolektomii.</p> <p><u>WZJG odporne na steroidy podawane doustnie</u> Umiarkowana postać choroby opornej na doustnie podawane steroidy powinna być leczona zarówno steroidami podawanymi dożylnie [EL4] lub anti-TNF [EL1] (najlepiej w skojarzeniu z tiopurynami, przynajmniej dla infliksymbu [EL2]), <b>wedolizumabem</b> [EL2] lub takrolimusem [EL2]. Opcją może być także terapia drugiej linii obejmująca inne leki biologiczne z grupy anti-TNF [EL4] lub <b>wedolizumab</b> [EL2]. Kolektomia również powinna być rozważana.</p> <p><u>WZJG oporna na leczenie immunomodulujące</u> Pacjenci z umiarkowanym WZJG oporni na tiopuryny powinni być leczeni anti-TNF [EL1] (najlepiej w skojarzeniu z tiopurynami, przynajmniej dla infliksymbu [EL2]), lub <b>wedolizumab</b> [EL2]. W przypadku</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>niepowodzenia leczenia należy rozważyć inne leki <b>anty-TNF</b> [EL4] lub <b>wedolizumab</b> [EL2], a kolektomia zalecana, jeśli dalsza terapia nie przynosi wyraźnych korzyści klinicznych [EL5]</p> <p><b>TERAPIA PODTRZYMUJĄCA</b></p> <p>Celem terapii podtrzymującej jest utrzymanie remisji niezależnej od stosowania steroidów zdefiniowanej klinicznie [EL1] i endoskopowo [EL2].</p> <p>Długofalowa terapia podtrzymująca jest zalecana dla prawie wszystkich pacjentów [EL1]. Terapia przerywana jest akceptowana u niektórych pacjentów z zapaleniem okrężnicy [EL3].</p> <p>Stopniowa eskalacja terapii podtrzymującej obejmuje zwiększanie dawki doustnej/doodbytniczej aminosalicylanów [E1], dodanie tiopuryn [EL2] i <b>terapii anty-TNF</b> lub <b>wedolizumabu</b> [EL1].</p> <p>Związki mesalazyny są pierwszą linią leczenia podtrzymującego u pacjentów odpowiadających na mesalazynę lub steroidy (doustne i doodbytnicze) [EL1]. Doodbytnicza mesalazyna stanowi pierwszą linię leczenia podtrzymującego w zapaleniu okrężnicy i alternatywną opcję w lewostronnym zapaleniu jelita [EL1]. Kombinacja mesalazyny podawanej doustnie i doodbytniczo może być stosowana jako druga linia terapii podtrzymującej [EL1].</p> <p>Tiopuryny są rekomendowane dla (1) pacjentów z łagodną do umiarkowanej aktywności choroby, którzy doświadczyli wczesnych lub częstych nawrotów stosując mesalazynę w optymalnej dawce, lub którzy nie tolerują mesalazaminy [EL5]; (2) pacjentów zależnych od steroidów [EL2]; (3) pacjentów odpowiadających na cyklosporynę lub takrolimus [EL3].</p> <p>W przypadku pacjentów odpowiadających na anty-TNF, utrzymanie remisji poprzez kontynuowanie terapii <b>anty-TNF</b> z lub bez tiopuryn jest podejściem prawidłowym [EL1]. Zastosowanie tiopuryn w podtrzymaniu jest opcjonalne [EL3].</p> <p><b>Anty-TNF</b> lub <b>wedolizumab</b> mogą być stosowane w ramach pierwszej linii leczenia biologicznego. <b>Wedolizumab</b> jest skuteczny w leczeniu pacjentów po niepowodzeniu terapii <b>anty-TNF</b> [EL2]. Terapia podtrzymująca z zastosowaniem <b>wedolizumabu</b> jest podejściem właściwym u pacjentów odpowiadających na ten lek [EL2].</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej tiopuryn z ciężkim zapaleniem jelita odpowiadających na steroidy, cyklosporynę lub takrolimus, tiopuryny mogą być stosowane w celu utrzymania remisji [EL2]. Pacjenci odpowiadający na infliksymab powinni kontynuować infl ksymbab z lub bez tiopuryn [EL2]; zastosowanie tiopuryn w podtrzymaniu jest opcjonalne [EL4].</p> <p>Stosowanie mesalazyny w podtrzymaniu powinno być kontynuowane w perspektywie długoterminowej [EL3]; to może zmniejszyć ryzyko raka jelita grubego [EL3].</p> <p><b>W świetle ograniczonych dowodów, nie można wydać rekomendacji dla czasu trwania leczenia z zastosowaniem azatiopryny, anty-TNFα lub wedolizumabu, przy czym wydłużone stosowanie tych leków może być konieczne [EL4]</b></p> <p><i>Poziom dowodów oceniony zgodnie z Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (wersja 2011.): EL1 – przeglądy systematyczne badań RCT; EL2 – badania RCT; EL3 – nierandomizowane kontrolowane badania kohortowe i badania follow-up, EL4 – opisy serii przypadków, badania kliniczno-kontrolne, EL5 – wnioskowanie w oparciu o mechanizm działania leku.</i></p>
<p><b>ECCO 2018</b> <b>Europa</b></p>	<p><u>Zalecenia dotyczące zaprzestania terapii:</u></p> <p>Inhibitory TNF-alfa:</p> <p>Odstawienie inhibitorów TNF-alfa powinno być prawdopodobnie rozważane tylko u chorych z długotrwałą stabilną remisją kliniczną, biologiczną i endoskopową.</p> <p>Chorzy z wcześniejszą koniecznością eskalacji dawki inhibitorów TNF-alfa wydają się mieć wysokie ryzyko nawrotu po odstawieniu.</p> <p>Historia choroby, nasilenie objawów oraz rozległość zmian chorobowych stanowią istotne czynniki, które należy uwzględnić w określaniu czasu trwania terapii u chorych.</p> <p>Niezbędne są dane dotyczące wyników leczenia po odstawieniu <b>wedolizumabu</b> i ustekinumabu oraz dotyczące ponownego leczenia.</p>
<p><b>FNCCG 2016</b> <b>Francja</b></p>	<p><u>Umiarkowana/ciężka czynna postać choroby:</u></p> <p>Przeciwwskazania, nietolerancja lub oporność na leczenie kortykosteroidami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaleca się zastosowanie anty-TNF</li> <li>• w przypadku pierwotnego braku odpowiedzi na anty-TNF – <b>wedolizumab</b>;</li> <li>• w przypadku utraty odpowiedzi na anty-TNF: rozważyć zastosowanie <b>wedolizumabu</b>, zmianę na inny lek z grupy anty-TNF lub optymalizację dotychczasowego leczenia, w zależności od poziomu i obecności przeciwciał anty-TNF</li> </ul> <p>Steroidozależność:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaleca się zastosowanie azatiopryny</li> <li>• w przypadku braku odpowiedzi na azatioprynę – optymalizacja dotychczasowego leczenia lub zastosowanie anty-TNF</li> </ul>
<p><b>PTGE 2013, 2015</b> <b>Polska</b></p>	<p><u>Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku nieskuteczności leczenia podtrzymującego sulfasalazyną lub mesalazyną lekami drugiego wyboru są pochodne tiopuryn.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku wystąpienia zjawiska steroido-oporności lub steroido-zależności należy zastosować preparaty z grupy tiopuryn (azatiopryna w dawce 2–2,5 mg/kg m.c. lub 6-merkaptopuryna w dawce 1–1,5 mg/kg m.c.).</li> <li>• W przypadku braku remisji klinicznej WZJG u chorych leczonych steroidami i preparatami tiopuryn (lub z nietolerancją takiego leczenia) należy rozważyć zastosowanie terapii anti-TNF.</li> <li>• Lekami z wyboru w ciężkim rzucie WZJG są steroidy o działaniu układowym podawane dożylnie w dawce dobowej nieprzekraczającej 60 mgw przeliczeniu na metyloprednizolon (400 mg w prze liczeniu na hydrokortyzon). Leczenie dodatkowe (wyrównanie ewentualnych niedoborów wodno--elektrolitowych, antybiotyki, leczenie żywieniowe, leczenie niedokrwistości, profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych) powinno być prowadzone równoległe w zależności od stanu chorego i wyn ków badań laboratoryjnych.</li> <li>• W przypadku nieskuteczności steroidoterapii po 3–4 dniach leczenia należy rozważyć terapię ratunkową cyklosporyną (2 mg/kg m.c. dożylnie) lub infliksymabem (pojedyncza dawka 5–10 mg/ kg m.c.). Brak poprawy jest wskazaniem do leczenia chirurgicznego.</li> <li>• W leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu remisji za pomocą terapii ratunkowej stosuje się leki immunosupresyjne (tiopuryny, a w razie stwierdzenia ich nieskuteczności cyklosporynę) lub infliksymab w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym.</li> <li>• Leczenie chirurgiczne należy rozważyć w każdym przypadku ciężkiego rzutu WZJG. Wskazaniami do pilnego leczenia operacyjnego są ponadto: perforacja, toksyczne rozdęcie okrężnicy, masywne krwawienie z przewodu pokarmowego. Brak odpowiedzi na leczenie farmakologiczne oraz rak jelita grubego są wskazaniami do planowego leczenia chirurgicznego.</li> <li>• Proktokolektomia z wytworzeniem zbiornika jelitowego jest metodą z wyboru u chorych poddawanych kolektomii w przebiegu WZJG. Operacje tego typu powinny być wykonywane w ośrodkach posiadających duże doświadczenie w zakresie tej techniki operacyjnej.</li> <li>• Steroidy stosowane przewlekłe (powyżej 20 mg/dobę przez co najmniej 6 tygodni w przeliczeniu na prednizolon) mogą zwiększać ryzyko wystąpienia pow kłań około- i pooperacyjnych. Tiopuryny nie zwiększają ryzyka rozwoju powikłań około- i pooperacyjnych. Dane dotyczące terapii anti-TNF są niepełne i niejednoznaczne. <u>Nowe leki w zapalnych chorobach jelit:</u></li> <li>• Budezonid MMX (ang. <i>Multi Matrix System</i>) raz dziennie w dawce 9 mg jest skuteczny w indukcji remisji u pacjentów z łagodnym do umiarkowanym aktywnym WZJG, w sytuacji, kiedy nie osiągnięto remisji po leczeniu mesalazyną lub sulfasalazyną lub przy braku tolerancji leków 5-ASA. Ze względu na korzystny profil bezpieczeństwa, budezonid MMX powinien być pierwszym wyborem w ramach terapii steroidami.</li> <li>• <b>Wedolizumab</b> jest wskazany w przypadku braku skuteczności bądź nietolerancji względem konwencjonalnej terapii i/lub leczenia z wykorzystaniem leków z grupy anti-TNF-<math>\alpha</math>, u pacjentów z umiarkowanym do ciężkim WZJG.</li> <li>• Golimumab jest skuteczny w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego WZJG u pacjentów opornych lub nietolerujących leczenia standardowego.</li> </ul>
SBC 2015 Brazylia	<p>Postępowanie w WZJG</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zapalenie odbytnicy: W przypadku braku odpowiedzi na terapię wstępną (mesalazyna) można zastosować łącznie postać doustną i miejscową mesalazyny (samą lub ze steroidami stosowanymi miejscowo). Jeśli powyższe postępowanie zakończy się niepowodzeniem, lekarz może zasugerować zastosowanie leków immunosupresyjnych i/lub terapii biologicznych.</li> <li>• Postać lewostronna W przypadkach opornych na leczenie standardowe (5-ASA, mesalazyna, kortykosteroidy doodbytnicze, prednizon, azatiopryna) można zastosować inne leki immunomodulujące, takie jak 6-merkaptopuryny i metotreksat.</li> <li>• Zapalenie okrężnicy lub rozległe zapalenie jelita grubego Pacjenci z łagodną do umiarkowaną postacią choroby oporni na terapię konwencjonalną z zastosowaniem salicylanów i leków immunomodulujących powinni być leczeni lekami biologicznymi w skojarzeniu z azatiopryną lub bez.</li> <li>• Zapalenie odbytnicy, lewostronne zapalenie jelita grubego, zapalenie okrężnicy o przebiegu umiarkowanym/silnym Istnieją silne dowody naukowe wskazujące na skuteczność leków anti-TNF (infliksymab i adalimumab) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego nieswoistego WZJG opornego na leczenie standardowe. Stosowanie leków anti-TNF u pacjentów z nieswoistym WZJG nie było powiązane ze zwiększonym ryzykiem poważnych zdarzeń niepożądanych.</li> <li>• Ciężkie ostre zapalenie jelita grubego W ostrym lub szybko postępującym zapaleniu jelita grubego lekiem z wyboru jest hydrokortyzon lub metyloprednizolon. Należy unikać lewatywy barowej i kolonoskopii. Interwencje wspierające obejmują post, nawadnianie, dożylne kortykosteroidy, antybiotyki (cyprofloksacyna), metronidazol, ceftriakson oraz w razie konieczności transfuzję krwi. W przypadku braku poprawy po 3-4 dniach terapii kortykosteroidami podawanymi pozajelitowo należy wprowadzić leczenie ratunkowe (cyklosporyna lub infliksymab). Wykazano, że w takiej sytuacji klinicznej infliksymab jest skuteczny w zapobieganiu kolektomii zarówno w perspektywie krótko- i</li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>długoterminowej. Po 48-72 godzinach terapii ratującej przy pogarszającym się stanie pacjenta konieczne jest przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego.</p>
<p><b>TC 2015, Kanada</b></p>	<p>Rekomendacje dotyczące terapii anti-TNF:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia anti-TNF rekomendowana jest w celu uzyskania całkowitej remisji wolnej od stosowania kortykosteroidów u pacjentów, którzy nie odpowiadają na tiopuryny lub kortykosteroidy [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości]</li> <li>• W momencie rozpoczęcia terapii anti-TNF zalecane jest skojarzenie leczenia z tiopurinami lub metotreksatem bardziej niż monoterapia, w celu indukcji remisji całkowitej [silna rekomendacja, dowody o umiarkowanej jakości dla azatiopryny i dowody o bardzo niskiej jakości dla metotreksatu].</li> <li>• W przypadku pacjentów z WZJG zależnych od leczenia kortykosteroidami zalecana jest terapia anti-TNF w celu indukcji i utrzymania całkowitej remisji wolnej od stosowania kortykosteroidów [silna rekomendacja, dowody o bardzo niskiej jakości].</li> <li>• Zaleca się, aby odpowiedź objawowa na terapię indukującą anti-TNF u pacjentów z WZJG była oceniana w 8-12 tygodniu w celu określenia potrzeby wprowadzenia zmian w leczeniu [silna rekomendacja, dowody niskiej jakości].</li> <li>• W przypadku pacjentów z WZJG, którzy odpowiadają na terapię indukującą anti-TNF zaleca się kontynuowanie terapii anti-TNF w celu utrzymania całkowitej remisji [silna rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów dla infliksymabu i adalimumabu i wysoka jakość dowodów dla golimumabu].</li> <li>• W przypadku pacjentów z WZJG, którzy mają suboptymalną odpowiedź na terapię indukującą anti-TNF rekomendowane jest zwiększenie dawki w celu osiągnięcia całkowitej remisji [silna rekomendacja, dowody o bardzo niskiej jakości]</li> <li>• W przypadku pacjentów z WZJG, którzy tracą odpowiedź na terapię podtrzymującą anti-TNF zaleca się optymalizację dawki w celu odzyskania całkowitej remisji [silna rekomendacja, dowody o bardzo niskiej jakości]</li> <li>• Zaleca się, aby optymalizacja dawki dla pacjentów z WZJG odbywała się przy pomocy terapeutycznego monitoringu leków [silna rekomendacja, dowody o niskiej jakości].</li> </ul> <p>Rekomendacje dotyczące terapii innej niż anti-TNF</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku pacjentów z pierwotnym brakiem odpowiedzi na terapię anti-TNF zaleca się zmianę leku na <b>wedolizumab</b> bardziej niż zmianę na inny lek z grupy anti-TNF w celu indukcji całkowitej remisji wolnej od stosowania kortykosteroidów [silna rekomendacja, dowody o bardzo niskiej jakości]</li> <li>• W przypadku pacjentów z wtórnym brakiem odpowiedzi na terapię anti-TNF zaleca się zmianę leku na inny z grupy anti-TNF lub <b>wedolizumab</b> w oparciu o wyniki terapeutycznego monitoringu leków w celu indukcji całkowitej remisji wolnej od stosowania kortykosteroidów [silna rekomendacja, dowody o bardzo niskiej jakości].</li> <li>• W przypadku pacjentów z umiarkowanym do ciężkim WZJG, którzy nie odpowiadają na kortykosteroidy, tiopuryny, lub terapię anti-TNF, zaleca się stosowanie <b>wedolizumabu</b> w celu indukcji całkowitej remisji wolnej od stosowania kortykosteroidów [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów].</li> <li>• Zaleca się, aby pacjenci z WZJG byli oceniani w kierunku braku odpowiedzi objawowej na terapię indukującą <b>wedolizumabem</b> w 8-14 tygodniu w celu określenia potrzeby modyfikacji terapii [silna rekomendacja, dowody o bardzo niskiej jakości]</li> <li>• W przypadku pacjentów z WZJG, którzy odpowiadają na terapię <b>wedolizumabem</b>, zaleca się kontynuowanie leczenia tym lekiem w celu utrzymania całkowitej remisji wolnej od stosowania kortykosteroidów [silna rekomendacja, dowody o umiarkowanej jakości].</li> </ul>
<p><b>WGO 2015, Świat</b></p>	<p>Ograniczone zasoby</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku, gdy ostre WZJG nie odpowiada na dożylnie kortykosteroidy lub pacjent ma przewlekłą oporność na kortykosteroidy/WZJG zależne od kortykosteroidów, należy rozważyć kolektomię. U pacjentów z ostrym WZJG decyzja powinna być podjęta w odpowiednim czasie. Można rozważyć zarówno oksfordzkie, jak i szwedzkie markery efektów w trzecim dniu dożylnego podawania kortykosteroidów.</li> <li>• Pacjenci z chorobą oporną na leczenie powinni być aktywnie badani w kierunku CMV i <i>C. difficile</i>.</li> </ul> <p>Średnie zasoby</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeśli remisja nie została uzyskana po terapii 5-ASA, należy rozważyć azatioprynę lub 6-MP/AZA. W przypadku niepowodzenia terapii azatiopryną należy rozważyć anti-TNF lub <b>wedolizumab</b></li> <li>• Jeśli dostępne są leki biologiczne, to w zależności od stopnia nasilenia choroby ich stosowanie może być wskazane w zamian prób leczenia monoterapią immunomodulującą.</li> </ul> <p>Szeroki dostęp do zasobów</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cyklosporyna może być rozważona u pacjentów z ciężkim WZJG</li> <li>• Infliksymab i adalimumab mogą być rozważone w leczeniu ciężkiego WZJG, umiarkowanie ciężkiego WZJG zależnego do kortykosteroidów lub opornego na kortykosteroidy.</li> <li>• Infliksymab lub <b>wedolizumab</b> podawane dożylnie, lub Humira (adalimumab) lub golimumab podawane podskórnie stanowią opcje dla pacjentów przyjmowanych ambulatoryjnie z chorobą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim</li> </ul> <p>Azatiopryna lub 6-MP – w przypadku niepowodzenia leczenia azatiopryną, należy rozważyć anti-TNFα lub <b>wedolizumab</b>.</p>

ACG - American College of Gastroenterology; anti-TNF – leki z grupy przeciwciał przeciw TNF (czynnik martwicy nowotworów, ang. tumor necrosis factor); AZA – azatiopryna; BSG - British Society of Gastroenterology; ECCO – European Crohn's and Colitis Organisation; FNCCG – French national consensus clinical guideline; PTGE – Polskie Towarzystwo Gastroenterologii; SBC - Brazilian Society of Coloproctology; TC - The Toronto Consensus; WGO - World Gastroenterology Organisation; WZJG – wrzodziejące zapalenie jelita grubego; 6-MP – 6-merkaptopuryna

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac wystąpiono do 3 ekspertów klinicznych z prośbą o opinię. Do dnia 16 października 2020 r. uzyskano 2 opinie, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert		Prof. dr hab. Jarosław Reguła – KK w dziedzinie gastroenterologii	Dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka – KW w dziedzinie gastroenterologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Chorzy po zakończeniu 54-tyg. terapii WED w programie lekowym	„W przypadku remisji powrót do leczenia wedolizumabem przy kolejnym zaostrzeniu 50%, Inflixymab gdy odpowiedź zanikła 30%, Tofacytin b gdy odpowiedź zanikła 0% (program lekowy od 1 września), Kolektomia po niepowodzeniu wyżej wymienionych 20%”	„Mesalazyna 80%, Steroidy 40%, Tiopuryny 30%”
	Chorzy z umiarkowaną postacią WZJG	-	-
Opinia za/przeciw finansowaniem wnioskowanej technologii		Za: „Przerywanie skutecznego leczenia w grupie pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, opornym na wcześniej stosowane metody, jest szkodliwe, nieetyczne i niczym nieuzasadnione.”	Za: „Lek stosunkowo bezpieczny stanowiący alternatywę leczenia”

### 3.4.3. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W toku prac wystąpiono do 1 organizacji reprezentującej pacjentów - Polskiego Towarzystwa Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elita” z prośbą o opinię.

**Dr Hab. Małgorzata Mossakowska** – Prezes honorowa, pełnomocnik ds. medycznych

#### Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?

„Leczenie biologiczne nieswoistych zapaleń jelita w Polsce, mimo pozytywnych zmian w ostatnich latach, nadal odbiega od europejskich standardów i oczekiwań pacjentów. Osoby chorujących na wrzodziejące zapalenie jelita grubego niereagujące na standardowe leczenie lub mające do niego przeciwwskazania, mogą skorzystać, po spełnieniu dość restrykcyjnych warunków programów lekowych preparatami biologicznymi: Inflixymabu i omawianego Wedolizumabu. Oba programy umożliwiają leczenie tylko przez rok. Takie podejście, czyli przerywanie skutecznego leczenia jest niezgodne ze stanowiskiem specjalistów i wynikami badań naukowych. Również leczenie Tofacitinibem, wprowadzone do programu od września tego roku ma to samo ograniczenie czasowe. Należy podkreślić, że do programów kwalifikowani są pacjenci nie reagujący na konwencjonalne leczenie, mający przeciwwskazania do jego stosowania oraz tacy, którzy utracili na nie odpowiedź, u których przebieg choroby jest ciężki i wielokrotnie przebiegający z powikłaniami.”

#### Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?

„W Polsce podstawową potrzebą pacjentów poza dostosowaniem programów lekowych do standardów obowiązujących w krajach rozwiniętych jest wprowadzenie opieki koordynowanej. Pacjenci nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, w tym znakomita większość z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz ci z wzjg, którzy

mają ciężki, nawracający lub powikłany przebieg choroby powinni być objęci kompleksową opieką sprawowaną przez wyspecjalizowane zespoły składające się z lekarzy gastroenterologów, pielęgniarek wyspecjalizowanych w opiece na tą grupą chorych, farmaceutów, dietetyków i psychologów.

Zespoły takie powinny działać w ośrodkach referencyjnych dysponujących odpowiednią kadrą możliwościami diagnostycznymi, konsultacyjnymi w zakresie innych specjalności. W takich ośrodkach powinno też być prowadzone lub nadzorowane leczenie biologiczne. Decyzje do trwania terapii, wyboru leku, jego zamiany lub zmiany dawkowania powinny być w rękach specjalistów. W tym ostatnim aspekcie proponowany program to zmiana w dobrym kierunku.”

**Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.**

„Dla pacjentów, którzy czasami po wielu latach zmagania się z chorobą osiągnęli remisję perspektywa przerwania leczenia po upływie magicznych 12 miesięcy lub 54 tygodniach jest przerażająca. Obawiają się pogorszenia stanu zdrowia, ponownego wyłączenia z życia, niepełnosprawności, utraty pracy. Nie mogą również planować swojej przyszłości w dłuższej perspektywie. Wielu z nich ma również świadomość, że powtórne włączenie leczenia może okazać się mniej, lub nawet w ogóle nieskuteczne.

Umożliwienie leczenia zgodnie ze standardami choćby tym jednym lekiem stworzy nadzieję, że jest to początek zmian w dobrym kierunku i podobne modyfikacje będą wprowadzane do innych programów leczenia chorób autoimmunizacyjnych nie tylko WZJG.”

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 2020.60), obecnie w programie lekowym B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51) finansowane ze środków publicznych w Polsce są: infliksymab, wedolizumab i tofacytynib.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 11. Produkty lecznicze refundowane w programie lekowym B.55**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
<b>1050.3, blokery TNF - infliksimab</b>							
Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05713219492751	939,60	986,58	986,58	bezpłatny	0
Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05909991078881	988,20	1037,61	986,58	bezpłatny	0
Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05909991086305	946,08	993,38	986,58	bezpłatny	0
Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	07613421020903	810,00	850,50	850,50	bezpłatny	0
<b>1176.0, Wedolizumab</b>							
Entyvio, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. proszku	05909991138202	6188,40	6497,82	6497,82	bezpłatny	0
<b>1193.0, Tofacytynib</b>							
Xeljanz, tabl. powl., 10 mg	56 szt.	05415062342800	6193,64	6503,32	6503,32	bezpłatny	0
Xeljanz, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05907636977100	3096,82	3251,66	3251,66	bezpłatny	0

UCZ – Urzędowa Cena Zbytu; CHB – Cena Hurtowa Brutto; WLF – Wysokość Limitu Finansowania; WDS – Wysokość Dopłaty Świadczeniobiorcy;

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><b>Leczenie standardowe</b> (kortykosteroidy, tiopuryny, aminosalicylany)</p>	<p>„Populację docelową w niniejszym wniosku stanowią chorzy skutecznie leczeni wedolizumabem przez maksymalny okres warunkowany zapisami obowiązującego programu lekowego (...) Po zakończeniu udziału w programie w trybie opisanym powyżej mogą zostać ponownie włączeni do tego programu jedynie, gdy ich stan chorobowy pogorszy się na tyle, aby ponownie spełnić kryteria włączenia do programu. Do tego momentu otrzymują jedynie leczenie standardowe, odpowiednio dobrane do stanu klinicznego. W ramach leczenia standardowego, obecnie finansowane leki to: kortykosteroidy, aminosalicylany oraz tiopuryny. W związku z czym to właśnie te terapie powinny być rozważane jako alternatywa do stosowania wedolizumabu bezterminowo.</p> <p>W Programie lekowym B.55 finansowany jest również infliksymab. Niemniej jednak nie stanowi on odpowiedniego komparatora dla WED we wnioskowanej populacji docelowej, ponieważ czas jego stosowania również jest ograniczony – w przypadku tej molekuly jest to 12 miesięcy. Zatem po tym czasie, chorzy także muszą zakończyć swój udział w programie lekowym, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi na leczenie.”*</p> <p>Analiza uzupełniająca dla populacji chorych z wynikiem 6 pkt. w skali Mayo/z umiarkowaną postacią choroby:</p> <p>„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.”</p>	<p>Wybór zasadny.</p>

\* w aktualnym programie jest finansowany również tofacytynil (od września 2020 r.) - na dzień złożenia wniosku nie był refundowany

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem raportu jest zniesienie ograniczenia czasowego terapii w ramach programu lekowego, pozostawiając lekarzom decyzję co do właściwego czasu leczenia i umożliwiając im tym samym prowadzenie optymalnej i zindywidualizowanej ścieżki leczenia uzależnionej wyłącznie od stanu klinicznego chorego.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, skutecznie leczeni wedolizumabem w ramach aktualnego Programu lekowego B.55. (przez 54 tygodnie).</p> <p>Do analizy włączano badania, w których przedstawiono wyniki z uwzględnieniem podziału na dwie podgrupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>po niepowodzeniu leczenia standardowego;</li> <li>po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.</li> </ul> <p>Komentarz (1): w związku z tym, iż populacja docelowa została przyjęta na podstawie specyficznej sytuacji refundacyjnej w Polsce, do analizy włączano również badania przeprowadzone z udziałem chorych niezależnie od długości ich wcześniejszej ekspozycji na WED. W przypadku braku wcześniejszej ekspozycji na wedolizumab, badania włączano pod warunkiem, że łączny czas leczenia przekraczał 54 tygodnie gwarantowane zapisami obecnie funkcjonującego programu lekowego.</p> <p>Komentarz (2): do analizy włączano badania, w których chorzy na WZJG stanowili co najmniej 70% chorych w grupie, gdy dane dla subpopulacji chorych na WZJG nie były wyodrębnione z danych dla całej kohorty uwzględnionej w badaniu (badania obserwacyjne).</p> <p>Komentarz (3): mając na uwadze możliwość odnalezienia nielicznych opracowań wtórnych dot. analizowanych podgrup chorych, zdecydowano o uwzględnieniu badań przeprowadzonych w populacji ogółem, niezależnie od wcześniej stosowanej terapii (leczenie standardowe/inhibitory TNF-alfa).</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 jako kontynuacja terapii, zgodnie ze schematem leczenia 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>Komentarz (1): za nadrzędne w analizach traktowano dawkowanie wedolizumabu co 8 tygodni zalecane w ChPL jako podstawowe, jednak mając na uwadze możliwość odnalezienia niewystarczających wyników dla rozważanych</p>	Inna niż wymieniona.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	podgrup chorych włączano też badania, w których dokonywano intensyfikacji leczenia, która jest dopuszczalna zgodnie z zapisami ChPL w określonej populacji chorych.	
<b>Komparatory</b>	Leczenie standardowe (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną. Dowolny w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparatory. Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	Niezgodny z założeniami.
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakość życia;</li> <li>• odpowiedź kliniczna;</li> <li>• remisja kliniczna;</li> <li>• wygojenie błony śluzowej;</li> <li>• wyniki badań endoskopowych i histologicznych;</li> <li>• wynik w skali Mayo;</li> <li>• stosowanie kortykosteroidów;</li> <li>• parametry laboratoryjne;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul> Ocena terapii zostanie przeprowadzona dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założeniami.
<b>Typ badań</b>	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) w których wedolizumab stosowano przez 54 tyg. a następnie zaprzestawano skuteczną terapię. Komentarz (1): z uwagi na fakt, że populację docelową zdefiniowano w oparciu o specyficzną sytuację refundacyjną w Polsce, mało prawdopodobne jest zidentyfikowanie badań o takiej konstrukcji, dlatego też uwzględniano również badania niezależnie od czasu trwania wcześniejszej ekspozycji na WED. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) trwające dłużej niż 54 tygodnie Komentarz (1): uwzględniano badania dla okresu obserwacji przekraczającego maksymalny czas trwania terapii WED finansowany w ramach Programu lekowego Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) trwające dłużej niż 54 tygodnie Komentarz (1): uwzględniano badania dla okresu obserwacji przekraczającego maksymalny czas trwania terapii WED finansowany w ramach Programu lekowego.	Przeglądy, opisy przypadków, opracowania poglądowe, badania, w których udział wzięło mniej niż 10 chorych lub inna niezgodna z założeniami.
<b>Inne kryteria</b>	Publikacje pełnotekstowe w językach: polskim i angielskim. Komentarz (1): Do analizy włączano również materiały konferencyjne, w przypadku, gdy zawierały dodatkowe dane dla dłuższego okresu obserwacji, względem publikacji pełnotekstowej (uzupełniająca ocena długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa).	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

Dodatkowo przeprowadzono uzupełniającą analizę dla populacji chorych z umiarkowaną postacią WZJG definiowaną jako wynik w skali Mayo równy 6 pkt (patrz Aneks do raportu HTA).

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano wyszukiwania w bazach Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid), Cochrane Library. Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports), centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (WHO UMC), FDA oraz URPLW MiPB. Jako datę wyszukiwania podano 21.01.2020 r. dla wyszukiwania w bazach głównych oraz 20.01.2020 r. dla baz dodatkowych.

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

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją **GEMINI I** (Feagan 2017a, Feagan 2017b), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wedolizumabu (WED) w porównaniu do placebo w ramach terapii indukcyjnej oraz podtrzymującej w populacji chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) o umiarkowanym i ciężkim nasileniu. Do badania kwalifikowano pacjentów ze stwierdzonym w wywiadzie brakiem skuteczności co najmniej jednej konwencjonalnej metody leczenia, w tym kortykosteroidami, lekami immunomodulującymi i (lub) antagonistą TNF $\alpha$ , infliksymabem (w tym pacjenci z pierwotnym brakiem reakcji na leczenie). Wyniki raportowano dla dwóch okresów obserwacji: 6 tygodnia (faza indukcji) oraz 52 tygodnia od pierwszego podania leku (faza podtrzymania).

Ponadto, do analizy włączono obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne badanie **OBSERV-IBD** (Amiot 2017, Amiot 2019), przeprowadzone z udziałem chorych na WZJG oraz ChLC otrzymujących wedolizumab w ramach narodowego programu wczesnego dostępu do leku we Francji. W badaniu OBSERV-IBD włączano chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W analizie uwzględniono publikację Amiot 2017 oraz Amiot 2019, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo chorych w okresach obserwacji wynoszących odpowiednio 54 tygodnie i 162 tygodnie.

Autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili także uzupełniającą analizę bezpieczeństwa na podstawie dodatkowych danych:

- wyników dla populacji ogólnej badania GEMINI I;
- jednoramiennego badania eksperymentalnego **GEMINI LTS**, które było fazą przedłużoną badania GEMINI I; do badania włączano także chorych, którzy nie byli uprzednio leczeni WED. Wszyscy pacjenci otrzymywali WED w schemacie podawania leku 300 mg co 4 tygodnie.

#### **Komentarz Agencji:**

1. Celem niniejszego wniosku refundacyjnego jest zniesienie ograniczenia czasowego stosowania WED w programie lekowym B55 i pozostawienie określenia czasu leczenia do decyzji lekarza. Aktualnie maksymalny czas terapii WED wynosi 54 tygodnie. Przedstawione przez wnioskodawcę badanie RCT **GEMINI I** w opinii analityków **nie odpowiada analizowanemu problemowi decyzyjnemu**, zarówno ze względu na porównywane interwencje jak i czas obserwacji w badaniu. Po pierwsze, porównuje się grupę chorych stosujących WED w indukcji i podtrzymaniu z grupą pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne WED w 6. tygodniu i w fazie podtrzymania stosowali placebo. Wobec tego moment zaprzestania leczenia WED u osób z odpowiedzią w grupie kontrolnej jest niezgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce (6. tydzień vs 54. tydzień). Po drugie, czas obserwacji w badaniu wynosił 52 tygodnie, zaś wnioskowana zmiana w praktyce będzie zezwalać na dłuższe stosowanie WED w programie, czyli >54 tygodni od podania pierwszej dawki. Mając na uwadze powyższe, **zdecydowano się odstąpić od przedstawiania wyników badania GEMINI I**. Wyniki tego badania znajdują się w rozdz. 3.11. AKL wnioskodawcy.
2. W związku z zapisami uzgodnionego programu lekowego, które wpływają na kryteria kwalifikacji (szczegółowo zagadnienie to omówiono w rozdz. 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji), w ramach

uzupełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przeprowadził dodatkowy przegląd systematyczny dla populacji pacjentów z WZJG z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt. (patrz rozdz. 1 Aneks do raportu HTA). Główne wyniki dla populacji z umiarkowaną postacią choroby przedstawiono w rozdz. 4.2. niniejszej analizy.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>GEMINI I</b></p> <p>(Feagan 2013, Feagan 2017a, Feagan 2017b)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Millennium Pharmaceuticals</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe (n=211) badanie 3 fazy.</p> <p><b>Randomizacja:</b> tak</p> <p><b>Zaślepienie:</b> podwójne</p> <p><b>Hipoteza:</b> superiority</p> <p><b>Interwencja:</b> Indukcja (kohorta 1 i kohorta 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• WED w dawce 300 mg i.v. podawany w tygodniu 0 i 2;</li> </ul> <p>Leczenie podtrzymujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• WED w dawce 300 mg i.v. co 8 tyg. (PLC podawane do drugą dawkę);</li> <li>• WED w dawce 300 mg i.v. co 4 tyg.</li> </ul> <p><b>Komparator:</b> Indukcja (kohorta 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PLC i.v. podawany w tygodniu 0 i 2;</li> </ul> <p>Leczenie podtrzymujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PLC i.v. podawane co 4 tyg.</li> </ul> <p><b>Okres obserwacji:</b> 52 tygodnie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– pacjenci w wieku 18-80 lat z aktywną postacią WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (def. ocena choroby w skali Mayo od 6 do 12 pkt w tym ocena endoskopowa w podskali Mayo <math>\geq 2</math>, choroba obejmująca 15 cm lub więcej od ujścia odbytu);</li> <li>– nieskuteczność wcześniejszych terapii w ciągu 5 lat poprzedzających badanie (lub niewystarczająca odpowiedź na leczenie/nieakceptowalne zdarzenia niepożądane) za pomocą 1 lub więcej glikokortykosteroidów*, środków immunosupresyjnych** (azatropina i 6-merkaptopuryna), lub antagonistów TNF***;</li> </ul> <p><u>Niektóre kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– stosowanie inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> w ciągu 60 dni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>– stosowanie cyklosporyn, talidomidu lub terapii w trakcie badań 30 dni przed rozpoczęciem badania w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>– wcześniejsze stosowanie wedolizumabu, natalizumabu, efalizumabu lub rytuksymabu;</li> <li>– toksyczne rozszerzenie okrężnicy, ropień w jamie brzusznej, objawowe zwężenie okrężnicy, stomia, kolektomia, zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań infekcyjnych, dysplazja lub gruczolak okrężnicy;</li> <li>– nieprawidłowości w wynkach laboratoryjnych, nowotwór złośliwy.</li> </ul> <p><u>Wcześniejsze i równoczesne terapie:</u> pacjenci mogli kontynuować leczenie za pomocą melasaminy (dawka odpowiadająca 30 mg prednizonu raz dziennie) lub leczenie immunosupresyjne w stabilnych dawkach, stosowanie melasaminy i glikokortykosteroidów w podaniu doodbytniczym powinno być odstawione 2 tyg. przed rozpoczęciem badania.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p><b>Indukcja:</b></p> <p>Kohorta 1 (faza zaślepienia):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja ogólna WED: N=225;</li> <li>• populacja ogólna PLC/PLC: N=149;</li> </ul> <p>Kohorta 2 (faza niez zaślepienia):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• grupa WED: N=521;</li> </ul> <p><b>Leczenie podtrzymujące:</b> Chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie w 6 tyg.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja ogólna WED co 8 tyg.: N=122;</li> <li>• populacja ogólna WED co 4 tyg.: N=125</li> </ul>	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja kliniczna;</li> <li>• trwała remisja kliniczna;</li> <li>• remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;</li> <li>• trwała odpowiedź kliniczna;</li> <li>• wygojenie błony śluzowej;</li> <li>• jakość życia</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>populacja ogólna WED co 4 tyg.: N=125</li> </ul> <p>Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 6 tyg.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja ogólna: WED co 4 tyg.: N=373</li> </ul> <p><u>Grupa badana:</u> analiza skuteczności: N=865; analiza bezpieczeństwa: N=894;</p>	
<p><b>OBSERV-IBD (Amiot 2016, Amiot 2017, Amiot 2019)</b></p>	<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe (41 ośrodków we Francji), kohortowe, otwarte.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>14 tygodni (Amiot 2016)</li> <li>54 tygodnie (Amiot 2017)</li> <li>162 tygodnie (Amiot 2019)</li> </ul> <p><u>Interwencja:</u> <b>Wedolizumab</b> 300 mg i.v. podawany w 0., 2., 6. tygodniu, a następnie co 8 tygodni.</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi na WED stwierdzonej w 10. lub 14. tygodniu, lekarz prowadzący mógł zoptymalizować dawkę WED do 300 mg co 4 tygodnie. Chory mógł powrócić do standardowego schematu dawkowania w przypadku uzyskania po optymalizacji remisji klinicznej bez konieczności zastosowania korynkosteroidów.</p> <p>Leczenie wspomagające: dozwolone było stosowanie leków steroidowych i/lub leków immunomodulujących (azatiopryna w dawce <math>\geq 2</math> mg/kg/dobę, 6-merkaptopuryna w dawce <math>\geq 1,5</math> mg/kg/dobę lub metotreksat i.v. lub s.c. w dawce 25 mg/tydzień). Regulowanie dawek leczenia wspomagającego nie było standaryzowane protokołem.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli chorzy z aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, WZJG (<math>\geq 6</math> punktów w skali Mayo) lub choroby Leśniowskiego-Crohna, ChLC (HBI <math>&gt;4</math>);</li> <li>utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia standardowego albo co najmniej 1 leku z grupy anty-TNF</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>N=294: 121 WZJG, 173 ChLC (Amiot 2016),</li> <li>N=272: 111 WZJG, 161 ChLC (Amiot 2017),</li> <li>N=149: 71 WZJG, 78 ChLC (Amiot 2019)</li> </ul>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>remisja kliniczna bez konieczności podawania korynkosteroidów</li> </ul> <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>remisja kliniczna</li> <li>odpowiedź na leczenie</li> <li>odpowiedź na leczenie bez konieczności podawania korynkosteroidów</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 7.8. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 3.6.2. oraz 7.8. AKL wnioskodawcy.

**Charakterystyka demograficzna chorych w badaniu OBSERV-IBD**

Mediana wieku chorych na WZJG uczestniczących w badaniu OBSERV-IBD wynosiła ok. 40 lat. Większość pacjentów (ok. 70%) miała postać rozległą zapalenia jelita grubego. Niemal wszyscy badani (ok. 95%) w ramach wcześniejszej terapii otrzymywali leki immunosupresyjne oraz analogi puryn. Metotreksat stosowany był u ok. 30% chorych. W zakresie uprzedniego leczenia biologicznego, prawie wszyscy chorzy (ok. 98%) otrzymali co minimum 1 lek z grupy inhibitorów TNF-alfa, ale znaczna część pacjentów (ok. 71%) stosowała wcześniej co najmniej 2 linie anty TNF-alfa. W większości przypadków WED stosowany był w monoterapii. Wśród pacjentów stosujących leczenie wspomagające w trakcie terapii z zastosowaniem WED, podawane były przeważnie glikokortykosteroidy i/lub leki immunomodulujące. Szczegóły prezentuje poniższa tabela.

**Tabela 15. Dane demograficzne populacji z WZJG badania OBSERV-IBD (Amiot 2017, Amiot 2019)**

Parametr		Ocena w 14. tygodniu (Amiot 2017)	Ocena w 54. tygodniu (Amiot 2019)
Liczba chorych z WZJG		111	71
Wiek, mediana (IQR), [lata]		41,8 (30,2; 54,8)	42,5 (31,0; 54,4)
Umiejscowienie zmian chorobowych, n (%)	Zapalenie odbytnicy	8 (7,2)	6 (8,5)
	Zapalenie jelita grubego – postać lewostronna	26 (23,4)	17 (23,9)
	Zapalenie jelita grubego – postać rozległa	77 (69,4)	48 (67,6)
Ocena w częściowej skali Mayo, mediana (IQR)		3,0 (1,0; 5,0)	1,5 ± 1,8
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Leki immunosupresyjne	106 (95,5)	67 (94,4)
	Analogi puryn	105 (94,6)	67 (94,4)
	Metotreksat	37 (33,3)	21 (29,6)
Wcześniejsze stosowanie inhibitora TNF-alfa, n (%)	1 inhibitor	109 (98,2)	69 (97,2)
	≥2 inhibitory	79 (71,2)	51 (71,8)
Leczenie wspomagające, n (%)	Tylko kortykosteroidy	17 (15,3)	13 (18,3)
	Tylko leki immunomodulujące	20 (18,0)	2 (2,8)
	Kortykosteroidy i leki immunomodulujące	20 (18,0)	1 (1,4)
	Brak	71 (64,0)	55 (77,5)

**Definicje punktów końcowych****Tabela 16. Definicje punktów końcowych badania OBSERV-IBD (Amiot 2019) oraz GEMINI I (Feagan 2013)**

Punkt końcowy	OBSERV-IBD	GEMINI I
Remisja kliniczna	Wynik częściowej skali Mayo <3 punktów w połączeniu z wartością podskali częstości wypróżnień w skali Mayo (SFS) i wartością podskali oceny krwawienia z odbytnicy skali Mayo (RBS) ≤1 punktu.	Pierwszorzędowy punkt końcowy. Remisja kliniczna definiowana jest jako łączna ocena w skali Mayo ≤ 2 oraz żaden oceniany pojedynczy parametr nie przyjmuje wartości > 1.
Odpowiedź kliniczna	Redukcja wyniku w częściowej skali Mayo względem wartości początkowej w 0. tyg. o przynajmniej 3 punkty oraz redukcję o przynajmniej 30%, z obniżeniem wyniku podskali RBS o przynajmniej 1 punkt lub osiągnięciem wyniku w podskali całkowitej RBS o wartości 0 lub 1.	Trwała odpowiedź kliniczna definiowana jest jako odpowiedź kliniczna na leczenie w tygodniu 6. oraz 52.
Remisja kliniczna/odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	Remisja kliniczna/ odpowiedź kliniczna bez stosowania kortykosteroidów: brak stosowania jakiegokolwiek dawki jakiegokolwiek steroidu podawanego doustnie: prednizonu, prednizolonu i/lub budezonidu, a także odbytniczego użycia betametazonu	Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów, oceniana u chorych, którzy zaprzestali stosowania kortykosteroidów i znajdowali się w stanie remisji klinicznej w 52. tyg.
Wygojenie błony śluzowej	Wygojenie błony śluzowej zdefiniowano jako osiągnięcie wyniku w domenie endoskopowej skali Mayo (ES) o wartości 0 lub 1.	Wygojenie błony śluzowej definiowane jest jako wynik w domenie endoskopowej skali Mayo przyjmujący wartość 0 lub 1.

Punkt końcowy	OBSERV-IBD	GEMINI I
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Zaprzestanie stosowania terapii, hospitalizacja, niepełnosprawność, trwałe uszkodzenie, przeprowadzenie kolektomii lub zgon.	W badaniu GEMINI I zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie ze słownikiem MedDRA (system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)) wersja 15.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę jakości badań jednoramiennych OBSERV-IBD oraz GEMINI LTS przeprowadzono za pomocą skali NICE. Badanie OBSERV-IBD oceniono na 8/8 punktów, zaś badanie GEMINI LTS na 7/8 punktów (odjęto 1 punkt za brak informacji, że pacjenci włączani byli kolejno).

Ocenę jakości badania GEMINI I przeprowadzono za pomocą narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego Cochrane. W każdej z analizowanych domen ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „w ramach przeglądu systematycznego odnaleziono wyłącznie 1 badanie RCT GEMINI I, w ramach którego możliwe było porównanie kontynuacji skutecznego leczenia WED względem leczenia standardowego stosowanego po przerwaniu skutecznego leczenia WED (...) Jednakże ograniczeniem tego badania był czas stosowania WED, który wynosił 6 tygodni, po którym to chorych zrandomizowano do grup WED/WED i WED/PLC. Zatem chorzy z grupy kontrolnej otrzymywali WED wyłącznie przez 6 tygodni, natomiast zapis aktualnego programu lekowego wskazują na maksymalny czas terapii wynoszący 54 tygodnie. Niemniej jednak badanie to stanowi najlepsze dostępne źródło danych – dane dla porównania WED/WED vs WED/PLC przedstawiono w ramach analizy skuteczności;
- oceny bezpieczeństwa stosowania WED w rozważanych podgrupach chorych dokonano względem grupy PLC/PLC. Należy jednak zwrócić uwagę, że grupa ta również odzwierciedla schemat komparatora przyjęty w niniejszej analizie, tj. leczenie standardowe;
- pomimo odnalezienia licznych opracowań wtórnych, nie odnaleziono żadnego oceniającego wpływ przerwania skutecznej terapii WED względem jej kontynuacji u chorych na WZJG;
- nie odnaleziono badań oceniających wpływ WED na przeżycie chorych (...)
- część wyników pochodziło z materiałów konferencyjnych nieopublikowanych w pełnym tekście, co może wpłynąć na ich wiarygodność. Należy jednak zaznaczyć, że zdecydowana większość wyników pochodzi z opublikowanych i wiarygodnych źródeł;
- w badaniu GEMINI I w grupach przyjmujących wedolizumab (WED/WED) lub placebo (WED/PLC) w czasie leczenia podtrzymującego, w ramach indukcji mógł być stosowany wedolizumab w sposób niezaślepiony (...)
- dla części punktów końcowych przeprowadzono analizę post-hoc, która przeważnie uważana jest za mniej wartościową od analizy wykonanej zgodnie z protokołem badania (...) Przedstawienie ich w analizie umożliwia wnioskowanie na temat istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak ocena jakości życia czy występowania remisji;
- w badaniu GEMINI LTS chorzy stosowali wedolizumab co 4 tygodnie – dawka ta jest odmienna od standardowo zalecanego schematu, jednak biorąc pod uwagę wyniki z badania GEMINI I dla WED stosowanego co 4 tyg. można wnioskować o zbliżonym profilu bezpieczeństwa dla dawki podawanej co 8 tyg. Dodatkowo uwzględnienie wyników bezpieczeństwa dla częściej stosowanej dawki, czyli dawki o potencjalnie większej toksyczności, jest zgodne z podejściem konserwatywnym;
- ocena bezpieczeństwa stosowania WED w rozważanych podgrupach chorych przedstawiona została dla łącznego dawkowania (co 4 i co 8 tyg.). Takie podejście, podobnie jak w przypadku badania GEMINI LTS, należy uznać za konserwatywne;
- w badaniach włączonych do analizy utracono stosunkowo znaczny odsetek chorych (nawet do 62% wśród chorych leczonych PLC w ramach leczenia podtrzymującego w badaniu GEMINI I, przy czym należy wskazać, że grupa ta była szczególnie narażona na utratę chorych);

- w badaniu GEMINI I w sposób ograniczony zdefiniowano ocenę remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów (tj. nie określono czasu przez jaki chory powinien być pozbawiony kortykosteroidów, czy być w stanie remisji, aby spełnić wymagania dot. tego punktu końcowego), jednakże jak wskazano w dokumencie EMA 2014, wyniki dotyczące remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów należy interpretować jako brak wpływu schematu leczenia WED na osiągnięcie tego punktu końcowego;
- autorzy publikacji Amiot 2019 wskazują, iż ograniczenie badania stanowi brak ustandaryzowanej oceny endoskopowej. Ocena wygojenia błony śluzowej została przeprowadzona u 62 (55,9%) ze 111 chorych na WZJG w publikacji Amiot 2017 oraz u 60 (84,5%) spośród 71 chorych na WZJG w publikacji Amiot 2019. Badanie endoskopowe zaplanowano według uznania badacza, zarówno u chorych z niedostateczną odpowiedzią na leczenie, jak i u chorych, u których odnotowano remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów. Ponadto, dane dotyczące bezpieczeństwa nie były zbierane przez cały czas trwania badania u chorych, którzy przerwali leczenie WED, co mogło wpłynąć na analizę bezpieczeństwa;
- w publikacji Feagan 2017a jako istotną klinicznie poprawę wyniku w kwestionariuszu EQ-5D – wynik na skali VAS, uznano zmianę o  $\geq 10$  punktów, jednakże jak wskazują autorzy publikacji, wynik ten może wahać się w zakresie 4,2 do 14,8 punktów, a dokładna wartość nie została jeszcze określona;
- w przypadku wyników z badania GEMINI LTS pochodzących z ab konf Loftus 2017 oraz z ab konf. Kaser 2017 odnotowano nieznaczne rozbieżności dot. odnotowywanych zdarzeń niepożądanych, które opatrzone odpowiednimi komentarzami w niniejszej analizie. Nie zidentyfikowano przyczyny ich rozbieżności.”

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- definicja odpowiedzi na leczenie zarówno w uzgodnionym jak i obecnym programie lekowym różni się od definicji stosowanej we włączonych do analizy klinicznej badaniach GEMINI I i OBSERV-IBD. Według aktualnego i uzgodnionego programu lekowego odpowiedź na leczenie zdefiniowana jest jako zmniejszenie aktywności choroby o  $\geq 3$  punkty w skali Mayo. Z kolei w badaniach GEMINI I oraz OBSERV-IBD odpowiedź definiowano jako zmniejszenie punktacji w skali Mayo o 3 pkt oraz o  $\geq 30\%$  w stosunku do wartości wyjściowej z równoczesnym zmniejszeniem o  $\geq 1$  punkt oceny w podskali krwawienia z odbytnicy lub całkowita ocena w tej podskali przyjmująca wartości 0 lub 1 pkt;
- w badaniu OBSERV-IBD nie oceniano jakości życia chorych;
- w badaniu OBSERV-IBD zmiana stężenia CRP raportowana była jedynie dla 54. tygodnia obserwacji, nie podano wyniku dla tego punktu w 162 tygodniu (Amiot 2019), w związku z czym nie można było zestawiać wyników dla tych dwóch okresów;
- w badaniu fazy przedłużonej GEMINI LTS wedolizumab podawany był w schemacie dawkowania co 4 tygodnie, tj. odmiennym od standardowego schematu – 300 mg co 8 tygodni. Zwiększenie częstotliwości dawkowania leku co 4 tygodnie jest dopuszczalne w ChPL Entyvio, a co za tym idzie także w obecnym programie lekowym, jednak tylko w przypadku zmniejszenia odpowiedzi na leczenie. Natomiast w badaniu GEMINI LTS takie dawkowanie stosowali wszyscy pacjenci, w tym chorzy z odpowiedzią na leczenie WED po 52 tygodniach terapii z badania GEMINI I;
- wyniki z badania GEMINI LTS dla 3-letniego i 9-letniego okresu obserwacji odnoszą się łącznie do całej populacji objętej badaniem, tj. chorych zarówno kontynuujących leczenie z badania GEMINI I po 52. tygodniu, jak i chorych którzy przed włączeniem do GEMINI LTS nie stosowali wedolizumabu; punkty końcowe dla podgrupy pacjentów kontynuujących leczenie z badania GEMINI I przedstawione zostały wyłącznie dla 5-letniego okresu obserwacji, jednak tylko w formie abstraktów konferencyjnych;

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Ograniczenia wskazane przez autorów analizy wnioskodawcy obejmują łącznie ograniczenia jakości badań jak i całej analizy (przytoczone powyżej w rozdz. 4.1.3.2.).

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Kluczowym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z wybranym komparatorem (terapią standardową) w okresie obserwacji odpowiadającym bądź zbliżonym do czasu leczenia wynikającym z aktualnej praktyki klinicznej względem wnioskowanych zmian w programie.

Jak wcześniej wspomniano, celem niniejszego wniosku refundacyjnego jest zniesienie ograniczenia czasowego stosowania WED w programie lekowym B55 i pozostawienie określenia czasu leczenia do decyzji lekarza. Aktualnie maksymalny czas terapii WED wynosi 54 tygodnie. Przedstawione przez wnioskodawcę badanie RCT **GEMINI I** w opinii analityków **nie odpowiada analizowanemu problemowi decyzyjnemu**, zarówno ze względu na porównywane interwencje jak i czas obserwacji w badaniu. Po pierwsze, porównuje się grupę chorych stosujących WED w indukcji i podtrzymaniu z grupą pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne WED w 6. tygodniu i w fazie podtrzymania stosowali placebo. Wobec tego moment zaprzestania leczenia WED u chorych z odpowiedzią na leczenie w grupie kontrolnej jest niezgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce (6. tydzień vs 54. tydzień). Po drugie, czas obserwacji w badaniu wynosił 52 tygodnie, zaś wnioskowana zmiana w praktyce będzie zezwalać na dłuższe stosowania WED w programie, tj. >54 tygodni od podania pierwszej dawki.

Jedynie odnalezione badania, które oceniają wnioskowaną technologię w czasie dłuższym niż 54 tygodnie (OBSERV-IBD, GEMINI LTS) są badaniami jednoramiennymi. Ponadto GEMINI LTS, ze względu na odmienny schemat dawkowania zastosowany w badaniu (300 mg WED co 4 tygodnie), stanowiło tylko dodatkowe informacje dla analizy bezpieczeństwa.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### Zniesienie ograniczenia czasu leczenia WED w programie lekowym - badanie OBSERV-IBD

##### ❖ Remisja kliniczna

W badaniu OBSERV-IBD po 54. tygodniu badania WED otrzymywało 71 pacjentów, z czego 49 chorych pozostało na terapii WED do końca okresu obserwacji, tj. do 162. tygodnia (Amiot 2019).

Spośród wszystkich badanych pacjentów, remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 54. tygodniu obserwacji, odnotowano u 40,5% pacjentów, zaś w 162. tygodniu odsetek ten wyniósł 36,1%.

Remisję kliniczną osiągnęło 42,1% oraz 36,1% chorych, odpowiednio w 54. tygodniu i 162. tygodniu.

Wśród 49 pacjentów będących w remisji bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 54. tygodniu obserwacji, 34 chorych (69,4%) pozostało w remisji w 162. tygodniu. Dodatkowo, 9 z 22 (40,9%) pacjentów bez remisji wolnej od steroidoterapii w 54. tygodniu, osiągnęło remisję do 162. tygodnia.

Tabela 17. Remisja kliniczna w badaniu OBSERV-IBD

Punkt końcowy	Okres obserwacji			
	54 tygodnie <sup>^</sup>		162 tygodnie <sup>^^</sup>	
	n (%)	N	n (%)	N
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	49 (40,5)	121	43 (36,1)	119

Remisja kliniczna	51 (42,1)	121	43 (36,1)	119
-------------------	-----------	-----	-----------	-----

^ publikacja Amiot 2017; ^^ publikacja Amiot 2019 wraz z suplementem

#### ❖ Odpowiedź kliniczna

W zakresie odpowiedzi klinicznej, w 54. tygodniu obserwacji odsetek chorych z ogólną odpowiedzią wynosił 50,4%, w tym 47,9% pacjentów uzyskało odpowiedź bez konieczności podawania kortykosteroidów. Z kolei w 162. tygodniu odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną oraz odpowiedzią wolną od steroidoterapii był taki sam i wyniósł 38,7%.

**Tabela 18. Odpowiedź na leczenie w badaniu OBSERV-IBD**

Punkt końcowy	Okres obserwacji			
	54 tygodnie <sup>^</sup>		162 tygodnie <sup>^^</sup>	
	n (%)	N	n (%)	N
Odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	58 (47,9)	121	46 (38,7)	119
Odpowiedź kliniczna	61 (50,4)	121	46 (38,7)	119

^ publikacja Amiot 2017; ^^ publikacja Amiot 2019 wraz z suplementem

#### ❖ Wygojenie błony śluzowej

W badaniu OBSERV-IBD w 54. tygodniu obserwacji wygojenie błony śluzowej stwierdzono u 54,8% chorych poddanych ocenie endoskopowej. W 162. tygodniu odsetek ten był zbliżony i wyniósł 53,3%.

**Tabela 19. Wygojenie błony śluzowej w badaniu OBSERV-IBD**

Punkt końcowy	Okres obserwacji			
	54 tygodnie <sup>^</sup>		162 tygodnie <sup>^^</sup>	
	n (%)	N	n (%)	N
Wygojenie błony śluzowej (wynik w podskali Mayo 0 - 1)	34 (54,8)	62*	32 (53,3)	60*

^ publikacja Amiot 2017; ^^ publikacja Amiot 2019; \* pacjenci kontynuujący leczenie WED, których poddano ocenie

#### ❖ Wynik w skali nasilenia choroby UCEIS (ang. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity)

W badaniu OBSERV-IBD większość ocenianych endoskopowo pacjentów zarówno w 54. tygodniu jak i w 162. tygodniu uzyskała wynik  $\leq 2$  punktów w skali UCEIS – odsetek pacjentów z tym wynikiem wynosił odpowiednio 46,8% oraz 53,3%. Wynik wynoszący 3-4 punkty oraz  $>4$  punktów odnotowano kolejno u 21,0% i 32,3% badanych w 54. tygodniu obserwacji. W 162. tygodniu obserwacji wyniki te wystąpiły u odpowiednio 18,3% oraz 28,3% pacjentów.

#### Komentarz Analityków

W badaniu OBSERV-IBD (Amiot 2017, Amiot 2019) nie przedstawiono interpretacji dla poszczególnych przedziałów punktowych skali UCEIS. Maksymalny wynik w skali to 8 punktów, przy czym im większa wartość punktowa tym większe nasilenie choroby. Zgodnie z proponowaną interpretacją amerykańskich wytycznych ACG 2019, wartość 0-1 punktów odpowiada remisji, zaś  $>4$  punktów oznacza nasilenie umiarkowane do ciężkiego.

**Tabela 20. Nasilenie choroby w skali UCEIS w badaniu OBSERV-IBD**

Punkt końcowy	Okres obserwacji			
	54 tygodnie <sup>^</sup>		162 tygodnie <sup>^^</sup>	
	n (%)	N	n (%)	N
Wynik $\leq 2$ pkt.	29 (46,8)	62*	32 (53,3)	60*
Wynik 3-4 pkt.	13 (21,0)	62*	11 (18,3)	60*
Wynik $>4$ pkt.	20 (32,3)	62*	17 (28,3)	60*

^ publikacja Amiot 2017; ^^ publikacja Amiot 2019; \* pacjenci kontynuujący leczenie WED, których poddano ocenie

### **Analiza skuteczności WED w populacji z umiarkowaną postacią WZJG – badanie GEMINI I**

W wyniku dodatkowego uzupełniającego przeglądu wnioskodawcy przeprowadzono analizę skuteczności WED na podstawie badania GEMINI I. Mając na uwadze konstrukcję badania GEMINI I oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce, analizę przeprowadzono w dwóch podgrupach:

- wyodrębnionej ze względu na wcześniejsze leczenie, tj. chorzy po niepowodzeniu terapii standardowej: porównywano pacjentów otrzymujących wedolizumab w ramach indukcji oraz fazy podtrzymania (WED/WED) oraz chorych stosujących placebo/terapię standardową w indukcji i podtrzymaniu (PLC/PLC). Należy wspomnieć, że dane dla tej podgrupy odnosiły się do populacji ogólnej badania, czyli chorych z umiarkowanym i ciężkim nasileniem choroby (6-12 pkt. w skali Mayo).
- wyodrębnionej ze względu na nasilenie choroby, czyli pacjenci z wynikiem <9 pkt. w skali Mayo. Podgrupa ta obejmuje chorych zarówno po niepowodzeniu leczenia standardowego, jak i inhibitorów TNF-alfa. Dostępne dane w tej podgrupie dla całkowitego okresu obserwacji możliwe były jedynie dla porównania z ramieniem WED/PLC (pacjenci, którzy odpowiedzieli na WED w 6. tygodniu i w wyniku randomizacji w fazie podtrzymania stosowali placebo).

Wyniki badania GEMINI I podlegały także analizie w ramach oceny leku w 2017 r.<sup>2</sup>

Dla niniejszej analizy analitycy Agencji zdecydowali się przedstawić wyłącznie wyniki dostępne w subpopulacji chorych z wynikiem <9 pkt. w skali Mayo, ponieważ wydaje się ona najbardziej zbliżona do populacji docelowej. Wyniki dla drugiej podgrupy, tj. po niepowodzeniu leczenia standardowego znajdują się w rozdz. 1 Aneksu do analiz HTA.

#### Odpowiedź na leczenie i remisja kliniczna

W podgrupie pacjentów <9 pkt. w skali Mayo badania GEMINI I wykazano

Odsetek chorych z odpowiedzią kliniczną w grupie WED w 6. tygodniu wynosił . Natomiast remisja kliniczna została odnotowana w 6. tygodniu . Z kolei w 52. tygodniu odsetek chorych z trwałą odpowiedzią kliniczną w grupie WED Remisję kliniczną w 52. tygodniu uzyskało

**Tabela 21. Analiza skuteczności w populacji <9 pkt. w skali Mayo – badanie GEMINI I (Feagan 2013)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	WED		Indukcja: PLC Faza ogólna: WED/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Faza indukcji</b>									
Odpowiedź kliniczna	6 tyg.								
Remisja kliniczna	6 tyg.								
<b>Faza indukcji + podtrzymania</b>									
Trwała odpowiedź kliniczna	52 tyg.								
Remisja kliniczna	52 tyg.								

#### Jakość życia

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 WED. Jedynie w zakresie użyteczności kwestionariusza EQ-5D nie odnotowano istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

<sup>2</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4914-043-2017-zlc>

**Tabela 22. Ocena jakości życia w populacji <9 pkt. w skali Mayo – badanie GEMINI I (Feagan 2017a)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	WED		WED/PLC		MD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
Zmiana wyn ku kwestionariusza IBDQ w porównaniu z wartością początkową	52 tyg.	Bd.	66	Bd.	69	20,8 (8,4; 33,1)	TAK
Zmiana wyn ku kwestionariusza SF-36 w porównaniu z wartością początkową – zdrowie fizyczne	52 tyg.	Bd.	66	Bd.	69	2,6 (0,2; 5,0)	TAK
Zmiana wyn ku kwestionariusza SF-36 w porównaniu z wartością początkową – zdrowie psychiczne	52 tyg.	Bd.	66	Bd.	69	5,1 (1,6; 8,6)	TAK
Skorygowana zmiana wyniku EQ-5D VAS	52 tyg.	Bd.	66	Bd.	68	8,2 (1,7; 14,6)	TAK
Skorygowana zmiana użyteczności EQ-5D	52 tyg.	Bd.	66	Bd.	69	0,007 (-0,052; 0,066)	NIE

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa na podstawie badania GEMINI I prezentowana była w ramach oceny leku w 2017 r., w związku z tym odstąpiono od ponownego przedstawiania wyników w niniejszej analizie.

#### Badanie OBSERV-IBD

W badaniu OBSERV-IBD analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona wśród chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku po 54. tygodniu.

W badaniu OBSERV-IBD wśród pacjentów z WZJG kontynuujących leczenie z zastosowaniem WED między 54. tygodniem a 162. tygodniem, zdarzenia niepożądane wystąpiły u 43,7%, z czego ciężkie zdarzenia odnotowano u niemal 17% chorych. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych należały zakażenia (21,1%), w tym infekcje górnych dróg oddechowych (8,5%), zaostrzenie choroby (15,5%) oraz ból stawów (5,6%). Szczegóły prezentuje poniższa tabela.

**Tabela 23. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu OBSERV-IBD (Amiot 2019)**

Punkt końcowy		Okres obserwacji 54 - 162 tygodnie	
		n (%)	N
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane<sup>a</sup></b>			
Ogółem		12 (16,9)	71
Zakażenia		2 (2,8)	71
<b>Zdarzenia niepożądane</b>			
Ogółem		31 (43,7)*	71
Zakażenia**	Ogółem	15 (21,1)	71
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	6 (8,5)	71
	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	3 (4,2)	71
	Infekcja żołądkowo-jelitowa	2 (2,8)	71
	Grypa lub infekcja grypopodobna	2 (2,8)	71
	Zapalenie zatok	2 (2,8)	71
	Zapalenie gardła	2 (2,8)	71
	Inne	2 (2,8)	71
Nowotwory <sup>^</sup>		1 (1,4)	71
Ból głowy		1 (1,4)	71
Parestezja		1 (1,4)	71
Zawroty głowy		0 (0)	71
Zaostrzenie choroby jelit		11 (15,5)	71



Punkt końcowy	Okres obserwacji 54 - 162 tygodnie	
	n (%)	N
Reakcja skórna	1 (1,4)	71
Ból stawów	4 (5,6)	71
Reakcje związane z infuzją	0 (0,0)	71

<sup>&</sup> Zaprzeszanie stosowania terapii, hospitalizacja, niepełnosprawność, trwałe uszkodzenie, przeprowadzenie kolektomii lub zgon; <sup>\*</sup> odnotowano łącznie 42 zdarzenia; <sup>\*\*</sup> odnotowano łącznie 19 zdarzeń związanych z zakażeniem; <sup>^</sup> u 58-letniego mężczyzny zdiagnozowano gruczolakoraka prostaty i został on poddany leczeniu za pomocą radioterapii i terapii hormonalnej, po uzyskaniu remisji leczenie WED było kontynuowane

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Badanie GEMINI LTS

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa autorzy analizy uwzględnili wyniki badania GEMINI LTS, stanowiącego fazę przedłużoną badania GEMINI I. Badanie GEMINI LTS było badaniem jednoramiennym 3 fazy, typu open-label, analizującym pacjentów chorujących na umiarkowaną lub ciężką postać WZJG: uczestniczących w badaniu GEMINI I, w badaniu C13004 (długoterminowe badanie oceniające bezpieczeństwo WED w dawce 2 mg/kg lub 6 mg/kg) oraz pacjentów na WZJG wcześniej nieleczonych WED. W badaniu zastosowano leczenie WED w dawce 300 mg i.v. co 4 tyg. Ze względu na odmienną dawkę WED w badaniu GEMINI LTS wyniki analizy skuteczności nie zostały przedstawione.

Wyniki badania GEMINI LTS raportowane były dla trzech okresów obserwacji: 3 lat, 5 lat oraz ok. 9 lat. Wyniki dla 3-letniego okresu przedstawiono w publikacji Loftus 2017 (data odcięcia 27.06.2013 r.), Ng 2018 i Feagan 2018 (analiza post-hoc, data odcięcia 21.05.2015 r.). Dane z 5-letniego okresu prezentowano w dwóch abstraktach konferencyjnych: Loftus 2017 oraz Kaser 2017. Natomiast w ramach uzupełnienia analiz HTA odnaleziono pełnotekstową publikację Loftus 2020, dla najdłuższego okresu obserwacji wynoszącego ok. 9 lat.

W ramach niniejszej analizy zdecydowano się przedstawić wyniki tylko dla najdłuższego z dostępnych okresów obserwacji. Jak podają autorzy publikacji Loftus 2020 dane zbierane były od 22 maja 2009 r. do 31 października 2017 r. Mediana łącznej ekspozycji na WED wśród chorych z WZJG wynosiła 42,4 miesiące, zaś maksymalny czas leczenia w tej populacji wyniósł 9,3 lat. Wyniki dla pozostałych okresów obserwacji znajdują się w rozdz. 7.2. AKL wnioskodawcy.

W badaniu GEMINI LTS wśród pacjentów z WZJG stosujących wedolizumab zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 93% chorych, w tym ok. 40% oceniono jako związane z leczeniem. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych należały: zaostrzenie choroby (ok. 36%), zapalenie błony śluzowej gardła i nosa (ok. 28%), ból brzucha (ok. 18%), infekcje górnych dróg oddechowych (ok. 18%) oraz ból stawów (ok. 17%). Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 31% pacjentów. Wśród zdarzeń specjalnego zainteresowania, najczęściej występowały infekcje (ok. 66%). Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 24. Profil bezpieczeństwa – badanie GEMINI LTS, populacja ogólna z WZJG (Loftus 2020)**

Punkt końcowy	WED N=894 n (%)
Zdarzenia niepożądane, AE	
Ogółem	829 (92,7)
Zaostrzenie choroby	321 (35,9)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	252 (28,2)
Ból stawów	155 (17,3)
Ból brzucha	111 (12,4)
Ból głowy	164 (18,3)
Infekcja górnych dróg oddechowych	166 (18,6)
Nudności	105 (11,7)
Gorączka	80 (8,9)

AE związane z leczeniem	355 (39,7)
AE prowadzące do przerwania leczenia	137 (15,3)
Ciężkie zdarzenia niepożądane, SAE	
Ogółem	277 (31,0)
Zaostrzenie choroby	119 (13,3)
Ból brzucha	9 (1,0)
Ropień odbytu	0
Niedrożność jelita ciężkiego	4 (<1)
SAE związane z leczeniem	37 (4,1)
AE specjalnego zainteresowania	
Infekcje	591 (66,1)
Nowotwory	58 (6,5)
Reakcje związane z infuzją	36 (4,0)
Zdarzenia wątrobowe	29 (3,2)
Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia	0
Zgony	
Ogółem	4 (<1)
Związane z leczeniem	1 (<1)*

\* Jeden pacjent, który otrzymywał długoterminową terapię wedolizumabem, zmarł w wyniku zakażenia wirusem Zachodniego Nilu; Jednak na podstawie mechanizmu działania wedolizumabu i dostępnych informacji nie ma znanego związku między tym zdarzeniem a leczeniem wedolizumabem. Nie ma również innych sygnałów bezpieczeństwa łączących wedolizumab z wirusem Zachodniego Nilu. Dlatego chociaż zdarzenie to zostało zarejestrowane przez głównego badacza jako związane z leczeniem, nie ma dowodów na poparcie tego związku.

### Badanie XAP-PK

W wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla uzupełnień analiz HTA, odnaleziono dodatkowe badanie XAP-PK.

**XAP-PK** (Vermeire 2020) to międzynarodowe, otwarte badanie eksperymentalne, jednoramienne, prospektywne, fazy IIIb/IV, stanowiące przedłużenie badania GEMINI LTS. Oznacza to, że w badaniu tym uczestniczyli m.in. chorzy z badania GEMINI I, którzy kontynuowali leczenie w ramach przedłużonej fazy GEMINI LTS. W badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo długookresowej ekspozycji na WED. Chorzy stosowali WED w dawce 300 mg co 8 tygodni. Jednakże nie uwzględniono wyników odnoszących się do skuteczności, ponieważ pacjenci 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). Dlatego też badanie to posłużyło jedynie jako dodatkowe i uzupełniające informacje na temat bezpieczeństwa wnioskowanej technologii. Czas obserwacji w badaniu wynosił 56 tygodni. Należy jednak zaznaczyć, że sumaryczny czas leczenia WED mógł wynosić ok. 10 lat (średni czas wśród chorych z WZJG od momentu rozpoczęcia leczenia WED we wcześniejszych badaniach wynosił 6,6 lat). Szczegółowy opis badania znajduje się w rozdz. 5.2. Aneks do raportu HTA.

Wśród chorych z WZJG leczonych WED w badaniu XAP-PK, zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 32% pacjentów, w tym większość o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 2,5% chorych. Nie odnotowano zgonów. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 25. Profil bezpieczeństwa – badanie XAP-PK, populacja z WZJG (Vermeire 2020)**

Punkt końcowy	WED N=79 n (%)
Zdarzenia niepożądane, AE	
Ogółem	25 (31,6)
AE związane z leczeniem	1 (1,3)
AE nie związane z leczeniem	24 (30,4)
AE o łagodnym nasileniu	14 (17,7)
AE o umiarkowanym nasileniu	10 (12,7)
AE o silnym nasileniu	1 (1,3)
Ciężkie zdarzenia niepożądane, SAE	
Ogółem	2 (2,5)
AE związane z leczeniem	0

AE nie związane z leczeniem	2 (2,5)
AE prowadzące do przerwania leczenia	1 (1,3)
Zgony	
Ogółem	0

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

##### ChPL Entyvio

Zgodnie z ChPL Entyvio do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych należą: zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie płuc, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, ból głowy, niewyraźne widzenie, bóle stawów.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą:

##### Reakcje związane z wlewem

W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie reakcji związanych z wlewem (ang. infusion-related reactions, IRR) i reakcji nadwrażliwości; większość tych reakcji miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

##### Zakażenia

Wedolizumab jest działającym selektywnie w obrębie jelit antagonistą integryny bez ogólnoustrojowego działania immunosupresyjnego.

Należy mieć świadomość potencjalnego zwiększenia ryzyka zakażeń oportunistycznych lub zakażeń, dla których jelito stanowi barierę obronną.

##### Nowotwory złośliwe

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone. Produkty o działaniu immunomodulującym mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego.

Wcześniejsze i jednoczesne stosowanie produktów biologicznych

Nie ma danych z badań klinicznych obejmujących stosowanie wedolizumabu u pacjentów leczonych wcześniej natalizumabem lub rituksymabem. Należy zachować ostrożność przy rozważaniu stosowania wedolizumabu u takich pacjentów.

Pacjenci z wcześniejszą ekspozycją na natalizumab powinni odczekać co najmniej 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia wedolizumabem, chyba że stan kliniczny pacjenta wymaga innego postępowania.

Nie ma danych z badań klinicznych dotyczących jednoczesnego stosowania wedolizumabu z biologicznymi produktami immunosupresyjnymi. W związku z tym nie zaleca się stosowania wedolizumabu w tej grupie pacjentów.

##### Żywe i doustne szczepionki

W badaniu kontrolowanym placebo z udziałem zdrowych ochotników pojedyncza dawka 750 mg wedolizumabu nie obniżyła wskaźników ochrony odpornościowej przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B u osób, które otrzymały domięśniowo 3 dawki rekombinowanego antygeny powierzchniowego zapalenia wątroby typu B. Pacjenci po ekspozycji na wedolizumab mieli mniejsze wskaźniki serokonwersji po otrzymaniu doustnej szczepionki przeciwko cholery zawierającej zabite bakterie. Wpływ na inne szczepionki doustne i donosowe jest nieznany. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia wedolizumabem wszyscy pacjenci uzupełnili pominięte szczepienia zgodnie z aktualnymi lokalnymi zaleceniami dotyczącymi szczepień. Pacjenci leczeni wedolizumabem mogą w dalszym ciągu otrzymywać szczepionki inne niż żywe. Nie ma danych na temat wtórnego przeniesienia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących wedolizumab. Podanie szczepionki przeciwko grypie powinno być wykonane przez wstrzyknięcie zgodnie z rutynową praktyką kliniczną. Inne żywe szczepionki mogą być podawane jednocześnie z wedolizumabem tylko wtedy, gdy korzyści będą zdecydowanie przeważać nad zagrożeniem.

## Ostrzeżenia i komunikaty bezpieczeństwa

W związku z poprzednią oceną produktu leczniczego Entyvio (AWA nr OT.4351.10.2017), w dniu 08.09.2020 r. przeprowadzono aktualizację wyszukiwania komunikatów dotyczących bezpieczeństwa leku. Opisywano tylko te, które przedstawiały nowe informacje w stosunku do wcześniejszej analizy weryfikacyjnej.

### URPLWBIPB

Do dnia 08.09.2020 r. na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa.

### EMA

Odnaleziono dwa nowe dokumenty wydane przez PRAC (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii), tj. PRAC 2017, PRAC 2018.

#### PRAC 2018

W oparciu o ocenę raportu PSUR, Komisja uznała, iż stosunek korzyści do ryzyka dla wedolizumabu w zatwierdzonych wskazaniach pozostaje bez zmian. Dodatkowo Komisja wskazała na konieczność zaktualizowania informacji o produkcie leczniczym tak, aby zawierała dane o reakcji anafilaktycznej i wstrząsie anafilaktycznym jako niepożądanych zdarzeniach występujących bardzo rzadko. Komisja zaleciła jednocześnie, aby podmiot odpowiedzialny w kolejnym raporcie PSUR przedstawił skumulowany przegląd przypadków uszkodzenia wątroby oraz zakażenia wirusem półpaśca.

#### PRAC 2017

W oparciu o ocenę raportu PSUR, Komisja uznała, iż stosunek korzyści do ryzyka dla wedolizumabu w zatwierdzonych wskazaniach pozostaje bez zmian. Dodatkowo Komisja wskazała na konieczność zaktualizowania informacji o produkcie leczniczym tak, aby zawierały informacje o zapaleniu płuc i niewyraźnym widzeniu jako zdarzeniach niepożądanych występujących bardzo rzadko. Komisja zaleciła jednocześnie, aby podmiot odpowiedzialny w kolejnym raporcie PSUR przedstawił skumulowany przegląd przypadków gruźlicy, zapalenia opon mózgowych i reakcji anafilaktycznej oraz omówił potrzebę aktualizacji informacji o produkcie leczniczym, w stosownych przypadkach.

### FDA

Na stronie FDA nie odnaleziono informacji na temat nowych działań niepożądanych, tj. innych niż opisane w poprzedniej analizie.

## 4.3. Komentarz Agencji

Celem raportu było zniesienie ograniczenia czasowego terapii w ramach programu lekowego, pozostawiając lekarzom decyzję co do właściwego czasu leczenia i umożliwiając im tym samym prowadzenie optymalnej i zindywidualizowanej ścieżki leczenia uzależnionej wyłącznie od stanu klinicznego chorego.

Dodatkowo przeprowadzono uzupełniającą analizę dla populacji chorych z umiarkowaną postacią WZJG definiowaną jako wynik w skali Mayo równy 6 pkt (patrz Aneks do raportu HTA).

### ➤ Zniesienie ograniczenia czasu leczenia WED w programie lekowym

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją **GEMINI I**. Przedstawione przez wnioskodawcę badanie RCT **GEMINI I** w opinii analityków **nie odpowiada analizowanemu problemowi decyzyjnemu**, zarówno ze względu na porównywane interwencje jak i czas obserwacji w badaniu. Po pierwsze, porównuje się grupę chorych stosujących WED w indukcji i podtrzymaniu z grupą pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne WED w 6. tygodniu i w fazie podtrzymania stosowali placebo. Wobec tego moment zaprzestania leczenia WED u osób z odpowiedzią w grupie kontrolnej jest niezgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce (6. tydzień vs 54. tydzień). Po drugie, czas obserwacji w badaniu wynosił 52 tygodnie, zaś wnioskowana zmiana w praktyce będzie zezwalać na dłuższe stosowanie WED w programie, czyli >54 tygodni od podania pierwszej dawki. Mając na uwadze powyższe, **zdecydowano się odstąpić od przedstawiania wyników badania GEMINI I**.

Ponadto, do analizy włączono obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne badanie **OBSERV-IBD** (Amiot 2017, Amiot 2019), przeprowadzone z udziałem chorych na WZJG oraz ChLC otrzymujących wedolizumab w ramach narodowego programu wczesnego dostępu do leku we Francji. W badaniu OBSERV-IBD włączano chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W analizie uwzględniono publikację Amiot 2017 oraz Amiot 2019, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo chorych w okresach obserwacji wynoszących odpowiednio 54 tygodnie i 162 tygodnie.

## Wyniki badania OBSERV-IBD

### ❖ analiza skuteczności:

#### Remisja kliniczna:

Spośród wszystkich badanych pacjentów, remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 54. tygodniu obserwacji, odnotowano u 40,5% pacjentów, zaś w 162. tygodniu odsetek ten wyniósł 36,1%. Remisję kliniczną osiągnęło 42,1% oraz 36,1% chorych, odpowiednio w 54. tygodniu i 162. tygodniu.

Wśród 49 pacjentów będących w remisji bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 54. tygodniu obserwacji, 34 chorych (69,4%) pozostało w remisji w 162. tygodniu. Dodatkowo, 9 z 22 (40,9%) pacjentów bez remisji wolnej od steroidoterapii w 54. tygodniu, osiągnęło remisję do 162. tygodnia.

#### Odpowiedź na leczenie:

W zakresie odpowiedzi klinicznej, w 54. tygodniu obserwacji odsetek chorych z ogólną odpowiedzią wynosił 50,4%, w tym 47,9% pacjentów uzyskało odpowiedź bez konieczności podawania kortykosteroidów. Z kolei w 162. tygodniu odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną oraz odpowiedzią wolną od steroidoterapii był taki sam i wyniósł 38,7%.

#### Wygojenie błony śluzowej:

W badaniu OBSERV-IBD w 54. tygodniu obserwacji wygojenie błony śluzowej stwierdzono u 54,8% chorych poddanych ocenie endoskopowej. W 162. tygodniu odsetek ten był zbliżony i wyniósł 53,3%.

### ❖ analiza bezpieczeństwa:

W badaniu OBSERV-IBD analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona wśród chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku po 54. tygodniu.

W badaniu OBSERV-IBD wśród pacjentów z WZJG kontynuujących leczenie z zastosowaniem WED między 54. tygodniem a 162. tygodniem, zdarzenia niepożądane wystąpiły u 43,7%, z czego ciężkie zdarzenia odnotowano u niemal 17% chorych. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych należały zakażenia (21,1%), w tym infekcje górnych dróg oddechowych (8,5%), zaostrzenie choroby (15,5%) oraz ból stawów (5,6%).

## ➤ **Dodatkowa analiza skuteczności WED w populacji z umiarkowaną postacią WZJG**

W wyniku dodatkowego uzupełniającego przeglądu wnioskodawcy przeprowadzono analizę skuteczności WED na podstawie badania GEMINI I. Dla niniejszej analizy analitycy Agencji zdecydowali się przedstawić wyłącznie wyniki dostępne w subpopulacji chorych z wynikiem <9 pkt. w skali Mayo, ponieważ wydaje się ona najbardziej zbliżona do populacji docelowej.

### Odpowiedź na leczenie i remisja kliniczna

W podgrupie pacjentów <9 pkt. w skali Mayo badania GEMINI I wykazano [REDAKTOWANE]

Odsetek chorych z odpowiedzią kliniczną w grupie WED w 6. tygodniu [REDAKTOWANE]. Natomiast remisja kliniczna została odnotowana w 6. tygodniu [REDAKTOWANE]. Z kolei w 52. tygodniu odsetek chorych z trwałą odpowiedzią kliniczną w grupie WED wynosił [REDAKTOWANE] a w grupie kontrolnej [REDAKTOWANE]. Remisję kliniczną w 52. tygodniu uzyskało [REDAKTOWANE] chorych stosujących WED, zaś w ramieniu WED/PLC odsetek ten wyniósł [REDAKTOWANE].

### Jakość życia

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 WED. Jedynie w zakresie użyteczności kwestionariusza EQ-5D nie odnotowano istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Entyvio (wedolizumab) u dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego bez ograniczenia czasowego w ramach programu lekowego B.55 „leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.

Dodatkowo celem uzupełniającej analizy ekonomicznej 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”.

##### Populacja

Dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, leczeni wedolizumabem przez maksymalny czas przewidziany zapisami obecnie obowiązującego Programu lekowego B.55 WZJG tj. 54 tygodnie, u których stwierdza się odpowiedź kliniczną w momencie zakończenia tego leczenia.

Wnioskodawca pacjentów kwalifikujących się do leczenia podzielił na dwie subpopulację:

- 1) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie;
- 2) po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF $\alpha$  ;

Komentarz: Zgodnie z zapisami zaakceptowanego programu lekowego subpopulacje należałoby zdefiniować jako dorosłych chorych rozpoznaną umiarkowaną lub ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego:

- 1) z niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją lub przeciwwskazaniem na standardowe leczenie (w tym na leczenie kortykosteroidami i 6- merkaptopuryną (6- MP) lub azatiopryną (AZA) lub cyklosporyną A (CsA));
- 2) po niepowodzeniu terapii/ częściowej nieskuteczności terapii inhibitorami TNF $\alpha$  zdefiniowanej jako wystąpienie jednego z kryteriów: stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo; wystąpienia działań niepożądanych leczenia lub wystąpienia powikłań wymagających innego specyficznego leczenia;

Dodatkowo w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił analizę 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.

##### Interwencja

Wnioskodawca we wniosku refundacyjnym zdefiniował interwencję jako wedolizumab (WED) 300 mg podawany we wlewie dożylnym co 8 tygodni, jako kontynuacja terapii zgodnie ze schematem leczenia podtrzymującego przedstawionym w ChPL Entyvio: Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy).

Komentarz: W modelu ekonomicznym interwencję zdefiniowano jako wedolizumab podawany w indukcji i leczeniu podtrzymującym do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Przyczyny rozbieżności zostały opisane w rozdziale „5.3.1.Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy”

## Komparator

Leczenie standardowe (kortykosteroidy, tiopuryny, aminosalicylany).

Leczenie standardowe zdefiniowano na podstawie badania GEMINI I, uwzględniało następujące leki: 5-ASA (mesalazyna, sulfasalazyna), steroidy (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, hydrokortyzon), immunosupresanty (azatiopryna, merkaptopuryna).

Komentarz: W zaakceptowanym programie lekowym leczenie standardowe jest definiowane jako leczenie kortykosteroidami i 6- merkaptopuryną (6- MP) lub azatiopryną (AZA) lub cyklosporyną A (CsA), zapisy wnioskowanego programu nie obejmują aminosalicylanów a dodatkowo uwzględniają cyklosporynę A.

## Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA).

## Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

## Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (60 lat).

## Dyskontowanie

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

## Koszty

W ramach analizy ekonomicznej uwzględniono koszty leków (w tym WED, INF oraz leczenia standardowego), koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego, koszty zależne od stanu zdrowia oraz zabiegów chirurgicznych.

W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, ze względu na przyjęcie założenia (na podstawie wyników analizy klinicznej) o braku różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych oraz kosztów kwalifikacji do programu lekowego.

Wnioskodawca zaproponował instrumentu podziału ryzyka (RSS) szczegółowo opisanym w rozdziale „3.1.2.1.Wnioskowany sposób finansowania” niniejszego opracowania.

## Model

W celu przeprowadzenia obliczeń wnioskodawca dostarczył model farmakoekonomiczny wykonany w aplikacji MS Excel. Ze względu na potencjalnie różne ścieżki leczenia oraz dostępność wyników skuteczności z badania klinicznego GEMINI I, wnioskodawca przedstawił osobne modelowanie dla populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Modelowanie podzielono na dwie fazy:

- modelowanie indukcji - pierwszy cykl modelowania,
- modelowanie podtrzymania remisji – pozostałe cykle.

Cykl modelowania w indukcji trwa 6 tygodni, a cykl modelowania leczenia podtrzymującego trwa 8 tygodni. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

Wszyscy pacjenci wchodzi do modelu w stanie od umiarkowanego do ciężkiego nasilenia choroby.

W modelu 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. Nieodpowiadający na leczenie przed upływem roku I terapii WED (N\_ODP),
7. Zgon (ZGON).

Struktura modelu wykorzystana do modelowania została przedstawiona w arkuszu kalkulacyjnym wnioskodawcy w zakładce „struktura modelu”.

Stanem początkowym w modelu jest stan utraty odpowiedzi na leczenie U\_ODP, w ramach którego w pierwszym 6 tygodniowym cyklu modelu chory otrzymuje leczenie indukcyjne WED. W stanie U\_ODP chory przebywa tylko jeden cykl. W przypadku skutecznej indukcji chory przechodzi do stanu ODP i kontynuuje terapię WED w ramach leczenia podtrzymującego. Chory może powrócić do stanu U\_ODP w przypadku utraty odpowiedzi w ramach kolejnych linii leczenia. W sytuacji nieskutecznego leczenia indukcyjnego pacjent trafia do stanu N\_ODP.

Stan B\_ODP nie jest stanem powracającym. Do stanu tego może trafić chory, który utracił odpowiedź na leczenie i nie ma już możliwości zastosowania terapii lekami biologicznymi. W tym stanie chory otrzymuje już tylko leczenie standardowe.

Do stanu OPE chory może trafić 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 i pozostaje w nim do zgonu.

W modelu istnieją dwa stany pochłaniające: „zgon” i N\_ODP, co oznacza, że chory nie ma możliwości przejścia z tych stanów do innych. Do stanu ZGON mogą przejść chorzy ze wszystkich pozostałych stanów poza stanem N\_ODP w dowolnym cyklu modelu. Do stanu N\_ODP mogą przejść chorzy ze stanu U\_ODP po pierwszym cyklu modelu w przypadku braku odpowiedzi na leczenie indukcyjne WED oraz ze stanu ODP w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie podtrzymujące WED do 54. tygodnia.

Wnioskodawca w modelu założył maksymalną ilość kolejnych linii leczenia. W populacjach („po niepowodzeniu leczenia standardowego - ramię interwencji” i „po niepowodzeniu TNF - ramię komparatora”) przyjęto 7 linii, natomiast w populacji „po niepowodzeniu leczenia standardowego - ramię komparatora” chory otrzyma maksymalnie 8 linii. Wyjątek stanowi populacja „po niepowodzeniu TNF - ramię interwencji” gdzie chory otrzyma tylko 3 linie leczenia. W modelu dla populacji „po niepowodzeniu TNF - ramię interwencji” i „po niepowodzeniu leczenia standardowego - ramię interwencji” WED stosowany przez pierwszy rok oraz kontynuacja leczenia WED liczone są jako oddzielne linie leczenia. We wszystkich populacjach, ostatnią linią jest leczenie standardowe, na które przechodzi chory po utracie odpowiedzi.

W modelu wprowadzono następujące założenia wynikające z zapisów wnioskowanego programu lekowego:

- Pacjent nie może być leczony terapią biologiczną, w ramach której utracił odpowiedź w dowolnym momencie leczenia w ramach programu lekowego.
- W przypadku wykazania nieskuteczności / utraty odpowiedzi na leczenie w ramach obu uwzględnionych w modelu terapii biologicznych pacjentów do końca horyzontu czasowego przyjmuje wyłącznie leczenie standardowe.
- W przypadku utraty odpowiedzi na leczenie WED w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia standardowego stosowana jest terapia INF.
- W przypadku konieczności przerwania skutecznej terapii biologicznej z powodu ograniczeń czasowych warunkowanych zapisami Programu lekowego WZJG oraz wnioskowanego programu lekowego WZJG (WED i INF w ramieniu komparatora; INF w ramieniu interwencji) pacjent otrzymuje leczenie standardowe. W przypadku utraty odpowiedzi podczas leczenia standardowego pacjent wraca na dokładnie tę samą terapię biologiczną, którą stosował przed leczeniem standardowym.
- Pacjent rozpoczyna udział w modelu od leczenia indukcyjnego WED. W przypadku utraty odpowiedzi na leczenie WED do 54. tygodnia horyzontu czasowego analizy jego dalsze ścieżki leczenia nie są analizowane w ramach modelu.

Komentarz: W model ekonomiczny nie uwzględniono możliwości wyłączenia pacjenta z programu lekowego ze względu na wystąpienie działań niepożądanych, co stanowi jedno z kryteriów zakończenia leczenia w obecnym i wnioskowanym programie lekowym.

W modelu chory może być leczony z wykorzystaniem następujących terapii:

- leczenie indukcyjne i leczenie podtrzymujące wedolizumabem w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz leczenia inhibitorami TNF-alfa.
- leczenie indukcyjne i leczenie podtrzymujące infliksymabem w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia standardowego;
- leczenie standardowe w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ .



Pacjenci mogą zostać poddani zabiegowi operacyjnemu (kolektomii) tylko w przypadku utraty lub trwałego braku odpowiedzi na leczenie.

Komentarz: Struktura wraz z założeniami do modelu dla subpopulacji pacjentów z WZJG z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt jest zbliżona do wyżej opisanego modelu. Szczegółowy opis modelu znajduje się w rozdziale „2. Uzupełnienie danych – analiza ekonomiczna” w Aneksie do raportu HTA.

### **Analiza wrażliwości**

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości (charakterystyka parametrów testowanych w ramach analizy wraz z zakresem zmienności wartości, opisano w AE wnioskodawcy w rozdziale „9. Założenia i dane wejściowe”).

### **Ograniczenia analizy**

Na podstawie AE wnioskodawcy, rozdział 14:

„Do Analizy klinicznej włączono randomizowane badanie kliniczne GEMINI I porównujące wedolizumab z placebo (PLC), którego konstrukcja w dużej mierze odzwierciedla warunki wnioskowanej i obecnej praktyki klinicznej w ramach Projektu programu lekowego WZJG vs Programu lekowego WZJG tj. kontynuacja skutecznej terapii WED po 54 tygodniach leczenia vs zaprzestanie skutecznej terapii WED po 54 tygodniach leczenia i stosowanie wyłącznie leczenia standardowego. Chociaż wyniki badania GEMINI I nie w pełni odzwierciedlają problem decyzyjny (skuteczne leczenie WED przez 6 a nie 54 tygodnie przed przejściem na leczenie standardowe), co stanowi pewne ograniczenie niniejszej analizy, to są to najlepsze dostępne dane, które wykorzystano do modelowania skuteczności WED (w okresie pierwszego roku leczenia WED) oraz leczenia standardowego w niniejszej analizie”.

„W ramach modelu uwzględniono szereg założeń porządkujących, które wymieniono w rozdziale 7.1. Biorąc pod uwagę te założenia, w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu przedstawiono potencjalne ścieżki leczenia chorych w ramieniu interwencji oraz w ramieniu komparatora modelowane dla populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W niniejszej analizie ograniczono się do modelowania co najmniej 6 linii leczenia w ramach każdego z rozważanych wariantów (poza populacją chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa w ramieniu interwencji). Chorzy, którzy na 6. linii leczenia przyjmują leczenie standardowe po skutecznym leczeniu biologicznym, w przypadku utraty odpowiedzi nie wracają już na terapię WED lub INF, tylko przyjmują leczenie standardowe w stanie braku odpowiedzi na leczenie. Chorzy, którzy na 6. linii leczenia stosują leczenie z wykorzystaniem leków biologicznych (na 6. linii możliwe jest przyjmowanie tylko INF), w przypadku utraty odpowiedzi na INF przed upływem roku terapii trafiają na leczenie standardowe w stanie braku odpowiedzi na leczenie. Chorzy leczeni skutecznie INF (na 6. linii) po roku terapii trafiają na leczenie standardowe w stanie braku odpowiedzi na leczenie, w którym pozostają do momentu utraty odpowiedzi, po czym przyjmują leczenie standardowe w stanie braku odpowiedzi na leczenie. Przyjęte założenia stanowią pewne ograniczenie analizy, ponieważ wygaszają możliwość powrotu na leczenie biologiczne na kolejnych liniach leczenia. Przyjęcie tych założeń było jednak uwarunkowane poziomem złożoności potencjalnych ścieżek leczenia chorych narastającym wraz z rozważaniem kolejnych linii leczenia”.

„Na podstawie danych przedstawionych w publikacji Jess 2007 przyjęto, że standaryzowany współczynnik zgonu dla chorych poddawanych operacji wynosi 1,3. Z powodu braku dostępności odpowiednich danych taki sam wzrost ryzyka zgonu przyjęto dla chorych w stanie pooperacyjnym (PO\_OPE). Założenie to stanowi pewne ograniczenie niniejszej analizy, w związku z czym przyjęcie alternatywnych wartości współczynników zgonu testowano w analizie scenariuszy”.

„Ograniczenie analizy stanowi również przyjęcie wartości użyteczności dla poszczególnych stanów modelu na podstawie publikacji Puneekar 2010. W publikacji tej znajdują się oszacowania użyteczności w skali EQ-5D dla chorych na WZJG w remisji, z chorobą aktywną, w remisji pooperacyjnej oraz z powikłaniami pooperacyjnymi, a więc stanach zdrowia, które nie do końca odzwierciedlają charakterystykę stanów uwzględnionych w modelu. W publikacji Puneekar 2010 nie przedstawiono także oszacowania użyteczności dla chorych poddanych operacji. W związku z tym w wariantach podstawowym niniejszej analizy założono, że użyteczność chorych w stanie OPE jest taka sama jak w przypadku chorych z chorobą aktywną. Użyteczność chorych w stanie ODP obliczono jako średnią ważoną użyteczność przypisaną chorym w remisji oraz z chorobą aktywną, zaś użyteczność chorych w stanie PO\_OPE obliczono jako średnią ważoną użyteczność przypisaną chorym w remisji pooperacyjnej oraz z powikłaniami pooperacyjnymi. Użyteczność w stanach U\_ODP oraz B\_ODP przyjęto na poziomie użyteczności chorych z chorobą aktywną. W związku z niepewnością dotyczącą przyjętych wartości użyteczności dla poszczególnych stanów modelu na podstawie publikacji Puneekar 2010, w analizie scenariuszy testowano przyjęcie alternatywnych zestawów użyteczności w poszczególnych stanach modelu. Sprawdzone, jaki wpływ

na wyniki ma przyjęcie użyteczności oszacowanych na podstawie publikacji Woehl 2008 oraz Swinburn 2012, do których odwoływał się NICE w swojej ocenie modelu farmakoekonomicznego dla WED [Raport NICE]”.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

**Tabela 26. Dane wejściowe do modelu wnioskodawcy – populacja**

Parametr	Wartość	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### Skuteczność kliniczna

W analizie ekonomicznej porównano kontynuację skutecznej terapii WED po 54 tygodniach leczenia, stosowanej do utraty odpowiedzi (wnioskowana interwencja) vs zaprzestanie skutecznej terapii WED po 54 tygodniach leczenia i stosowanie wyłącznie leczenia standardowego (komparator).

W tym celu dane dotyczące skuteczności (prawdopodobieństwo odpowiedzi i prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi do 54 tygodnia) WED, leczenia standardowego i INF zostały ustalone na podstawie danych z badań GEMINI I oraz ACT I. Z badania GEMINI I wykorzystano dane dla kohort, w których pacjenci stosowali WED w indukcji i podtrzymaniu przez 52 tygodnie (WED/WED) oraz WED w indukcji przez 6 tygodni oraz leczenie standardowe w podtrzymaniu do 52 tygodni (WED/PLC). Należy podkreślić, że wykorzystanie powyższych danych (WED/PLC) dla komparatora nie odzwierciedla problemu decyzyjnego. Zgodnie z aktualnym programem lekowym B.55 wedolizumab jest stosowany w indukcji i podtrzymaniu przez maksymalnie 54 tygodnie, natomiast z badania GEMINI I zaimplementowano dane dla wedolizumabu stosowanego tylko przez 6 tygodni (sama indukcja). Szczegółowy opis zastrzeżeń do badania GEMINI I znajduje się w rozdziale „4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy” niniejszego opracowania.

Dodatkowo do modelowania efektów zdrowotnych po 54 tygodniach leczenia biologicznego (prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi) wykorzystano dane dla 54 i 162 tygodnia z badania obserwacyjnego OBSERV-IBD.

**Komentarz:** Skuteczność kliniczną dla subpopulacji pacjentów z WZJG z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt ustalono na podstawie badań GEMINI I i OBSERV-IBD. Dane z badania GEMINI I zostały ograniczone do subpopulacji pacjentów z wynikiem <9 pkt w skali Mayo. Szczegółowe zestawienie parametrów wejściowych znajduje się w rozdziale „2.8. Założenia i dane wejściowe” w Aneksie do raportu HTA.

**Tabela 27. Zestawienie parametrów dotyczących skuteczności klinicznej wykorzystanych w modelu wnioskodawcy**

Parametr	Wartość parametru	Źródła danych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

W analizie podstawowej przyjęto, że ryzyko zgonu u chorych odpowiadających na leczenie (ODP) jest porównywalne do ryzyka w populacji generalnej. Podwyższone ryzyko śmiertelności założono w przypadku chorych nieodpowiadających na leczenie (U\_ODP oraz B\_ODP) oraz chorych poddanych operacji i znajdujących się w stanie pooperacyjnym (OPE oraz PO\_OPE).

Tabela 28. Zestawienie wskaźników śmiertelności wykorzystanych w modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość parametru	Źródła danych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## Koszty

W poniższej tabeli wyszczególniono całkowite koszty różniące uwzględnione w analizie ekonomicznej.

Tabela 29. Zestawienie danych kosztowych w modelu wnioskodawcy

Kategoria kosztowa	Koszt (PLN)	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej, użyteczności dla stanów zdrowia oszacowano na podstawie publikacji Puneekar 2010. W publikacji tej znajdują się oszacowania użyteczności w skali EQ-5D dla chorych na WZJG w remisji (0,88), z chorobą aktywną (0,42), w remisji pooperacyjnej (0,60) oraz z powikłaniami pooperacyjnymi (0,42). Użyteczności chorych z odpowiedzią na leczenie (ODP) obliczono jako średnią ważoną użytecznością przypisaną chorym w remisji i z chorobą aktywną, natomiast po operacji (PO\_OPE) jako średnią ważoną użytecznością przypisaną chorym w remisji pooperacyjnej oraz z powikłaniami pooperacyjnymi. W związku z brakiem w publikacji wartości użyteczności dla chorych operowanych (OPE) założono, że użyteczność chorych w stanie OPE jest taka sama jak w przypadku chorych z chorobą aktywną. Dodatkowo użyteczności w stanach U\_ODP oraz B\_ODP przyjęto na poziomie chorych z chorobą aktywną.

W analizie wrażliwości testowano alternatywne wartości użyteczności, oszacowanych na podstawie publikacji Woehl 2008 oraz Swinburn 2012.

Poniżej przedstawiono użyteczności poszczególnych stanów zdrowia przyjęte w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

Tabela 30. Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy

Stan zdrowia	Użyteczność		
	Puneekar 2010 – analiza podstawowa	Woehl 2008	Swinburn 2012
Odpowiedź na leczenie (ODP)*	0,82	0,81	0,86
Utrata odpowiedzi na leczenie (B_ODP)	0,42	0,41	0,55
Brak odpowiedzi na leczenie (U_ODP)	0,42	0,41	0,55
Operacja (OPE)	0,42	0,41	0,55
Stan pooperacyjny (PO_OPE)**	0,54	0,66	0,54

\*Odsetki osób w remisji oraz w chorobie aktywnej ustalono na podstawie publikacji Amiot 2019. \*\*Odsetki osób w remisji pooperacyjnej oraz z powikłaniami pooperacyjnymi ustalono na podstawie publikacji Mahadevan 2002.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki zaprezentowano w podziale na populację chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa oraz po niepowodzeniu leczenia standardowego.

#### Wyniki dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia standardowego

Tabela 31. Wyniki CUA dla porównania WED vs leczenie standardowe


\* - wyniki bez RSS / z RSS

**Wyniki dla populacji po niepowodzeniu anty-TNF $\alpha$**

Tabela 32. Wyniki CUA dla porównania WED vs leczenie standardowe


\* - wyniki bez RSS / z RSS

**Komentarz:**

Szczegółowe wyniki analizy podstawowej i jednokierunkowej analizy wrażliwości znajdują się odpowiednio w rozdziale „2.9.1. Analiza kosztów-użyteczności” i „2.10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy” w Aneksie do raportu HTA.

**5.2.2. Wyniki analizy progowej**

**Wyniki dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia standardowego**

[Redacted text block]

✓ [Redacted text block]

**Wyniki dla populacji po niepowodzeniu anty-TNF $\alpha$**

[Redacted text block]

Proponowana cena zbytu netto przedstawia się następująco:

[Redacted text block]

**Art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**

Wnioskodawca w analizie klinicznej nie przedstawił randomizowanego badania wykazującego wyższość produktu Entyvio (wedolizumab) stosowanego do momentu utraty odpowiedzi w porównaniu do terapii wedolizumabem stosowanym do 54 tygodni i kontynuacji terapii leczeniem standardowym. Szczegółowy opis niezgodności badania GEMINI I z problemem decyzyjnym opisano w rozdziale „4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy” i „4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy”.

**5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości****Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia standardowego**

[Redacted content]

**Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla populacja po niepowodzeniu anty-TNF $\alpha$** 

[Redacted content]

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/?	Populacja została zdefiniowana zgodnie z wnioskiem refundacyjnym. Natomiast pewne nieścisłości wynikające z nieprecyzyjnych zapisów w aktualnym i wnioskowanym programie lekowym zostały opisane w rozdziale „3.1.2.3. Ocena analityków Agencji”
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, interwencję stanowi wedolizumab (WED) 300 mg podawany we wlewie dożylnym co 8 tygodni, jako kontynuacja terapii zgodnie ze schematem leczenia podtrzymującego do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Natomiast wnioskodawca w modelu ekonomicznym interwencję zdefiniował jako wedolizumab podawany w indukcyjnej i leczeniu podtrzymującym do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Uzasadnienie wnioskodawcy niewłaściwie zdefiniowanej interwencji: „Pomimo, że populację docelową stanowią dorośli chorzy na WZJG skutecznie leczeni wedolizumabem przez 54 tygodnie zgodnie z zapisami obecnie obowiązującego Programu lekowego WZJG, ze względu na proponowane przez wnioskodawcę nowe warunki finansowe dla leku Entyvio oszacowania analizy ekonomicznej wykonano w horyzoncie czasowym rozpoczynającym się od podania pierwszej dawki indukcyjnej wedolizumabu. Oszacowanie kosztów w tak sprecyzowanym horyzoncie pozwala na uwzględnienie całkowitych kosztów różniących ponoszonych przez płatnika publicznego w przypadku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji wedolizumabu w ramach zapisów Projektu programu lekowego WZJG”.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę przeprowadzono w dożywnym horyzoncie czasowym (60-letnim). Średni wiek chorych włączanych do modelu (40,35 lat). Wnioskodawca nie testowała w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości krótszego horyzontu czasowego. W modelu ekonomicznym dla Entyvio ocenianym przez NICE i AOTMiT (NICE TA342 i AWA 4351.10.2017) przyjęto odpowiednio 10 letni i 63 letni horyzont, przy czym w modelu ocenianym przez AOTMiT w 2017 roku, testowano w ramach analizy wrażliwości 10 letni horyzont.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	?	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Przyjęto stopy dyskontowe zgodne z wytycznymi Agencji.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	?	Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jedynie jednokierunkową analizę wrażliwości. Zdaniem Agencji zasadne byłoby przeprowadzenie również probabilistycznej analizy wrażliwości. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016: „W ramach analizy ekonomicznej konieczne jest przeprowadzenie przynajmniej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz wielokierunkowej probabilistycznej analizy wrażliwości. Analiza probabilistyczna powinna testować co najmniej parametry mające największy wpływ na wyniki. Decyzję o braku uwzględniania probabilistycznej analizy wrażliwości należy poprzeć odpowiednią argumentacją (np. analiza ekonomiczna w formie porównania kosztów) przedstawioną w dokumencie analizy ekonomicznej”.

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

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Entyvio (wedolizumab) u dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego bez ograniczenia czasowego w ramach programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA).

Struktura modelu wnioskodawcy nie odwzorowuje dobrze przebiegu WZJG, natomiast wydaje się dostosowana do zapisów wnioskowanego programu lekowego. Opis modelu wraz z odnalezionymi ograniczeniami przedstawiono w rozdziale 5.1.1. „Opis i struktura modelu wnioskodawcy”.

Struktura modelu ekonomicznego nie jest dostosowana do modelowania przebiegu WZJG, między innymi przez brak odwzorowania stanu nasilenia choroby. Pacjent z WZJG włączany jest do programu lekowego w stanie umiarkowanym do ciężkiego nasilenia choroby. W wyniku skutecznej indukcji pacjent zmienia stan na odpowiadający bardziej łagodnemu nasileniu choroby, tj. remisja, łagodne nasilenie choroby lub niektórzy pacjenci odpowiadający na leczenie mogą również pozostać w stanie umiarkowanym do ciężkiego (pacjenci z wysokim wyjściowym Mayo), co wciąż pozwala na zakwalifikowanie ich do terapii podtrzymującej po indukcji.

Wyżej opisane stany nasilenia choroby zostały uwzględnione w strukturze modelu ekonomicznego ocenianego przez NICE i AOTMiT (model dla produktu Entyvio opisany w AWA 4351.10.2017 i NICE TA342), gdzie każdemu ze stanów przypisano różne wartości użyteczności i kosztów. Takie zróżnicowanie struktury modelu pozwala lepiej modelować koszty i efekty np. u pacjenta, który odpowiedział na leczenie indukcyjne i kwalifikuje się do leczenia podtrzymującego, natomiast w związku z wysoką wyjściową punktacją w skali Mayo, nadal jest w stanie umiarkowanym do ciężkiego nasilenia choroby. Natomiast w ocenianym modelu, każdy pacjent odpowiadający na leczenie ma przypisane te same koszty i tą samą użyteczność.

Należy jednak, podkreślić, że sam opis programu lekowego B.55 warunkuje leczenie od wystąpienia odpowiedzi na leczenie („zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo”) nie odnosząc się w treści do stanu nasilenia choroby.

W modelu nietypowo wprowadzono dodatkowy, drugi stan pochlaniający N\_ODP (nieodpowiadający na leczenie przed upływem roku I terapii WED), wyłączający z modelowania w ciągu pierwszego roku 82% i 66% pacjentów odpowiednio w populacji po niepowodzeniu TNF i leczenia standardowego. Poniżej zamieszczone uzasadnienie wnioskodawcy dla wprowadzenia drugiego poza śmiercią stanu pochlaniającego: „Taki chory nie generuje różniącego kosztu oraz różniącego wyniku zdrowotnego pomiędzy ramieniem interwencji oraz ramieniem komparatora w horyzoncie czasowym analizy. Zgodnie z opisanymi wyżej założeniami chorzy doświadczający nieskutecznego leczenia WED do 54. tygodnia mają przed sobą potencjalnie takie same ścieżki leczenia określone zapisami Programu lekowego WZJG (ramię komparatora) oraz Projektu programu lekowego WZJG (ramię interwencji), dlatego też nie szacowano kosztu i wyniku zdrowotnego dla wskazanej grupy chorych w ramach niniejszej analizy”.



Wprowadzenie drugiego stanu tunelującego (N\_ODP) oraz implementacja w modelu kosztów i efektów leczenia indukcyjnego, wynika z chęci jednoczesnego uwzględniania w modelu dwóch wykluczających się aspektów.

[redacted] (opis w rozdziale „3.1.2.1.Wnioskowany sposób finansowania”) z drugiej strony powinien zgodnie z opisem PICO rozpocząć modelowanie od pacjentów, u których w 54 tygodniu leczenia podtrzymującego WED nadal stwierdza się odpowiedź kliniczną. Wprowadzenie stanu tunelującego N\_ODP pozwala częściowo ograniczyć wpływ kosztów i efektów zdrowotnych generowanych przed 54 tygodniem, które zgodnie z PICO w ogóle nie powinny być uwzględniane.

Wybór komparatora był spójny z pozostałymi analizami wnioskodawcy. Ocenę wyboru technologii alternatywnej przedstawiono w rozdz. 3.6.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale „5.2.3.Wyniki analiz wrażliwości” niniejszego opracowania.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Dane kosztowe

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Dane kosztowe można uznać za poprawne i aktualne na dzień złożenia wniosku (dane kosztowe dla produktów leczniczych wnioskodawca zaktualizował zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 20 grudnia 2020 r. oraz komunikatem DGL).

#### Użyteczność

W analizie podstawowej, użyteczności dla większości stanów zdrowia oszacowano na podstawie publikacji Puneekar 2010. W związku z brakiem w publikacji wartości użyteczności dla chorych w stanie (OPE, U\_ODP oraz B\_ODP) założono, że użyteczność chorych w powyższych stanach jest taka sama jak w przypadku chorych z chorobą aktywną.

#### Skuteczność

W modelu przyjęto dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanych produktów leczniczych i komparatora na podstawie AKL. Ograniczenia analizy klinicznej mają zatem zastosowanie również do analizy ekonomicznej.

W modelu ekonomicznym założono cykliczne powtarzanie terapii biologicznych (INF, WED) na przemian z leczeniem standardowym, co odpowiada aktualnej praktyce klinicznej, natomiast nie przedstawiono żadnego badania, które potwierdzało by skuteczność ocenianych terapii w takich schematach leczenia.

Wnioskodawca zaimplementował do modelu wartości dla poszczególnych interwencji (INF, WED, leczenie standardowe) z istotnie różniących się charakterystyką włączonych pacjentów badań ACT I i GEMINI I (m.in.: odsetkiem chorych leczonych wcześniej inhibitorami TNF $\alpha$ ).

W badaniach ACT I, chorzy stosowali infliksymab lub placebo przez cały okres badania, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu indukcji. Z kolei w badaniu GEMINI I do leczenia podtrzymującego wedolizumabem mogli przystąpić wyłącznie chorzy, u których w 6. tygodniu odnotowano odpowiedź na leczenie. Chorzy zostali następnie zrandomizowani do grup przyjmujących wedolizumab (WED/WED) lub placebo (WED/PLC) i dla tych grup zostały przedstawione wyniki dla 52. tygodnia leczenia.

W badaniu GEMINI I (publikacja Feagan 2017) nie odnotowano IS różnic pod względem jakości życia pomiędzy grupą stosującą WED a grupą stosującą PLC, po 52 tyg. terapii, w odniesieniu do subpopulacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ . Różnic nie wykazano w żadnym z uwzględnionych kwestionariuszy - IBDQ, SF-36 EQ-5D (skala VAS).

Brak udowodnionej w analizie klinicznej, różnicy w jakości życia pomiędzy grupą stosującą WED a grupą stosującą PLC, wpływa na obniżenie wiarygodności wnioskowania z wyników modelowania dla populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ .

- Dane dotyczące INF

Brak jest danych klinicznych dotyczących skuteczności terapii INF u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali terapię z wykorzystaniem INF lub/oraz WED, zgodnie z modelem ekonomicznym dla populacji „po niepowodzeniu leczenia standardowego”, pacjent może otrzymać do dwóch rocznych cykli leczenia INF oraz do trzech rocznych cykli leczenia WED. Natomiast skuteczność kliniczną INF oszacowano na podstawie badania ACT 1, gdzie kryterium wyłączenia z badania, było wcześniejsze stosowanie infliksymabu lub innych inhibitorów TNF $\alpha$ .

Do modelu wprowadzono różniące się odsetki odpowiedzi po leczeniu indukującym INF i WED i prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi po leczeniu podtrzymującym INF i WED, bez przedstawienia w AKL porównań potwierdzających przyjęte wartości.

Wiarygodne dane potwierdzają roczną terapię INF w populacji pacjentów nie odpowiadających na terapię standardową, natomiast brak danych potwierdzających skuteczność przy powtórnych podaniach i dłuższym horyzoncie czasowym.

- Dane dotyczące leczenia standardowego

Brak jest danych klinicznych dotyczących losów pacjentów, którzy odstawili leczenie biologiczne (INF/WED) po co najmniej roku terapii i przeszli na leczenie standardowe. Model w obu analizowanych populacjach (po niepowodzeniu leczenia standardowego/ INF) pozwala na zastosowanie leczenia standardowego po co najmniej 54 tygodnia leczenia WED (np. po 3 cyklach 54 tygodniowych leczenia WED lub po leczeniu WED do utraty odpowiedzi). Natomiast skuteczność kliniczną leczenia standardowego oszacowano na podstawie badania GEMINI I, gdzie pacjenci przed leczeniem standardowym otrzymali wcześniej jedynie 6 tygodniowe leczenie indukujące WED.

Stanowi to istotne ograniczenie, w związku z czym wyniki generowane dla leczenia standardowego należy interpretować z dużą ostrożnością.

- Dane dotyczące wedolizumabu

Brak danych klinicznych dotyczących skuteczności terapii WED w dłuższym niż 162 tygodnie horyzoncie, w modelu ekonomicznym odsetek pacjentów leczonych dłużej niż 162 tygodnie wynosi około:

- 13% (po niepowodzeniu TNF - ramię interwencji);

- 26% (po niepowodzeniu leczenia standardowego - ramię interwencji).

Brak danych o prawdopodobieństwie utrzymania odpowiedzi w populacji po niepowodzeniu TNF po 54 tygodniach, wartości zaimplementowane do modelu pochodzą z badania GEMINI I (okres obserwacji 52 tygodnie).

Brak danych pochodzących z RCT zgodnych z problemem decyzyjnym i danych długookresowych, arbitralnie przyjęte dawkowanie WED oraz wrażliwość modelu na zmianę parametrów dotyczących skuteczności klinicznej wpływa na niepewność wnioskowania z analizy.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeń załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w użytych formułach.

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Walidacja wewnętrzna została przeprowadzona poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości i analizę uzyskanych wyników. Zakres przeprowadzonej walidacji wewnętrznej wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej wymaganej przez wytyczne AOTMiT 2016.

Wnioskodawca podjął próbę przeprowadzenia walidacji konwergencji. Natomiast nie odnalazł żadnej analizy ekonomicznej, w której pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania wedolizumabu oraz leczenia standardowego w populacji dorosłych chorych na WZJG leczonych skutecznie wedolizumabem przez 54 tygodnie.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku brakiem danych długookresowych oraz wrażliwością modelu na zmianę parametrów związanych z skutecznością kliniczną przeprowadzono obliczenia dla 10- letniego horyzontu czasowego.

## Wyniki dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia standardowego

Tabela 34. Wyniki CUA dla porównania WED vs leczenie standardowe w 10-letnim horyzoncie czasowym


\* - wyniki bez RSS / z RSS


## Wyniki dla populacja po niepowodzeniu anty-TNF $\alpha$

Tabela 35. Wyniki CUA dla porównania WED vs leczenie standardowe w 10-letnim horyzoncie czasowym


\* - wyniki bez RSS / z RSS


Niewielki wpływ skrócenia horyzontu modelu na wartość ICUR, najprawdopodobniej wynika z założenia wnioskodawcy wyłączającego na wczesnym etapie modelowania pacjentów nieodpowiadających na leczenie do 54 tygodnia. Zgodnie z założeniem modelu, pacjentom trafiającym do stanu N\_ODP nie są naliczane koszty i wyniki zdrowotne.

związku z tym skrócenie horyzontu czasowego nie generuje aż tak dużego wzrostu wartości ICUR.

### Art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

Poniżej przedstawiono kalkulację CZN w oparciu o zapisy art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

## Wyniki dla populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego


## Wyniki dla populacji po niepowodzeniu anty-TNF $\alpha$


## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Entyvio (wedolizumab) u dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego bez ograniczenia czasowego w ramach programu lekowego B.55 „leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.

Dodatkowo celem uzupełniającej analizy ekonomicznej 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”.

Populację docelową stanowią dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, leczeni wedolizumabem przez maksymalny czas przewidziany zapisami obecnie obowiązującego Programu lekowego B.55 WZJG tj. 54 tygodnie, u których stwierdza się odpowiedź kliniczną w momencie zakończenia tego leczenia.

Wnioskodawca pacjentów kwalifikujących się do leczenia podzielił na dwie subpopulację:

- 1) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie;
- 2) po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF $\alpha$  ;

Ocenianą interwencją stanowi wedolizumab 300 mg podawany we wlewie dożylnym co 8 tygodni, jako kontynuacja terapii zgodnie ze schematem leczenia podtrzymującego do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Wnioskodawca jako komparator wybrał leczenie standardowe (kortykosteroidy, tiopuryny, aminosalicylany).

Jako technikę analityczną wykorzystano analizę użyteczności kosztów (CUA), którą przeprowadzono w dożywnym horyzoncie czasowym (60-letni) z perspektywy NFZ oraz niezależnie z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Uwzględniono 5% stopę dyskontową dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W ramach niniejszej analizy uwzględniono koszty leków, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego, koszty leczenia standardowego, koszty zależne od stanu zdrowia oraz zabiegów chirurgicznych.

Źródłem danych w modelu ekonomicznym dla parametrów z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla WED, i leczenia standardowego jest przede wszystkim badanie RTC GEMINI I.

Przedstawione przez wnioskodawcę badanie GEMINI I w opinii analityków nie odpowiada analizowanemu problemowi decyzyjnemu, zarówno ze względu na porównywane interwencje jak i czas obserwacji w badaniu. Po pierwsze, porównuje się grupę chorych stosujących WED w indukcji i podtrzymaniu z grupą pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne WED w 6. tygodniu i w fazie podtrzymania stosowali placebo. Wobec tego moment zaprzestania leczenia WED u osób z odpowiedzią w grupie kontrolnej jest niezgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce (6. tydzień vs 54. tydzień). Po drugie, czas obserwacji w badaniu wynosił 52 tygodnie, zaś wnioskowana zmiana w praktyce będzie zezwalać na dłuższe stosowanie WED w programie, czyli >54 tygodni od podania pierwszej dawki.

Dodatkowo w modelu ekonomicznym założono cykliczne powtarzanie terapii biologicznych (INF, WED) na przemian z leczeniem standardowym, co odpowiada aktualnej praktyce klinicznej, natomiast nie przedstawiono żadnego badania, które potwierdzało by skuteczność ocenianych terapii w takich schematach leczenia.

### Wyniki:





## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

„Celem 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 Projektu programu lekowego WZJG, [redacted]

##### Populacja

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted] w rozdziale „3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie”).

##### Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy

##### Kluczowe założenia

W analizie rozważano dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący – obrazuje sytuację obecną, w której wedolizumab jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w rozpatrywanym wskazaniu, w ramach Programu lekowego WZJG maksymalnie do 54 tygodni terapii, w przypadku chorych z oceną Mayo > 6.
- scenariusz nowy – przedstawia sytuację, w której wedolizumab będzie finansowany ze środków publicznych w ramach zapisów Projektu programu lekowego WZJG w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego WZJG.

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania kluczowych parametrów i danych wejściowych uwzględnianych w niniejszej analizie. Podsumowanie danych wejściowych i przyjętych założeń oraz scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości przedstawiono w AWB Wnioskodawcy w rozdziale 2.7.

##### Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Założono finansowanie ocenianej technologii medycznej w ramach istniejącej grupy limitowej 1176.0, Wedolizumab. Lek Entyvio dostępny w programie lekowym. Lek wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie.

##### Analiza wrażliwości

Analiza wpływu na budżet zawiera analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. extreme value analysis) dla większości parametrów, w której przedstawiono wpływ przyjęcia przez parametry wartości ekstremalnych. Wykonano również analizę scenariuszy, gdzie testowano alternatywne założenia dla modelowania kosztów lub przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie. (szczegółowy opis testowanych parametrów znajduje się w AWB wnioskodawcy w rozdziale 2.7.).

## Model

Model wpływu na budżet przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2016.

W analizie wpływu na budżet wykorzystano obliczenia i założenia analizy ekonomicznej. W analizie wykorzystano strukturę modelu Markowa. Opis modelowania przedstawiono w rozdziale 7. Analizy ekonomicznej Wnioskodawcy. Szczegółowy opis założeń w zakresie potencjalnych ścieżek leczenia i uwzględnionych w modelu warunków ograniczających, opisano w rozdziale 7.1. Analizy ekonomicznej Wnioskodawcy.

W ramach analizy założono, że w momencie wejścia do modelu chorzy otrzymują leczenie z wykorzystaniem leku Entyvio (WED). W zależności od czynników takich jak: odpowiedź na leczenie, utrata odpowiedzi na leczenie oraz scenariusza (istniejący vs nowy), chorzy mogą kontynuować terapię w każdym kolejnym cyklu lub też przejść na kolejne linie leczenia, w ramach których stosuje się jedną z form farmakoterapii (leczenie standardowe, INF lub WED).

W analizie wpływu na budżet uwzględniono, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie a kwalifikacja do leczenia WED odbywa się płynnie w ciągu całego roku (z wyłączeniem chorych kontynuujących leczenie WED rozpoczęte przed listopadem 2020 r., którzy włączani są do analizy na starcie horyzontu czasowego w listopadzie 2020 r.).

Dla populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa oraz populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, wyznaczono po 2 trendy (liniowy i logarytmiczny), określające prognozowaną liczbę nowych chorych rozpoczynających leczenie WED w poszczególnych miesiącach horyzontu czasowego analizy, tj. od listopada 2020 r. do października 2022 r. Założono, że trend logarytmiczny wyznacza wariant minimalny, trend liniowy wariant maksymalny, zaś średnia z trendów wariant prawdopodobny prognozy.

Przyjęto, że dla pacjentów niesklasyfikowanych proporcja ta była stała w kolejnych miesiącach między majem 2018 r. a listopadem 2019 r. Pozwoliło to na oszacowanie liczby chorych oddzielnie dla obu populacji, populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF alfa oraz chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego.

Założono, że cały koszt z danego cyklu modelu jest naliczany na jego początku. Choremu, który rozpocznie terapię WED w pierwszym miesiącu horyzontu czasowego (w listopadzie 2020 r.), przypisany zostanie koszt odpowiadający 2 latom leczenia (niezdyskontowany), przy czym w pierwszym roku analizy przypisany zostanie koszt pierwszych 7 cykli modelu (od cyklu 0. do 6.), a w drugim roku koszt kolejnych 7 cykli modelu (od cyklu 7. do 13.).

Szczegółowy opis założeń uwzględnionych w modelu znajduje się w AWB Wnioskodawcy w rozdziale 2.6.3.

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Populacja

Liczebność populacji docelowej oszacowano z wykorzystaniem danych dostarczonych przez Wnioskodawcę w zakresie liczby chorych włączanych do leczenia WED w ramach Programu lekowego WZJG w okresie od maja 2018 r. do listopada 2019 r. oraz obliczeń z modelu wykonanego na potrzeby Analizy ekonomicznej. Szczegóły związane z szacowaniem wielkości populacji docelowej opisano w AWB wnioskodawcy w rozdziale 2.5.

Dodatkowo liczebność populacji docelowej powiększono o wielkości populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt (aneks AWB Wnioskodawcy rozdz. 3.6.2). Oszacowano liczebność populacji chorych z wynikiem

w skali Mayo równym 6 pkt, spełniających kryteria zmienionego programu lekowego B.55 w kolejnych latach horyzontu czasowego, na podstawie danych z:

- AWA Xeljanz, gdzie przedstawiono liczbę dorosłych chorych z rozpoznaniem WZJG w ramach programu lekowego B.55 (z wynikiem Mayo > 6 pkt) w latach 2016 – 2018
- sprawozdań NFZ w zakresie liczby chorych włączanych do obecnie obowiązującego programu lekowego B.55. (z wynikiem Mayo > 6 pkt) w przypadku których wykonano świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG)” w latach 2016 – 2019
- badania GEMINI I (Feagan 2013) będącym badaniem porównującym skuteczność WED i leczenia standardowego w populacji chorych z wynikiem od 6 do 12 punktów w skali Mayo.

### Koszty

W modelu wykorzystano założenia i wyniki z analizy ekonomicznej. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- koszty leków (w tym WED, INF oraz leczenia standardowego);
- koszty podania leków;
- koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego;
- koszty zależne od stanu zdrowia oraz zabiegów chirurgicznych.

Kategorie kosztowe wymienione powyżej, stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne. Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich zostały uznane za nieróżniące i zaliczono do kategorii kosztów wspólnych, jednakże nie były ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.



Tabela 36. [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: AWB wnioskodawcy

W celu obliczenia kosztu stosowania wnioskowanej technologii medycznej, określono zużycie zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych poszczególnych prezentacji leków. Zużycie technologii medycznych wnioskodawca oszacował na podstawie zapisów Programu lekowego WZJG oraz Projektu programu lekowego WZJG stanowiących podstawę niniejszej analizy, które odwołują się do dawkowania zawartego w ChPL Entyvio. Zalecany schemat dawkowania obejmuje 300 mg produktu Entyvio podawanego we wlewie dożylnym w tygodniu 0, tygodniu 2 i tygodniu 6 (indukcja), a następnie co 8 tygodni (leczenie podtrzymujące). W części dotyczącej analizy ekonomicznej w rozdziale „5.1.2.Dane wejściowe do modelu” przedstawiono koszty różniące, uwzględnione w AWB wnioskodawcy.

Podsumowanie danych wejściowych oraz przyjętych założeń przedstawiono w ABW Wnioskodawcy w rozdz. 2.7.



## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji





Wyniki analizy wpływu na budżet oszacowane przez wnioskodawcę, przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant prawdopodobny, perspektywa NFZ i wspólna, bez RSS (z RSS).  
Oszacowania wnioskodawcy [PLN]

Kategoria kosztów	Populacja	Perspektywa NFZ bez RSS (z RSS)		Perspektywa wspólna bez RSS (z RSS)	
		I rok	II rok	I rok	II rok

Kategoria kosztów	Populacja	Perspektywa NFZ bez RSS (z RSS)		Perspektywa wspólna bez RSS (z RSS)	
		I rok	II rok	I rok	II rok
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, finansowanie produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, spowoduje [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział „6.1.2.Dane wejściowe do modelu”

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	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.” (AWB Wnioskodawcy rozdz. 2.2.)
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Bez uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	W analizie nie przedstawiono oszacowań udziałów w rynku Entyvio. Również w ramach analizy wrażliwości wnioskodawca nie testował alternatywnych wartości dla udziału rynkowych produktu Entyvio. Należy mieć na uwadze, że w aktualnym Obwieszczeniu MZ z dnia 24.08.2020 r. w kryteriach kwalifikacji do leczenia pacjentów z WZJG w programie lekowym B.55 może być stosowany tofacytynib, oprócz infliksymabu lub wedolizumabu.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Bez uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Bez uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym wnioskodawca deklaruje dostawy [REDAKOWANE]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Wnioskodawca zakłada, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym, a poziom odpłatności będzie bezpłatny dla świadczeniobiorcy, co jest zgodne z kryteriami art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Bez uwag.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, której wyniki zostały szczegółowo opisane w aneksie AWB Wnioskodawcy w rozdziale „3.10 Analiza wrażliwości”.

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

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Struktura modelu wnioskodawcy wydaje się dostosowana do zapisów wnioskowanego programu lekowego, jednakże nie odwzorowuje dobrze przebiegu WZJG. Opis modelu wraz z odnalezionymi ograniczeniami przedstawiono w rozdziale 5.1.1. „Opis i struktura modelu wnioskodawcy” oraz 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy”. Wnioskodawca zakłada, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie, zatem nie uwzględniono odpłatności świadczeniobiorcy. Produkt leczniczy Entyvio będzie finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej.

## Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci leczeni na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) zgodnie z zapisami Projektu programu lekowego WZJG, [REDAKTOWANE]

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych dostarczonych przez Wnioskodawcę, w zakresie liczby chorych włączanych do leczenia WED w ramach Programu lekowego WZJG w okresie od maja 2018 r. do listopada 2019 r. oraz obliczeń z modelu wykonanego na potrzeby Analizy ekonomicznej. Dodatkowo liczebność populacji docelowej oszacowanej w analizie wnioskodawcy, powiększono o wielkości populacji chorych z wynikiem w skali Mayo równym 6 pkt. W tym celu wykorzystano dane z AWA Xeljanz w zakresie liczby dorosłych chorych z rozpoznaniem WZJG w ramach programu lekowego B.55, 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.

Całkowita populacja docelowa pacjentek wskazana we wniosku zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wynosi: [REDAKTOWANE] refundacji, natomiast zgodnie z założeniem wnioskodawcy populacja, która otrzyma w scenariuszu nowym wedolizumab wynosi [REDAKTOWANE] refundacji. Na podstawie oszacowań wnioskodawcy, populacja pacjentek z wynikiem 6 pkt w skali Mayo wynosi [REDAKTOWANE] refundacji.

Należy podkreślić, że obecny program lekowy B.55 dotyczy wyłącznie ciężkiej postaci WZJG, a wnioskowanie wskazuje na obejmowanie pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby. Dotychczas nie funkcjonował program lekowy obejmujący umiarkowaną postać WZJG, co dodatkowo może ograniczać wiarygodne oszacowanie populacji docelowej we wnioskowanym wskazaniu. Wnioskodawca podkreślił, że „Nie odnaleziono jednoznacznych danych określających wielkość populacji chorych na WZJG w Polsce uwzględniając szczegółowe wskazanie niniejszego wniosku refundacyjnego.” (APD Wnioskodawcy rozdział 4.5.). W związku z powyższym, populacja docelowa (umiarkowane + ciężkie WZJG) określona na podstawie Programu Lekowego B.55. (ciężkie WZJG) jest prawdopodobnie niedoszacowana.

W analizach wnioskodawcy uwzględniono zmiany punktów w skali Mayo u osób w wieku  $\geq 18$  r.ż., a ocena ta w aktualnym programie B.55 wynosi  $> 6$  punktów, [REDAKTOWANE]. Należy mieć na uwadze, że kryterium według skali Mayo znajduje się jedynie w podpunkcie dotyczącym niedostatecznej odpowiedzi na leczenie standardowe, a więc nie odnosi się do wszystkich kryteriów. Na podstawie badania GEMINI I, uwzględniono stały odsetek chorych 8,3% z wynikiem 6 pkt w skali Mayo, w całej populacji dorosłych kwalifikujących się do leczenia zgodnie z założeniami zmienionego programu lekowego B.55 (tj. z wynikiem w przedziale 6-12 pkt w skali Mayo). Należy podkreślić, iż badanie GEMINI I obejmowało chorych z wynikiem 6-12 pkt w skali Mayo, a więc populację szerszą niż populacja chorych z wynikiem równym 6 pkt.

Obecna liczba pacjentów powyżej 18 r.ż. kwalifikujących się do leczenia umiarkowanej lub ciężkiej postaci WZJG w Polsce, według opinii prof. dr hab. Jarosława Reguły wynosi około 20% wszystkich pacjentów z WZJG. Oszacowane przez ankietowanych ekspertów odsetki osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją są rozbieżne (w opinii prof. dr hab. Jarosława Reguły około 60%, natomiast w opinii prof. dr hab. n. med. Elżbiety Poniewierki około 5%).

Dodatkowo należy mieć na uwadze, że w kryteriach do wnioskowanego programu lekowego, włączani mogą być pacjenci [REDAKTOWANE]

W analizie wnioskodawca nie przedstawił oszacowań udziałów w rynku Entyvio. Również w ramach analizy wrażliwości wnioskodawca nie testował alternatywnych wartości dla udziału rynkowych produktu Entyvio. Należy mieć na uwadze, że w aktualnym Obwieszczeniu MZ z dnia 24.08.2020 r. w kryteriach kwalifikacji do leczenia pacjentów z WZJG w programie lekowym B.55 może być stosowany tofacytynib, oprócz infliksymabu lub wedolizumabu.

Zgodnie z aktualnym programem B.55 do programu kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia infliksymabem lub wedolizumabem lub tofacytynibem, a ich dotychczasowe leczenie infliksymabem lub wedolizumabem lub tofacytynibem było finansowane w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup

pacjentów (JGP), jednakże ta populacja nie została uwzględniona w analizach wnioskodawcy. Należy zwrócić uwagę, że we wnioskowanym programie w powyższym zapisie jest uwzględniony jedynie wedolizumab.

Aktualnie stosowane technologie medyczne u chorych po zakończeniu 54-tygodniowej terapii wedolizumabem w programie lekowym B.55 przedstawiono w tabeli w rozdziale „3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych”. Należy mieć na uwadze, że ankietowani przez Agencję eksperci nie wskazali danych dla chorych z umiarkowaną postacią WZJG (z niedostateczną odpowiedzią ( $\geq 6$  punktów w skali Mayo)/ nietolerujący/ z przeciwwskazaniami do leczenia standardowego).

Głównym ograniczeniem analizy jest:

- zacerpnięto dane kosztowe z analizy ekonomicznej, w związku z powyższym wszystkie ograniczenia analizy CUA są także ograniczeniami niniejszej analizy.

**Ograniczenia według wnioskodawcy (na podstawie rozdziału 6 AWB wnioskodawcy):**

- „W niniejszej analizie w oszacowaniach wielkości populacji docelowej uwzględniono dane dostarczone przez Zamawiającego w zakresie liczby chorych włączanych do leczenia WED w ramach Programu lekowego WZJG w okresie od maja 2018 r. do listopada 2019 r. oraz obliczenia z modelu wykonanego na potrzeby Analizy ekonomicznej. Założono, że oszacowanie wielkości populacji oparte na danych rzeczywistych dotyczących włączania chorych do programu lekowego jest bardziej wiarygodne niż estymacja oparta na danych epidemiologicznych. Tak jak każde oszacowanie również to przedstawione w niniejszej analizie jest obarczone niepewnością. Wykorzystano jednak najlepsze dostępne dane celem uzyskania najbardziej wiarygodnych wyników.”
- „W analizie wpływu na budżet stwierdzono ograniczenia związane z modelowaniem kosztów, które zostały opisane w Analizie ekonomicznej.”

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przeprowadził analizę scenariuszy oraz analizę wartości skrajnych (ang. extreme value analysis). Wykonano również analizę scenariuszy, gdzie testowano alternatywne założenia dla modelowania kosztów lub 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 AWB Wnioskodawcy w rozdziale 2.7. Parametry testowane w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności przedstawiono poniżej:

[Redacted text block]

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ w wariantach [redacted] przedstawiono w tabeli poniżej. W ramach każdego ze scenariuszy testowanych w analizie wrażliwości wnioskodawcy, [redacted]

**Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: perspektywa NFZ bez RSS i z RSS. Oszacowania wnioskodawcy [PLN]**

[Redacted]	Wynik inkrementalny (PLN) w wariantach prawdopodobnym			
	bez RSS		z 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]

	Wynik inkrementalny (PLN) w wariancie prawdopodobnym			
	bez RSS		z RSS	

[Redacted text block]

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem [Redacted] w perspektywie NFZ i wspólnej, znajdują się w AWB w aneksie do raportu wnioskodawcy w rozdziale 3.10.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analicyści Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

„Celem 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 Projektu programu lekowego WZJG [Redacted]”

Populację docelową stanowili dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10 K51), leczeni wedolizumabem przez maksymalny czas, jaki przewidywany jest w obecnym Programie lekowym „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, u których stwierdzona się odpowiedź kliniczną w momencie zakończenia tego leczenia..

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta). W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Liczebność populacji docelowej oszacowano z wykorzystaniem danych dostarczonych przez Wnioskodawcę w zakresie liczby chorych włączanych do leczenia WED w ramach Programu lekowego WZJG w okresie od maja 2018 r. do listopada 2019 r. oraz obliczeń z modelu wykonanego na potrzeby Analizy ekonomicznej. Dodatkowo oszacowano liczebność 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, na podstawie danych z: AWA Xeljanz, gdzie przedstawiono liczbę dorosłych chorych z rozpoznaniem

WZJG w ramach programu lekowego B.55 (z wynikiem Mayo > 6 pkt) w latach 2016 – 2018; sprawozdań NFZ w zakresie liczby chorych włączanych do obecnie obowiązującego programu lekowego B.55. (z wynikiem Mayo >6 pkt) w przypadku których wykonano świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG)” w latach 2016 – 2019; badania GEMINI I (Feagan 2013) w zakresie wyników w skali Mayo chorych włączanych do badania będącym badaniem porównującym skuteczność WED i leczenia standardowego w populacji chorych z wynikiem od 6 do 12 punktów w skali Mayo (populacji zgodnej z założeniami zmienionego programu lekowego B.55).

W scenariuszu istniejącym założono, że produkt leczniczy Entyvio nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, zaś scenariusz nowy zakładał refundację wnioskowanej technologii.

W scenariuszu nowym przyjęto

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, finansowanie produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, spowoduje



## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

Zgodnie z zapisami ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wnioskodawca przedstawił w analizie racjonalizacyjnej rozwiązania mające na celu wygospodarowanie środków równoważących wpływ na budżet płatnika decyzji o refundacji leku Entyvio.

Szczegółowy opis rozwiązań zaproponowanych przez wnioskodawcę, przedstawiono w rozdziale 3 analizy racjonalizacyjnej. Wyniki przedstawiono w rozdziale 4 analizy racjonalizacyjnej.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

### Uwagi ekspertów klinicznych:

- **Prof. dr hab. Jarosław Reguła – KK w dziedzinie gastroenterologii:**

Kryteria kwalifikacji do programu: „*Możliwość leczenia biologicznego u pacjentów z po kolektomii z nawracającym zapaleniem zbiornika opornym na antybiotyki. Możliwość leczenia biologicznego u pacjentów z aktywnością choroby 6 i więcej (a nie 7 i więcej) w skali Mayo.*”

- W przypadku pozostałych zapisów uzgodnionego programu lekowego żaden z ekspertów, od których Agencja otrzymała opinię, nie zgłosił uwag.

### Pozostałe uwagi:

Zgodnie z informacjami przedstawionymi we wniosku refundacyjnym, wnioskodawca ubiega się o finansowanie leku w ramach nowego programu lekowego. Mając na uwadze, że Entyvio oraz pozostałe leki są aktualnie finansowane w jednym programie lekowym dedykowanym WZJG, w opinii Analityków w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, zasadne wydaje się wprowadzenie wnioskowanych zmian w ramach istniejącego programu lekowego B.55.

Tabela 41. Najważniejsze różnice w zapisach programów lekowych

Zapisy proponowanego programu	Zapisy aktualnego programu B.55
<b>Kryteria kwalifikacji</b>	
<p><b>1. Kryteria włączenia</b> Do leczenia wedolizumabem mogą zostać włączeni świadczeniobiorcy w wieku od 18 roku życia z rozpoznaną <b>umiarkowaną lub ciężką</b> postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:</p> <p>4) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) lub <b>cyklosporyną A (CsA) stosowanych zgodnie z rekomendacjami ECCO/ESPGHAN/PTG-E</b> (ocena <math>\geq 6</math> punktów w skali Mayo u osób w wieku <math>\geq 18</math> r.ż.), lub</p> <p>5) nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) lub <b>cyklosporyną A (CsA)</b>, lub</p> <p>6) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) lub <b>cyklosporyną A (CsA)</b>.</p>	<p><b>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia w programie</b> Do leczenia infliksymabem lub wedolizumabem lub tofacytynibem mogą zostać włączeni pacjenci spełniający łącznie kryteria wskazane w punktach 1 i 2.</p> <p>1) Wiek od 6 roku życia w przypadku infliksymabu albo wiek od 18 roku życia w przypadku wedolizumabu lub tofacytynibu.</p> <p>2) Pacjenci z rozpoznaną <b>ciężką</b> postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:</p> <p>a) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) (ocena <math>&gt; 6</math> punktów w skali Mayo u osób w wieku <math>\geq 18</math> r.ż. a bo ocena <math>\geq 65</math> punktów w skali PUCAI u osób w wieku <math>&lt; 18</math> r.ż.), lub</p> <p>b) nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub</p> <p>c) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA);</p>
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	
leczenie podtrzymujące wedolizumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie Odpowiedź definiowana jest jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo. <b>Łączny czas leczenia pacjenta wedolizumabem zależy od decyzji lekarza.</b>	Leczenie podtrzymujące: leczenie infliksymabem albo wedolizumabem a bo tofacytynibem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy w przypadku infliksymabu/tofacytynibu oraz <b>54 tygodni w przypadku wedolizumabu, od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej.</b>
<b>Schemat dawkowania w programie</b>	
<p><b>1. Dawkowanie</b> Schemat dawkowania objęty finansowaniem przez Narodowy Fundusz Zdrowia to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 300 mg podawane w tygodniu 0, tygodniu 2, i tygodniu 6, a następnie co 8 tygodni,</li> <li>– u pacjentów, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstości dawkowania do 300 mg, co cztery tygodnie.</li> </ul>	<p><b>1. Dawkowanie wedolizumabu</b> Dawkowanie wedolizumabu prowadzone jest zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	
(...) 10) badanie ogólne moczu – <b>do decyzji lekarza prowadzącego</b>	(...) 11) badanie ogólne moczu

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r.

Komentarz Agencji odnośnie umiarkowanej postaci choroby:

- W odpowiedzi na uzupełnienie wymagań minimalnych wnioskodawca wyjaśniał, że pacjenci z umiarkowanym nasileniem WZJG już obecnie kwalifikują się do programu lekowego: „*poszerzenie opisowej części kryteriów włączenia o postać umiarkowaną stanowi uporządkowanie obecnie obowiązujących zapisów programu lekowego, w których przyjęta wartość punktowa nie odpowiada klasyfikacji przyjętej w wytycznych klinicznych. Przykładowo w świetle wytycznych Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i PTG postać ciężka definiowana jest wyłącznie jako przedział 9-12 punktów w skali Mayo, a więc już w obecnie obowiązujących warunkach refundacyjnych leczeniem objęci są również pacjenci z postacią umiarkowaną choroby.*” Zdaniem wnioskodawcy zmiana dotyczy jedynie rozszerzenia kryteriów kwalifikacji o wynik w skali Mayo równy 6 pkt (czyli  $\geq 6$  pkt) – dotychczas jest to  $> 6$  pkt.
- Według aktualnego zapisu programu lekowego, do leczenia kwalifikują się pacjenci z ciężką postacią WZJG. Należy zwrócić uwagę, że kryterium kwalifikacji obejmujące wynik w skali Mayo obecnie  $> 6$  pkt, a więc wskazujące na możliwość kwalifikowania także chorych z umiarkowanym nasileniem (zgodnie z interpretacją skali Mayo), odnosi się tylko do jednego podpunktu, tj. subpopulacji pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe. W przypadku pozostałych subpopulacji, czyli chorych z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do terapii standardowej, aktualny program lekowy nie odnosi się do skali Mayo. Zdaniem Agencji literalne znaczenie powyższego zapisu pozwala na zastosowanie w tych populacjach ogólnego warunku włączenia do programu, tj. ciężkiej postaci choroby.
- Biorąc pod uwagę powyższe, według Agencji zmiana proponowana w uzgodnionym programie lekowym umożliwi leczenie wedolizumabem wszystkich subpopulacji z umiarkowaną postacią choroby: z niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe, nietolerujących leczenia standardowego oraz mających przeciwwskazania do takiego leczenia.
- Jak zwraca uwagę wnioskodawca, samo sformułowanie „ciężka postać” w aktualnym programie lekowym nie jest definiowane, w związku z czym nie jest pewne według jakiej skali bądź jakich kryteriów jest oceniane: „*należy zauważyć, że zastosowane w omawianym programie lekowym sformułowanie ‘ciężka postać’ jest wysoce nieprecyzyjne – nie definiuje według jakiej skali powinna być ona określona. Dlatego też prawdopodobnie należy mu przypisać znaczenie bardziej potoczne*” (rozdz. 4.6.3. APD wnioskodawcy).
- W celu doprecyzowania populacji pacjentów z WZJG kwalifikującej się do wnioskowanego programu lekowego, należałoby by po sformułowaniu: „Do leczenia wedolizumabem mogą zostać włączeni świadczeniobiorcy w wieku od 18 roku życia z rozpoznaną umiarkowaną lub ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego,(...)” zdefiniować według jakiej skali określamy stopień nasilenia choroby/postać choroby.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Entyvio (wedolizumab) we wskazaniu wrzodziejące zapalenie jelita grubego przeprowadzono wyszukiwanie aktualizacyjne, na podstawie AWA nr OT.4351.10.2017, dotyczącej poprzedniej oceny leku. Wyszukiwanie przeprowadzono na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 28.08.2020 r. przy zastosowaniu entyvio/wedolizumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 10 rekomendacji, z czego 2 rekomendacje były negatywne. Wszystkie rekomendacje odnosiły się łącznie do umiarkowanej i ciężkiej postaci choroby. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak efektywności kosztowej leku (NCEP 2015) oraz brak wystarczających dowodów dla porównania z lekami z grupy anty-TNF (G-BA 2015). W przypadku dwóch rekomendacji zidentyfikowano odniesienie do zalecanego czasu trwania terapii (NICE 2015, SMC 2015) – rekomendacje te zalecają ocenę zasadności kontynuowania terapii co 12 miesięcy. Leczenie należy kontynuować tylko wtedy, gdy istnieją wyraźne dowody na ciągłe korzyści kliniczne. U osób z całkowitą remisją po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia zaleca się zakończenie terapii i ewentualne jej wznowienie w przypadku nawrotu choroby. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 42. Rekomendacje refundacyjne dla Entyvio (wedolizumab)**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2015	WZJG o nasileniu umiarkowanym / ciężkim z niedostateczną odpowiedzią na leczenie/ utraconą odpowiedzią na leczenie lub wykazujących nietolerancję na standardową terapię lub infl ksymb	<p><b>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem.</b></p> <p>CADTH rekomenduje wedolizumab z zachowaniem następującego kryterium klinicznego oraz warunku finansowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia za pomocą wedolizumabu powinna zostać przerwana jeżeli w ciągu 6 tyg. leczenia nie zostanie osiągnięta odpowiedź kliniczna (definiowana jako zmniejszenie wyniku w częściowej skali Mayo o <math>\geq 25\%</math> wartości wyjściowej oraz zmniejszenie łącznej oceny o <math>\geq 2</math> punkty, z jednoczesnym zmniejszeniem o <math>\geq 1</math> punkt w podskali krwawienia z odbytu lub wynikiem w tej podskali 0 lub 1),</li> <li>• Obniżenie ceny wedolizumabu w celu poprawy efektywności kosztowej do poziomu akceptowalnego przyjętego w programie finansowania produktu leczniczego.</li> </ul> <p>W randomizowanym badaniu klinicznym GEMINI I, w którym brali udział jedynie chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego lub leczenia infl ksymbem, wykazano większą skuteczność leczenia WED w porównaniu z placebo (PLC) dla odpowiedzi klinicznej na leczenie po 6 tyg. (indukcja) oraz remisji klinicznej po 52 tyg. (podtrzymanie). Wśród leczonych WED u większego odsetka chorych zaobserwowano wygojenie się błony śluzowej oraz poprawę jakości życia.</p> <p>Przy proponowanej cenie leku oraz zalecanej dawce oszacowany przez CADTH ICUR dla porównania z terapią standardową wynosi od 60 000\$/QALY do 150 000\$/QALY.</p>
HAS 2015	Umiarkowana/ciężka postać WZJG – chorzy po niepowodzeniu terapii kortykosteroidami, terapii immunomodulującej oraz anty-TNF	<p><b>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem.</b></p> <p>W przypadku chorych, u których leczenie kortykosteroidami, lekami immunomodulującymi i inhibitorami TNF-alfa zakończyło się niepowodzeniem (niewystarczająca odpowiedź, wykazano niewielką poprawę. Brak w tej populacji alternatywnego leczenia. Korzyść z zastosowania wedolizumabu w tej populacji określono jako istotną, a kliniczną wartość dodaną jako niewielką.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		Rekomenduje się umieszczenie na liście leków dopuszczonych do użytku szpitalnego.
HAS 2020	WZJG – chorzy nie leczeni wcześniej anty-TNF, po niepowodzeniu terapii standardowej (II linia)	<p>Ponowna ocena*</p> <p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Korzyści kliniczne ze stosowania ENTYVIO (wedolizumab) określono obecnie jako znaczące (wcześniej były niewystarczające) w leczeniu dorosłych, którzy nie byli wcześniej leczeni antagonistami TNF<math>\alpha</math>, a u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na terapię konwencjonalną.</p> <p>Ocenę przeprowadzono na podstawie badania VARSITY porównującego wedolizumab z adalimumabem, przeprowadzonego wśród chorych po niepowodzeniu terapii standardowej, 79% badanych nie stosowało inhibitora TNF. W badaniu tym wykazano wyższą skuteczność wedolizumabu pod względem remisji klinicznej w 52. tygodniu (31.3% vs 22.5%) oraz wygojenia błony śluzowej. Nie wykazano zaś wyższości pod względem klinicznej remisji bez konieczności stosowania kortykosteroidów – istotnego punktu końcowego w WZJG. Brak wykazanego wpływu na jakość życia oraz konieczność przeprowadzenia kolektomii. Brak też porównania z innym inhibitorem TNF, zwłaszcza z infl ksymba.</p> <p>Mając na uwadze powyższe stwierdzono, że brak jest dodanej wartości klinicznej.</p>
NCPE 2015	WZJG o nasileniu umiarkowanym / ciężkim z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją terapii konwencjonalnej lub za pomocą antagonistów TNF $\alpha$	<p><b>Rekomendacja negatywna.</b></p> <p>NCPE nie rekomenduje finansowania produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab).</p> <p>Terapia z zastosowaniem wedolizumabu nie jest kosztowo-efektywna przy zaproponowanej cenie.</p>
NICE 2015	WZJG o nasileniu umiarkowanym / ciężkim zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym	<p><b>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem.</b></p> <p>Wedolizumab jest zalecany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim pod warunkiem obniżenia ceny w ramach PAS (ang. <i>patient access scheme</i>).</p> <p>Wedolizumab należy podawać do momentu, aż przestanie działać lub konieczna jest operacja. Po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia należy ponownie ocenić stan pacjenta, aby sprawdzić, czy leczenie powinno być kontynuowane. Leczenie należy kontynuować tylko wtedy, gdy istnieją wyraźne dowody na ciągłe korzyści kliniczne. W przypadku osób z całkowitą remisją po 12 miesiącach należy rozważyć przerwanie leczenia wedolizumabem i wznowienie leczenia w przypadku nawrotu choroby. Osoby, które kontynuują leczenie wedolizumabem, należy poddawać ponownej ocenie przynajmniej co 12 miesięcy, aby sprawdzić, czy dalsze leczenie jest uzasadnione.</p>
SMC 2015	WZJG o nasileniu umiarkowanym / ciężkim z niedostateczną odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją na leczenie konwencjonalne lub terapię za pomocą antagonistów TNF $\alpha$	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Entyvio (wedolizumab) jest zaakceptowany do użycia w ramach szkockiego NHS.</p> <p>Pacjenci, którzy kontynuują leczenie, powinni być poddawani ponownej ocenie co najmniej co 12 miesięcy w celu ustalenia, czy trwające leczenie jest nadal odpowiednie z klinicznego punktu widzenia. W przypadku osób z całkowitą remisją po 12 miesiącach należy rozważyć przerwanie leczenia wedolizumabem i wznowienie leczenia w przypadku nawrotu choroby.</p> <p>Powyższa rekomendacja jest uzależniona od ciągłej dostępności PAS w szkockim NHS lub ceny, która będzie równoważna lub niższa.</p>
HMMC 2015	WZJG o nasileniu umiarkowanym / ciężkim zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym	<p><b>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem</b></p> <p>Wedolizumab jest rekomendowany wyłącznie w leczeniu specjalistycznym (nie rekomendowany w ramach podstawowej opieki zdrowotnej), zgodnie ze stanowiskiem NICE, u chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z czynnym WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (6-12 pkt w skali Mayo);</li> <li>• po niepowodzeniu lub utracie odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem 5-ASA, kortykosteroidami, azatiopryną/6 merkaptopuryną lub inhibitorem TNF lub jeśli nietolerancja prowadziła do przerwania leczenia bądź jest ono przeciwwskazane;</li> <li>• Tam, gdzie wedolizumab jest stosowany jako lek biologiczny pierwszego rzutu i nie jest on najmniej kosztowną spośród odpowiednich opcji leczenia biologicznego, kliniczne uzasadnienie wyboru musi zapewnić specjalista ubiegający się o finansowanie.</li> </ul>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PMAPC 2015	WZJG o nasileniu umiarkowanym / ciężkim	<b>Rekomendacja pozytywna</b> W ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wedolizumab <b>jest zalecany</b> do stosowania u dorosłych pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita jedynie, jeżeli będzie dostępny z zachowaniem zniżki w ramach PAS (ang. patient access scheme).
PBAC 2015	WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie 5-ASA, kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi	Ponowna ocena**. <b>Rekomendacja pozytywna.</b> Wedolizumab w porównaniu z komparatorem (infliksymabem) wykazuje zbliżoną skuteczność i stanowi dla niego alternatywę. Profil bezpieczeństwa obu leków jest porównywalny,
G-BA 2015	WZJG o nasileniu umiarkowanym / ciężkim z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub z nietolerancją na leczenie standardowe lub anty-TNF	<b>Rekomendacja negatywna</b> Brak udowodnionych dodatkowych korzyści w analizowanych podgrupach w porównaniu z komparatorami. Ocenę przeprowadzono w dwóch podgrupach: chorzy nie leczeni wcześniej anty-TNF oraz chorzy po niepowodzeniu terapii anty-TNF. Ocenę dodatkowej korzyści oszacowano w porównaniu do adalimumabu w przypadku pierwszej podgrupy oraz w porównaniu do adalimumabu lub infl ksymbabu dla drugiej subpopulacji. Dane przedstawione przez firmę nie były wystarczające do wyciągnięcia wniosków dotyczących dodatkowej korzyści ze stosowania wedolizumabu u dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

\* w danym wskazaniu lek oceniany był w 2015 r. i wówczas otrzymał negatywną rekomendację, ze względu na brak odpowiednich badań porównujących go do leków z grupy anty-TNF; \*\* lek otrzymał w 2014 r. w tożsamym wskazaniu negatywną opinię z powodu niewystarczających dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo oraz nieakceptowalnie wysoki współczynnik kosztów-efektywności dla porównania z placebo; wskazano też na nieznaną wartość dla WED stosowanego po niepowodzeniu terapii aminosalicylanami, lekami immunosupresyjnymi oraz inh bitorami;

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 43. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	[redacted]	■
Belgia	■	[redacted]	■
Bułgaria	■	[redacted]	■
<b>Chorwacja</b>	■	[redacted]	■
Cypr	■	[redacted]	■
Czechy	■	[redacted]	■
Dania	■	[redacted]	■
<b>Estonia</b>	■	[redacted]	■
Finlandia	■	[redacted]	■
Francja	■	[redacted]	■
<b>Grecja</b>	■	[redacted]	■
Hiszpania	■	[redacted]	■
Holandia	■	[redacted]	■
Irlandia	■	[redacted]	■
Islandia	■	[redacted]	■
Liechtenstein	■	[redacted]	■
<b>Litwa</b>	■	[redacted]	■
Luksemburg	■	[redacted]	■
<b>Łotwa</b>	■	[redacted]	■
Malta	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Niemcy	■	[redacted]	■
Norwegia	■	[redacted]	■
<b>Portugalia</b>	■	[redacted]	■
<b>Rumunia</b>	■	[redacted]	■

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
<b>Słowacja</b>	■		■
Słowenia	■		■
Szwajcaria	■		■
Szwecja	■		■
<b>Węgry</b>	■		■
Wielka Brytania	■		■
Włochy	■		■

Pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o PKB per capita zbliżonym do Polski

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Entyvio jest finansowany w ■ krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Nie przedstawiono danych dotyczących poziomu refundacji. ■

■ Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 12.06.2020 r., znak PLR.4500.156.2020.13.PB (data wpływu do AOTMiT 15.06.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 26.08.2020 r., znak OT.4331.28.2020.IT.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 08.10.2020 r. pismem z dnia 08.10.2020 r.

Produkt leczniczy Entyvio (wedolizumab) był przedmiotem oceny Agencji w podobnym wskazaniu w ramach zlecenia nr [043/2017](#) w BIP Agencji. W wyniku ówczesnej oceny **lek ten jest obecnie finansowany** (na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r.) w ramach programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, **przy czym tylko u chorych z ciężką postacią choroby, a czas leczenia wedolizumabem w w/w programie jest ograniczony do maksymalnie 54 tygodni** od podania pierwszej dawki. **W ramach niniejszego wniosku refundacyjnego wnosi się o zniesienie ograniczenia czasowego terapii wedolizumabem**, pozostawiając lekarzom decyzję co do łącznego czasu leczenia w programie.

Należy zwrócić uwagę, że zapisy uzgodnionego programu lekowego w ramach kryterium włączenia uwzględniają umiarkowaną postać choroby oraz zmieniają dotychczasowy warunek kwalifikacji według skali Mayo z >6 pkt. na ≥6 pkt.:

- W odpowiedzi na uzupełnienie wymagań minimalnych wnioskodawca wyjaśniał, że pacjenci z umiarkowanym nasileniem WZJG już obecnie kwalifikują się do programu lekowego: „*poszerzenie opisowej części kryteriów włączenia o postać umiarkowaną stanowi uporządkowanie obecnie obowiązujących zapisów programu lekowego, w których przyjęta wartość punktowa nie odpowiada klasyfikacji przyjętej w wytycznych klinicznych. Przykładowo w świetle wytycznych Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i PTG postać ciężka definiowana jest wyłącznie jako przedział 9-12 punktów w skali Mayo, a więc już w obecnie obowiązujących warunkach refundacyjnych leczeniem objęci są również pacjenci z postacią umiarkowaną choroby.*” Zdaniem wnioskodawcy zmiana dotyczy jedynie rozszerzenia kryteriów kwalifikacji o wynik w skali Mayo równy 6 pkt (czyli ≥6 pkt) – dotychczas jest to > 6 pkt.
- Według aktualnego zapisu programu lekowego, do leczenia kwalifikują się pacjenci z ciężką postacią WZJG. Należy zwrócić uwagę, że kryterium kwalifikacji obejmujące wynik w skali Mayo obecnie >6 pkt, a więc wskazujące na możliwość kwalifikowania także chorych z umiarkowanym nasileniem (zgodnie z interpretacją skali Mayo), odnosi się tylko do jednego podpunktu, tj. subpopulacji pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe. W przypadku pozostałych subpopulacji, czyli chorych z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do terapii standardowej, aktualny program lekowy nie odnosi się do skali Mayo. Zdaniem Agencji literalne znaczenie powyższego zapisu pozwala na zastosowanie w tych populacjach ogólnego warunku włączenia do programu, tj. ciężkiej postaci choroby.
- Biorąc pod uwagę powyższe, według Agencji zmiana proponowana w uzgodnionym programie lekowym umożliwi leczenie wedolizumabem wszystkich subpopulacji z umiarkowaną postacią choroby: z niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe, nietolerujących leczenia standardowego oraz mających przeciwwskazania do takiego leczenia.
- Jak zwraca uwagę wnioskodawca, samo sformułowanie „ciężka postać” w aktualnym programie lekowym nie jest definiowane, w związku z czym nie jest pewne według jakiej skali bądź jakich kryteriów jest oceniane: „*należy zauważyć, że zastosowane w omawianym programie lekowym sformułowanie ‘ciężka postać’ jest wysoce nieprecyzyjne – nie definiuje według jakiej skali powinna być ona określona. Dlatego też prawdopodobnie należy mu przypisać znaczenie bardziej potoczne*” (rozd. 4.6.3. APD wnioskodawcy).

- Szczegółowe zestawienie uzgodnionego oraz obecnego programu lekowego znajduje się w rozdz. 8 Uwagi do zapisów programu lekowego.

Warto wspomnieć, że lek Entyvio był oceniany przez Agencję w 2017 r. we wskazaniu: „Leczenie dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF $\alpha$ ) zgodnie z programem lekowym”.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym. Należy wspomnieć, że wnioskowany lek jest zarejestrowany do stosowania WZJG o nasileniu umiarkowanym i ciężkim, a ChPL Entyvio nie precyzuje czasu trwania terapii.

### Problem zdrowotny

Wrzodzące zapalenie jelita grubego (WZJG, ang. ulcerative colitis, kod ICD-10 K51) jest rozlanym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń. W WZJG zmiany chorobowe najczęściej rozpoczynają się w odbytnicy i esicy, skąd szerzą się w sposób ciągły, w zaawansowanych przypadkach zajmują całe jelito grube.

Najwięcej zachorowań na WZJG występuje pomiędzy 20 a 40 rokiem życia, około 15-20% przypadków rozpoczyna się u dzieci i młodzieży szkolnej. Zapadalność w Europie w populacji ogólnej wynosi 10/100 000 mieszkańców/rok, natomiast w Stanach Zjednoczonych 8,8/100 000 mieszkańców/rok. Przyjmuje się, że częstość występowania wrzodziejącego zapalenia jelit w ostatnich dekadach jest stabilna i wynosi od 1,5 do 10/100 000 ludności. Z analizy populacji Europy i Stanów Zjednoczonych wynika, że szacunkowa chorobowość wynosi od 70 do 150/100 000 mieszkańców. Brak jest jednoznacznych danych określających wielkość populacji chorych z WZJG w Polsce, na podstawie danych europejskich można szacować liczbę chorych na ponad 50 000 chorych.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako technologię alternatywną wybrano leczenie standardowe (kortykosteroidy, tiopuryny, aminosalicylany).

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem raportu jest zniesienie ograniczenia czasowego terapii w ramach programu lekowego, pozostawiając lekarzom decyzję co do właściwego czasu leczenia i umożliwiając im tym samym prowadzenie optymalnej i zindywidualizowanej ścieżki leczenia uzależnionej wyłącznie od stanu klinicznego chorego.

Dodatkowo przeprowadzono uzupełniającą analizę dla populacji chorych z umiarkowaną postacią WZJG definiowaną jako wynik w skali Mayo równy 6 pkt (patrz Aneks do raportu HTA).

- **Zniesienie ograniczenia czasu leczenia WED w programie lekowym**

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją **GEMINI I**. Przedstawione przez wnioskodawcę badanie RCT **GEMINI I** w opinii analityków **nie odpowiada analizowanemu problemowi decyzyjnemu**, zarówno ze względu na porównywane interwencje jak i czas obserwacji w badaniu. Po pierwsze, porównuje się grupę chorych stosujących WED w indukcji i podtrzymaniu z grupą pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne WED w 6. tygodniu i w fazie podtrzymania stosowali placebo. Wobec tego moment zaprzestania leczenia WED u osób z odpowiedzią w grupie kontrolnej jest niezgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce (6. tydzień vs 54. tydzień). Po drugie, czas obserwacji w badaniu wynosił 52 tygodnie, zaś wnioskowana zmiana w praktyce będzie zezwalać na dłuższe stosowanie WED w programie, czyli >54 tygodni od podania pierwszej dawki. Mając na uwadze powyższe, **zdecydowano się odstąpić od przedstawiania wyników badania GEMINI I**.

Ponadto, do analizy włączono obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne badanie **OBSERV-IBD** (Amiot 2017, Amiot 2019), przeprowadzone z udziałem chorych na WZJG oraz ChLC otrzymujących wedolizumab w ramach narodowego programu wczesnego dostępu do leku we Francji. W badaniu OBSERV-IBD włączano chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W analizie uwzględniono publikację Amiot 2017 oraz Amiot 2019, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo chorych w okresach obserwacji wynoszących odpowiednio 54 tygodnie i 162 tygodnie.

### Wyniki badania OBSERV-IBD

Remisja kliniczna:

Spośród wszystkich badanych pacjentów, remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 54. tygodniu obserwacji, odnotowano u 40,5% pacjentów, zaś w 162. tygodniu odsetek ten wyniósł 36,1%. Remisję kliniczną osiągnęło 42,1% oraz 36,1% chorych, odpowiednio w 54. tygodniu i 162. tygodniu.

Wśród 49 pacjentów będących w remisji bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 54. tygodniu obserwacji, 34 chorych (69,4%) pozostało w remisji w 162. tygodniu. Dodatkowo, 9 z 22 (40,9%) pacjentów bez remisji wolnej od steroidoterapii w 54. tygodniu, osiągnęło remisję do 162. tygodnia.

Odpowiedź na leczenie:

W zakresie odpowiedzi klinicznej, w 54. tygodniu obserwacji odsetek chorych z ogólną odpowiedzią wynosił 50,4%, w tym 47,9% pacjentów uzyskało odpowiedź bez konieczności podawania kortykosteroidów. Z kolei w 162. tygodniu odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną oraz odpowiedzią wolną od steroidoterapii był taki sam i wyniósł 38,7%.

Wygojenie błony śluzowej:

W badaniu OBSERV-IBD w 54. tygodniu obserwacji wygojenie błony śluzowej stwierdzono u 54,8% chorych poddanych ocenie endoskopowej. W 162. tygodniu odsetek ten był zbliżony i wyniósł 53,3%.

#### ➤ **Dodatkowa analiza skuteczności WED w populacji z umiarkowaną postacią WZJG**

W wyniku dodatkowego uzupełniającego przeglądu wnioskodawcy przeprowadzono analizę skuteczności WED na podstawie badania GEMINI I. Dla niniejszej analizy analitycy Agencji zdecydowali się przedstawić wyłącznie wyniki dostępne w subpopulacji chorych z wynikiem <9 pkt. w skali Mayo, ponieważ wydaje się ona najbardziej zbliżona do populacji docelowej.

#### Odpowiedź na leczenie i remisja kliniczna

W podgrupie pacjentów <9 pkt. w skali Mayo badania GEMINI I

Odsetek chorych z odpowiedzią kliniczną w grupie WED w 6. tygodniu wynosił [redacted] a w grupie PLC [redacted]. Natomiast remisja kliniczna została odnotowana w 6. tygodniu [redacted] chorych stosujących WED oraz [redacted] chorych stosujących PLC. Z kolei w 52. tygodniu odsetek chorych z trwałą odpowiedzią kliniczną w grupie WED wynosił [redacted], a w grupie kontrolnej [redacted]. Remisję kliniczną w 52. tygodniu uzyskało [redacted] chorych stosujących WED, zaś w ramieniu WED/PLC odsetek ten wyniósł [redacted].

#### Jakość życia

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 WED. Jedynie w zakresie użyteczności kwestionariusza EQ-5D nie odnotowano istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami.

#### **Analiza bezpieczeństwa**

W badaniu OBSERV-IBD analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona wśród chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku po 54. tygodniu.

W badaniu OBSERV-IBD wśród pacjentów z WZJG kontynuujących leczenie z zastosowaniem WED między 54. tygodniem a 162. tygodniem, zdarzenia niepożądane wystąpiły u 43,7%, z czego ciężkie zdarzenia odnotowano u niemal 17% chorych. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych należały zakażenia (21,1%), w tym infekcje górnych dróg oddechowych (8,5%), zaostrzenie choroby (15,5%) oraz ból stawów (5,6%).

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Entyvio (wedolizumab) u dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego bez ograniczenia czasowego w ramach programu lekowego B.55 „leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.

Dodatkowo celem uzupełniającej analizy ekonomicznej 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”.

Populację docelową stanowią dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, leczeni wedolizumabem przez maksymalny czas przewidziany zapisami obecnie obowiązującego Programu lekowego B.55 WZJG tj. 54 tygodnie, u których stwierdza się odpowiedź kliniczną w momencie zakończenia tego leczenia.

Wnioskodawca pacjentów kwalifikujących się do leczenia podzielił na dwie subpopulację:

- 1) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie;
- 2) po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF $\alpha$  ;

Ocenianą interwencją stanowi wedolizumab 300 mg podawany we wlewie dożylnym co 8 tygodni, jako kontynuacja terapii zgodnie ze schematem leczenia podtrzymującego do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Wnioskodawca jako komparator wybrał leczenie standardowe (kortykosteroidy, tiopuryny, aminosalicylany).

Jako technikę analityczną wykorzystano analizę użyteczności kosztów (CUA), którą przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (60-letni) z perspektywy NFZ oraz niezależnie z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Uwzględniono 5% stopę dyskontową dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Źródłem danych w modelu ekonomicznym dla parametrów z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla WED, i leczenia standardowego jest przede wszystkim badanie RTC GEMINI I.

Przedstawione przez wnioskodawcę badanie GEMINI I w opinii analityków nie odpowiada analizowanemu problemowi decyzyjnemu, zarówno ze względu na porównywane interwencje jak i czas obserwacji w badaniu. Po pierwsze, porównuje się grupę chorych stosujących WED w indukcji i podtrzymaniu z grupą pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne WED w 6. tygodniu i w fazie podtrzymania stosowali placebo. Wobec tego moment zaprzestania leczenia WED u osób z odpowiedzią w grupie kontrolnej jest niezgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce (6. tydzień vs 54. tydzień). Po drugie, czas obserwacji w badaniu wynosił 52 tygodnie, zaś wnioskowana zmiana w praktyce będzie zezwalać na dłuższe stosowanie WED w programie, czyli >54 tygodni od podania pierwszej dawki.

Dodatkowo w modelu ekonomicznym założono cykliczne powtarzanie terapii biologicznych (INF, WED) na przemian z leczeniem standardowym, co odpowiada aktualnej praktyce klinicznej, natomiast nie przedstawiono żadnego badania, które potwierdzało by skuteczność ocenianych terapii w takich schematach leczenia.

Wyniki:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

„Celem 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 Projektu programu lekowego WZJG [Redacted]

Populację docelową stanowili dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10 K51), leczeni wedolizumabem przez maksymalny czas, jaki przewidywany jest w obecnym Programie lekowym „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, u których stwierdzona się odpowiedź kliniczną w momencie zakończenia tego leczenia..

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta). W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Liczebność populacji docelowej oszacowano z wykorzystaniem danych dostarczonych przez Wnioskodawcę w zakresie liczby chorych włączanych do leczenia WED w ramach Programu lekowego WZJG w okresie od maja 2018 r. do listopada 2019 r. oraz obliczeń z modelu wykonanego na potrzeby Analizy ekonomicznej. Dodatkowo oszacowano liczebność 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, na podstawie danych z: AWA Xeljanz, gdzie przedstawiono liczbę dorosłych chorych z rozpoznaniem WZJG w ramach programu lekowego B.55 (z wynikiem Mayo > 6 pkt) w latach 2016 – 2018; sprawozdań NFZ w zakresie liczby chorych włączanych do obecnie obowiązującego programu lekowego B.55. (z wynikiem Mayo >6 pkt) w przypadku których wykonano świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG)” w latach 2016 – 2019; badania GEMINI I (Feagan 2013) w zakresie wyników w skali Mayo chorych włączanych do badania będącym badaniem porównującym skuteczność WED i leczenia standardowego w populacji chorych z wynikiem od 6 do 12 punktów w skali Mayo (populacji zgodnej z założeniami zmienionego programu lekowego B.55).

W scenariuszu istniejącym założono, że produkt leczniczy Entyvio nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, zaś scenariusz nowy zakładał refundację wnioskowanej technologii. W scenariuszu nowym przyjęto

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, finansowanie produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, spowoduje

#### Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych:

- **Prof. dr hab. Jarosław Reguła – KK w dziedzinie gastroenterologii:**

Kryteria kwalifikacji do programu: „*Możliwość leczenia biologicznego u pacjentów z po kolektomii z nawracającym zapaleniem zbiornika opornym na antybiotyki. Możliwość leczenia biologicznego u pacjentów z aktywnością choroby 6 i więcej (a nie 7 i więcej) w skali Mayo.*”

- W przypadku pozostałych zapisów uzgodnionego programu lekowego żaden z ekspertów, od których Agencja otrzymała opinię, nie zgłosił uwag.

#### Pozostałe uwagi:

Zgodnie z informacjami przedstawionymi we wniosku refundacyjnym, wnioskodawca ubiega się o finansowanie leku w ramach nowego programu lekowego. Mając na uwadze, że Entyvio oraz pozostałe leki są aktualnie finansowane w jednym programie lekowym dedykowanym WZJG, w opinii Analityków w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, zasadne wydaje się wprowadzenie wnioskowanych zmian w ramach istniejącego programu lekowego B.55.

#### Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 10 rekomendacji, z czego 2 rekomendacje były negatywne. Wszystkie rekomendacje odnosiły się łącznie do umiarkowanej i ciężkiej postaci choroby. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak efektywności kosztowej leku (NCPE 2015) oraz brak wystarczających dowodów dla porównania z lekami z grupy anty-TNF (G-BA 2015). W przypadku dwóch rekomendacji zidentyfikowano odniesienie do zalecanego czasu trwania terapii (NICE 2015, SMC 2015) – rekomendacje te zalecają ocenę zasadności kontynuowania terapii co 12 miesięcy. Leczenie należy kontynuować tylko wtedy, gdy istnieją wyraźne dowody na ciągłe korzyści kliniczne. U osób z całkowitą remisją po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia zaleca się zakończenie terapii i ewentualne jej wznowienie w przypadku nawrotu choroby.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 44. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna nie zawiera:</p> <p>1) oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia (§ 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia);</p> <p>2) oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (§ 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia);</p> <p>3) kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</p>	Nie	Obliczenia przedstawiono w rozdziale „5.3.4. Obliczenia własne Agencji”

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

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

Analiza problemu decyzyjnego: brak.

Analiza kliniczna: brak.

Analiza ekonomiczna: brak.

Analiza wpływu na budżet: brak.



## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Amiot 2016	Amiot A et al. Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2016 Nov;14(11):1593-1601.e2.
Amiot 2017	Amiot A et al. One-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicentre cohort study. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2017;46:310–321.
Amiot 2019	Amiot A et al. Three-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multi-centre cohort study. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2019;1–14.
Card 2020	Card T et al. Vedolizumab use is not associated with increased malignancy incidence: GEMINI LTS study results and post-marketing data. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2019;00:1–9.
Feagan 2017a	Feagan B.G. et al. Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomized GEMINI 1 trial. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2017; 45: 264–275.
Feagan 2017b	Feagan B.G. Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 2017;15:229–239.
Feagan 2018	Feagan B.G. Respiratory Tract Infections in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Safety Analyses From Vedolizumab Clinical Trials. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> , 2018, 905–919.
Loftus 2017	Loftus E et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> , 2017, 400–411.
Loftus 2017 abstrakt	Loftus E et al. P209 Long-term effectiveness and safety of vedolizumab in patients with ulcerative colitis: 5-year cumulative exposure of GEMINI 1 completers rolling into the GEMINI open-label extension study. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> , Volume 11, Issue suppl_1, 1 February 2017, Pages S182–S183
Loftus 2020	Loftus E et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2020 Sep 2;52(8):1353-1365.
Ng 2017	Ng C et al. Low Frequency of Opportunistic Infections in Patients Receiving Vedolizumab in Clinical Trials and Post-Marketing Setting, <i>Inflamm Bowel Dis</i> 2018, 24 (2), 2431-2441.
Vermeire 2019	Vermeire S et al. OP26 Long-term safety of vedolizumab in ulcerative colitis and Crohn's disease: final results from the GEMINI LTS study. Abstracts of the 14th Congress of ECCO – European Crohn's and Colitis Organisation, 2019, 018-020.
Vermeire 2020	Vermeire S et al. 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</i> , 2020, 1066–1073.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

ACG 2019	Rubin T et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. <i>Am J Gastroenterol</i> 2019;114:384–413.
BSG 2019	Lamb C.A. et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. <i>Gut</i> 2019;0:1–106.
CADTH 2015	Cadth Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Vedolizumab (Entyvio — Takeda Canada Inc.) Indication: Ulcerative Colitis.
ECCO 2017	Harbord M et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> , 2017, 1–24.
ECCO 2018	Doherty G et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal ['Exit Strategies'] in Inflammatory Bowel Disease. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> , 2018, 17–31.
FNCCG 2016	Peyrin-Biroulet L et al. French national consensus clinical guidelines for the management of ulcerative colitis. <i>Dig Liver Dis</i> (2016).
G-BA 2015	IQWiG Reports – Commission No. A14-23. Vedolizumab – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. 13 October 2014
HAS 2015	Brief Summary Of The Transparency Committee Opinion. Entyvio (vedolizumab), anti-α4β7 integrin. January 2015.
HAS 2020	Transparency Committee Opinion 18 March 2020. Vedolizumab ENTYVIO 300 mg powder for concentrate for solution for infusion. Reevaluation.
HMMC 2015	Hertfordshire Medicines Management Committee (HMMC). NICE Technology Appraisals – Recommended. NICE TAG 342 – Vedolizumab for treating moderate to severely active ulcerative colitis, June 2015

NCPE 2015	National Centre for Pharmacoeconomics. Cost-effectiveness of vedolizumab (Entyvio®) for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a tumour necrosis factor-alpha (TNF-α) antagonist. November 2015.
NICE 2015	Vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis (TA342). Technology appraisal guidance. Published: 5 June 2015
NICE 2019	Ulcerative colitis: management (NG130). NICE guideline. Published: 3 May 2019.
PBAC 2014	Public Summary Document– July 2014 PBAC Meeting. VEDOLIZUMAB, injection, 1 x 300 mg vial, Entyvio®, Takeda Pharmaceuticals Australia Pty Ltd.
PBAC 2015	Public Summary Document – March 2015 PBAC Meeting. VEDOLIZUMAB 300mg vial; Entyvio®, Takeda Pharmaceutical Australia.
PMAPC 2015	Pan Mersey Area Prescribing Committee Prescribing Policy Statement Ref: PS75 Final APC Board Date: 24 JUN 2015. VEDOLIZUMAB infusion (Entyvio) for ulcerative colitis
PTGE 2013	Eder P et al. Wytuczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Prz Gastroenterol 2013; 8 (1): 1–20.
PTGE 2015	Łodyga M et al. New pharmaceuticals in inflammatory bowel disease. Prz Gastroenterol 2015; 10 (2): 57–60.
SBC 2015	Teixeira FV et al. Systematic review of management of ulcerative colitis: a clinical update. J Coloproctol (Rio J). 2015.
SMC 2015	Scottish Medicines Consortium. Vedolizumab 300mg powder for concentrate for solution for infusion (Entyvio) SMC No. (1045/15). 10 April 2015
TC 2015	Bressler B et al. Clinical Practice Guidelines for the Medical Management of Nonhospitalized Ulcerative Colitis: The Toronto Consensus. Gastroenterology 2015;148:1035–1058.
WGO 2015	World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Inflammatory Bowel Disease. Update August 2015

#### Pozostałe publikacje

ChPL Entyvio	Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio
AWA nr OT.4351.10.2017 Entyvio	Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 43/2017. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/043/AWA/043_AWA_4351_10_2017_ENTYVIO_2017.07.14.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/043/AWA/043_AWA_4351_10_2017_ENTYVIO_2017.07.14.pdf</a>

## 15. Załączniki

- Załącznik 1. Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.0, [REDACTED], Warszawa, 11.02.2020 r.
- Załącznik 2. Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych wrzodziejące zapalenie jelita grubego, Analiza kliniczna, Wersja 1.0, [REDACTED], Warszawa, 11.02.2020 r.
- Załącznik 3. Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych wrzodziejące zapalenie jelita grubego, Analiza ekonomiczna, Wersja 1.0, [REDACTED], Warszawa, 11.02.2020 r.
- Załącznik 4. Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych wrzodziejące zapalenie jelita grubego, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.0, [REDACTED], Warszawa, 11.02.2020 r.
- Załącznik 5. Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych wrzodziejące zapalenie jelita grubego, Analiza racjonalizacyjna, [REDACTED], Warszawa, 11.02.2020 r.
- Załącznik 6. Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych wrzodziejące zapalenie jelita grubego, Aneks do raportu HTA, Warszawa, 07.10.2020 r.
- Załącznik 7. Uzgodniony projekt programu lekowego