



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Entyvio (wedolizumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)”
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.36.2020

Data ukończenia: 19 listopada 2020 r.

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. 2019 poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------|---|
| ADA | Adalimumab |
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AE | analiza ekonomiczna |
| AKL | analiza kliniczna |
| AR | analiza racjonalizacyjna |
| AWA | analiza weryfikacyjna Agencji |
| AWB | analiza wpływu na budżet |
| AWMSG | All Wales Medicines Strategy Group |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| CD | cena detaliczna |
| CDAI | Crohn's Disease Activity Index |
| CHB | cena hurtowa brutto |
| ChLC | choroba Leśniowskiego-Crohna |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | przedział ufności (confidence interval) |
| CUA | analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis) |
| CZN | cena zbytu netto |
| DDD | określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency) |
| FDA | Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration) |
| G-BA | Gemeinsame Bundesausschuss |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HMMC | Hertfordshire Medicines Management |
| IBDQ | Inflammatory Bowel Disease Questionnaire |
| HTA | ocena technologii medycznych (health technology assessment) |
| ICUR | inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio) |
| INF | Infliksimab |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| Komparator | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| Lek | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944, z późn. zm.) |
| MD | różnica średnich (mean difference) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NCPE | National Centre for Pharmacoeconomics |
| nd | nie dotyczy |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| pCODR | pan-Canadian Oncology Drug Review |
| PHARMAC | Pharmaceutical Management Agency |

| | |
|--|---|
| PKB | produkt krajowy brutto |
| PLC | placebo |
| PO | poziom odpłatności |
| QALY | lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years) |
| Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4) |
| Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388) |
| RCT | badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial) |
| RSS | instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme) |
| SMC | Scottish Medicines Consortium |
| Technologia | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| TNF-alfa | czynnik martwicy nowotworu alfa (tumor necrosis factor alpha) |
| UCZ | urzędowa cena zbytu |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| Ustawa o refundacji | ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357, z późn. zm.) |
| Ustawa o świadczeniach | ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2020 poz. 1398, z późn. zm.) |
| WDS | wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
| WED | Wedolizumab |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization) |
| WLF | wysokość limitu finansowania |
| Wnioskodawca | wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji |
| Wytyczne AOTMiT | Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. |
| UST | Ustekinumab |
| WZJG | wrzodziejące zapalenie jelita grubego |

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści | 5 |
| 1. Informacje o wniosku | 7 |
| 2. Przedmiot i historia zlecenia | 8 |
| 2.1. Korespondencja w sprawie | 8 |
| 2.2. Kompletność dokumentacji | 8 |
| 3. Problem decyzyjny | 9 |
| 3.1. Problem zdrowotny..... | 9 |
| 3.2. Liczebność populacji wnioskowanej..... | 10 |
| 3.3. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne | 11 |
| 3.3.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne | 11 |
| 3.4. Technologia wnioskowana | 13 |
| 3.4.1. Informacje podstawowe | 13 |
| 3.4.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii | 13 |
| 3.4.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii..... | 14 |
| 3.4.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii | 14 |
| 3.4.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją..... | 17 |
| 3.4.2.1. Wnioskowany sposób finansowania | 17 |
| 3.4.2.2. Wnioskowane wskazanie..... | 18 |
| 3.4.2.3. Ocena analityków Agencji..... | 20 |
| 3.4.3. Opinie ekspertów klinicznych..... | 20 |
| 3.4.4. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów | 22 |
| 3.5. Refundowane technologie medyczne | 23 |
| 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę..... | 27 |
| 4. Ocena analizy klinicznej | 28 |
| 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 28 |
| 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia..... | 28 |
| 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania..... | 30 |
| 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy..... | 30 |
| 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 30 |
| 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 32 |
| 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy | 32 |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa | 33 |
| 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 33 |
| 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności | 33 |
| 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 37 |
| 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł..... | 39 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 4.2.2.1. | Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa..... | 39 |
| 4.2.2.2. | Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne | 39 |
| 4.3. | Komentarz Agencji | 39 |
| 5. | Ocena analizy ekonomicznej..... | 41 |
| 5.1. | Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 41 |
| 5.1.1. | Opis i struktura modelu wnioskodawcy..... | 41 |
| 5.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 43 |
| 5.2. | Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 47 |
| 5.2.1. | Wyniki analizy podstawowej | 47 |
| 5.2.2. | Wyniki analizy progowej | 48 |
| 5.2.3. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 49 |
| 5.3. | Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 50 |
| 5.3.1. | Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy | 51 |
| 5.3.2. | Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej | 51 |
| 5.3.3. | Ocena danych wejściowych do modelu | 52 |
| 5.3.4. | Obliczenia własne Agencji | 53 |
| 5.4. | Komentarz Agencji | 54 |
| 6. | Ocena analizy wpływu na budżet..... | 56 |
| 6.1. | Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 56 |
| 6.1.1. | Opis modelu wnioskodawcy | 56 |
| 6.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 56 |
| 6.2. | Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 59 |
| 6.3. | Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 60 |
| 6.3.1. | Ocena modelu wnioskodawcy | 60 |
| 6.3.2. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 61 |
| 6.3.3. | Obliczenia własne Agencji | 62 |
| 6.4. | Komentarz Agencji | 62 |
| 7. | Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę | 64 |
| 8. | Uwagi do zapisów programu lekowego | 65 |
| 9. | Przegląd rekomendacji refundacyjnych..... | 66 |
| 10. | Warunki objęcia refundacją w innych państwach | 69 |
| 11. | Kluczowe informacje i wnioski | 71 |
| 12. | Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych | 76 |
| 13. | Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA | 80 |
| 14. | Źródła..... | 81 |
| 15. | Załączniki..... | 85 |
| 15.1. | Wykaz analiz wnioskodawcy..... | 85 |
| 15.2. | Substancje czynne refundowane w ramach programu lekowego B.32 „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) – dane NFZ..... | 86 |

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 15.09.2020 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.441.2020.8.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 choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
-

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

Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 15.09.2020 r., znak PLR.4500.441.2020.8.PB (data wpływu do AOTMiT: 15.09.2020 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 2020 r., poz. 357 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: 05909991138202.

w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)” (wniosek dotyczy zniesienia ograniczeń czasowych leczenia wedolizumabem w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego).

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 16.10.2020 r., znak OT.4331.36.2020.ML.8. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 06.11.2020 r. pismem znak PLR.4500.441.2020.12.EB z dnia 06.11.2020 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ██████████, Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.0, MAHTA 2020
- ██████████, Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza kliniczna, Wersja 1.0, MAHTA 2020
- ██████████ Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza ekonomiczna, Wersja 1.1, MAHTA 2020
- ██████████ Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.1, MAHTA 2020
- ██████████ Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.0, MAHTA 2020
- Odpowiedź na pismo AOTMiT z dnia 16.10.2020 r. znak OT.4331.36.2020.ML.8, znak PLR.4500.441.2020.12.EB 6 listopada 2020 r., Warszawa.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: K50 Choroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego i Crohna (ChLC) jest pełnościennym, przeważnie ziarniniakowym zapaleniem, które może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego od jamy ustnej aż do odbytu; typowe są odcinkowe zmiany zapalne, przedzielone odcinkami zdrowymi. Etiologia nie jest znana, ale istotną rolę prawdopodobnie odgrywa mikrobiota jelitowa, modyfikowana przez czynniki środowiskowe, m.in. dietę. Proces zapalny rozpoczyna się w błonie śluzowej, stopniowo obejmuje wszystkie warstwy ściany przewodu pokarmowego, prowadzi do jej zniszczenia i włóknienia oraz powstania przetok i zwężeń.

(Źródło: Szczeklik 2020)

Przebieg naturalny i powikłania

Choroba ma przebieg przewlekły, wieloletni, zwykle naprzemienne okresy zaostrzeń i remisji, ale też często objawy utrzymują się stale i powodują znaczne inwalidztwo oraz konieczność operacji z powodu powikłań choroby (w ciągu 20 lat trwania choroby u prawie 50% chorych wystąpią powikłania jelitowe, częściej w przypadku zmian w okolicy krętnicznej, krętniczo-kątnicznej lub w bliższym odcinku przewodu pokarmowego); nawroty po operacji do 70%.

Powikłania miejscowe: Przetoki zewnętrzne (okołodobytowe, jelitowo-skórne) i wewnętrzne (między jelitem cienkim a kątnicą, inną pętlą jelita cienkiego, esicą, pęcherzem moczowym i pochwą), ropnie międzypętlowe i znaczne zwężenie światła jelita z objawami niepełnej niedrożności, rzadko ostra niedrożność jelit, masywny krwotok, wolna perforacja z rozlanym zapaleniem otrzewnej. Zwiększenie ryzyka raka jelita grubego, ale mniejsze niż w WZJG.

Powikłania pozajelitowe: Takie jak w WZJG →rozdz. 4.19. Ponadto często: kamica żółciowa (30% chorych z zajęciem jelita krętego), palce pałeczkowate (40–60% pacjentów z ciężkimi rzutami choroby) i kamica moczowa (10%).

(Źródło: Szczeklik 2020)

Epidemiologia

Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania ChLC na świecie są zróżnicowane. Choroba Leśniowskiego-Crohna występuje przede wszystkim w wysoko rozwiniętych krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. Od lat 70. i 80. ubiegłego wieku obserwuje się wyraźny wzrost zapadalności, który dotyczy głównie ChLC jelita grubego [Bartnik 2007].

Na podstawie danych z odnalezionego przeglądu systematycznego wynika, że najwyższe roczne wskaźniki zapadalności na ChLC odnotowuje się w bardziej uprzemysłowionych częściach świata takich jak: Europa Północna (10,6/100 000 osób – dane dla Wielkiej Brytanii), Ameryka Północna (20,2/100 000 osób – dane dla Kanady) oraz Australia (29,3/100 000 osób). Podobną tendencję obserwuje się w odniesieniu do chorobowości – najwyższą zanotowano w Europie (322/100 000 osób) oraz w Kanadzie (319/100 000 osób). (...)

Choroba pojawia się najczęściej u ludzi młodych. Szczyt zachorowań przypada między 15. a 25. rokiem życia. ChLC niekiedy rozpoczyna się w okresie dziecięcym, a nawet niemowlęcym - u 15% chorych. Częstość jej występowania u kobiet i mężczyzn jest porównywalna, z niewielką tylko przewagą płci żeńskiej [Baumgart 2007, Jankowski 2006, Łodyga 2012a, Mierzwa 2007, Szczeklik 2012].

W Polsce dane epidemiologiczne nie są dokładnie znane, jednak częstość zachorowań wzrasta. Szacuje się, że na ChLC choruje około 15 tysięcy osób, przy czym ostatnie obserwacje wskazują, że są to dane zaniżone [Szczeklik 2012]. Wskaźnik zapadalności dla Polski nie został odnaleziony na podstawie danych literaturowych, jednakże można przyjąć, że jest zbliżony do podanych powyżej danych dla Wielkiej Brytanii: 10,6/100 000 osób. Natomiast Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z NZJ "J-elita" opublikowało informację, iż zakładając, że zapadalność na ChLC nie odbiega od średniej europejskiej, rocznie powinno być rozpoznane około 180 - 250 nowych przypadków ChLC [PTWO NZJ].

(Źródło: APD Wnioskodawcy, rozdz. 4.6)

Aktualne dane NFZ dotyczące liczebności chorych z ChLC zostały przedstawione w rozdz. 3.2 niniejszego opracowania. Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 4 APD wnioskodawcy.

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ liczba pacjentów ogółem (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: K50¹ choroba Leśniowskiego-Crohna wyniosła 25 330 w 2017 r., 25 336 w 2018 r. i 25 755 w 2019 r. Natomiast w programie lekowym B.32 „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)” leczonych było w kolejnych latach 1 445, 1 647 oraz 1 790 pacjentów ogółem.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 1. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: K50 w latach 2017-2019

| Liczba pacjentów | | 2017 | 2018 | 2019 | |
|---|----------------------------------|--------|--------|--------|-----------------|
| Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: K50* | ogółem | 25 330 | 25 336 | 25 755 | |
| | ≥ 18 r.ż. | 22 886 | 23 109 | 23 713 | |
| | < 18 r.ż. | 2 444 | 2 227 | 2 042 | |
| Liczba pacjentów leczonych w programie B.32 | ogółem | 1 445 | 1 647 | 1 790 | |
| | ≥ 18 r.ż. | 1 248 | 1 415 | 1 556 | |
| | < 18 r.ż. | 197 | 232 | 234 | |
| Liczba pacjentów u których zrefundowano leki w programie B.32 w podziale na substancje czynne | Adalimumabum 5.08.09.0000001 | ogółem | 587 | 566 | 594 |
| | Infliximabum 5.08.09.0000033 | ogółem | 926 | 1 143 | 1 221 |
| | Vedolizumabum 5.08.09.0000147 | ogółem | nd. | nd. | 30** |
| | Ustekinumabum 5.08.09.0000169 | ogółem | nd. | nd. | 36 [^] |

* Rozpoznanie wg ICD-10: K50 Choroba Leśniowskiego-Crohna wraz z kodami rozszerzającymi K50.0, K50.1, K50.8, oraz K50.9

** Dane za okres 11-12.2019 r.

[^] Dane za okres 9-12.2019 r.

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. W opinii prof. dr hab. n. med. Jarosława Reguły, Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii, odsetek chorych u których oceniana technologia byłaby stosowana po zniesieniu kryterium czasowego leczenia wynosi 10-15%.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 2. Liczba pacjentów z ChPL w opinii eksperta

| Populacja | Parametr | Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii |
|--|---|--|
| Ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna² w populacji ≥ 18. r.ż. | | |
| Pacjenci ogółem | Obecna liczba chorych w Polsce | <i>Prawdopodobnie niecałe 20 tysięcy osób*</i> |
| | Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce | <i>Kilka osób na 100 000 populacji*</i> |
| | Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po zniesieniu kryterium czasowego leczenia [^] | <i>10-15% chorych</i> |

¹ Rozpoznanie wg ICD-10: K50 Choroba Leśniowskiego-Crohna wraz z kodami rozszerzającymi K50.0, K50.1, K50.8, oraz K50.9

² Ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna: wyn k w skali PCDAI większy lub równy 51 punktów w przypadku pacjentów od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia albo wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów u dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia.

| Populacja | Parametr | Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii |
|---|---|--|
| Pacjenci kwalifikujący się do leczenia wedolizumabem w ramach programu lekowego B.32 „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)” | | |
| Pacjenci ogółem | Obecna liczba chorych w Polsce | 20-30% chorych** |
| | Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po zniesieniu kryterium czasowego leczenia [^] | 10-15% chorych |

* Dane szacunkowe

** Obecnie wedolizumab jest jednym z trzech leków biologicznych refundowanych w Polsce I linii.

[^] Konsultant Krajowy odniósł się do scenariusza, w którym kryterium czasowe zniesione byłoby dla wszystkich leków dostępnych w PL.

3.3. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.3.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia najnowszych wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG-E), <http://www.ptg-e.org.pl/>
- European Crohn's and Colitis Organization (ECCO), <https://www.ecco-ibd.eu/>
- United European Gastroenterology (UEG), <https://www.ueg.eu/quality-of-care/guidelines/>
- World Gastroenterology Organisation (WGO), <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines>
- American Gastroenterological Association (AGA), <https://gastro.org/guidelines/>
- British Society of Gastroenterology (BSG), <https://www.bsg.org.uk/>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 16.11.2020 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w latach 2017-2020. Odnaleziono wytyczne kliniczne pięciu instytucji: PTG-E 2017 (Polska), ECCO 2020, (Europa), FNS 2020 (Francja), NICE 2019 i NICE 2020 Pathways (Wielka Brytania), BSG 2019 (Wielka Brytania). W większości wytycznych nie określono czasu trwania leczenia wedolizumabem.

Według wytycznych NICE wedolizumab powinien być podawany dopóki nie leczenie nie przestanie działać lub do 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Po 12 miesiącach terapii należy ocenić jej skuteczność w celu określenia, czy należy kontynuować dalsze leczenie. Leczenie powinno być kontynuowane jedynie w przypadku jasnych dowodów na odnoszenie przez pacjenta korzyści klinicznych. Pacjenci, u których w 12 miesiącu występuje całkowita remisja, powinni rozważyć zaprzestanie leczenia i jego wznowienie w przypadku nawrotu choroby.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|--|
| PTG-E 2017 (Polska) | <p><u>Wytyczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego</u></p> <p><u>Leczenie farmakologiczne</u></p> <p>W CD zastosowanie znajdują leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeciwzapalne: GKS, 5-ASA, • immunomodulacyjne: analogi tiopuryn, metotreksat, • biologiczne: inhibitory TNF-α, wedolizumab, ustekinumab, • inne, np. przeciwbólowe, przeciwbiegunkowe, antybiotyki. <p><u>Leczenie zaostrzenia CD</u></p> <p>Podstawą leczenia postaci łagodnej do umiarkowanej są GKS. (...)</p> <p>W przypadku steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji GKS należy zastosować leki immunomodulacyjne, takie jak azatiopryna, 6-merkaptopryna, metotreksat lub inhibitory TNF-α w monoterapii lub w skojarzeniu, ewentualnie nowe leki biologiczne, takie jak wedolizumab i ustekinumab (...)</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące remisję</u></p> <p>Leczenie immunomodulacyjne stanowi podstawę terapii podtrzymującej. (...)</p> <p>W wytycznych nie określono czasu trwania leczenia wedolizumabem.</p> |
| ECCO 2020 (Europa) | <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia Choroby Leśniowskiego-Crohna</u></p> <p>Wedolizumab rekomendowany jest w indukcji odpowiedzi i remisji u pacjentów z postacią choroby umiarkowaną i ciężką, z nieadekwatną odpowiedzią na terapię standardową lub leczenie inhibitorami anti-TNF [silna rekomendacja, dowody średniej jakości].</p> <p>Wedolizumab rekomendowany jest w fazie podtrzymania klinicznej remisji choroby u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby, którzy osiągnęli remisję stosując wedolizumab [silna rekomendacja, dowody średniej jakości]. Rekomendację oparto o wyniki badania GEMINI II, wskazując że niezbędne są dane długoterminowe, dotyczące stosowania wedolizumabu powyżej 52 tygodnia, w cel właściwej oceny jego profilu bezpieczeństwa.</p> <p>W wytycznych nie określono czasu trwania leczenia wedolizumabem.</p> |
| FNS 2020 (Francja) | <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia nieswoistego zapalenia jelit</u></p> <p>W przypadku przeciwwskazań do stosowania w pierwszej linii terapii anti-TNF lub utraty odpowiedzi na leczenie anti-TNF pomimo odpowiedniego poziomu leku w surowicy, rekomendowane są wedolizumab i ustekinumab odpowiednio u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) i chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC). Terapia skojarzona z różnymi anti-TNF jest rekomendowana w przypadku niskiego poziomu przeciwciał (Q15; 73%).</p> <p>W wytycznych nie określono czasu trwania leczenia wedolizumabem</p> |
| NICE 2019, NICE 2020 Pathways (Wielka Brytania) | <p>Wytyczne dotyczące leczenie</p> <p>Indukcja remisji</p> <p>Wedolizumab jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci ChLC jedynie w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> - niepowodzenia terapii anti-TNFalfa - nietolerancji lub przeciwwskazaniu inhibitorów TNF alfa <p>Wedolizumab powinien być podawany dopóki nie leczenie nie przestanie działać, lub do 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, w zależności do tego, co nastąpi wcześniej. Po 12 miesiącach terapii należy ocenić jej skuteczność w celu określenia, czy należy kontynuować dalsze leczenie. Leczenie powinno być kontynuowane jedynie w przypadku jasnych dowodów na odnoszenie przez pacjenta korzyści klinicznych. Pacjenci, u których w 12 miesiącu występuje całkowita remisja, powinni rozważyć zaprzestanie leczenia i jego wznowienie w przypadku nawrotu choroby.</p> <p>Pacjenci, u których stosowanie wedolizumaby nie jest zalecane przez niniejsze wytyczne, ale którzy zaczęli terapię przed publikacją wytycznych, powinni kontynuować leczenie dopóki lekarz prowadzący nie zadecyduje inaczej.</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--|---|
| <p>BSG 2019 (Wielka Brytania)</p> | <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia nieswoistego zapalenia jelit u dorosłych</u></p> <p>U pacjentów opornych na leczenie immunomodulujące pomimo dostosowania dawki rekomenduje się rozważenie leczenia biologicznego. Wybór terapii między terapią anty-TNF, ustekinumabem i wedolizumabem powinien być oparty na indywidualnych przesłankach, uwzględniając preferencje pacjentów, koszt terapii, prawdopodobieństwo stosowania się do zaleceń lekarza, dane dotyczące bezpieczeństwa i szybkość odpowiedzi na leczenie (siłą rekomendacji wg GRADE: silna, dowody naukowe bardzo niskiej jakości; zgodność: 95,7%).</p> <p>W Chorobie Leśniowskiego-Crohna wedolizumab może być stosowany zarówno u pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej leczenia anty-TNF jak i u pacjentów po niepowodzeniu leczenia anty-TNF. Wybór leczenia dla pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej leków biologicznych powinien być zindywidualizowany (siła rekomendacji wg GRADE: dla terapii indukcyjnej silna rekomendacja, dowody naukowe umiarkowanej jakości; dla terapii podtrzymującej: silna rekomendacja, dowody naukowe wysokiej jakości; zgodność: 95,5%)</p> <p>Rekomendacje NICE dla leków biologicznych (infliksymabu, adalimumaby, golimumabu, wedolizumabu i ustekinumabu) zalecają coroczną kontrolę skuteczności. Mimo iż jest niewiele dowodów wspierających to podejście, ocena długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leków immunosupresyjnych i biologicznych wydaje się być zasadna. Formalna ocena kliniczna jest niezbędna, aby określić, czy zmiana warunków leczenia, wystąpienie działań niepożądanych, osiągnięcie długoterminowej klinicznej remisji lub inne czynniki sprawiają, że właściwsze jest zaprzestanie terapii lub zastąpienie jej terapią alternatywną.</p> <p>W wytycznych nie określono czasu trwania leczenia wedolizumabem.</p> |

BSG - British Society of Gastroenterology; ECCO - European Crohn's and Colitis Organization; FNS - French National Consensus; NICE - National Institute for Health and Care Excellence; PTG-E - Polskie Towarzystwo Gastroenterologii;

3.4. Technologia wnioskowana

3.4.1. Informacje podstawowe

3.4.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 4. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

| | |
|--|---|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN | Entyvio (wedolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1, fiol. proszku, kod EAN: 05909991138202 |
| Kod ATC | L04AA33 |
| Substancja czynna | wedolizumab |
| Wnioskowane wskazanie | Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna dorosłych w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)” |
| Dawkowanie | <p><u>Choroba Leśniowskiego-Crohna</u> Zalecany schemat dawkowania obejmuje 300 mg produktu Entyvio podawane we wlewie dożylnym w Tygodniu 0, Tygodniu 2, i Tygodniu 6, a następnie co 8 tygodni.</p> <p>W przypadku pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna bez widocznej odpowiedzi na leczenie korzystne może być podanie produktu Entyvio w Tygodniu 10. U pacjentów reagujących na leczenie należy kontynuować podawanie produktu co 8 tygodni, od tygodnia 14. W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej u pacjenta z chorobą Leśniowskiego-Crohna w ciągu 14 tygodni nie należy kontynuować leczenia.</p> <p>U części pacjentów, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstości podawania do 300 mg produktu Entyvio co cztery tygodnie.</p> <p>U pacjentów, którzy zareagowali na leczenie produktem Entyvio można zmniejszyć dawkę i (lub) odstawić kortykosteroidy zgodnie z przyjętym standardem opieki.</p> <p><u>Wznowienie leczenia</u> W razie przerwania leczenia i konieczności wznowienia leczenia produktem Entyvio można rozważyć podawanie produktu co cztery tygodnie. Okres przerwy w leczeniu w badaniach klinicznych wynosił do jednego roku. Podczas wznowienia leczenia ponownie uzyskano skuteczność wedolizumabu, bez dowodów zwiększonej częstości i nasilenia zdarzeń niepożądanych lub reakcji związanych z wlewem.</p> |

| | |
|--|--|
| Droga podania | dożylna |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Wedolizumab jest selektywnym wobec jelit biologicznym produktem immunosupresyjnym. Jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się swoiście z integryną $\alpha 4\beta 7$, która ulega preferencyjnej ekspresji na wychwytywanych w jelitach pomocniczych limfocytach T. Wedolizumab, wiążąc się z $\alpha 4\beta 7$ na odpowiednich limfocytach, hamuje ich przyleganie do cząsteczki adhezyjnej MAdCAM-1 (ang. mucosal addressin cell adhesion molecule-1), ale nie do cząsteczki adhezyjnej VCAM-1 (ang. vascular cell adhesion molecule-1). MAdCAM-1 ulega ekspresji głównie na komórkach śródbłonna naczyń jelita i odgrywa zasadniczą rolę w zatrzymywaniu limfocytów T w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego. Wedolizumab nie wiąże się ani nie hamuje działania integryny $\alpha 4\beta 1$ i $\alpha E\beta 7$. |

Źródło: ChPL Entyvio

3.4.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

| | |
|---|--|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 maja 2014, EMA Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 grudnia 2018, EMA |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | <u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</u> Produkt Entyvio jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF α). <u>Choroba Leśniowskiego-Crohna</u> Produkt Entyvio jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF α). |
| Status leku sierocego | Nie |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Nie dotyczy |

Źródło: ChPL Entyvio

3.4.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 6. Rekomendacje Agencji dotyczące wedolizumabu w ChLC

| Nr i data wydania | Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|--|---|
| Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2019 z dnia 28 stycznia 2019 r. | <p><i>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)”.</i></p> <p><i>Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Entyvio (vedolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1, fiol. proszku, kod EAN 5909991138202, 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.</i></p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p><i>Główne argumenty decyzji</i></p> <p><i>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 TNFα. 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 TNFα, jednakże jego skuteczność jest różnicowana w różnych grupach pacjentów. Brak jest badań bezpośrednio oceniających leki z grupy inhibitorów TNFα i wedolizumabu. Większość dostępnych rekomendacji refundacyjnych wskazuje na zasadność finansowania wedolizumabu, 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.</i></p> |

| Nr i data wydania | Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|--|--|
| <p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 6/2019 z dnia 7 lutego 2019 r.</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Entyvio (vedolizumab), proszek do sporządzania koncentratu do 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>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wedolizumabu we wskazaniu: choroba Leśniowskiego-Crohna.</p> <p>Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają wedolizumab jako jedną z opcji leczenia u chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby.</p> <p>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 wedolizumabu z komparatorami nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianymi technologiami. W zakresie bezpieczeństwa nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianymi technologiami.</p> <p>Niemniej jednak należy mieć na uwadze, ograniczenia analizy klinicznej wynikające m.in. z braku badań bezpośrednio porównujących wedolizumab z adalimumabem i infliksimabem, brak możliwości wykonania porównania pośredniego z infliksimabem w populacji ogólnej oraz brak danych długookresowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania. Ograniczenie stanowi również charakterystyka populacji uczestniczącej w badaniach – była to populacja obejmująca pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa, jak i tych, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia inhibitorem TNF-alfa.</p> <p>Przeprowadzona analiza ekonomiczna wskazuje, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza względem leczenia standardowego w wariancie bez RSS.(...)</p> <p>Warto wskazać, że wykorzystany do oceny efektywności kosztowej model nie odpowiada w pełni zapisom programu lekowego, w ramach którego stosowany ma być wedolizumab, co ogranicza wnioskowanie na podstawie uzyskanych wyników analizy ekonomicznej.</p> <p>Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na dodatkowe obciążenie finansów płatnika w związku z pozytywną decyzją refundacyjną dla ocenianego produktu leczniczego (...). Należy jednak wskazać, że analiza opiera się na niepewnych założeniach dot. wielkości populacji docelowej, która w oszacowaniach wnioskodawcy jest niższa niż wskazują na to dane NFZ. Zatem wyniki analizy mogą nie odzwierciedlać faktycznych wydatków płatnika publicznego po objęciu refundacją wnioskowanej technologii.</p> |
| <p style="text-align: center;">Opinia Rady Przejrzystości nr 384/2017 z dnia 28 listopada 2017 r.</p> | <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Entyvio (vedolizumab) we wskazaniu: choroba Leśniowskiego-Crohna u pacjenta pediatrycznego (ICD-10: K50).</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 chorobą Leśniowskiego-Crohna, w tym także w grupie z nieskutecznością antagonistów TNFα, może być zasadne. Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa wedolizumabu w populacji pediatrycznej, pochodzące z badań Ledder 2017, Conrad 2016, Singh 2016 i Lightner 2017, wskazują na akceptowalną tolerancję leczenia.</p> |
| <p style="text-align: center;">Opinia AOTMiT nr 9/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r.</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 wyniku stosowania wedolizumabu odnotowano istotną statystycznie poprawę stężenia albuminy w surowicy krwi oraz hematokrytu, przy wzroście poziomu białka C-reaktywnego. Natomiast wyniki odnoszące się do remisji choroby nie osiągnęły istotności statystycznej. Autorzy badań konkludują, że remisja u pacjentów leczonych z powodu chLC pojawia się wolniej i u mniejszego odsetka pacjentów, niż w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie uwzględnionych badań nie wykazała reakcji na wlew i poważnych działań niepożądanych/infekcji po zastosowaniu leku. Należy jednak zwrócić uwagę na ograniczenia przedstawionych danych z uwagi na małą liczbę włączonych pacjentów oraz niską jakość badań, co obniża ich wiarygodność.</p> |

Tabela 7. Rekomendacje Agencji dotyczące wedolizumabu – zniesienie ograniczeń czasowych w leczeniu WZJG

| Nr i data wydania | Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT |
|--|---|
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78/2020 z dnia 26 października 2020 roku w sprawie oceny leku Entyvio (vedolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)</p> | <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Entyvio (vedolizumabum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1, fiol. proszku, kod EAN: 05909991138202 w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie zmian związanych z doprecyzowaniem kryterium kwalifikacji przy wykorzystaniu skali Mayo oraz długości czasu leczenia w ramach istniejącego programu lekowego B.55.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>(...) Lek Entyvio jest obecnie finansowany, obok infliksymabu i tofacytynibu, 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 jest ograniczony do maksymalnie 54 tygodni od podania pierwszej dawki.</p> <p>W zapisie programu kryterium kwalifikacji obejmujące wynik w skali Mayo wskazujące na możliwość kwalifikowania również chorych z umiarkowanym nasileniem 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, obecny program lekowy nie odnosi się do skali Mayo.</p> <p>W ocenianym wniosku refundacyjnym wnioskodawca ubiega się o finansowanie leku Entyvio w ramach nowego programu lekowego, bez ograniczenia czasowego terapii („do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie”).</p> <p>Zapisy proponowanego programu lekowego w ramach kryterium włączenia uwzględniają umiarkowaną postać choroby oraz zmieniają dotychczasowy warunek kwalifikacji według skali Mayo z >6 pkt na ≥6 pkt. Proponowana zmiana przewiduje zatem leczenie wedolizumabem wszystkich subpopulacji z umiarkowaną postacią choroby. (...)</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>W stanowisku nr 76/2017 z dnia 24 lipca 2017 r. Rady Przejrzystości uznano za niezasadne objęcie refundacją leku Entyvio w ramach nowego programu lekowego. Jak zaznaczono, brak jest bezpośredniego porównania skuteczności tego produktu z infliksymabem lub antagonistami TNFα. Jednocześnie Rada opowiedziała się za włączeniem leku do programu lekowego B.55 do stosowania w ciężkiej postaci jako druga linia leczenia biologicznego.</p> <p>Również obecnie Rada Przejrzystości uznaje, że utworzenie nowego programu lekowego wyłącznie dla wedolizumabu nie jest zasadne. Mając na uwadze, że wedolizumab oraz infliksymab i tofacytynib są aktualnie finansowane w jednym programie lekowym dedykowanym WZJG, zmiany związane z doprecyzowaniem kryterium kwalifikacji przy wykorzystaniu skali Mayo oraz długości czasu leczenia powinny następować w ramach istniejącego programu lekowego B.55.</p> <p>Rada zwraca uwagę na konieczność uwzględnienia w programie lekowym kosztów QUANTIFERONU.</p> |
| <p>Rekomendacja nr 78/2020 z dnia 30 października 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”</p> | <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego leku Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje dodanie zaproponowanych zmian do aktualnie finansowanego programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” pod warunkiem uwzględnienia w zapisach programu konieczności oceny zasadności kontynuacji leczenia wedolizumabem co najmniej raz na 12 miesięcy oraz obniżenia kosztów terapii.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej pod warunkiem uwzględnienia w zapisach programu konieczności oceny zasadności kontynuacji leczenia wedolizumabem co najmniej raz na 12 miesięcy oraz obniżenia kosztów terapii.</p> <p>Analizowany wniosek dotyczy zniesienia ograniczenia czasowego terapii wedolizumabem, pozostawiając lekarzom decyzję co do łącznego czasu leczenia w programie. Ponadto zapisy proponowanego programu lekowego, w kryterium włączenia, uwzględniają umiarkowaną postać choroby oraz zmieniają dotychczasowy warunek kwalifikacji według skali Mayo z >6 pkt. na ≥6 pkt.</p> <p>(...)</p> <p>Mając na uwadze, że wedolizumab, wraz z infliksymabem i tofacytynibem są aktualnie finansowane w jednym programie lekowym dedykowanym WZJG, utworzenie nowego programu lekowego wyłącznie dla wedolizumabu nie jest zasadne. Jednocześnie zaproponowane zmiany, dotyczące doprecyzowania kryterium kwalifikacji przy wykorzystaniu skali Mayo oraz zniesienia określonej maksymalnej długości czasu leczenia, mogą zostać uwzględnione w istniejącym programie lekowym B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.</p> |

3.4.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.4.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 8. Wnioskowany sposób finansowania

| | |
|--|--|
| Proponowana cena zbytu netto | [REDACTED] |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | Lek dostępny w ramach programu lekowego |
| Poziom odpłatności | bezpłatnie |
| Grupa limitowa | Istniejąca grupa limitowa: 1176.0, wedolizumab |
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka | [REDACTED] |

3.4.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 9. Wnioskowane wskazanie

| | |
|---|--|
| Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym | W ramach programu lekowego we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)” |
| Kryteria kwalifikacji do programu lekowego | <p>Do leczenia infliksymabem lub adalimumabem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,2 a bo 1,3.</p> <p>Do leczenia wedolizumabem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1 i 2.</p> <p>Do leczenia ustekinumabem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,2 i 4.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Wiek od 6 lat w przypadku terapii infliksymabem lub adalimumabem albo wiek od 18 lat w przypadku terapii ustekinumabem lub wedolizumabem; 2) Ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali PCDAI większy lub równy 51 punktów w przypadku pacjentów od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia albo wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów u dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia) przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami, lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi inhibitorami TNF alfa, lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia; 3) Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna cechującą się wytworzeniem przetok okołoodbytniczych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne - niezależnie od nasilenia choroby; 4) Udokumentowany brak odpowiedzi na leczenie co najmniej jednym inhibitorem TNF alfa lub występowanie przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia; 5) Do programu kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia infliksymabem, lub adalimumabem, lub wedolizumabem, lub ustekinumabem a ich dotychczasowe leczenie infl ksymabem, lub adalimumabem, lub wedolizumabem, lub ustekinumabem było finansowane w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) lub dostępu do terapii ratunkowej pod warunkiem, że: <ul style="list-style-type: none"> – przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu, – łączny czas terapii infliksymabem, lub adalimumabem, lub wedolizumabem, lub ustekinumabem nie jest dłuższy od łącznego czasu terapii indukcyjnej i podtrzymującej określonego poniżej, – nie zachodzą kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie, – nie zachodzą okoliczności o których mowa w punkcie dotyczącym zakończenia leczenia gdy kończy się udział pacjenta w programie; <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w trakcie leczenia oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> – w okresie do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki infliksymabu, lub – w okresie do 5 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki adalimumabu, lub – w okresie do minimum 15 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki ustekinumabu, lub – w okresie przez co najmniej 18 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki wedolizumabu. <p>W trakcie kwalifikacji do programu wszyscy chorzy pediatryczni (dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia) otrzymują Kartę Ostrzeżeń dla pacjenta. Potwierdzenie faktu otrzymania Karty Ostrzeżeń dla pacjenta przechowywane jest w dokumentacji medycznej pacjenta.</p> |
| Leczenie podtrzymujące | <p>Po podaniu ostatniej dawki w terapii indukcyjnej należy dokonać oceny odpowiedzi na leczenie przy użyciu skali PCDAI albo CDAI. Świadczeniobiorcy z odpowiedzią kliniczną przechodzą do leczenia podtrzymującego.</p> <p>Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowej albo zmniejszenie wskaźnika PCDAI o co najmniej 12,5 punktów względem wartości początkowej oraz PCDAI ≤ 30 punktów.</p> |

| | |
|---|--|
| <p>Określenie czasu leczenia w programie</p> | <p>W momencie oceny skuteczności terapii indukcyjnej (punkty 1a, 2a, 3a i 4a poniżej) należy zdecydować, czy jest wskazane leczenie podtrzymujące i ewentualnie w tym momencie czasowym je rozpocząć. W przypadku wedolizumabu leczenie indukcyjne obejmuje podanie trzech, a przy braku odpowiedzi czterech dawek leku (0,2,6 ew. 10 tygodni). O potrzebie wizyty w 10 tygodniu w przypadku wedolizumabu decyduje sytuacja kliniczna pacjenta.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Infliksymab <ol style="list-style-type: none"> a) terapia indukcyjna: 6 tygodni; b) leczenie podtrzymujące infliksymabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże nie dłużej niż 24 miesiące od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej; 2) Adalimumab <ol style="list-style-type: none"> a) terapia indukcyjna: 12 tygodni; b) leczenie podtrzymujące adalimumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie (w tym również stwierdzenie konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego związanego z chorobą), jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki adalimumabu w terapii indukcyjnej; 3) Ustekinumab <ol style="list-style-type: none"> a) terapia indukcyjna: 8 tygodni; b) leczenie podtrzymujące ustekinumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie, jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki ustekinumabu w terapii indukcyjnej; 4) Wedolizumab <ol style="list-style-type: none"> a) terapia indukcyjna: 14 tygodni; b) leczenie podtrzymujące wedolizumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Łączny czas leczenia pacjenta wedolizumabem zależy od decyzji lekarza |
| <p>Kryteria wyłączenia z programu</p> | <p>W przypadku wystąpienia przynajmniej jednego z poniższych kryteriów pacjent zostaje wyłączony z programu.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Nadwrażliwość na leki stosowane w programie; 2) Ciężkie zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne; 3) Umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego; 4) Niestabilna choroba wieńcowa; 5) Przewlekła niewydolność oddechowa; 6) Przewlekła niewydolność nerek; 7) Przewlekła niewydolność wątroby; 8) Zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół; 9) Choroba alkoholowa, poa koholowe uszkodzenie wątroby lub każdą czynną postępującą chorobę wątroby; 10) Cięża lub karmienie piersią; 11) Rozpoznanie stanów przednowotworowych lub nowotworów złośliwych w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu; 12) Powikłania wymagające zmiany postępowania (np. radykalnego leczenia operacyjnego - chirurgiczne zaopatrzenie przetok, może i powinno się odbywać w miarę wskazań klinicznych w trakcie leczenia biologicznego). |
| <p>Zakończenie leczenia w programie</p> | <p>Zakończenie leczenia powinno nastąpić w przypadku spełnienia przynajmniej jednego z kryteriów określonych w pkt 1-3.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Brak efektów leczenia; 2) Wystąpienie działań niepożądanych leczenia; 3) Wystąpienie powikłań wymagających innego specyficznego leczenia; <p>Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowej a bo zmniejszenie wskaźnika PCDAI o co najmniej 12,5 punktów względem wartości początkowej oraz PCDAI \leq 30 punktów.</p> <p>Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 10 tygodni leczenia oraz dalszego leczenia wedolizumabem u osób, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 14 tygodni leczenia.</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi lub nietolerancji rozpoczętego leczenia infliksymabem, lub adalimumabem, lub ustekinumabem, lub wedolizumabem, lub wystąpieniu działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuację możliwe jest zastosowanie innego leku dopuszczonego w programie lekowym dedykowanym leczeniu choroby Leśniowskiego - Crohna po spełnieniu kryteriów tego programu, o ile nie został on zastosowany wcześniej.; nie ma konieczności powtarzania wszystkich badań kwalifikacyjnych; o zakresie tych badań decyduje sytuacja kliniczna. Maksymalny czas leczenia lekiem kolejnego wyboru jest taki, jak podano w opisie każdego leku (tzn. nie sumuje się z czasem podawania poprzednich leków).</p> <p>W przypadku wystąpienia u pacjenta dorosłego (powyżej 18 roku życia) kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia adalimumabem w ramach programu lekowego możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 8 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii.</p> <p>W przypadku wystąpienia u pacjenta dorosłego (powyżej 18 roku życia) kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia infliksymabem, lub ustekinumabem, lub wedolizumabem w ramach programu lekowego, możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 16 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii.</p> |

3.4.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wniosek dotyczy zniesienia ograniczeń czasowych leczenia wedolizumabem (WED) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)”. Obecny zapis „leczenie podtrzymujące wedolizumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże **nie dłużej niż 24 miesiące** od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej” ma zostać zastąpiony zapisem „leczenie podtrzymujące wedolizumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Łączny **czas leczenia pacjenta wedolizumabem zależy od decyzji lekarza**.”

Wskazanie refundacyjne obejmuje pacjentów z ciężką postacią Leśniowskiego-Crohna i jest węższe niż wskazanie rejestracyjne.

Grupa limitowa

Produkt leczniczy Entyvio jest refundowany w grupie limitowej 1176.0, Wedolizumab – wnioskodawca zakłada dalszą refundację w istniejącej grupie limitowej po zniesieniu kryterium czasowego leczenia.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Produkt leczniczy Entyvio ma być refundowany w ramach istniejącego programu lekowego B.32 i być dostępny dla pacjentów bezpłatnie.

Instrument dzielenia ryzyka

Uwagi do instrumentu dzielenia ryzyka

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag w zakresie innych wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

3.4.3. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie dwóch ekspertów klinicznych, które przedstawiono w tabeli poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

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

| Ekspert | | Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii | Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii |
|---|--|--|---|
| Ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji ≥ 18. r.ż. przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi inhibitorami TNF alfa, lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia | Aktualnie stosowane technologie medyczne | Infliximab (40%) Adalimumab (20%) Wedolizumab (10-15%) Ustekinumab (10-15%) | <i>Aktualnie poza sterydami w okresie nasilonego stanu zapalnego oraz lekami immunosupresyjnymi nie ma alternatywnego leczenia. Mesalazyna straciła znaczenie w leczeniu choroby Chrona (wyjątek zmiany ograniczone do jelita grubego).</i> |
| | Technologia najtańsza | Infl ksimab Adalimumab | |
| | Technologia najskuteczniejsza | Infliximab* Adalimumab** | |

| Ekspert | | Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii | Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii |
|---|--|--|---|
| | W przypadku zniesienia kryterium czasowego | Jeśli zniesienie kryterium czasowego obejmie wszystkie leki, wzrośnie odsetek pacjentów leczonych adalimumabem. Adalimumab – lek podskórny preferowany przez wielu pacjentów. | |
| Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia | | Przerywanie skutecznego leczenia wymuszone przez zdefiniowany w programie ograniczony czas leczenia. | Poza leczeniem immunosupresyjnym nie ma alternatywnych opcji leczenia. |
| Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogące poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu | | Brak ograniczeń czasowych w odniesieniu do wszystkich leków biologicznych. O długości leczenia powinien decydować lekarz na podstawie wcześniejszego przebiegu choroby i leczenia, odpowiedzi na określony lek, tolerancji leczenia i rokowania co do dalszego przebiegu choroby. | Wcześniejsza możliwość włączenia leków biologicznych – na początku choroby a nie w stadiach zaawansowanych. |
| Potencjalne problemy w związku ze zniesieniem kryterium czasowego leczenia wedolizumabem w programie lekowym | | Zniesienie ograniczeń powinno dotyczyć wszystkich leków. Jeśli bez ograniczeń będzie można leczyć tylko jednym lekiem, istnieje ryzyko, że niekiedy będzie on wybierany do leczenia (spośród wszystkich leków biologicznych) z pominięciem przesłanek wynikających z dowodów naukowych. | Trudno to ocenić. Jest to podobna sytuacja do określenia czasu leczenia azatiopryną. Skoro lek działa trudno określić moment odstawienia. |
| Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane ze zniesieniem kryterium czasowego leczenia wedolizumabem w programie lekowym? | | Jak wyżej. | - |
| Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii | | Pacjenci starsi, obciążeni innymi chorobami, z zakażeniami oportunistycznymi w wywiadach, bardziej narażeni na ryzyko infekcji związane ze stosowaniem leków z grupy anty-TNF. W tej populacji chętniej w I linii sięgamy właśnie po wedolizumab. | Osoby młode, na początku rozpoznania. |
| Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii | | Wedolizumab NIE JEST lekiem pierwszego wyboru u pacjentów z przetokami w przebiegu choroby Crohna. Stosujemy go w tej grupie dopiero w przypadku niepowodzenia anty-TNF. | Łagodna postać choroby. Dobra odpowiedź na leki immunosupresyjne. |
| Odsetek pacjentów u których leczenie wedolizumabem jest skuteczne | | Real World Evidence: Poprawa kliniczna u 40-60%, remisja u 30-40%. ^a | 8 na 10 |
| Odsetek pacjentów leczonych wedolizumabem, którzy są ponownie włączani do programu lekowego | | Wedolizumab w chorobie Crohna jest refundowany w Polsce od 2 lat, więc nie ma takich danych. Z badania francuskiego wynika, że wśród pacjentów z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w remisji bez steroidów, po zakończeniu leczenia wedolizumabem dochodzi do nawrotu choroby w 2/3 przypadków w ciągu roku. ^b | Brak danych. |

| Ekspert | Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii | Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii |
|---|--|--|
| Maksymalny oraz średni czas leczenia wedolizumabem w programie lekowych B.32, jeśli zostanie zniesione ograniczenie czasowe | <p><i>U około połowy leczenie będzie przerwane po 14 tygodniach z powodu braku skuteczności.</i></p> <p><i>U drugiej połowy leczenie będzie kontynuowane ze stosunkowo niewielkim odsetkiem pacjentów (kilkanaście procent rocznie) u których leczenie będzie przerwane z powodu utraty skuteczności lub innych wskazań.^c</i></p> | <p><i>Trudno określić. Analogia do leczenia azatiopryną.</i></p> |
| <p>Zapisy ChPL Entyvio wskazują że: U części pacjentów, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstości podawania do 300 mg produktu Entyvio co cztery tygodnie.</p> <p>Bardzo proszę oszacować u jakiego odsetka pacjentów nastąpi zwiększenie częstości dawki podtrzymującej wedolizumabu z 8 tygodni do 4 tygodni?</p> | <p><i>Potrzeba eskalacji dawki wedolizumabu w chorobie Crohna (RWE, real world evidence):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – u 40% pacjentów^d – u 24% pacjentów^e | <p>2 na 10 pacjentów^f</p> |

* Pośrednie porównania wskazują, że największą skutecznością cechują się IFX i ADA, a w leczeniu II linii ustekinumab może być bardziej skuteczny niż wedolizumab. Źródło: Singh, Siddharth, et al. "Systematic review and network meta-analysis: first-and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease." *Alimentary pharmacology & therapeutics* 48.4 (2018): 394-409.

** Oba anty-TNF są skuteczne w gojeniu przetok okołoodbytowych w przebiegu choroby Crohna. W przypadku pozostałych dwóch leków nie ma przekonujących dowodów. Dlatego anty-TNF są w I linii lekami z wyboru u chorych z zajęciem okolicy odbytu (do 30% wszystkich chorych).

^a White, Jonathan R., et al. "Experiences of using vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease in the East Midlands UK—a retrospective observational study." *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 55.8 (2020): 907-916.;

Judge, Ciaran, et al. "Irish data on the safety and efficacy of vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease." *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 55.7 (2020): 786-794.

^b Martin, Antoine, et al. "Maintenance of remission among patients with inflammatory bowel disease after vedolizumab discontinuation: a multicentre cohort study." *Journal of Crohn's and Colitis* (2020).

^c Reinglas, Jason, et al. "Low rate of drug discontinuation, frequent need for dose adjustment, and no association with development of new arthralgia in patients treated with vedolizumab: results from a tertiary referral IBD center." *Digestive diseases and sciences* 65.7 (2020): 2046-2053.

^d Christensen, Britt, et al. "Vedolizumab as induction and maintenance for inflammatory bowel disease: 12-month effectiveness and safety." *Inflammatory bowel diseases* 24.4 (2018): 849-860.

^e Biemans, Vince BC, et al. "Vedolizumab for Inflammatory Bowel Disease: Two-Year Results of the Initiative on Crohn and Colitis (ICC) Registry, A Nationwide Prospective Observational Cohort Study: ICC Registry–Vedolizumab." *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 107.5 (2020): 1189-1199.

^f Oszacowanie na podstawie doświadczenia eksperta klinicznego.

3.4.4. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W toku prac wystąpiono do jednej organizacji reprezentującej pacjentów – Polskiego Towarzystwa Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elita” z prośbą o opinię. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 11. Opinia Polskiego Towarzystwa Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elita”

| Ekspert | Dr hab. Małgorzata Mossakowska Prezes honorowa, pełnomocnik ds. medycznych |
|--|---|
| Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia | <i>Leczenie biologicznie nieswoistych zapaleń jelita w Polsce, mimo pozytywnych zmian w ostatnich latach, nadal odbiega od europejskich standardów i oczekiwań pacjentów. Osoby chorujące na chorobę Leśniowskiego-Crohna niereagujące na standardowe leczenie lub mające do niego przeciwwskazania, mogą skorzystać, po spełnieniu restrykcyjnych warunków, z programów lekowych preparatami biologicznymi: infliksimabu, adalimumabu, wedolizumabu oraz ustekinumabu. Programy umożliwiają leczenie tylko przez 12 miesięcy, a w przypadku infliksimabu i wedolizumabu przez 24 miesiące. Takie podejście, o czym piszemy od lat, czyli przerywanie skutecznego leczenia jest niezgodne ze stanowiskiem specjalistów i wynikami badań naukowych. Należy podkreślić, że do programów kwalifikowani są pacjenci nie reagujący 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. Przerwanie skutecznego leczenia często stanowi zagrożenie dla zdrowia, a nawet życia pacjentów, gdyż leczenie włączone ponownie może się okazać nieskuteczne. W dobie pandemii i bardzo ograniczonym dostępie do leczenia, a szczególnie hospitalizacji w ośrodkach referencyjnych, optymalizacja leczenia ma jeszcze większe znaczenie.</i> |
| Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu | <i>Zdając sobie sprawę, że w dobie pandemii trudno jest wprowadzać od dawna postulowane przez chorych i środowisko medyczne rozwiązania jak opieka koordynowana, podstawową potrzebą pacjentów na dziś jest dostosowanie programów lekowych do standardów obowiązujących w krajach rozwiniętych, czy choćby w państwach naszych południowych sąsiadów. Dotyczy to zarówno kryteriów włączenia do leczenia jak i nie przerywania skutecznej i bezpiecznej dla pacjenta terapii. System nie jest w stanie zapewnić im bowiem opieki w przypadku zaostrzenia.</i> |
| Aspekty choroby odnośnie których pacjenci oczekują poprawy po zniesieniu kryterium czasowego dla produktu leczniczego Entyvio | <i>Dla pacjentów, którzy czasami po wielu latach zmagania się z chorobą osiągnęli remisję perspektywa przerwania leczenia po upływie magicznych 12 lub 24 miesięcy 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.</i> <i>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 w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Zniesienie limitu czasowego powinno dotyczyć wszystkich leków w programie, bo osiągnięcie remisji w wielu wypadkach nastąpiło po długotrwałej walce. Nie widzę żadnych racjonalnych powodów, dla których leczenie innymi preparatami nie może być kontynuowane zgodnie z wytycznymi i opinią lekarzy.</i> <i>Po raz kolejny podkreślam, że leczenie powikłań oraz koszty pośrednie są wyższe niż koszty leczenia, które w dobie leków biopodobnych stają się coraz tańsze. Do kosztów pośrednich poza absenteizmem i prezenteizmem należy doliczyć opóźnienie edukacji, odkładanie macierzyństwa, zaburzenia w funkcjonowaniu nie tylko osoby chorej, ale także całych rodzin.</i> |
| Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii | <i>Leczenie wedolizumabem jest bezpieczne i dobrze tolerowane przez pacjentów. Ponieważ jest to lek celowany, który nie wpływa na cały układ odpornościowy ryzyko poważnych powikłań infekcyjnych jest mniejsze niż w przypadku preparatów anty-TNF.</i> |
| Inne uwagi | <i>Z prawdziwą przykrością muszę zauważyć, że ta opinia powstała w dużej części techniką kopiuj-wklej. Postulaty zniesienia ograniczenia czasowego leczenia biologicznego i zmiany kryteriów włączenia na mniej restrykcyjne [postulujemy] od dawna. Postulujemy także uproszczenie, ujednoczenie programów i dostosowanie ich do aktualnej wiedzy medycznej.</i> |

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (na 1 listopada 2020 r., obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są następujące substancje czynne: infliksymab, adalimumab, ustekinumab, wedolizumab, merkaptopuryna, azatiopryna, metotreksat oraz sulfasalazyna.

Leki zawierające merkaptopurynę, azatioprynę, metotreksat oraz sulfasalazynę dostępne są w refundacji aptecznej, natomiast leki zawierające infliksymab, adalimumab, wedolizumab oraz ustekinumab są finansowane w ramach programu lekowego B.32 „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)”.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

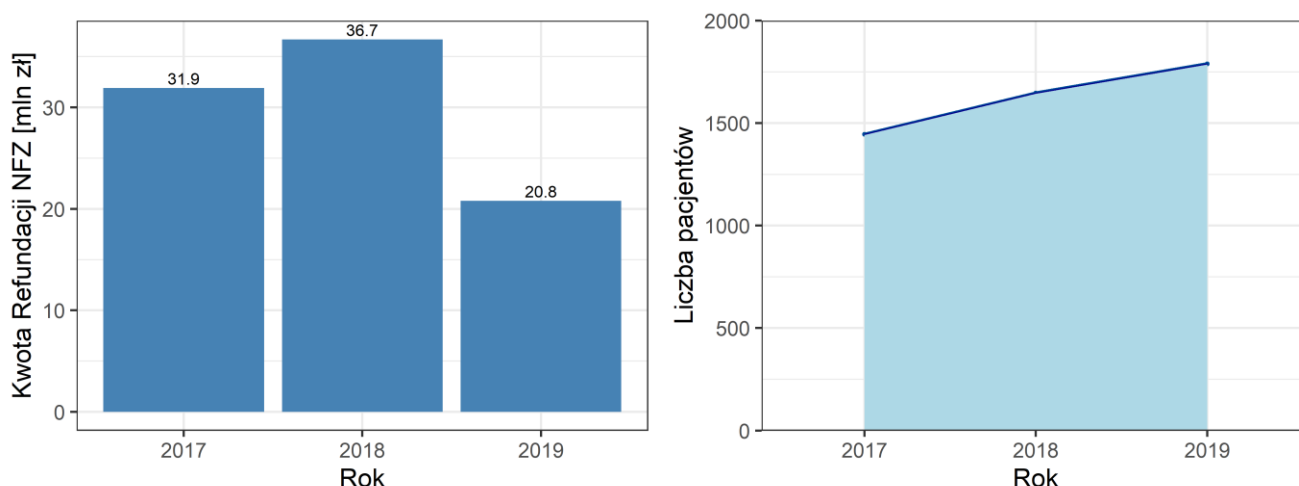
Tabela 12. Produkty lecznicze refundowane w ramach programu lekowego B.32.

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [zł] | CHB [zł] | WLF [zł] | PO | WDŚ [zł] |
|--|--|----------------|----------|----------|----------|-----------|----------|
| 1050.1, blokery TNF - adalimumab | | | | | | | |
| Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg | 1 amp.-strzyk. 0,4 ml | 08715131019761 | 499,54 | 524,52 | 400,33 | bezpłatny | 0 |
| Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg | 2 amp.-strzyk. 0,8 ml | 08715131019808 | 1998,17 | 2098,08 | 1601,32 | | |
| Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg | 2 wstrzykiwacze 0,8 ml | 08715131019792 | 1998,17 | 2098,08 | 1601,32 | | |
| Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg | 6 amp.-strzyk. 0,8 ml | 08715131019754 | 5994,52 | 6294,25 | 4803,96 | | |
| Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg | 6 wstrzykiwaczy 0,8 ml | 08715131019747 | 5994,52 | 6294,25 | 4803,96 | | |
| Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg | 2 amp.-strz. + 2 gaziki nasączone alkoholem | 05909990005055 | 2455,11 | 2577,87 | 1601,32 | | |
| Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg | 2 amp. - strzyk. z zabezpieczeniem | 07613421020897 | 1944,00 | 2041,20 | 1601,32 | | |
| Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg | 2 wstrzykiwacze | 07613421020880 | 1944,00 | 2041,20 | 1601,32 | | |
| Idacio, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg | 1 fiol. 0,8 ml + 1 strzyk. + 1 igła + 1 nasadka + 2 gaziki | 04052682034206 | 762,53 | 800,66 | 800,66 | | |
| Idacio, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg | 2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki | 04052682034213 | 1525,07 | 1601,32 | 1601,32 | | |
| Idacio, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg | 2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaz ki | 04052682034220 | 1525,07 | 1601,32 | 1601,32 | | |
| Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we ampułko-strzykawce, 40 mg | 2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki | 08809593170150 | 2002,54 | 2102,67 | 1601,32 | | |
| Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg | 2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaz ki | 08809593170167 | 2002,54 | 2102,67 | 1601,32 | | |
| 1050.3, blokery TNF - infliksimab | | | | | | | |
| 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 | | |
| Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g | 1 fiol. po 20 ml | 05909990900114 | 1436,40 | 1508,22 | 986,58 | | |
| Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg | 1 fiol. | 05909991086305 | 946,08 | 993,38 | 986,58 | | |
| Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg | 1 fiol. | 07613421020903 | 810,00 | 850,50 | 850,50 | | |
| 1176.0, Wedolizumab | | | | | | | |
| Entyvio, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg | 1 fiol. proszku | 05909991138202 | 6188,40 | 6497,82 | 6497,82 | bezpłatny | 0 |
| 1107.0, Ustekinumab | | | | | | | |
| Stelara, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg | 1 fiolka (30ml) | 05909991307066 | 26785,98 | 28125,28 | 28125,28 | bezpłatny | 0 |
| Stelara, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 90 mg | 1 amp-strz. | 05909997077512 | 18544,14 | 19471,35 | 19471,35 | | |

Z danych uzyskanych od NFZ wynika, iż wydatki ponoszone przez płatnika publicznego na leki refundowane w ramach programu lekowego B.32 „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)” wyniosły około 31,9 mln w 2017 r. 36,7 mln w 2018 r. oraz 20,8 mln w 2019 r. W latach 2017-2019 odnotowany spadek kosztów wyniósł 35% przy jednoczesnym 24% wzroście liczebności populacji włączonej do PL oraz 17% wzroście średniej rocznej liczby jednostek adalimumabu oraz infliksimabu przypadających na pacjenta.

Spadek wydatków płatnika publicznego jest związany zmniejszeniem kosztów leków zawierających substancję czynną adalimumab i infliksimab wynikające z wprowadzenia na rynek leków biopodobnych (Wykres 2). W latach 2017-2019 odnotowany spadek średniego rocznego kosztu jednostki rozliczeniowej w PL B.32 wyniósł 68% dla adalimumabu oraz 45% dla infliksimabu (Tabela 13).

Szczegółowe dane przedstawiono na wykresach i w tabeli poniżej.



Wykres 1. Wysokość refundacji NFZ oraz liczba pacjentów w programie lekowym B.32 w latach 2017-2019 (na podstawie statystyki NFZ)³

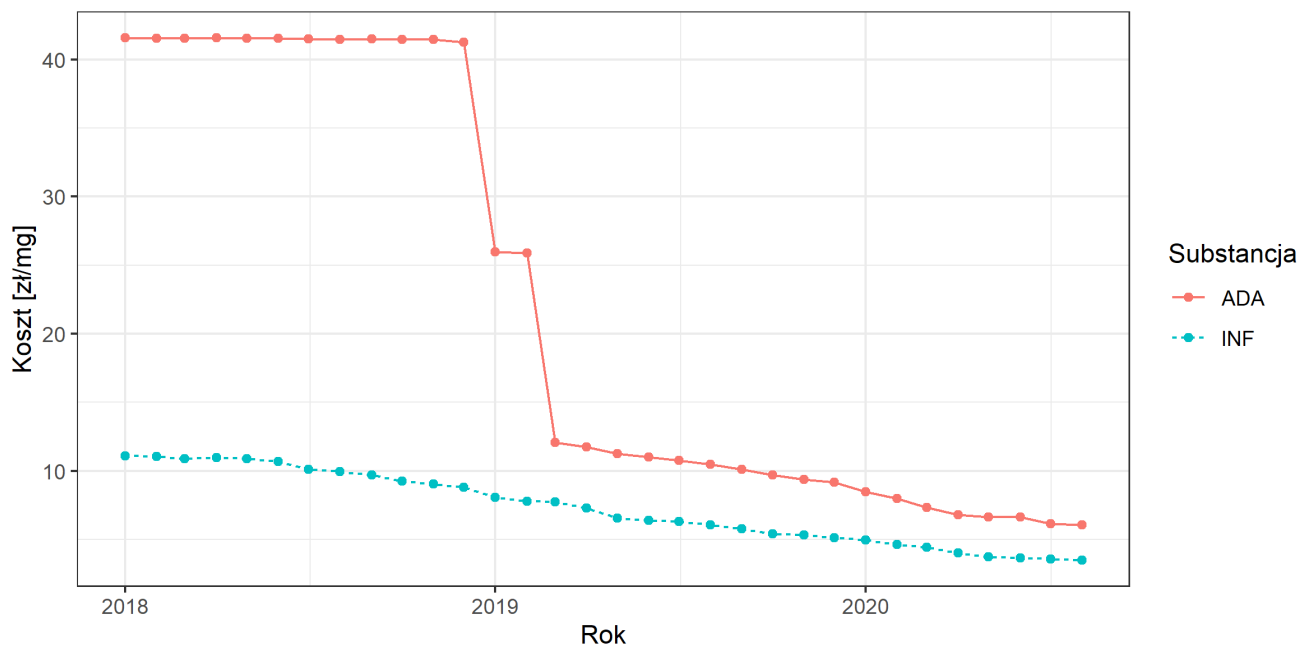
Tabela 13. Dane refundacyjne płatnika publicznego dotyczące adalimumabu i infliksimabu* – substancji czynnych finansowanych w ramach programu lekowego B.32 w latach 2017-2019 Szczegółowe dane zostały przedstawione w rozdz. 15.286 AWA.

| Substancja czynna refundowana w ramach PL B.32 | Parametr** | 2017 | 2018 | 2019 | Zmiana (%) 2017-2019 |
|--|---|---------|---------|---------|----------------------|
| Adalimumabum 5.08.09.0000001 | Średni roczny koszt jednostki rozliczeniowej [zł/mg] | 44,61 | 45,41 | 14,10 | -68% |
| | Średni roczny koszt leczenia 1 pacjenta ponoszony przez płatnika publicznego [zł] | 24 546 | 26 723 | 9 088 | -63% |
| | Średnia roczna liczba jednostek rozliczeniowych przypadająca na 1 pacjenta [mg] | 550,3 | 588,5 | 644,7 | 17% |
| Infliximabum 5.08.09.0000033 | Średni roczny koszt jednostki rozliczeniowej [zł/mg] | 12,32 | 11,06 | 6,81 | -45% |
| | Średni roczny koszt leczenia 1 pacjenta ponoszony przez płatnika publicznego [zł] | 18 915 | 18 853 | 12 179 | -36% |
| | Średnia roczna liczba jednostek rozliczeniowych przypadająca na 1 pacjenta [mg] | 1 534,8 | 1 704,3 | 1 789,5 | 17% |

³ Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms?search=true&S.Province=&S.DateFrom=2017-01&S.DateTo=2019-12&S.DrugProgram=LEKI+W+PROGRAMIE+LEKOWYM++LECZENIE+CHOROBY+LE%C5%9ANIOWSKIEGO-CROHNA&S.ActiveSubstance=&S.AgeGroup=&S.Gender=> (data dostępu: 13.11.2020 r.)

* Nie przedstawiono danych dla wedolizumabu oraz ustekinumabu, ze względu na to, że substancje te zostały objęte refundacją odpowiednio w listopadzie 2019 r. oraz we wrześniu 2019 r.

** Obliczenia własne na podstawie opublikowanych danych NFZ, szczegółowe dane wykorzystane do obliczeń zostały przedstawione



Wykres 2. Średni koszt rozliczenia 1 mg substancji adalimumabu i infliksimabu w okresie styczeń 2018 r. – sierpień 2020 r. (opracowano na podstawie danych z Komunikatu DGL z dnia 03.11.2020 r.)

Według aktualnego Komunikatu DGL⁴ średni koszt za 1 mg ww. substancji czynnych wynosi 6,05 zł/mg dla adalimumabu oraz 3,49 zł/mg dla infliksimabu.

⁴ Aktualności Centrali. Komunikat DGL. *Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do sierpnia 2020 r. – aktualizacja z dnia 03.11.2020 r.* <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7841.html> (dostęp: 13.11.2020 r.)

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

| Komparator | Uzasadnienie wnioskodawcy | Ocena wyboru wg analityków Agencji |
|--|---|---|
| <p>Leczenie standardowe (kortykosteroidy, tiopuryny, aminosalicylany)</p> | <p><i>Populację docelową w niniejszym wniosku stanowią chorzy skutecznie leczeni wedolizumabem przez maksymalny okres warunkowany zapisami obowiązującego programu lekowego. W momencie przerwania terapii WED chorzy mogą znajdować się na różnych etapach ścieżki terapeutycznej tj. mogli stosować przed WED wyłącznie leczenie standardowe lub też mogli stosować wcześniej leczenie standardowe i finansowaną w ramach programu lekowego terapię inhibitorem TNF-alfa. W związku z tym w analizie uwzględniono podgrupę chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. 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.</i></p> <p><i>W Programie lekowym B.32. finansowany jest również infliksymab, adalimumab i ustekinumab. Niemniej jednak leki te nie stanowią odpowiedniego komparatora dla WED we wnioskowanej populacji docelowej, ponieważ czas ich stosowania jest również ograniczony i wynosi dla INF – 24 miesiące, ADA, UST – 12 miesięcy. Zatem po tym czasie, chorzy także muszą zakończyć swój udział w programie lekowym, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi na leczenie.</i></p> <p><i>Podsumowując aktualną praktykę kliniczną oraz obecnie finansowane leki we wskazaniu dorosłych chorych na ChLC uznano, iż potencjalnym komparatorem dla kontynuacji leczenia wedolizumabem dla obu wskazanych podgrup chorych jest: leczenie standardowe (kortykosteroidy, tiopuryny, aminosalicylany) (APD wnioskodawcy, s. 72).</i></p> | <p>Wybór komparatora uznano za prawidłowy</p> |

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej dla leku Entyvio (wedolizumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Wedolizumab jest obecnie finansowany w ramach Programu lekowego B.32. (Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (ICD-10 K 50)) w ww. wskazaniu, nie dłużej niż przez 104 tygodnie od momentu podania pierwszej dawki. 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.

Ze względu na różny stan chorych, a tym samym odmienne ścieżki leczenia, zdecydowano się przedstawić ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wedolizumabu w następujących podgrupach chorych:

- wśród chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa;
- wśród chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Za komparator w niniejszej analizie uznano stosowanie leczenia standardowego.

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|-------------|---|--|--------------------|
| Populacja | <p>Dorośli chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna, skutecznie leczeni wedolizumabem w ramach aktualnego Programu lekowego B.32. (przez 2 lata).</p> <p>Do analizy włączano badania, w których przedstawiono wyniki z uwzględnieniem podziału na dwie podgrupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa; • po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. <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 wynosił co najmniej 2 lata (104 tygodnie) gwarantowane zapisami obecnie funkcjonującego programu lekowego.</p> <p>Komentarz (2): mając na uwadze możliwość odnalezienia nielicznych opracowań wtórnych dot. analizowanych podgrup chorych, zdecydowano o uwzględnieniu badań przeprowadzonych w populacji ogółem, niezależnie od statusu względem leczenia inhibitorami TNF-alfa (niestosujący wcześniej/po niepowodzeniu).</p> | <p>Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego.</p> | Brak |
| 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</p> | | Brak |

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|-----------------------|---|--|--------------------|
| | <i>mając na uwadze możliwość odnalezienia niewystarczających wyników dla rozważanych podgrup chorych włączano też badania, w których dokonywano intensyfikacji leczenia, która jest dopuszczalna zgodnie z zapisami ChPL w określonej populacji chorych.</i> | | |
| Komparatory | <i>Leczenie standardowe (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną. Dowolny w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną z komparatorem. Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.</i> | <i>Niezgodny z założonymi</i> | Brak |
| Punkty końcowe | <i>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</i> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna; • remisja kliniczna; • wygojenie błony śluzowej; • ocena aktywności choroby na podstawie wyniku w skali CDAI; • ocena aktywności choroby na podstawie wskaźnika aktywności Harvey'a-Bradshawa (HB, ang. Harvey-Bradshaw Index); • stosowanie kortykosteroidów; • jakość życia; • parametry laboratoryjne; • profil bezpieczeństwa. <i>Komentarz (1): Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiano w postaci liczby zdarzeń (n) w przeliczeniu na liczbę chorych ogółem (N). Nie włączano danych przeliczonych na pacjentolata.</i> | | Brak |
| Typ badań | <i>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), w których wedolizumab stosowano przez 2 lata a następnie zaprzestawano skutecznej terapii. 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 co najmniej 2 lata (104 tygodnie). Komentarz (1): Uwzględniano badania dla okresu obserwacji wynoszącego co najmniej tyle ile wynosi czas terapii WED finansowany w ramach Programu lekowego B.32. Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) trwające co najmniej 2 lata (104 tygodnie) oraz badania jednoramienne będące fazą przedłużoną badania randomizowanego, w których łączny czas ekspozycji na lek wynosił co najmniej 2 lata. Komentarz (1): Uwzględniano badania dla okresu obserwacji wynoszącego co najmniej tyle ile wynosi czas terapii WED finansowany w ramach Programu lekowego B.32.</i> | <i>Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe.</i> | Brak |
| Inne kryteria | <i>Publikacje pełnotekstowe. Komentarz (1): Do analizy włączano również materiały konferencyjne, w przypadku, gdy zawierały dodatkowe dane dla dłuższego okresu obserwacji, względem publikacji pełnotekstowej (uzupełniająca analiza długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa). Publikacje w językach: polskim i angielskim.</i> | <i>Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście. Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.</i> | Brak |

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 27.02.2020.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposób ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazie MEDLINE (PubMed), z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 13.11.2020. W wyniku wyszukiwania własnego poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Analitycy Agencji odnaleźli opublikowane po dacie złożenia wniosku badanie retrospektywne Martin 2020, którego celem była ocena ryzyka nawrotu choroby po przerwaniu leczenia wedolizumabem.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 2 badania randomizowane: GEMINI II oraz Watanabe 2020 (populacja japońska) umożliwiające porównanie terapii wedolizumabem względem leczenia standardowego z uwzględnieniem podziału na podgrupy chorych nie stosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa;

Komentarz Agencji:

W analizie weryfikacyjnej odstępiono od przedstawienia wyników badań GEMINI II oraz Watanabe 2020, ponieważ nie odpowiadają one problemowi decyzyjnemu, tj. zniesieniu ograniczenia czasowego terapii wedolizumabem (szczegóły komentarz w rozdz. 4.1.4)

- 3 badania jednoramienne: OBSERV-IBD przeprowadzone w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, GEMINI LTS będące przedłużeniem randomizowanego badania GEMINI II oraz badanie XAP-PK z udziałem chorych, którzy ukończyli badanie GEMINI LTS.

Ponadto przedstawiono wnioski 6 przeglądów systematycznych: BSG 2019, Chateau 2019, Khan 2019, Peyrin-Biroulet 2019, Singh 2019, Varu 2019.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 16. Skrócowa charakterystyka badań jednoramiennych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Badanie | Metodyka | Populacja i punkty końcowe |
|---|--|--|
| OBSERV-IBD (Amiot 2016, Amiot 2017, Amiot 2019) Sponsor: badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych | Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe (41 ośrodków we Francji), kohortowe, otwarte. <u>Okres obserwacji:</u> 14 tygodni (Amiot 2016); 54 tygodnie (Amiot 2017); 162 tygodnie (Amiot 2019) <u>Interwencja:</u> Wedolizumab 300 mg i.v. podawany w 0., 2., 6. tygodniu, a następnie co 8 tygodni. 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 kortykosteroidów. Leczenie wspomagające: dozwolone było stosowanie leków steroidowych i/lub leków immunomodulujących (azatiopryna w dawce ≥ 2 mg/kg/dobę, 6-merkaptopuryna w dawce $\geq 1,5$ mg/kg/dobę lub metotreksat i.v. lub s.c. w dawce 25 mg/tydzień). Regulowanie dawek leczenia wspomagającego nie było standaryzowane protokołem. | <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli chorzy z aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, WZJG (≥ 6 punktów w skali Mayo) lub choroby Leśniowskiego-Crohna, ChLC (HBI >4); • utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia standardowego albo co najmniej 1 leku z grupy anty-TNF <u>Liczba pacjentów:</u> <ul style="list-style-type: none"> • N=294: 121 WZJG, 173 ChLC (Amiot 2016), • N=272: 111 WZJG, 161 ChLC (Amiot 2017), • N=149: 71 WZJG, 78 ChLC (Amiot 2019) Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna bez konieczności podawania kortykosteroidów Pozostałe: <ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna • odpowiedź na leczenie • odpowiedź na leczenie bez konieczności podawania kortykosteroidów bezpieczeństwo |

| Badanie | Metodyka | Populacja i punkty końcowe |
|--|--|---|
| <p>GEMINI LTS (Vermeire 2017) Sponsor: Millennium Pharmaceutica Is Inc. Działający pod nazwą handlową Takeda Development Center Americas Inc.;</p> | <p>Badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, III fazy, przedłużona faza badań GEMINI II i GEMINI III, międzynarodowe, wielośrodkowe</p> <p>Do analizy skuteczności włączono wyniki dla grupy chorych, którzy ukończyli pełną roczną terapię WED w ramach badania GEMINI II i którzy w ramach pierwszego roku terapii otrzymywali WED w schemacie dawkowania zgodnym ze standardowo zalecanym schematem, tj. co 8 tygodni.</p> <p>Przydział chorych do grupy: do badania włączono chorych z badania GEMINI II, GEMINI III, C13004 oraz chorych z ChLC wcześniej nieleczonych WED spełniających kryteria włączenia do badania, analizowanych w okresie od 22 maja 2009 do 27 czerwca 2013 roku;</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana czasu ekspozycji na lek w populacji ocenianej w ramach analizy profilu bezpieczeństwa wyniosła 88 tyg. – 616 dni (zakres: 113; 1964);</p> <p><u>Interwencja badana:</u> wedolizumab w dawce 300 mg i.v. co 4 tyg., od 0. tyg. chorzy mogli kontynuować terapię do grudnia 2016 r. lub – w państwach, gdzie WED jest dostępny w sprzedaży – do marca 2016 r. lub do czasu wycofania z badania.</p> <p>Pierwszą dawkę badanego leku należało podać nie później niż 9 tyg. od ostatniej dawki PLC lub WED przyjętego w ramach poprzedniego badania (C13004 lub GEMINI II, GEMINI III).</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywna postać ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. <p>Do badania włączani byli chorzy spełniający 1 z 3 poniżej wymienionych kryteriów, pod warunkiem stwierdzenia przez badacza dobrej tolerancji chorego na badany lek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy, którzy ukończyli badanie C13004 lub badanie GEMINI III; • chorzy z badania GEMINI II; • chorzy, którzy ukończyli badanie; • chorzy wycofani z badania z powodu utrzymującego się braku odpowiedzi na leczenie, z powodu pogorszenia objawów choroby lub konieczności leczenia ratunkowego; • chorzy uprzednio nieleczeni WED. <p>Kryteria włączenia dla chorych uprzednio nieleczonych WED:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy z ChLC o zbliżonej charakterystyce do chorych z badania GEMINI II, z chorobą aktywną o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego – ocenianą wg wskaźnika HB od 8 do 18 punktów (stwierdzoną w ciągu 7 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku), spełniający co najmniej jedno z następujących kryteriów: • stężenie CRP >2.87 mg/l; • stwierdzenie w kolonoskopii jelita krętego i okrężnicy ≥ 3 niezwiązujących się lub ≥ 10 aftowych owrzodzeń w ciągu 4 miesięcy przed badaniem; • stężenie kalprotektyny >250 $\mu\text{g/g}$; • stwierdzenie w badaniu obrazowym w ciągu ostatnich 4 miesięcy aktywnej ChLC; • brak wcześniejszego leczenia WED; • brak wcześniejszego leczenia natalizumabem, efalizumabem, rytuksymabem lub stosowanie w ciągu ostatnich 30 dni adalimumabu, lub innego badanego leku niebiologicznego zatwierdzonego w terapii chorych z nieswoistym stanem zapalnym jelit, lub stosowanie w ciągu ostatnich 60 dni infliksymabu, certolizumabu pegol lub innego zatwierdzonego lub badanego leku biologicznego. <p><u>Liczba pacjentów:</u> Ogółem: 1341 Niepowodzenie terapii inhibitorami TNF-alfa: 848 Brak uprzedniej ekspozycji: 447</p> <p><u>Punkty końcowe (uwzględnione w analizie):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna; • odpowiedź kliniczna; • zmiana wskaźnika HB z w porównaniu z wartością początkową; • profil bezpieczeństwa. |
| <p>XAP-PK (Vermeire 2020) Sponsor: Takeda Pharmaceutica I Company;</p> | <p>Badanie eksperymentalne, jednoramienne, prospektywne, fazy IIIb/IV, przedłużenie badania GEMINI LTS, międzynarodowe, otwarte</p> <p>Badanie XAP-PK posłużyło do oceny profilu bezpieczeństwa związanego z długą ekspozycją na leczenie WED. Nie uwzględniono wyników odnoszących się do skuteczności, ponieważ chorzy byli uprzednio poddani ekspozycji na WED w dawce co 4 tyg. w ramach badania GEMINI LTS oraz badania je poprzedzającego - GEMINI II w dawce WED co 4 lub 8 tyg. Chorzy stosowali WED w dawce sumarycznie wyższej niż w standardowym leczeniu oraz w różnych schematach, które nie zostały podane przez autorów publikacji.</p> <p><u>Czas obserwacji</u> w ramach badania wynosił 56 tyg., jednakże całkowity czas ekspozycji chorych na WED mógł</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze stosowanie WED w ramach badania GEMINI LTS; • doświadczenie ciągłej korzyści klinicznej ze stosowania WED; • brak dostępu do WED sprzedawanego komercyjnie. <p><u>Liczba pacjentów:</u> ChLC (WED): 88 WZJG (WED): 79</p> <p><u>Punkty końcowe (uwzględnione w analizie):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa. |

| Badanie | Metodyka | Populacja i punkty końcowe |
|---------|--|----------------------------|
| | <p>wynieść do 10 lat (średni czas leczenia WED w momencie włączenia do badania wyniósł u chorych z ChLC 6,2 roku).</p> <p><u>Interwencja badana:</u> wedolizumab 300 mg i.v, co 8 tyg. do 56 tyg.; Rekrutacja miała miejsce podczas ostatniej wizyty, podczas której chorzy otrzymywali wedolizumab co 4 tyg. w GEMINI LTS. Wszyscy chorzy podczas badania XAP-PK otrzymywali dawkę wedolizumabu co 8 tygodni, z wyjątkiem 4,5% chorych, którzy wymagali ponownej eskalacji dawki WED. Ponowna eskalacja dawki co 8 tyg. z powodu utraty odpowiedzi była dozwolona na podstawie oceny klinicznej lekarza prowadzącego.</p> | |

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badania znajduje się w rozdziale 7.9.3, 7.0.4 i 7.9.5 AKL wnioskodawcy. Charakterystyka odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych i ich wnioski zostały przedstawione w rozdz. 7.7 AKL.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badanie eksperymentalne jednoramienne GEMINI LTS, będące przedłużeniem badania RCT GEMINI II, a także badanie eksperymentalne jednoramienne XAP-PK, będące przedłużeniem badania GEMINI LTS, zgodnie z oceną wnioskodawcy otrzymały 7 na 8 punktów w skali NICE. Jednoramienne badanie obserwacyjne OBSERV-IBD otrzymało 8 punktów w skali NICE.

Szczegółowe wyniki oceny przedstawiono w Rozdz. 3.6.2 AKL

Wybrane ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL rozdz. 4):

1. *W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 2 badania RCT GEMINI II i Watanabe 2020 w ramach, których możliwe było porównanie kontynuacji skutecznego leczenia WED względem leczenia standardowego stosowanego po przerwaniu skutecznego leczenia WED w podgrupach chorych: niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Jednakże ograniczenie tych badań stanowi czas stosowania WED, który wynosił 6 i 14 tygodni odpowiednio dla badania GEMINI II i Watanabe 2020, po którym to chorych zrandomizowano do grup WED/WED i WED/PLC. Zatem chorzy z grupy kontrolnej otrzymywali WED przez krótszy czas niż gwarantowany zapisami Programu Lekowego B.32. - maksymalny czas terapii wynosi 104 tygodnie. Niemniej jednak badanie to stanowi najlepsze dostępne źródło danych – dane dla porównania WED/WED vs WED/PLC przedstawiono w ramach analizy skuteczności.*
2. *Remisję kliniczną i odpowiedź kliniczną w ramach badań eksperymentalnych (GEMINI II i Watanabe 2020) oceniano wg skali CDAI, natomiast w badaniach jednoramiennych (GEMINI LTS i OBSERV-IBD) wg wskaźnika HB. W literaturze przeprowadzono porównania obu skal oraz wnioskowano o dodatniej korelacji pomiędzy skalami [Vermeire 2010, Abramowitz 2016]. Należy podkreślić, że obie skale stanowią wiarygodny wskaźnik oceny skuteczności leczenia, a wnioski są spójne niezależnie od zastosowanej skali.*

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wybrane ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (AKL rozdz. 6):

1. *Należy zauważyć, że populacja rozpatrywana w ramach badania RCT nie jest w pełni zgodna z wnioskowaną, ponieważ w badaniu GEMINI II i Watanabe 2020 porównanie dotyczyło chorych skutecznie leczonych wedolizumabem przez okres odpowiednio 6 i 14 tygodni w czasie leczenia indukcyjnego. W ramach aktualnego programu lekowego chorzy mogą być skutecznie leczeni przez maksymalnie 104 tygodnie. Zatem wnioskowanie na podstawie ww. badań wiąże się z ograniczeniem, a wyniki należy interpretować z ostrożnością. Niemniej jednak badanie to stanowiło jedyne źródło danych pochodzących z badania randomizowanego wysokiej jakości, umożliwiające porównanie kontynuacji skutecznego leczenia WED względem przerwania tego leczenia i stosowania wyłącznie terapii standardowej. Warto dodać, iż odnaleziono badanie OBSERV-IBD, które może odzwierciedlać sytuację chorych w Polsce, skutecznie leczonych WED w ramach aktualnego Programu Lekowego B.32. przez okres maksymalnie 104 tygodni umożliwia porównanie skuteczności leczenia WED w dłuższej perspektywie (3 lata). Biorąc pod uwagę powyższe, odnalezione badania należy uznać za najlepsze dostępne dane dla omawianej populacji docelowej. Populację w*

badaniach uznano za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Komentarz Agencji:

1. Wniosek dotyczy zniesienia ograniczeń czasowych leczenia wedolizumabem (WED) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)”. Obecny zapis „leczenie podtrzymujące wedolizumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże **nie dłużej niż 24 miesiące** od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej” ma zostać zastąpiony zapisem leczenie podtrzymujące wedolizumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Łączny **czas leczenia pacjenta wedolizumabem zależy od decyzji lekarza**. Natomiast przedstawione analizy tylko częściowo odpowiadają temu problemowi decyzyjnemu. Znaczną część AKL obejmuje opis wyników badań GEMINI II i Watanabe 2020, w których przerwanie lub kontynuacja dalszego leczenia następowała już po terapii indukcyjnej.

Według AKL wnioskodawcy we włączonych do analizy głównej badaniach GEMINI II i Watanabe 2020 „w ramach leczenia podtrzymującego, chorych stosujących WED na etapie indukcji, u których obserwowano skuteczność leczenia, zrandomizowano do grup WED lub PLC (...) Taka konstrukcja badania w dużej mierze odzwierciedla warunki praktyki klinicznej, tj. kontynuacja skutecznej terapii WED vs zaprzestanie skutecznej terapii i stosowanie wyłącznie leczenia standardowego”. Jednak zdaniem analityków Agencji, wyników dla przerwania leczenia wedolizumabem po 6 tygodniowej terapii indukcyjnej lub kontynuacji tego leczenia do 52 tygodni nie można utożsamiać z sytuacją, której dotyczy wniosek, tj. przerwaniem leczenia po 24 miesiącach terapii (łącznie indukcyjnej i podtrzymującej) lub jego kontynuacją.

Analiza wnioskodawcy powinna się skupiać na wynikach faz przedłużonych badań lub badaniach obserwacyjnych, w których czas leczenia pacjentów był dłuższy niż 24 miesiące (przedstawione w analizie wnioskodawcy badania: GEMINI LTS i XAP-PK, OBSERV-IBD).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH

Tabela 17. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy (wg Tab. 3 AKL wnioskodawcy)

| Badanie | Definicja | Kierunek zmian i Istotność kliniczna |
|--------------------------|--|---|
| Remisja kliniczna | | |
| | Wskaźnik HB | |
| <i>GEMINI LTS</i> | Remisja kliniczna definiowana jako uzyskanie wyniku HB ≤ 4 punkty. Wskaźnik HB składa się z 5 części, na podstawie których możliwe jest uzyskanie wyniku od 0 do >16 punktów. W zależności od wartości HB wyróżnia się następujące stopnie nasilenia choroby: <ul style="list-style-type: none"> • <5 pkt. – remisję kliniczną; • 5-7 pkt. – łagodny stopień nasilenia choroby; • 8 – 16 pkt. – umiarkowany stopień nasilenia choroby; • >16 pkt. – ciężki stopień nasilenia choroby [AHS 2016]. W badaniu <i>GEMINI LTS</i> remisja kliniczna stanowiła eksploracyjny punkt końcowy, który został uprzednio określony w protokole badania. | Im niższy wynik, tym skuteczniejsze leczenie. Uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤ 150 punktów lub wyniku według wskaźnika HB <5 punktów stanowi zmianę istotną klinicznie [Sandborn 2002]. Uznaje się, iż wynik wskaźnika HB jest silnie skorelowany z wynikiem skali CDAI, a oba wskaźniki uznaje się jako odpowiednie narzędzie do oceny skuteczności leczenia WED w indukcji remisji u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [Abramowitz 2016, Vermeire 2010]. |
| <i>OBSERV-IBD</i> | W badaniu <i>OBSERV-IBD</i> remisja kliniczna stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. | |

| Badanie | Definicja | Kierunek zmian i Istotność kliniczna |
|--|--|---|
| Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów | | |
| <i>OBSERV-IBD</i> | <p style="text-align: center;">Wskaźnik HB</p> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy (w 162 tyg.). Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów zdefiniowano jako remisję kliniczną (HB ≤4 punkty) osiągniętą bez stosowania kortykosteroidów (brak stosowania jakiegokolwiek dawki jakiegokolwiek steroidu podawanego doustnie: prednizonu, prednizolonu i/lub budezonidu, a także odbytniczego użycia betametazonu).</p> | <p>Im niższy wynik przy równoczesnym przerwaniu stosowania kortykosteroidów, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników. Należy jednak zauważyć, iż jest to remisja kliniczna (jeden z kluczowych punktów do oceny skuteczności leczenia), dlatego punkt ten należy uznać za istotny klinicznie.</p> |
| Trwała remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów | | |
| <i>OBSERV-IBD</i> | <p style="text-align: center;">Wskaźnik HB</p> <p>Trwała remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów oznaczała remisję kliniczną utrzymującą się od 54. do 162. tygodnia badania.</p> | <p>Im niższy wynik przy równoczesnym przerwaniu stosowania kortykosteroidów, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników. Należy jednak zauważyć, iż jest to remisja kliniczna (jeden z kluczowych punktów do oceny skuteczności leczenia), dlatego punkt ten należy uznać za istotny klinicznie.</p> |
| Odpowiedź kliniczna | | |
| <i>GEMINI LTS</i> | <p style="text-align: center;">Wskaźnik HB</p> <p>Odpowiedź kliniczna definiowana jako obniżenie o co najmniej 3 punkty wg wskaźnika HB.</p> <p>W badaniu <i>GEMINI LTS</i> odpowiedź kliniczna stanowiła eksploracyjny punkt końcowy, który został uprzednio określony w protokole badania</p> <p>W badaniu <i>OBSERV-IBD</i> odpowiedź kliniczna stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.</p> | <p>Im niższy wynik, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Obniżenie wyniku według skali CDAI o ≥100 punktów lub wyniku wskaźnika HB o ≥3 punkty stanowi zmianę istotną klinicznie [Sandborn 2002].</p> <p>Uznaje się, iż wynik wskaźnika HB jest silnie skorelowany z wynikiem skali CDAI, a oba wskaźniki uznaje się jako odpowiednie narzędzie do oceny skuteczności leczenia WED w indukcji remisji u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [Abramowitz 2016, Vermeire 2010].</p> |
| <i>OBSERV-IBD</i> | | |
| Odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów | | |
| <i>OBSERV-IBD</i> | <p style="text-align: center;">Wskaźnik HB</p> <p>Odpowiedź kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów zdefiniowano jako odpowiedź kliniczną (obniżenie o co najmniej 3 punkty wg wskaźnika HB) osiągniętą bez stosowania kortykosteroidów (brak stosowania jakiegokolwiek dawki jakiegokolwiek steroidu podawanego doustnie: prednizonu, prednizolonu i/lub budezonidu, a także odbytniczego użycia betametazonu).</p> | <p>Im niższy wynik przy równoczesnym przerwaniu stosowania kortykosteroidów, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników. Należy jednak zauważyć, iż jest to odpowiedź kliniczna (jeden z kluczowych punktów do oceny skuteczności leczenia), dlatego punkt ten należy uznać za istotny klinicznie.</p> |
| Ocena wskaźnika HB | | |
| <i>GEMINI LTS</i> | <p>W badaniu oceniano zmianę wskaźnika HB w w porównaniu z wartością początkową (eksploracyjny punkt końcowy).</p> | <p>Im niższy wynik wskaźnika HB, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Obniżenie wyniku według wskaźnika HB o ≥3 punkty stanowi zmianę istotną klinicznie.</p> <p>Uznaje się, iż wynik wskaźnika HB jest silnie skorelowany z wynikiem skali CDAI, i uznaje się go jako odpowiednie narzędzie do oceny skuteczności leczenia WED w indukcji remisji u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [Abramowitz 2016, Vermeire 2010].</p> |

| Badanie | Definicja | Kierunek zmian i Istotność kliniczna |
|---------------------------------|--|---|
| Wygojenie błony śluzowej | | |
| <i>OBSERV-IBD</i> | Wygojenie się błony śluzowej oceniano u chorych, którzy kontynuowali leczenie WED po 54 tyg. badania. Punkt ten zdefiniowano jako brak wrzodów przewodu pokarmowego. | Wystąpienie wygojenia błony śluzowej u większego odsetka chorych wskazuje na większą skuteczność leczenia. Istnieją silne dowody wskazujące na pozytywną korelację między wygojeniem błony śluzowej a zmniejszeniem stosowania kortykosteroidów, liczbą zaostrzeń, hospitalizacji i operacji, dlatego w opinii analityków punkt ten należy uznać za istotny klinicznie [Klenske 2019]. |

WYNIKI BADANIA EKSPERYMENTALNEGO JEDNORAMIENNEGO

Tabela 18. Wyniki skuteczności eksperymentalnej w badaniu jednoramiennym GEMINI LTS

| Punkt końcowy | Badanie (publikacja) | Populacja | OBS | WED | |
|----------------------------|----------------------------|--|-------------------|-----------|----|
| | | | | n (%) | N |
| Remisja kliniczna (HBI ≤4) | GEMINI LTS (Vermeire 2017) | Chorzy niestosujący wcześniej inh bitorów TNF-alfa | 2 lata (104 tyg.) | 27 (67,5) | 40 |
| | | Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa | | 18 (69,2) | 26 |
| | | Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa | 3 lata (152 tyg.) | 16 (61,5) | 26 |
| Odpowiedź kliniczna | GEMINI LTS (Vermeire 2017) | Chorzy niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa | 2 lata (104 tyg.) | 30 (75,0) | 40 |
| | | Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa | | 20 (76,9) | 26 |
| | | Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa | 3 lata (152 tyg.) | 15 (57,7) | 26 |

W badaniu jednoramiennym GEMINI LTS, będącym przedłużeniem randomizowanego badania GEMINI II, w okresie obserwacji wynoszącym 2 lata remisję kliniczną osiągnięto u 67,5% pacjentów niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa oraz u 69,2% po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W okresie obserwacji wynoszącym 3 lata u chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa odsetek ten wyniósł 61,5%. W okresie obserwacji wynoszącym 2 lata odpowiedź kliniczną osiągnięto u 75% pacjentów niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa oraz u 76,9% chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W okresie obserwacji wynoszącym 3 lata u chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną wyniósł 57,7%.

Ponadto w badaniu GEMINI LTS raportowano redukcję wartości wskaźnika HB względem wartości początkowych o 8,5 i 8,6 pkt. po 2 i 3 latach terapii w grupie niestosującej wcześniej inhibitorów TNF-alfa oraz o 8,5 i 9,6 pkt. odpowiednio po 2 i 3 latach terapii w grupie po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa (zmiana istotna klinicznie). Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 3.13.1.3 AKL wnioskodawcy.

WYNIKI BADANIA OBSERWACYJNEGO JEDNORAMIENNEGO

Tabela 19. Wyniki skuteczności praktycznej wedolizumabu stosowanego po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa w badaniu OBSERV-IBD

| Punkt końcowy | Badanie (publikacja) | Populacja | OBS | WED | |
|---|-------------------------|---|-------------------|-------------|-----|
| | | | | n (%) | N |
| Remisja kliniczna (HBI ≤4) | OBSERV-IBD (Amiot 2019) | u wszystkich chorych włączonych do badania | 2 lata (108 tyg.) | 42 (24,3) | 173 |
| | | | 3 lata (162 tyg.) | 34 (19,9) | 171 |
| | | u chorych kontynuujących leczenie WED do końca badania | 3 lata (162 tyg.) | 34 (44,7) | 76 |
| | | u chorych z odpowiedzią kliniczną w 108. tygodniu kontynuujących leczenie WED | 3 lata (162 tyg.) | 34 (66,7) | 51 |
| Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów | OBSERV-IBD (Amiot 2019) | u wszystkich chorych włączonych do badania | 2 lata (108 tyg.) | 42 (24,3) | 173 |
| | | | 3 lata (162 tyg.) | 34 (19,9) | 171 |
| | | u chorych kontynuujących leczenie WED do końca badania | 3 lata (162 tyg.) | 34 (44,7) | 76 |
| | | u chorych z odpowiedzią kliniczną w 108. tygodniu kontynuujących leczenie WED | 3 lata (162 tyg.) | 34 (66,7) | 51 |
| Trwałą remisja kliniczna (HBI ≤4) bez konieczności stosowania kortykosteroidów | OBSERV-IBD (Amiot 2019) | u wszystkich chorych włączonych do badania | 54 - 162 tyg. | 24 (14,0) | 171 |
| | | u chorych kontynuujących leczenie WED do końca badania | | 24 (31,6) | 76 |
| | | u chorych z odpowiedzią kliniczną w 108. tygodniu kontynuujących leczenie WED | | 24 (47,1) | 51 |
| Odpowiedź kliniczna | OBSERV-IBD (Amiot 2019) | u wszystkich chorych włączonych do badania | 2 lata (108 tyg.) | 51 (29,5) | 173 |
| | | | 3 lata (162 tyg.) | 36 (21,1) | 171 |
| | | u chorych kontynuujących leczenie WED do końca badania | 3 lata (162 tyg.) | 36 (47,4) | 76 |
| | | u chorych z odpowiedzią kliniczną w 108. tygodniu kontynuujących leczenie WED | 3 lata (162 tyg.) | 36 (70,6) | 51 |
| Odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów | OBSERV-IBD (Amiot 2019) | u wszystkich chorych włączonych do badania | 2 lata (108 tyg.) | 51 (29,5) | 173 |
| | | | 3 lata (162 tyg.) | 36 (21,1) | 171 |
| | | u chorych kontynuujących leczenie WED do końca badania | 3 lata (162 tyg.) | 36 (47,4) | 76 |
| | | u chorych z odpowiedzią kliniczną w 108. tygodniu kontynuujących leczenie WED | 3 lata (162 tyg.) | 36 (70,6) | 51 |
| Wygojenie błony śluzowej u chorych kontynuujących leczenie, poddanych ocenie wygojenia błony śluzowej | OBSERV-IBD (Amiot 2019) | u chorych, u których możliwe było przeprowadzenie oceny | 3 lata (162 tyg.) | 11 (32,4) | 34 |
| Utrzymywanie się chorych na terapii WED | OBSERV-IBD (Amiot 2019) | u chorych włączonych do badania | 2 lata | b/d (31,4) | 173 |
| | | | 3 lata | b/d (26,3) | 173 |
| | | u chorych kontynuujących leczenie po 54. tygodniu | 2 lata | b/d (71,3%) | 78 |

W badaniu obserwacyjnym OBSERV-IBD (Amiot 2019) w populacji wszystkich chorych z ChLC włączonych do badania remisję kliniczną w 2-letnim okresie obserwacji osiągnięto u 24,3% pacjentów, w 3-letnim okresie obserwacji – u 19,9% pacjentów, a odpowiedź kliniczną odpowiednio u 29,5% i 21,1% pacjentów. u chorych z odpowiedzią kliniczną w 108. tygodniu i kontynuujących leczenie WED, w 162 tyg. odpowiedź kliniczna jest była utrzymana u 70,6% pacjentów, remisja kliniczna – u 66,7% pacjentów.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniach GEMINI LTS* (Vermeire 2017) i XAP-P** (Vermeire 2020)

| Punkt końcowy | Badanie (publikacja) | Łączny czas terapii WED (okres obserwacji) | WED | |
|--|------------------------------------|--|-------------|------|
| | | | n (%) | N |
| Zgony ogółem | GEMINI LTS (Vermeire 2017) | Do 3 lat | 4 (0,3) | 1349 |
| | GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019) | 9 lat | 6 (0,4)**** | 1349 |
| | XAP-P (Vermeire 2020) | Ok. 10 lat (56 tyg.)*** | 0 (0,0) | 88 |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem | GEMINI LTS (Vermeire 2017) | Do 3 lat | 420 (31,1) | 1349 |
| | GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019) | 9 lat | 548 (40,6) | 1349 |
| | XAP-P (Vermeire 2020) | Ok. 10 lat (56 tyg.)* | 3 (3,4) | 88 |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzącego do przerwania udziału w badaniu | GEMINI LTS (Vermeire 2017) | Do 3 lat | 96 (7,1) | 1349 |
| Ciężkie działania niepożądane ogółem | GEMINI LTS (Vermeire 2017) | Do 3 lat | 70 (5,2) | 1349 |
| | GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019) | 9 lat | 79 (5,9) | 1349 |
| | XAP-P (Vermeire 2020) | Ok. 10 lat (56 tyg.)* | 0 (0,0) | 88 |
| Zdarzenia niepożądane ogółem | GEMINI LTS (Vermeire 2017) | Do 3 lat | 1246 (92,4) | 1349 |
| | XAP-P (Vermeire 2020) | Ok. 10 lat (56 tyg.) | 32 (36,4) | 88 |
| Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu | GEMINI LTS (Vermeire 2017) | Do 3 lat | 156 (11,6) | 1349 |
| | GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019) | 9 lat | 229 (17,0) | 1349 |
| Działania niepożądane ogółem | GEMINI LTS (Vermeire 2017) | Do 3 lat | 571 (42,3) | 1349 |
| | GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019) | 9 lat | 620* (46,0) | 1349 |
| | XAP-P (Vermeire 2020) | Ok. 10 lat (56 tyg.) | 2 (2,3) | 88 |
| Zdarzenia niepożądane o łagodnym stopniu nasilenia | GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019) | 9 lat | 229 (17,0) | 1349 |
| | XAP-P (Vermeire 2020) | Ok. 10 lat (56 tyg.) | 15 (17,0) | 88 |
| Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym stopniu nasilenia | GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019) | 9 lat | 661 (49,0) | 1349 |
| | XAP-P (Vermeire 2020) | Ok. 10 lat (56 tyg.) | 15 (17,0) | 88 |
| Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia | GEMINI LTS (ab konf Vermeire 2019) | 9 lat | 418 (31,0) | 1349 |
| | XAP-P (Vermeire 2020) | Ok. 10 lat (56 tyg.) | 2 (2,3) | 88 |
| Zakażenia oportunistyczne | GEMINI LTS (Ng 2018)* | b/d | 8 (0,6) | 1349 |
| Ciężkie zakażenia oportunistyczne | | Data odciążenia: 21.05.2015 | 3 (0,22) | 1349 |

* w badaniu GEMINI LTS analizowano wyniki dla chorych, którzy uprzednio uczestniczyli w badaniach GEMINI II oraz GEMINI III oraz chorych nieleczonych uprzednio wedolizumabem. Wszyscy chorzy w ramach badania otrzymywali dawkę wedolizumabu co 4 tygodnie. W ramach analizy bezpieczeństwa możliwe było wykorzystanie jedynie wyników łącznych (N=1 349 chorych) dla podgrup:

- chorzy z badania GEMINI II (chorzy, którzy ukończyli oraz chorzy, którzy nie ukończyli badania) – N=726: leczeni PLC w indukcji; leczeni w indukcji WED, w terapii podtrzymującej WED w dawce co 4 tyg. (chorzy leczeni w indukcji w sposób zaślepiiony i otwarty); leczeni w indukcji WED, w terapii podtrzymującej WED w dawce co 8 tyg. (chorzy leczeni w indukcji w sposób zaślepiiony i otwarty);
- chorzy, którzy ukończyli badanie GEMINI III – N=384: leczeni PLC; leczeni WED;
- chorzy nieleczeni uprzednio WED, zakwalifikowani do badania GEMINI LTS (N=231);
- chorzy z badania II fazy (N=8).

** w badaniu XAP-PK analizowano wyniki dla chorych, którzy ukończyli badanie GEMINI LTS. Wszyscy chorzy podczas badania XAP-PK otrzymywali dawkę wedolizumabu co 8 tygodni, z wyjątkiem 4,5% chorych, którzy wymagali ponownej eskalacji dawki WED. Ponadto chorzy byli uprzednio poddani ekspozycji na WED w dawce co 4 tyg. w ramach badania GEMINI LTS oraz badania je poprzedzającego - GEMINI II w dawce WED co 4 lub 8 tyg. Populacja z badania XAP-PK dotyczy zatem chorych, którzy stosowali WED w dawce sumarycznie wyższej niż w standardowym leczeniu (co 8 tyg.). Należy również mieć na uwadze, iż chorzy z badania XAP-PK stosowali odmienne warianty Schematy leczenia chorych różnią się od siebie, gdyż chorzy mogli zostawić włączeni do badania GEMINI LTS (jak wspomniano wyżej jest to badanie poprzedzające badanie XAP-PK) jeśli: ukończyli badanie GEMINI II; przegrali udział w badaniu GEMINI II z powodu utraty odpowiedzi na leczenie lub konieczności zastosowania leków ratunkowych; ukończyli fazę indukcji podczas badania GEMINI III; wcześniej nie stosowali wedolizumabu (chorzy włączeni *de novo*)

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

**** przyczyny zgonów: urazy krwotok śródczaszkowy, rak wątrobowokomórkowy (zgon uznany za związany z leczeniem), samobójstwo, zapalenie płuc, posocznica, mięsak gładkokomórkowy

W badaniu GEMINI LTS (N=1349), będący przedłużeniem randomizowanego badania GEMINI II, w okresie obserwacji wynoszącym do 3 lat odnotowano 4 zgony, w 9-letnim okresie obserwacji odnotowano 6 zgonów. W badaniu XAP-PK z udziałem chorych, którzy ukończyli badanie GEMINI LTS, w 56-tygodniowym okresie obserwacji (czas ekspozycji na WED ok. 10 lat) nie odnotowano zgonów.

W badaniu GEMINI LTS ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 31,1% pacjentów w okresie obserwacji wynoszącym do 3 lat, natomiast u 40,6% pacjentów w 9-letnim okresie obserwacji. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły odpowiednio u 5,2% i 5,9% pacjentów. W badaniu XAP-PK w 56-tygodniowym okresie obserwacji (czas ekspozycji na WED ok. 10 lat) ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 3,4% pacjentów, nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych.

W badaniu GEMINI LTS w okresie obserwacji wynoszącym do 3 lat zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 92,4% pacjentów, a działania niepożądane ogółem u 42,3% pacjentów. W badaniu XAP-PK w 56-tygodniowym okresie obserwacji (czas ekspozycji na WED ok. 10 lat) zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 36,4% pacjentów, a działania niepożądane ogółem u 2,3% pacjentów.

W badaniu GEMINI LTS najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były:

grupa zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych – 42,3% w okresie obserwacji wynoszącym do 3 lat;

zapalenie nosogardzieli – 21,3% w okresie obserwacji wynoszącym do 3 lat, 25% w ciągu 9 lat;

zakażenia górnych dróg oddechowych – 11,6% w okresie obserwacji wynoszącym do 3 lat, 16% w ciągu 9 lat;

ból stawów – 19,8% w okresie obserwacji wynoszącym do 3 lat, 24% w ciągu 9 lat;

ból głowy – 19,2% w okresie obserwacji wynoszącym do 3 lat, 21% w ciągu 9 lat;

ból brzucha – 18,2% w okresie obserwacji wynoszącym do 3 lat, 23% w ciągu 9 lat;

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 7.2.1.5 AKL wnioskodawcy.

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu obserwacyjnym OBSERV-IBD (Amiot 2019)

| Badanie (publikacja) | OBS | Punkt końcowy | WED | |
|--|---------------|---|-------------|----|
| | | | n (%) | N |
| Zdarzenia niepożądane ogółem | 54 - 162 tyg. | Zdarzenia niepożądane ogółem | 37 (47,4)*^ | 78 |
| | 54 - 162 tyg. | Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem | 12 (15,4) | 78 |
| | 54 - 162 tyg. | Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze | 3 (3,8) | 78 |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | 54 - 162 tyg. | Zdarzenia niepożądane związane z zakażeniami | 20 (25,6)** | 78 |
| | | Zakażenie górnych dróg oddechowych | 3 (3,8) | |
| | | Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła | 9 (11,5) | |
| | | Zakażenie żołądka i jelit | 6 (7,7) | |
| | | Grypa lub zakażenie grypopodobne | 1 (1,3) | |
| | | Zapalenie zatok | 0 (0,0) | |
| | | Zapalenie gardła | 0 (0,0) | |
| | | Inne/różne zdarzenia niepożądane związane z zakażeniami | 7 (9,0) | |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 54 - 162 tyg. | Nowotwory ogółem | 0 (0,0) | 78 |
| Zaburzenia układu nerwowego | 54 - 162 tyg. | Ból głowy | 3 (3,8) | 78 |
| | | Parestezja | 0 (0,0) | |
| | | Zawroty głowy | 1 (1,3) | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | 54 - 162 tyg. | Zaostrzenie IBD | 12 (15,4) | 78 |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | 54 - 162 tyg. | Paradoksalna reakcja skórna | 2 (2,6) | 78 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 54 - 162 tyg. | Ból stawów | 3 (3,8) | 78 |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | 54 - 162 tyg. | Reakcja związana z infuzją | 0 (0,0) | 78 |

W badaniu obserwacyjnym OBSERV-IBD (Amiot 2019) między 54 a 162 tyg. obserwacji zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u blisko połowy pacjentów z ChLC przyjmujących wedolizumab po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 15% pacjentów. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były zdarzenia niepożądane związane z zakażeniami, które odnotowano u jednej czwartej pacjentów.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Martin 2020

Badanie kohortowe mające na celu ocenę ryzyka nawrotu choroby po przerwaniu leczenia wedolizumabem u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (N=95, z czego 58 pacjentów z ChLC). Do badania włączono pacjentów z remisją kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów utrzymującą się przynajmniej 3 miesiące, którzy byli leczeni wedolizumabem przynajmniej od 6 miesięcy (mediana leczenia wedolizumabem wyniosła 17,5 miesięcy, zakres 10,6-25,4 miesiąca).

Po przerwaniu leczenia po 11,2 miesiącach (mediana) obserwacji (zakres 5,8-17,7 m-cy) nawrotu choroby doświadczyło 64% pacjentów. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosło 83%, 59% i 36% odpowiednio w 6, 12 i 18 miesiącu obserwacji.

Spośród 61 pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby, wedolizumab został ponownie wprowadzony u 24 pacjentów. W 14 tygodniu po ponownym wprowadzeniu wedolizumabu remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów uzyskano u 71% pacjentów.

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

ChPL Entyvio

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia górnych dróg oddechowych (13,5%), Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia (takie jak zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, grypa i zapalenie zatok), ból głowy, nudności, gorączka, zmęczenie, kaszel, ból stawów.

U pacjentów leczonych wedolizumabem zgłaszano także działania niepożądane w miejscu podania infuzji (wraz z takimi objawami, jak duszność, skurcze oskrzeli, pokrzywka, zaczerwienienie, wysypka, podwyższone ciśnienie krwi i przyspieszone bicie serca).

Działania niepożądane występujące bardzo często, tj. $\geq 1/10$: zapalenie jamy nosowo-gardłowej, ból głowy, bóle stawów.

FDA, EMA, URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa (tj. brak nowych informacji dotyczących działań niepożądanych, innych niż ujęte w aktualnej ChPL Entyvio).

4.3. Komentarz Agencji

Analiza kliniczna wnioskodawcy tylko częściowo odpowiada problemowi decyzyjnemu, tj. zniesieniu ograniczeń czasowych leczenia wedolizumabem. Znaczną część AKL wnioskodawcy obejmuje opis wyników badań GEMINI II i Watanabe 2020, w których przerwanie lub kontynuacja dalszego leczenia następowała już po terapii indukcyjnej. Jednak zdaniem analityków Agencji, wyników dla przerwania leczenia wedolizumabem

po 6 tygodniowej terapii indukcyjnej lub kontynuacji tego leczenia do 52 tygodni nie można utożsamiać z sytuacją, której dotyczy wniosek, tj. przerwaniem leczenia po 24 miesiącach terapii (łącznie indukcyjnej i podtrzymującej) lub jego kontynuacją. W związku z tym w analizie weryfikacyjnej skupiono się na wynikach badań długookresowych.

Wyniki badania GEMINI LTS (będącego fazą przedłużoną badania RCT GEMII II) wskazują, że u chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, osiągnięty w 104 tyg. terapii odsetek pacjentów z remisją kliniczną (69,2%) oraz odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną (76,9%), po kolejnym roku terapii – w 152 tyg. jest nieco niższy (odpowiednio 61,5% oraz 57,7%). Wyniki badania obserwacyjnego OBSERV-IBD wskazują, że u chorych z odpowiedzią kliniczną w 108. tygodniu kontynuujących leczenie WED, w 162 tyg. odpowiedź kliniczna jest utrzymana u 70% pacjentów, remisja kliniczna – u 66% pacjentów.

Należy jednak zwrócić uwagę, że odsetki te pozostają na stosunkowo wysokim poziomie, jeśli zestawimy je z wynikami odnalezionego przez analityków retrospektywnego badania kohortowego Martin 2020. W badaniu Martin 2020 u pacjentów, którzy byli leczeni wedolizumabem przynajmniej od 6 miesięcy (mediana leczenia wedolizumabem wyniosła 17,5 miesięcy, zakres 10,6-25,4 miesiąca), uzyskali remisję kliniczną, a następnie przerwali leczenie, nawrotu choroby doświadczyło 64% pacjentów po 11,2 miesiącach (mediana) obserwacji (zakres 5,8-17,7 m-cy) od przerwania leczenia.

Wnioskowanie w oparciu o zestawienie wyników wiąże się, że znacznymi ograniczeniami. Niemniej jednak brak jest dowodów naukowych lepszej jakości, które pozwoliłyby na porównanie efektów kontynuacji terapii podtrzymującej wedolizumabem powyżej 24 miesiąca z przerwaniem tej terapii i stosowaniem leczenia standardowego.

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 ekonomicznej wnioskodawcy było *określenie opłacalności stosowania w Polsce wedolizumabu (Entyvio, WED) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna leczonych wedolizumabem przez maksymalny czas, jaki przewidywany jest w obecnym Programie lekowym ChLC i u których stwierdza się odpowiedź kliniczną w momencie zakończenia tego leczenia. Obecnie lek ten jest finansowany w ramach Programu lekowego ChLC maksymalnie przez 24 miesiące. We wniosku wnosi się o dopuszczenie do stosowania leku Entyvio bez ograniczenia czasowego trwania terapii (do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie).*

Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA) oraz analiza kosztów konsekwencji (CCA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano z leczeniem standardowym – aminosalicylany, kortykosteroidy oraz tiopuryny (azatiopryna, merkaptopuryna).

Perspektywa

Analizy CUA oraz CCA zostały przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + świadczeniobiorca).

Horyzont czasowy

W analizach CUA i CCA założono dożywotni horyzont czasowy (64 lata), przy założeniu górnej granicy wieku pacjentów na poziomie 100 lat.

Dyskontowanie

W analizach CUA i CCA przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

W analizie wnioskodawcy wykorzystano stworzony *de novo* model, przygotowany w programie MS Excel 2016, odpowiadający warunkom polskim oraz wysoce zgodny z zapisami programu lekowego (PL) B.32.

Z uwagi na różne ścieżki leczenia w PL oraz dostępne dane dot. skuteczności klinicznej (Sands 2017) modelowanie przeprowadzono dla dwóch populacji:

- chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa,
- chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

W modelu uwzględniono dwie fazy – indukcji leczenia oraz leczenia podtrzymującego. Długość cyklu modelu Markowa w fazie indukcji wynosi 6 tygodni, natomiast pozostałe cykle trwają 8 tygodni. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

W modelu Markowa rozważono siedem stanów:

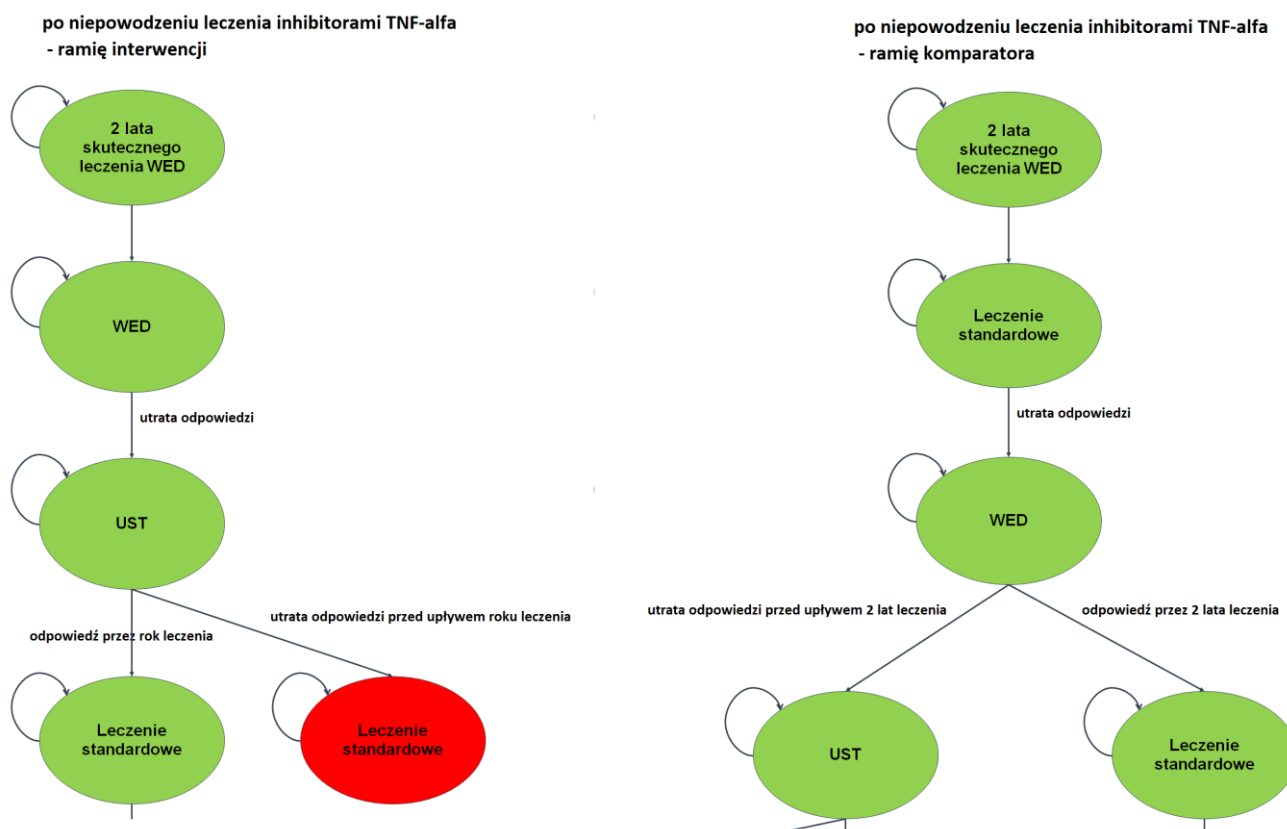
- *Odpowiedź na leczenie (ODP)*,
- *Utrata odpowiedzi na leczenie (U_ODP)*,
- *Brak odpowiedzi na leczenie (B_ODP)*,

- Operacja (OPE),
- Stan pooperacyjny (PO_OPE),
- Nieodpowiadający na leczenie przed upływem roku II terapii WED (N_ODP),
- Zgon (ZGON).

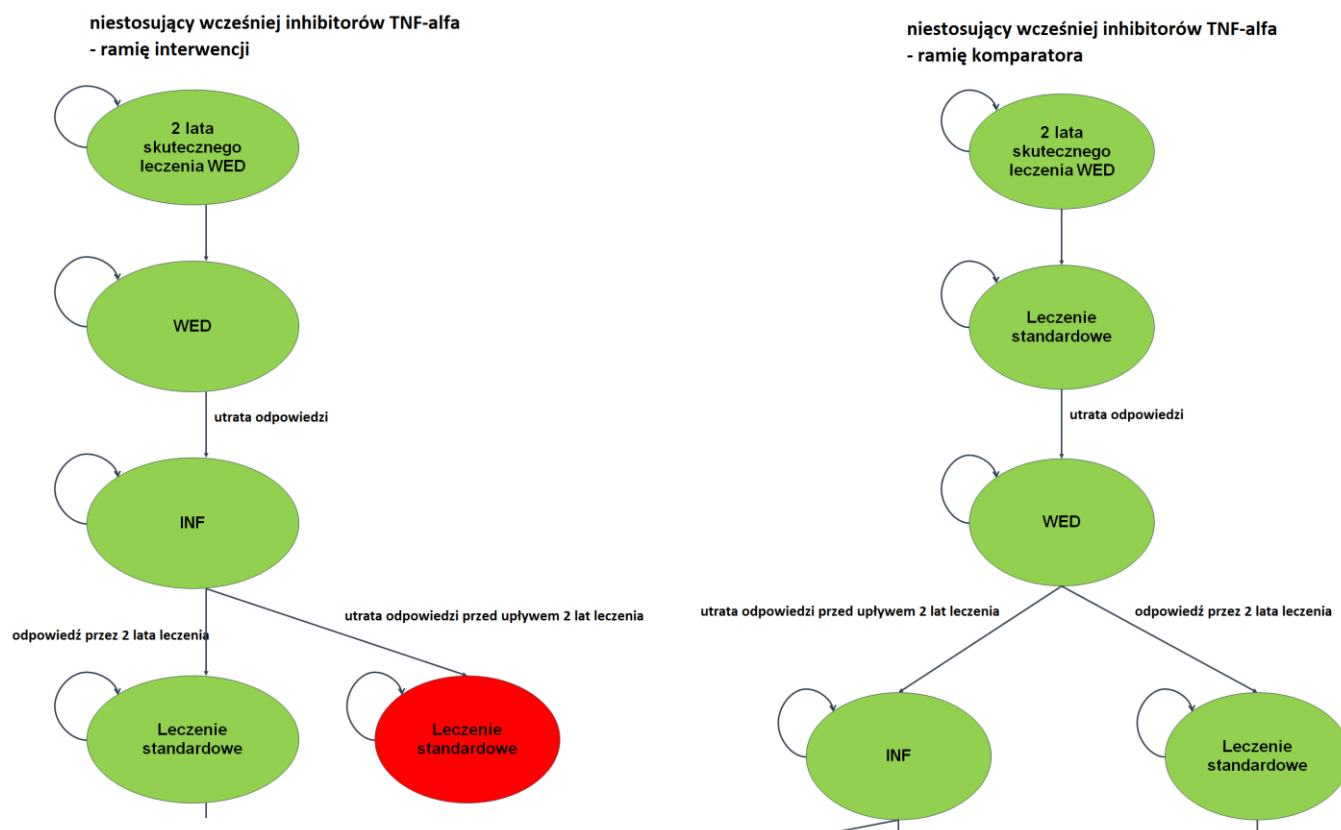
Modelowanie ograniczono do minimum 7 linii leczenia, z uwagi na poziom złożoności schematów wzrastający wraz z uwzględnieniem kolejnych linii leczenia.

Szczegóły struktury modelu opisano w rozdz. 7.1 AE wnioskodawcy.

Na rycinach poniżej przedstawiono strukturę modelu ekonomicznego wnioskodawcy dla pierwszych czterech linii leczenia, dla dwóch rozważanych populacji. (szczegóły: AE wnioskodawcy, rozdz. 7.1, Rysunek 1., Rysunek 2.).



Rycina 1. Fragment schematu modelu ekonomicznego wnioskodawcy dla IV. linii leczenia w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.



Rycina 2. Fragment schematu modelu ekonomicznego wnioskodawcy dla IV. linii leczenia w populacji pacjentów niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziałach 7 oraz 8 analizy ekonomicznej wnioskodawcy oraz zostały zestawione w tabeli 16. w rozdziale 9. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej.

Skuteczność kliniczna

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące badania oceniające skuteczność kliniczną wedolizumabu względem placebo włączono dwa badania kliniczne, badanie RCT GEMINI II (Sands 2017) i Watanabe 2020 oraz jedno badanie obserwacyjne OBSERV-IBD (Amiot 2019) (szczegóły rozdział 4). Badania porównują skuteczność WED względem leczenia standardowego wprowadzonego po 6 tygodniowym okresie indukcji wedolizumabem, co nie odpowiada w pełni analizowanemu problemowi decyzyjnemu. W opinii wnioskodawcy jest to ograniczenie, jednak włączone badania stanowią najbardziej wiarygodne dostępne dane.

W analizie podstawowej odpowiedź na leczenie ustekinumabem określono w oparciu o badania UNIT-1 oraz IM-UNIT (Feagan 2016). Założono, że infliksimab będzie wykazywał taką samą skuteczność co wedolizumab w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Poniżej przedstawiono uzasadnienie wnioskodawcy (AE wnioskodawcy, s. 31):

Z uwagi na brak odnalezionych badań dla INF, które zawierałyby dane dopasowane do konstrukcji modelu (większość badań posiada jedynie fazę indukcyjną lub samą fazę podtrzymującą, co utrudnia porównanie z innymi terapiami w modelu) oraz zbliżoną skuteczność, która na dalszych liniach leczenia w modelu nie odgrywa znaczącej roli we wpływie na wynik inkrementalny analizy, postanowiono założyć dla INF taką samą skuteczność jak dla WED w populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa (w modelu INF jest stosowany po niepowodzeniu leczenia biologicznego, dlatego uznano, że INF wykaże skuteczność zbliżoną do skuteczności WED po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa).

Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu zostały zestawione w tabeli poniżej.

Tabela 22. Wybrane prawdopodobieństwa przejść uwzględnione w modelu wnioskodawcy (wariant podstawowy)

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Źródło |
|---|---|---|
| Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie WED (w populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa) w cyklu z indukcją | 36,12% | Sands 2017 |
| Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie WED (w populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa) w cyklu leczenia podtrzymującego (do 54 tygodnia) | 81,12% | |
| Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie WED (w populacji niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa) w cyklu z indukcją | 40,26% | |
| Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie WED (w populacji niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa) w cyklu leczenia podtrzymującego (do 54 tygodnia) | 89,83% | |
| Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie WED w cyklu leczenia podtrzymującego (po 54 tygodniu) | 94,17% | Amiot 2019 |
| Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie INF w cyklu z indukcją | 36,12% | Założenie wnioskodawcy: Przyjęto taką samą skuteczność jaką wykazuje WED |
| Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie INF w cyklu leczenia podtrzymującego | 81,12% | |
| Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie UST w cyklu z indukcją | 37,75% | Feagan 2016 |
| Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie UST w cyklu leczenia podtrzymującego | 90,61% | |
| Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczeniu standardowym po przerwaniu skutecznej terapii biologicznej (w populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa) w cyklu | 75,92% | Sands 2017 |
| Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczeniu standardowym po przerwaniu skutecznej terapii biologicznej (w populacji niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa) w cyklu | 84,52% | |

W modelu wnioskodawcy założono, że ryzyko zgonu w populacji chorych odpowiadających na leczenie jest tożsame z ryzykiem zgonu w populacji generalnej. Wskaźniki śmiertelności w populacji chorych nieodpowiadających na leczenie oparto na danych przedstawionych w publikacji Button 2010 – przyjęte ryzyko zgonu w rozważanej populacji jest 2,4 razy większe niż w populacji generalnej. W populacji chorych poddanych operacji przyjęty standaryzowany współczynnik zgonu wynosi 1,3 (Jess 2007). Z uwagi na brak adekwatnych danych założono, że pacjenci znajdujący się w stanie pooperacyjnym mają to samo ryzyko zgonu co pacjenci poddani operacji.

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględnione zostały następujące kategorie kosztów różniących (AE wnioskodawcy, rozdz. 8):

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

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 23. Koszty preparatu Entyvio (wedolizumab)

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

CHB – cena hurtowa brutto; CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności

Tabela 24. Koszty uwzględnione w modelu wnioskodawcy (wariant podstawowy)

| Kategoria kosztów | Perspektywa NFZ [PLN] | Perspektywa wspólna [PLN] | Źródło |
|---|-----------------------|---------------------------|--|
| Koszty leków | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| INF (cykl indukcji) | 2 074,74 | | ChPL Remsima, Sandborn 2013, Dane z przetargów INF |
| INF (cykl leczenia podtrzymującego) | 1 037,37 | | |
| UST (cykl indukcji) | 32 471,69 | | ChPL Stelara, Dane z przetargów UST |
| UST (cykl leczenia podtrzymującego) | 7 493,47 | | |
| | | | |
| | | | |
| Koszty podania leków i monitorowania | | | |
| Koszt podania leku we wlewie dożylnym | 486,72 | | Zarządzenie Nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 16.10.2020 r. – Zarządzenie programu lekowe |
| Koszt podania leku podskórnie | 108,16 | | |
| Monitorowanie w programie lekowym (w cyklu 8-tygodniowym) | 447,74 | | |

| Kategoria kosztów | Perspektywa NFZ [PLN] | Perspektywa wspólna [PLN] | Źródło |
|---|-----------------------|---------------------------|------------|
| Koszty zależne od stanu zdrowia oraz zabiegów chirurgicznych | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

** Leczenie standardowe obejmuje: aminosalicylany; kortykosteroidy oraz tiopuryny (azatiopryna, merkaptopuryna).

^ Oficjalny portal prezentujący zbiory danych znajdujące się w zasobach Narodowego Funduszu Zdrowia, <https://statystyki.nfz.gov.pl/>

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej wnioskodawcy w celu wyznaczenia wartości użyteczności przeprowadzono mapowanie wartości CDAl mierzonych kwestionariuszami EQ-5D. Zależność pozwalającą na przeprowadzenie mapowania zaczerpnięto z publikacji Buxton 2007. Poniżej przedstawiono założenia wnioskodawcy, pozwalające na określenie użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych w modelu (AE wnioskodawcy, s. 33):

- *użyteczność chorych odpowiadających na leczenie jest równa średniej ważonej użyteczności dla remisji oraz choroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (...),*
- *użyteczność nieodpowiadających na leczenie, poddanych operacji i z powikłaniami po operacji jest na poziomie użyteczności dla choroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (...),*
- *użyteczność chorych po operacji obliczono jako średnią ważoną użyteczność dla remisji po operacji oraz powikłań po operacji (...).*

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 25. Wartości użyteczności przyjęte w modelu wnioskodawcy (wariant podstawowy)

| Stan zdrowia | Wartość użyteczności | Źródło* |
|--|----------------------|--|
| Użyteczność chorych odpowiadających na leczenie (EQ-5D) | 0,761 | Buxton 2007, Amiot 2019 Oszacowania wnioskodawcy |
| Użyteczność chorych nieodpowiadających na leczenie (EQ-5D) | 0,425 | Buxton 2007 Oszacowania wnioskodawcy |
| Użyteczność chorych poddanych operacji (EQ-5D) | 0,425 | |
| Użyteczność chorych z powikłaniami po operacji (EQ-5D) | 0,425 | |
| Użyteczność chorych w remisji po operacji (EQ-5D) | 0,827 | |
| Użyteczność chorych po operacji (EQ-5D) | 0,662 | Buxton 2007, Hossne 2018 Oszacowania wnioskodawcy |
| Zgon | 0 | - |

* Szczegółowe obliczenia przedstawiono w modelu elektronicznym wnioskodawcy w arkuszu „pomocniczy”.

Dyskontowanie

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych. Dyskontowanie uwzględniono w obu analizach CUA oraz CCA.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

CUA

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy płatnika publicznego

| Parametr | Wariant bez RSS | | Wariant z RSS | |
|----------------------------|-----------------|----------------------|---------------|----------------------|
| | WED | Leczenie standardowe | WED | Leczenie standardowe |
| [Redacted] | | | | |
| Koszt leczenia [zł] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| Koszt inkrementalny [zł] | [Redacted] | | [Redacted] | |
| Efekt [QALY] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| Efekt inkrementalny [QALY] | [Redacted] | | [Redacted] | |
| ICUR [zł/QALY] | [Redacted] | | [Redacted] | |
| [Redacted] | | | | |
| Koszt leczenia [zł] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| Koszt inkrementalny [zł] | [Redacted] | | [Redacted] | |
| Efekt [QALY] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| Efekt inkrementalny [QALY] | [Redacted] | | [Redacted] | |
| ICUR [zł/QALY] | [Redacted] | | [Redacted] | |

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wedolizumabu w miejsce leczenia standardowego jest [Redacted], w populacji pacjentów niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa, [Redacted]. Natomiast w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia [Redacted].

inhibitorami TNF-alfa, wedolizumab jest [REDACTED]
oraz [REDACTED].

W populacji pacjentów **niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa** oszacowany ICUR, z perspektywy płatnika publicznego, dla porównania WED vs leczenie standardowe wyniósł [REDACTED] oraz [REDACTED]. Wartości te znajdują się [REDACTED] o którym mowa w ustawie o refundacji.

W populacji pacjentów **po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa** oszacowany ICUR, z perspektywy płatnika publicznego, dla porównania WED vs leczenie standardowe wyniósł [REDACTED] i [REDACTED]. W wariacie z RSS wartość ICUR wyniosła [REDACTED] co oznacza [REDACTED] technologii wnioskowanej względem leczenia standardowego.

W populacji pacjentów **niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa** [REDACTED] natomiast w wariacie z RSS wynosi [REDACTED]. Współczynniki ICUR w populacji pacjentów po **niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa** wyniosły odpowiednio [REDACTED] oraz [REDACTED].

CCA

Wnioskodawca w ramach AE przedstawił dodatkowo zestawienie kosztów i efektów technologii wnioskowanej oraz leczenia standardowego dla wariantu podstawowego analizy wraz z zakresem zmienności (min i maks.). Szczegóły przedstawiono w rozdziale 10.2 AE wnioskodawcy.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wniosek dotyczy zniesienia ograniczeń czasowych leczenia wedolizumabem (WED) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)”. Obecny zapis „leczenie podtrzymujące wedolizumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże nie dłużej niż 24 miesiące od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej” ma zostać zastąpiony zapisem „leczenie podtrzymujące wedolizumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Łączny czas leczenia pacjenta wedolizumabem zależy od decyzji lekarza”.

Wnioskodawca w analizie klinicznej nie przedstawił randomizowanego badania wykazującego wyższość produktu Entyvio (wedolizumab) stosowanego powyżej 24 miesiąca (do momentu utraty odpowiedzi na leczenie) względem przerwania tego leczenia i kontynuacji terapii leczeniem standardowym. Randomizowane badanie kliniczne GEMINI II przedstawione w analizie wnioskodawcy wykazuje wyższość wedolizumabu nad leczeniem standardowym w krótszym horyzoncie czasowym, tj. poniżej 24 miesiąca terapii.

Szczegółowy opis niezgodności badania GEMINI II z problemem decyzyjnym przedstawiono w rozdziale 4.1.4 Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy. Cenę zbytu netto (CZN) w oparciu o zapisy art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji przedstawiono w rozdziale 5.3.4 Obliczenia własne Agencji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁵, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy płatnika publicznego:

[REDACTED] w populacji pacjentów po **niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa**.

⁵ 155 514 zł/QALY

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz analizę scenariuszy. [REDACTED] (szczegóły AE wnioskodawcy, rozdz. 11).

Analiza jednokierunkowa

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje [REDACTED].

Zakres zmienności wyników analizy w perspektywie płatnika publicznego wyniósł:

- w populacji chorych **niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa** [REDACTED]

- w populacji chorych **po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa** [REDACTED]

W populacji pacjentów **po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa** [REDACTED]

Analiza probabilistyczna

Nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości, uzasadnienie wnioskodawcy przedstawiono poniżej:

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu określenia niepewności wyników analizy ekonomicznej należy przeprowadzić również wielokierunkową (probabilistyczną) analizę wrażliwości (AWW), w której uwzględnia się parametry, które mają potencjalnie największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej. Wyniki analizy wrażliwości przedstawione w rozdziale 11. [REDACTED]

W związku z tym, że modelowanie rozkładów pojedynczych parametrów w ramach AWW miałyby potencjalnie niewielki wpływ na wynik ICUR, odstąpiono od wykonania analizy probabilistycznej w ramach niniejszego raportu (AE wnioskodawcy, rozdz. 12).

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|---|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK | - |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | TAK | - |
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? | TAK | Wnioskodawca dodatkowo przedstawił analizę CCA. |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. |
| Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | TAK | - |
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy? | TAK | Przyjęcie dożywnego horyzontu czasowego dla choroby przewlekłej jest zgodne z wytycznymi AOTMiT. Należy jednak zaznaczyć, że brak jest danych dotyczących skuteczności leczenia wedolizumabem w tak długim okresie czasu. Dane wejściowe do modelu oparto na wynikach 52 tyg. badania RCT GEMINI II oraz 162 tyg. badania obserwacyjnego OBSERV-IBD. Ekstrapolacja krótkookresowych danych dotyczących skuteczności na okres dożywnego horyzontu czasowego (64 lata) jest obciążona dużą niepewnością. |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | TAK | - |
| Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych? | TAK | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo? | TAK | - |
| Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia? | TAK | W analizach wnioskodawcy przedstawiono uzasadnienia dla wyboru metody określenia użyteczności w podziale na poszczególne stany zdrowia. w celu wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia przeprowadził mapowanie z wartości CDAI na podstawie zależności z publikacji Buxton 2007. Należy jednak zaznaczyć, że w publikacji Buxton 2007 stwierdzono, że z uwagi na odnotowaną wariancję zależność pomiędzy CDAI i użytecznościami jest słabsza niż ta dla IBDQ, co sugeruje, że wartość CDAI jest gorszym predyktorem użyteczności. |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|---|----------------------------|--|
| Czy przeprowadzono analizy wrażliwości? | TAK/NIE | Przeprowadzono analizę jednokierunkową, (w tym wartości skrajnych) oraz analizę scenariuszy (). Nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości, która polega na <u>jednoczesnym, (pseudo)losowym wyborze wartości wielu parametrów</u> . Zdaniem Agencji zasadne byłoby przeprowadzenie również probabilistycznej analizy wrażliwości. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016: <u>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.</u> |

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 14)

1. 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 niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa oraz populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W niniejszej analizie ograniczono się do modelowania co najmniej 7 linii leczenia w ramach każdego z rozważanych wariantów. Chorzy, którzy na 6. Linii leczenia w ramieniu komparatora lub 5. Linii w ramieniu interwencji stosują leczenie z wykorzystaniem leków biologicznych, w przypadku utraty odpowiedzi przed upływem maksymalnego czasu terapii trafiają na leczenie standardowe w stanie braku odpowiedzi na leczenie, w którym utrzymują się do końca horyzontu czasowego analizy. Chorzy, którzy na 7. Linii leczenia w ramieniu komparatora lub 6. Linii w ramieniu interwencji przyjmują leczenie standardowe po skutecznym leczeniu biologicznym, w przypadku utraty odpowiedzi nie wracają już na terapię biologiczną, tylko 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.
2. Biorąc pod uwagę objawy oraz progresywny charakter choroby założono, że leczenie chorego powinno trwać przez całe życie. W związku z tym w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

Komentarz analityka Agencji:

Należy zaznaczyć, że dane wejściowe do modelu oparto na wynikach 52 tyg. badania RCT GEMINI II oraz 162 tyg. badania obserwacyjnego OBSERV-IBD. Ekstrapolacja krótkookresowych danych dotyczących skuteczności na okres 64-letni jest obarczona dużą niepewnością. Uwzględnienie w ramach analizy wrażliwości wariantu

5.3.2. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną poprzez testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY. W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych

znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. (AE wnioskodawcy, rozdz. 13.1).

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych dotyczących rozpatrywanego problemu zdrowotnego. W ramach przeglądu systematycznego wykonanego na potrzeby niniejszego raportu (rozdział 17.2.) nie odnaleziono jednak żadnej innej analizy ekonomicznej opartej na modelu, którego struktura pozwoliłoby oszacować wyniki opłacalności stosowania wedolizumabu oraz leczenia standardowego w populacji dorosłych chorych na ChLC leczonych skutecznie wedolizumabem przez 24 miesiące. W tym miejscu należy także zwrócić uwagę na specyfikę finansowania leczenia ChLC w Polsce (program lekowy ograniczający skuteczne leczenie do 12 lub 24 miesięcy), która jest niespotykana w innych krajach. Porównanie opisywanego w niniejszym raporcie modelu oraz generowanych przez niego wyników z innymi modelami, w których szacowano koszty / jakość życia chorych na ChLC leczonych alternatywnymi (innymi niż WED) technologiami bez ograniczeń czasowych (do momentu utraty odpowiedzi na leczenie) byłoby nieuprawnione. W związku z powyższym przeprowadzenie walidacji konwergencji nie było możliwe (AE wnioskodawcy, rozdz. 13.2).

Wnioskodawca wskazał również na spójność danych wejściowych z danymi wykorzystanymi w analizie ekonomicznej „Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza ekonomiczna”, MAHTA 2018.

Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna w postaci zalecanej przez AOTMiT nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań (o wieloletnim horyzoncie czasowym, tj. kilkunasto- lub kilkudziesięcioletnim) oceniających skuteczność analizowanej interwencji. Należy jednak podkreślić, że w analizie uwzględniono najlepsze dostępne dane, a ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy dowodzących stabilności uzyskanych wyników (AE wnioskodawcy, rozdz. 13.3).

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający. W procesie weryfikacji nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, z którymi można byłoby porównać wyniki ocenianej AE.

5.3.3. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 14)

1. Do Analizy klinicznej włączono randomizowane badanie kliniczne GEMINI II porównujące wedolizumab z placebo (PLC), którego konstrukcja w dużej mierze odzwierciedla warunki wnioskowanej i obecnej praktyki klinicznej w leczeniu chorych na ChLC w ramach programu lekowego, tj. kontynuacja skutecznej terapii WED po 24 miesiącach leczenia vs zaprzestanie skutecznej terapii WED po 24 miesiącach leczenia i stosowanie wyłącznie leczenia standardowego. Chociaż wyniki badania GEMINI II nie w pełni odzwierciedlają problem decyzyjny (skuteczne leczenie WED przez 6 tygodni a nie 24 miesiące przed przejściem na leczenie standardowe), co stanowi pewne ograniczenie niniejszej analizy, to są to najlepsze dostępne dane, które wykorzystano do modelowania skuteczności WED oraz leczenia standardowego w niniejszej analizie.
2. Zgodnie z zapisami Programu lekowego ChLC wśród kryteriów wyłączenia z leczenia znajduje się zapis braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 70 punkty w skali CDAI oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowej. W badaniu GEMINI II dla wedolizumabu włączonym do Analizy klinicznej jak i w badaniach UNIT-1 oraz IM-UNIT dla ustekinumabu wśród ocenianych punktów końcowych znalazła się odpowiedź kliniczna na leczenie zdefiniowana jako redukcja wyniku w skali CDAI o przynajmniej 100 punktów, co należy uznać za bardziej restrykcyjne kryterium niż w Programie lekowym ChLC. Założono, że kryterium odpowiedzi na leczenie z wymienionych badań jest w praktyce tożsame temu zdefiniowanemu w Programie lekowym ChLC (osiągnięcie redukcji wyniku w skali CDAI o przynajmniej 100 punkty bez przynajmniej 25% redukcji w tej skali względem wartości początkowej jest sytuacją niezwykle rzadką). W przypadku badania OBSERV-IBD do oceny odpowiedzi wykorzystuje się nie wskaźnik CDAI a wskaźnik aktywności Harvey'a-Bradshawa (HB, ang. Harvey-Bradshaw Index). W badaniu tym odpowiedź kliniczna definiowana jest jako spadek wartości HB o co najmniej 3 punkty. Pomimo różnic w przyjętej skali oceniania, jak wykazano w Analizie klinicznej wskaźnik ten jest silnie skorelowany z odpowiedzią CDAI oraz uznaje się go jako odpowiednie narzędzie do oceny skuteczności leczenia u chorych na ChLC. Dane z badań GEMINI II oraz OBSERV-IBD to najlepsze dostępne dane, które można wykorzystać w modelowaniu skuteczności leczenia WED oraz leczenia standardowego, jak również dane z badań UNIT-1 oraz IM-UNIT dla UST.

3. *Z uwagi na brak odnalezionych badań dla INF, które zawierałyby dane dopasowane do konstrukcji modelu (większość badań posiada jedynie fazę indukcyjną lub samą fazę podtrzymującą, co utrudnia porównanie z innymi terapiami w modelu) oraz zbliżoną skuteczność, która na dalszych liniach leczenia w modelu nie odgrywa znaczącej roli we wpływie na wynik inkrementalny analizy, postanowiono założyć dla INF taką samą skuteczność jak dla WED w populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa (w modelu INF jest stosowany po niepowodzeniu biologicznego, dlatego uznano, że INF wykaże skuteczność zbliżoną do skuteczności WED po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa).*
4. *Zwiększone ryzyko zgonu związane z operacją przyjęto na podstawie danych z publikacji Jess 2007, która zawiera dane dla populacji chorych na WZJG, jednak ze względu na brak innych wiarygodnych danych oraz podobieństwo tych dwóch jednostek chorobowych, postanowiono wykorzystać dane dla WZJG w niniejszym modelu. Z powodu braku dostępności odpowiednich danych taki sam wzrost ryzyka zgonu przyjęto dla chorych w stanie PO_OPE. Przyjęte założenie stanowi ograniczenie niniejszej analizy.*

Dodatkowe ograniczenie i komentarz analityka Agencji:

Wnioskodawca w celu wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia przeprowadził mapowanie z wartości CDAI na podstawie zależności z publikacji Buxton 2007. Należy jednak zaznaczyć, że w publikacji Buxton 2007 stwierdzono, że z uwagi na odnotowaną wariancję zależność pomiędzy CDAI i użytecznościami jest słabsza niż ta dla IBDQ, co sugeruje, że wartość CDAI jest gorszym predyktorem użyteczności. Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przetestował dodatkowo [REDAKTOWANE].

W modelu wnioskodawcy jakość życia pacjentów była wynikiem wyłącznie stanu klinicznego pacjentów. Warto jednak zauważyć, że jakość życia pacjentów może być zależna od poziomu stresu chorych na ChLC. Mianowicie, zgodnie z publikacją Tabibian 2015 silnym predyktorem niższej jakości życia oprócz liczby nawrotów ($p < 0,0001$) i płci żeńskiej ($p = 0,0015$), był odczuwany stres ($p < 0,0001$). Postrzegany przez pacjentów stres związany był również z niższym przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych. Należy też zaznaczyć, iż zgodnie z przeglądem systematycznym Sweeney 2018, postrzegany przez chorych stres był pozytywnie skorelowany z większym odczuwanym bólem.

W oparciu o opinię dr hab. Małgorzaty Mossakowskiej, prezes honorowej Polskiego Towarzystwa Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elita”, zakończenie skutecznej terapii ze względu na kryterium czasowe, może wiązać się z dodatkowym stresem odczuwanym przez chorych z ChLC:

Dla pacjentów, którzy czasami po wielu latach zmagania się z chorobą osiągnęli remisję perspektywa przerwania leczenia po upływie magicznych 12 lub 24 miesięcy 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 (szczegóły rozdz.: 3.4.4).

Podsumowując, opinia eksperta oraz odnalezione badania wskazują, że jakość życia pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna może być obniżona ze względu na odczuwany przez chorych stres powiązany z brakiem możliwości kontynuacji skutecznego leczenia. Jednak brak jest badań, które pozwoliłyby określić wielkość ww. efektu, tym samym niemożliwe jest uwzględnienie go w modelu ekonomicznym.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

Art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

Poniżej przedstawiono wartości wyznaczonej⁸ CZN w oparciu o zapisy art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

⁷ [REDAKTOWANE].

⁸ [REDAKTOWANE] Wyznaczona CZN odnosi się do populacji pacjentów zdefiniowanej w oparciu o rozważany problem zdrowotny, tj. pacjentów, u których zakończono leczenie wedolizumabem ze względu na kryterium czasowe programu lekowego.

Wyniki dla populacji niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa

Wyniki dla populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności wedolizumabu w populacji dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna leczonych wedolizumabem bez ograniczenia czasowego trwania terapii. Z uwagi na obecne zapisy programu lekowego ograniczające czas leczenia dla każdego leku biologicznego, uznano, że komparatorem jest leczenie standardowe (szczegółowe uzasadnienie: rozdz. 3.6).

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów oraz analizę konsekwencji kosztów, w której porównano stosowanie produktu leczniczego Entyvio z leczeniem standardowym w dożywotnim horyzoncie czasowym analizy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wedolizumabu w miejsce leczenia standardowego jest [redacted], w populacji pacjentów niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa, [redacted]. Natomiast w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, wedolizumab jest [redacted] oraz [redacted]. W perspektywie płatnika publicznego oszacowany ICUR wyniósł:

- W populacji pacjentów **niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa**: [redacted] oraz [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] o którym mowa w ustawie o refundacji.:
- W populacji pacjentów **po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa**: [redacted] i ICUR [redacted]. W wariancie z RSS wartość ICUR wyniosła [redacted] co oznacza [redacted] technologii wnioskowanej względem leczenia standardowego.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje [redacted].

W populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa [redacted]

Podstawowym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest to, że przedstawione w analizie klinicznej badania nie odpowiadają w pełni rozważanemu problemowi decyzyjnemu, bowiem odnoszą się do stosowania leczenia standardowego po 6 tyg. okresie indukcji. Niniejsza ocena dotyczy natomiast przerwania skutecznej terapii wedolizumabem po okresie 104 tyg., należy jednak zaznaczyć że brak jest badań odpowiadających takiej sytuacji klinicznej. Uwzględnione badania stanowią najbardziej wiarygodne dostępne dane.

Kolejnym ograniczeniem jest ekstrapolacja krótkookresowych danych dotyczących skuteczności na okres dożywotniego horyzontu czasowego (64 lata), co związane jest dużą niepewnością. Uwzględnienie w ramach analizy wrażliwości wariantu [redacted]

Przyjęcie dożywnotnego horyzontu czasowego dla choroby przewlekłej jest zgodne z wytycznymi AOTMiT.

Model wnioskodawcy jest w znacznym stopniu zgodny⁹ z zapisami programu lekowego oraz odpowiada praktyce klinicznej w Polsce. Ograniczeniem struktury modelu wnioskodawcy stanowi fakt, że nie pozwala ona na walidację konwergencji wyników, ze względu na brak możliwości porównania z innymi opublikowanymi analizami ekonomicznymi. Mianowicie, w toku przeprowadzania przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych, w których uwzględnione byłoby zakończenie skutecznego leczenia technologią wnioskowaną oraz innymi lekami biologicznymi refundowanymi w ramach PL B.32, ze względu na kryterium czasowe stosowania terapii. Wnioskodawca w ramach walidacji konwergencji wskazał na spójność danych wejściowych z danymi wykorzystanymi w analizie ekonomicznej „*Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza ekonomiczna*”, MAHTA 2018.

⁹ Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę i analityków zostały przedstawione w rozdziale 5.3 niniejszego opracowania.

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 według wnioskodawcy

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 chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChLC) bez ograniczenia czasowego trwania terapii w ramach programu lekowego (do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie). Ponadto w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Entyvio w przedstawionym wskazaniu.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (od maja 2021 roku do końca kwietnia 2023 roku).

Populacja

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym obejmuje dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50) leczonych wedolizumabem przez maksymalny czas, jaki przewidywany jest w obecnym Programie lekowym ChLC, u których stwierdza się odpowiedź kliniczną w momencie zakończenia tego leczenia.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada refundację produktu leczniczego Entyvio w rozważanej populacji docelowej chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna w ramach istniejącego programu lekowego B.32 z ograniczeniem czasowym leczenia do 24 miesięcy.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Entyvio w rozważanej populacji docelowej chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna w ramach istniejącego programu lekowego B.32 bez ograniczenia czasowego trwania terapii.

Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości (w tym wartości skrajnych), w ramach której testowano zmienność parametrów dotyczących m.in. [REDACTED]

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

BIA i AE wnioskodawcy zostały przeprowadzone w oparciu o ten sam model – opis założeń modelu przedstawiono w rozdz. 5.1.1 Szczegółowe podsumowanie danych wejściowych oraz przyjętych założeń zostało przedstawione w rozdziale 2.7 BIA wnioskodawcy.

Populacja

Wnioskodawca przeprowadził prognozy dotyczące liczebności populacji docelowej uwzględniając populację po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa oraz populację chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa (szczegóły BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.5.2).

W oszacowaniach wykorzystano dane NFZ odnoszące się do liczby dorosłych pacjentów włączonych do programu lekowego B.32 w latach 2014-2018 przedstawione w raporcie AOTMiT nr OT.4320.12.2019. Przeprowadzono prognozy liczebności populacji leczonych w ramach PL, następnie uwzględniono prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi zgodne z danymi wykorzystanymi w AE wnioskodawcy oraz poniższe założenia dot. udziałów w rynku technologii wnioskowanej (BIA wnioskodawcy, s. 18-19):

- Założono, że udziały WED w populacji wchodzących na kolejną linię leczenia po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa będą stopniowo rosły i po roku od rozpoczęcia refundacji WED w ChLC osiągną poziom obecnych udziałów INF w populacji dorosłych chorych leczonych w Programie lekowym ChLC (na podstawie najbardziej aktualnych dostępnych danych udziały te wyniosły ok. 64,9% w 2018 r. [Opracowanie AOTMiT]). Przyjęto, iż ze względu na podobne ograniczenia czasu trwania terapii w programie lekowym (ADA i UST – 12 miesięcy, INF i WED – 24 miesiące) WED jest technologią, która będzie stosowana po niepowodzeniu leczenia INF, zaś UST po niepowodzeniu leczenia ADA.
- Założono, że udziały WED w populacji wchodzących na kolejną linię po niepowodzeniu leczenia standardowego będą stopniowo rosły i po roku od rozpoczęcia refundacji WED w ChLC osiągną poziom połowy obecnych udziałów INF w populacji dorosłych chorych leczonych w Programie lekowym ChLC, tj. ok. 32,5% [Opracowanie AOTMiT]). Przyjęto, iż ze względu na podobne ograniczenia czasu trwania terapii w programie lekowym WED jest technologią, która będzie rywalizować o udziały z INF w populacji chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

Z uwagi na [redacted] analizę BIA przeprowadzono dla całej populacji chorych leczonych w ramach programu lekowego.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Oszacowanie rocznej liczebności populacji w ramach której przeprowadzono oszacowania analizy wpływu na budżet* (na podstawie BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.5.2)

| Etap oszacowań | | Liczebność / odsetek | Komentarz / źródło danych |
|----------------|---|----------------------|---|
| A. | Populacja chorych leczonych w programie lekowym B.32 na przełomie października i listopada 2019 r. | 1 479 | Prognoza wnioskodawcy na podstawie danych NFZ z raportu nr OT.4320.12.2019 |
| B. | Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi dla wedolizumabu w populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa | 89,2% | Sands 2017 AE wnioskodawcy |
| C. | Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie inhibitorami TNF-alfa | 89,2% | Sands 2017 założenie AE wnioskodawcy |
| D. | Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie inhibitorami TNF-alfa w indukcji (chorzy, których terapia rozpoczęła się w horyzoncie analizy) | 40,3% | Sands 2017 założenie AE wnioskodawcy |
| E. | Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie inhibitorami TNF-alfa w skali miesiąca (chorzy, których terapia rozpoczęła się w horyzoncie analizy) | 94,3% | Sands 2017 założenie AE wnioskodawcy |
| F. | Udziały WED w populacji chorych rozpoczynających terapię po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa po roku od wejścia do refundacji | 64,9% | Założenie wnioskodawcy na podstawie danych NFZ z raportu nr OT.4320.12.2019 |
| G. | Udziały WED w populacji chorych rozpoczynających terapię po niepowodzeniu leczenia standardowego (niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa) po roku od wejścia do refundacji | 32,4% | Założenie wnioskodawcy na podstawie danych NFZ z raportu nr OT.4320.12.2019 |
| H. | Populacja chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa – po niepowodzeniu leczenia standardowego | [redacted] | [redacted] |
| I. | Populacja po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa | [redacted] | [redacted] |
| J. | Populacja w ramach której przeprowadzono oszacowania analizy wpływu na budżet | [redacted] | [redacted] |

* Wariant prawdopodobny

Dawkowanie

Wnioskodawca zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego oraz zapisami proponowanego programu lekowego zakłada, że 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).

Koszty

W BIA wnioskodawcy, analogicznie do AE (rozd. 5.1.2), uwzględniono następujące kategorie kosztów różniących (szczegóły: BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.6.):

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

Udziały w rynku

Produkt Entyvio został objęty refundacją w listopadzie 2019 r., zatem udziały w rynku wedolizumabu nadal nie uległy stabilizacji. W ramach analizy podstawowej wnioskodawcy przyjęto następujące założenia:

- w populacji chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa wedolizumab osiągnie udziały na poziomie 32,4%,
- w populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa udziały w rynku wedolizumabu wyniosą 64,9%.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Udziały substancji w populacji w ramach której przeprowadzono oszacowania analizy wpływu na budżet – scenariusz istniejący oraz nowy

| Udział substancji czynnej | | Scenariusz istniejący | Scenariusz nowy | Źródło |
|---|-----|-----------------------|-----------------|---|
| Populacja po niepowodzeniu leczenia standardowego | WED | 32,4% | | Założenie wnioskodawcy na podstawie danych NFZ z raportu nr OT.4320.12.2019 |
| | UST | 17,6% | | |
| | INF | 25,4% | | |
| | ADA | 13,8% | | |
| Populacja po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa | WED | 64,9% | | |
| | UST | 35,1% | | |

Skróty: ADA – adalimumab; INF – infliksymab; UST – ustekinumab; WED – wedolizumab.

Wnioskodawca w ramach analizy podstawowej założył, że udziały w scenariuszu nowym będą równe udziałom w scenariuszu istniejącym. Natomiast w ramach analizy dodatkowej rozważono wzrost udziałów wedolizumabu po zniesieniu ograniczenia czasowego względem scenariusza istniejącego (szczegóły: BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.8.3).

Szczegółowe przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Udziały substancji w populacji w ramach której przeprowadzono oszacowania analizy wpływu na budżet – wariant dodatkowy

| Udział substancji czynnej | | Scenariusz istniejący | Scenariusz nowy | Źródło |
|---|-----|-----------------------|-----------------|------------------------|
| Populacja po niepowodzeniu leczenia standardowego | WED | 32,4% | 47,0% | Założenie wnioskodawcy |
| | UST | 17,6% | 13,8% | |
| | INF | 25,4% | 25,4% | |
| | ADA | 13,8% | 13,8% | |

Skróty: ADA – adalimumab; INF – infliksymab; UST – ustekinumab; WED – wedolizumab.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

| Populacja | I rok (min.-maks.) | II rok (min.-maks.) |
|--|--------------------|---------------------|
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku | | |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | 114* | |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym | | |

* W oparciu o okresowe sprawozdanie z działalności NFZ za II. kwartał 2020 r.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Entyvio,

W przypadku wariantu bez RSS

w kolejnych latach przyjętego

horyzontu czasowego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

| Kategoria kosztów | Perspektywa NFZ (bez RSS) | | Perspektywa NFZ (z RSS) | |
|------------------------------|---------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|
| | I rok [mln zł] | II rok [mln zł] | I rok [mln zł] | II rok [mln zł] |
| Scenariusz istniejący | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku | 3,3 | 1,9 | 3,3 | 1,9 |
| Koszty pozostałe | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 |
| Koszty sumaryczne | 5,3 | 3,9 | 5,3 | 3,9 |
| Scenariusz nowy | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku | 7,1 | 4,9 | 3,0 | 2,7 |
| Koszty pozostałe | 2,0 | 1,8 | 2,0 | 1,8 |
| Koszty sumaryczne | 9,0 | 6,7 | 4,9 | 4,5 |
| Koszty inkrementalne | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku | 3,8 | 3,0 | -0,3 | 0,8 |
| Koszty pozostałe | 0,01 | -0,25 | 0,01 | -0,25 |
| Koszty sumaryczne | 3,8 | 2,8 | -0,3 | 0,6 |

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone (szczegóły BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.8.2, rozdz. 8.3).

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. 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 | – |
| Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego? | TAK | – |
| 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 | – |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | TAK | – |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? | TAK | – |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | TAK | – |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku? | NIE | |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji? | TAK | Rozdział 3.4.2.3 |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione? | TAK | Rozdział 3.4.2.3 |
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań? | TAK | Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości (w tym wartości skrajnych), w ramach której testowano zmienność parametrów dotyczących m.in. |

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (BIA Wnioskodawcy, rozdz. 6)

1. W niniejszej analizie w oszacowaniach wielkości populacji docelowej uwzględniono dane z Opracowania AOTMiT w zakresie liczby dorosłych chorych leczonych w ramach Programu lekowego ChLC w latach 2014-2018 oraz obliczenia z modelu wykonanego na potrzeby Analizy ekonomicznej. Założono, że oszacowanie wielkości populacji oparte na danych rzeczywistych dotyczących leczenia chorych w ramach 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.

¹⁰ Obliczenia własne Agencji.

2. W analizie wpływu na budżet stwierdzono ograniczenia związane z modelowaniem kosztów, które zostały opisane w Analizie ekonomicznej.

Komentarz analityka Agencji:

Ograniczenia AE wnioskodawcy opisano w rozdz. 5.3

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

Komentarz analityka Agencji:

Wnioskodawca w BIA nie uwzględnił wariantu, w którym u części pacjentów stosuje się wedolizumab co 4 tygodnie. Odsetek ten uwzględniono natomiast w jednym z wariantów analizy wrażliwości AE,

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przeprowadził analizę wrażliwości, która obejmowała analizę wartości skrajnych oraz analizę scenariuszy

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje

Największy

Najmniejszy wydatków z perspektywy płatnika publicznego odnotowano w scenariuszu,

Wnioskodawca w ramach wariantu dodatkowego przedstawił obliczenia uwzględniające ewentualny wzrost udziałów wedolizumabu związany z indukcją popytu wynikającą ze zniesienia ograniczenia czasowego w PL. W wyniku uwzględnienia powyższego wariantu

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wariantcie bez RSS oraz [redacted]

[redacted] W przypadku wariantu bez RSS

[redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje [redacted]

Największy [redacted]

Wnioskodawca w ramach wariantu dodatkowego przedstawił obliczenia uwzględniające ewentualny wzrost udziałów wedolizumabu związany z indukcją popytu wynikającą ze zniesienia ograniczenia czasowego w PL. W wyniku uwzględnienia powyższego wariantu [redacted]

Ponadto, wnioskodawca wskazał, że w związku z tym, że INF oraz ADA są jedynymi lekami w programie lekowym B.32 stosowanymi w populacji chorych cechujących się wytworzeniem przetok okołodobytych niezależnie od nasilenia choroby, przyjęcie tak wysokich udziałów WED i zrównanie ich z udziałami INF świadczy o bardzo konserwatywnym podejściu do oszacowania wyników analizy.

Należy jednak zauważyć, że trudno ocenić potencjalny wpływ ocenianej zmiany zapisów programu lekowego na zmiany w rynku w dłuższym okresie horyzontu czasowego niż rozważany. Ankietowany ekspert kliniczny prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła, Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii nie odniósł się do zmiany udziałów wedolizumabu w ocenianym problemie decyzyjnym, wskazał natomiast, że w przypadku zniesienia kryterium czasowego dla wszystkich leków wzrośnie odsetek pacjentów leczonych adalimumabem. W opinii eksperta adalimumab jako lek podskórny preferowany jest przez wielu pacjentów. Ekspert wskazał również, że adalimumab i infliksimab są to leki najtańsze i potencjalnie najskuteczniejsze¹¹ (szczegóły rozdz. 3.4.3).

Należy zaznaczyć, że ze względu na obniżenie kosztów infliksimabu oraz adalimumabu wydatki ponoszone przez płatnika publicznego znacznie spadły (szczegóły rozdz. 3.5). Dla adalimumabu odnotowano najniższy średni koszt roczny przypadającymi na jednego pacjenta ponoszony przez płatnika publicznego w 2019 r. Natomiast, zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy, uwzględniającymi aktualne średnie koszty adalimumabu i infliksimabu oraz dane przetargowe dla ustekinumabu, wyznaczone koszty roczne leczenia w fazie podtrzymującej wyniosły 6 310,35 zł dla ADA, 6 766,07 zł dla INF oraz 32 583,20 zł dla UST.

¹¹ Pośrednie porównania wskazują, że największą skutecznością cechują się IFX i ADA, a w leczeniu II linii ustekinumab może być bardziej skuteczny niż wedolizumab. Źródło: Singh, Siddharth, et al. "Systematic review and network meta-analysis: first-and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease." *Alimentary pharmacology & therapeutics* 48.4 (2018): 394-409.

¹² [redacted]



7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na założeniu że:

15.

Zastosowanie powyższych rozwiązań pozwoli na wygenerowanie

. Uwolnione środki pozwolą

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 34. Uwagi ekspertów klinicznych do proponowanej zmiany zapisów programu lekowego

| Aktualne zapisy programu lekowego | Zmiana proponowane przez wnioskodawcę | Uwagi ekspertów | |
|---|---|---|--|
| | | Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii | Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii |
| <p>3. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Wedolizumab</p> <p>a) terapia indukcyjna: 14 tygodni;</p> <p>b) leczenie podtrzymujące wedolizumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże nie dłużej niż 24 miesiące od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej.</p> | <p>3. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Wedolizumab</p> <p>a) terapia indukcyjna: 14 tygodni;</p> <p>b) leczenie podtrzymujące wedolizumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Łączny czas leczenia pacjenta wedolizumabem zależy od decyzji lekarza.</p> | <p><i>Bardzo oczekiwane przez lekarzy rozwiązanie, ale w odniesieniu do WSZYSTKICH leków biologicznych.</i></p> | <p><i>Uważam, że proponowana zmiana jest słuszna.</i></p> |

Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła, Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii, zgłosił następujące uwagi do programu lekowego (szczegóły rozdz. 3.4):

Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia:

- *Przerywanie skutecznego leczenia wymuszone przez zdefiniowany w programie ograniczony czas leczenia.*

Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogące poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu:

- *Brak ograniczeń czasowych w odniesieniu do wszystkich leków biologicznych. O długości leczenia powinien decydować lekarz na podstawie wcześniejszego przebiegu choroby i leczenia, odpowiedzi na określony lek, tolerancji leczenia i rokowania co do dalszego przebiegu choroby.*

Potencjalne problemy w związku ze zniesieniem kryterium czasowego leczenia wedolizumabem w programie lekowym:

- *Zniesienie ograniczeń powinno dotyczyć wszystkich leków. Jeśli bez ograniczeń będzie można leczyć tylko jednym lekiem, istnieje ryzyko, że niekiedy będzie on wybierany do leczenia (spośród wszystkich leków biologicznych) z pominięciem przesłanek wynikających z dowodów naukowych.*

Dr hab. Małgorzata Mossakowska, Prezes honorowa Polskiego Towarzystwa Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elita”, zgłosiła następujące uwagi do programu lekowego (szczegóły rozdz. 3.4.4):

Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia:

- *Leczenie biologicznie nieswoistych zapaleń jelita w Polsce, mimo pozytywnych zmian w ostatnich latach, nadal odbiega od europejskich standardów i oczekiwań pacjentów. Osoby chorujące na chorobę Leśniowskiego-Crohna niereagujące na standardowe leczenie lub mające do niego przeciwwskazania, mogą skorzystać, po spełnieniu restrykcyjnych warunków, z programów lekowych preparatami biologicznymi: infliksimabu, adalimumabu, wedolizumabu oraz ustekinumabu. Programy umożliwiają leczenie tylko przez 12 miesięcy, a w przypadku infliksimabu i wedolizumabu przez 24 miesiące. Takie podejście, o czym piszemy od lat, czyli przerywanie skutecznego leczenia jest niezgodne ze stanowiskiem specjalistów i wynikami badań naukowych. Należy podkreślić, że do programów kwalifikowani są pacjenci nie reagujący 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. Przerwanie skutecznego leczenia często stanowi zagrożenie dla zdrowia, a nawet życia pacjentów, gdyż leczenie włączone ponownie może się okazać nieskuteczne. W dobie pandemii i bardzo ograniczonym dostępie do leczenia, a szczególnie hospitalizacji w ośrodkach referencyjnych, optymalizacja leczenia ma jeszcze większe znaczenie.*

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

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

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.11.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Entyvio oraz vedolizumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji pozytywnych i 1 rekomendację negatywną. W trzech rekomendacjach NICE 2015 SMC 2015 oraz HMMC wskazano, że po roku stosowania terapii należy **ponownie określić celowość kontynuacji leczenia**. Terapia powinna być kontynuowana jedynie w przypadku jasnych dowodów o uzyskiwaniu korzyści klinicznych. W przypadku pacjentów z całkowitą remisją w 12. miesiącu leczenia, należy rozważyć przerwanie terapii, a w przypadku nawrotu choroby, ponownie rozpoczęcie terapii.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 35. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Entyvio*

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|------------------------|---|---|
| CADTH 2016 (Kanada) | Chorzy z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim | <p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p><u>Kryteria</u> Leczenie vedolizumabem należy przerwać, jeśli nie uzyskano odpowiedzi klinicznej przed podaniem czwartej dawki wedolizumabu.</p> <p><u>Warunki</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Koszt terapii vedolizumabem nie powinien przekroczyć kosztów programu leczenia najtańszą alternatywną terapią biologiczną. 2. Chorzy leczeni WED powinni być pod opieką lekarza specjalizującego się w diagnostyce i leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Skuteczność WED wykazano na podstawie randomizowanych badań klinicznych w indukcji (<i>GEMINI II</i> i <i>GEMINI III</i>) lub w indukcji i leczeniu podtrzymującym (<i>GEMINI II</i>) remisję w porównaniu z placebo, na podstawie oceny remisji klinicznej po 6 i 10 tygodniach. Nie ma jednakże wystarczających dowodów świadczących o istotnej klinicznie różnicy między WED a innymi lekami biologicznymi (CADTH dokonało przeglądu pięciu pośrednich porównań WED z innymi lekami biologicznymi – ograniczenia związane z tymi porównaniami uniemożliwiają wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa WED w porównaniu z inhibitorami TNF-alfa).</p> <p>Ocenę kosztów WED przeprowadzono na podstawie porównania względem innych leków biologicznych (ADA oraz INF). Zgodnie z zaproponowaną ceną leku, terapia WED niesie za sobą wyższe koszty względem komparatorów. W badaniach dla inhibitorów TNF-alfa nie wyszczególniono wyników dla subpopulacji chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy wcześniej nie odpowiedzieli na leczenie co najmniej jednym lekiem z grupy inhibitorów TNF-alfa. W związku z powyższym analitycy agencji stwierdzili, iż nie jest możliwe stwierdzenie opłacalności WED względem komparatorów w tak zdefiniowanej subpopulacji chorych.</p> <p>Obecnie vedolizumabem jest ponownie oceniany przez CADTH.</p> |

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|---|--|--|
| GBA 2015 (Niemcy) | Zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym | <p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>W rekomendacji zaznaczono, że nie udowodniono dodatkowej korzyści klinicznej wedolizumabu w porównaniu z adalimumabem.</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi na jeden z inhibitorów TNF-alfa zalecane jest dostosowanie dawki leku lub zamiana na drugi inhibitor TNF-alfa.</p> |
| HAS 2017 (Francja) | Chorzy z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia standardowego <u>oraz</u> inhibitorami TNF-alfa. | <p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Według Komisji lek Entyvio przynosi znaczącą korzyść kliniczną (fr. <i>Sevice Medical Rendu</i>) dla pacjentów z brakiem odpowiedzi (niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja) na terapię lekami immunosupresyjnymi (azatiopryna i 6-merkaptopuryna) lub kortykosteroidami oraz co najmniej 1 inhibitorem TNF-alfa (adalimumab, infliksymab) lub którzy mają przeciwwskazania do tych terapii</p> <p>Korzyść kliniczna jest niewystarczająca u pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa.</p> |
| HMMC 2015 (Wielka Brytania) | Zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym | <p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Rekomendacja wydana w oparciu o rekomendacje opracowane przez NICE oraz SMC w 2015 roku.</p> <p>Entyvio rekomendowane jest do stosowania u pacjentów z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (≥ 8 pkt. W skali HBI), którzy nie reagują wystarczająco na leczenie lub nie tolerują lub mają przeciwwskazania do leczenia standardowego (immunosupresja, kortykosteroidy).</p> <p><u>Dodatkowo spełniony powinien być jeden z poniżej wymienionych warunków:</u></p> <p>w przypadku braku odpowiedzi na przynajmniej jeden inhibitor TNFα (pierwotne lub wtórne niepowodzenie terapii) i w przypadku wtórnego niepowodzenia terapii, w sytuacji braku efektu na zwiększanie dawki inhibitorów TNFα albo, w przypadku przerwania leczenia adalimumabem i infliksymabem z powodu nietolerancji albo, w przypadku przeciwwskazań do zastosowania inhibitorów TNFα (obydwu adalimumabu i infliksymabu).</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W rekomendacji zwraca się uwagę, iż w czasie stosowania WED należy ocenić jego skuteczność w 10. tygodniu. Chorzy, w przypadku których nie uzyskano odpowiedzi mogą otrzymać kolejną dawkę w 10. tygodniu. Począwszy od 14. tygodnia terapia kontynuowana jest tylko w przypadku chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, a lek podaje się co 8 tygodni. Leczenia nie należy kontynuować, jeżeli nie przyniosło ono korzyści terapeutycznych do 14. tygodnia. Odpowiedź definiuje się jako zmniejszenie wyniku HB w 14. tygodniu o więcej niż 2 punkty.</p> <p>Zasadność stosowania WED powinna zostać zweryfikowana również po 12 miesiącach leczenia. W przypadku chorych z całkowitą remisją w 12. miesiącu leczenia należy rozważyć przerwanie terapii.</p> |
| NCPE 2015, 2017, 2020 (Irlandia) | Zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym | <p>Rekomendacja negatywna</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Badania kliniczne WED wykazały niewielkie korzyści nad placebo w fazie indukcji, wyniki nie były jednak spójne w obrębie różnych podgrup chorych i punktów końcowych. Z powodu braku dostępności danych porównujących skuteczność WED z terapią inhibitorami TNF-alfa (przyjęty komparator), stwierdzono, iż brak jest wystarczających dowodów dotyczących skuteczności klinicznej i opłacalności (efektywności kosztowej) stosowania WED. Rekomendacja została wydana z uwzględnieniem powyższych ograniczeń dla porównania WED względem inhibitorów TNF-alfa oraz proponowanej przez wnioskodawcę ceny leku.</p> <p>W październiku 2017 roku po ustaleniu odpowiedniej ceny leku, wedolizumab otrzymał pozytywną decyzję refundacyjną we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>12 sierpnia 2020 r. w wyniku przeprowadzonego szybkiego przeglądu (ang. <i>rapid review</i>) <u>zalecono</u> przeprowadzenie pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej wedolizumabu w porównaniu z obecnym standardem opieki, na podstawie proponowanej ceny w odniesieniu do obecnie dostępnych terapii.</p> |

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|------------------------------|--|---|
| NICE 2015 (Anglia) | <p>Chorzy z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie inhibitorami TNF-alfa, nie tolerują leczenia inhibitorami TNF-alfa. | <p>Rekomendacja pozytywna warunkowa, pod warunkiem zaproponowania RSS (ang. <i>patient access scheme</i>).</p> <p>Wedolizumab powinien być podawany w ramach odpowiedniego programu terapeutycznego do momentu utraty odpowiedzi na leczenie lub konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego lub do 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (w zależności co nastąpiło jako pierwsze). Po 12 miesiącach leczenia, należy ponownie określić celowość kontynuacji leczenia. Terapia powinna być kontynuowana jedynie w przypadku jasnych dowodów o uzyskiwaniu korzyści klinicznych. W przypadku pacjentów z całkowitą remisją w 12. miesiącu leczenia, należy rozważyć przerwanie terapii, a w przypadku nawrotu choroby, ponowne rozpoczęcie terapii. Pacjenci, którzy kontynuują terapię WED powinni być monitorowani co najmniej co 12 miesięcy, w celu podjęcia decyzji o kontynuacji leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Komitet biorąc pod uwagę wysoką niezaspokojoną potrzebę kliniczną u pacjentów z utratą odpowiedzi, z przeciwwskazaniami lub nietolerującymi leczenie inhibitorami TNF-alfa, uznał że WED jest odpowiednią i jedyną dostępną opcję terapeutyczną dla tej grupy pacjentów.</p> <p>Komitet stwierdził, że wedolizumab nie był opłacalny w porównaniu z inhibitorami TNF-alfa w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej postaci ChLC w populacji, która nie była wcześniej leczona inhibitorami TNF-alfa.</p> |
| PBAC 2015 (Australia) | <p>Chorzy z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego</p> | <p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Rekomendacja wydana na podstawie oceny minimalizacji kosztów względem inflixymabu oraz adalimumabu stosowanych w I linii leczenia biologicznego.</p> <p>WED powinien być rozpatrywany w ramach drugiej linii leczenia jako opcja alternatywna w przypadku chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkim, po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej, tj. w I linii leczenia biologicznego. Ponadto WED może stanowić bardziej odpowiednią alternatywną opcję leczenia dla zabiegu chirurgicznego. Nie wykazano widocznych różnic w wynikach w grupie chorych stosujących wcześniej leki z grupy inhibitorów TNF-alfa, a chorymi nie stosujących tych leków.</p> |
| SMC 2015 (Szkocja) | <p>Chorzy z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa.</p> | <p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Zgodnie z wynikami 2 badań klinicznych, stwierdzono wyższy odsetek uzyskania remisji klinicznej w 6. tygodniu leczenia w porównaniu z placebo, jednak różnica była istotna statystycznie tylko w jednym badaniu. W 52. tygodniu w fazie leczenia podtrzymującego istotnie więcej pacjentów leczonych wedolizumabem uzyskało remisję w porównaniu z placebo.</p> <p>Zasadność kontynuowania leczenia wedolizumabem przez okres powyżej 1 roku, powinna zostać zweryfikowana po 12 miesiącach terapii. W przypadku chorych z całkowitą remisją w 12 miesiącu leczenia, należy rozważyć przerwanie terapii, a w przypadku nawrotu choroby, ponowne rozpoczęcie terapii.</p> <p>Rekomendacja ta jest zależna od utrzymania zawartego porozumienia podziału ryzyka (PAS) w Szkocji lub oficjalnej ceny na tym samym poziomie lub niższym.</p> |

* Opracowano w oparciu o dane przedstawione w APD Wnioskodawcy, rozdz. 5.1.1 tabela 7, raport AOTMiT nr OT.4331.38.2018 oraz aktualizację przeprowadzoną dnia 17.11.2020 r.

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; G-BA – Gemeinsame Bundesausschuss; HAS – Haute Autorité de Santé; HMMC – Hertfordshire Medicines Management; NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics; NICE – National Institute for Health and Clinical; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; SMC – Scottish Medicine Consortium.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 36. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Państwo | Poziom refundacji | | Warunki i ograniczenia refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|---------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| | Min. Cena Zbytu Netto [zł] | Maks. Cena Zbytu Netto [zł] | | |
| Austria | | | | |
| Belgia | | | | |
| Bułgaria | | | | |
| Chorwacja | | | | |
| Cypr | | | | |
| Czechy | | | | |
| Dania | | | | |
| Estonia | | | | |
| Finlandia | | | | |
| Francja | | | | |
| Grecja | | | | |
| Hiszpania | | | | |
| Holandia | | | | |
| Irlandia | | | | |
| Islandia | | | | |
| Liechtenstein | | | | |
| Litwa | | | | |
| Luksemburg | | | | |
| Łotwa | | | | |
| Malta | | | | |

| Państwo | Poziom refundacji | | Warunki i ograniczenia refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|-----------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| | Min. Cena Zbytu Netto [zł] | Maks. Cena Zbytu Netto [zł] | | |
| Niemcy | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Norwegia | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Portugalia | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Rumunia | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Słowacja | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Słowenia | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Szwajcaria | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Szwecja | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Węgry | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Wielka Brytania | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Włochy | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Entyvio jest finansowany w 30 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

[REDACTED]. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 15.09.2020 r., znak PLR.4500.441.2020.8.PB (data wpływu do AOTMiT: 15.09.2020 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 2020 r., poz. 357 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: 05909991138202.

w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)”.

Wniosek dotyczy zniesienia ograniczeń czasowych leczenia wedolizumabem (WED) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)”. Obecny zapis „leczenie podtrzymujące wedolizumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże **nie dłużej niż 24 miesiące** od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej” ma zostać zastąpiony zapisem leczenie podtrzymujące wedolizumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Łączny **czas leczenia pacjenta wedolizumabem zależy od decyzji lekarza**.

Wskazanie refundacyjne obejmuje pacjentów z ciężką postacią Leśniowskiego-Crohna i jest węższe niż wskazanie rejestracyjne.

Problem zdrowotny

ICD-10: K50 Choroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego i Crohna (ChLC) jest pełnościennym, przeważnie ziarniniakowym zapaleniem, które może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego od jamy ustnej aż do odbytu; typowe są odcinkowe zmiany zapalne, przedzielone odcinkami zdrowymi. Etiologia nie jest znana, ale istotną rolę prawdopodobnie odgrywa mikrobiota jelitowa, modyfikowana przez czynniki środowiskowe, m.in. dietę. Proces zapalny rozpoczyna się w błonie śluzowej, stopniowo obejmuje wszystkie warstwy ściany przewodu pokarmowego, prowadzi do jej zniszczenia i włóknienia oraz powstania przetok i zwężeń.

Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania ChLC na świecie są zróżnicowane. Choroba Leśniowskiego-Crohna występuje przede wszystkim w wysoko rozwiniętych krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. Od lat 70. i 80. ubiegłego wieku obserwuje się wyraźny wzrost zapadalności, który dotyczy głównie ChLC jelita grubego [Bartnik 2007].

Aktualne dane NFZ dotyczące liczebności chorych z ChLC zostały przedstawione w rozdz. 3.2 niniejszego opracowania.

Alternatywne technologie medyczne

Populację docelową stanowią chorzy skutecznie leczeni wedolizumabem przez maksymalny okres warunkowany zapisami obowiązującego programu lekowego. Chorzy mogą zostać ponownie włączeni, jedynie w przypadku pogorszenia stanu zdrowia, co pozwala na ponowne włączenie do programu lekowego B.32. W okresie wyłączenia z programu pacjenci mogą otrzymywać jedynie leczenie standardowe. Stosowanie innych leków biologicznych dostępnych w programie adalimumabu, infliksimabu oraz ustekinumab również jest ograniczone kryterium czasowym.

W związku z powyższym jako technologię alternatywną w grupie chorych wyłączanych z programu lekowego z uwagi na kryterium czasowe wnioskodawca wskazał leczenie standardowe – aminosalicylany, kortykosteroidy oraz tiopuryny (azatiopryna, merkaptopuryna). W świetle obecnych zapisów programu lekowego, wybór komparatora w tej populacji uznano za prawidłowy.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 2 badania randomizowane: GEMINI II oraz Watanabe 2020 (populacja japońska) umożliwiające porównanie terapii wedolizumabem względem leczenia standardowego z uwzględnieniem podziału na podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa;

Komentarz Agencji: W analizie weryfikacyjnej odstąpiono od przedstawienia wyników badań GEMINI II oraz Watanabe 2020, ponieważ nie odpowiadają one problemowi decyzyjnemu, tj. zniesieniu ograniczenia czasowego terapii wedolizumabem.

• 3 badania jednoramienne: OBSERV-IBD przeprowadzone w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, GEMINI LTS będące przedłużeniem randomizowanego badania GEMINI II oraz badanie XAP-PK z udziałem chorych, którzy ukończyli badanie GEMINI LTS.

Ponadto przedstawiono wnioski 6 przeglądów systematycznych: BSG 2019, Chateau 2019, Khan 2019, Peyrin-Biroulet 2019, Singh 2019, Varu 2019.

W badaniu jednoramiennym GEMINI LTS, będącym przedłużeniem randomizowanego badania GEMINI II, w okresie obserwacji wynoszącym 2 lata remisję kliniczną osiągnięto u 67,5% pacjentów niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa oraz u 69,2% po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W okresie obserwacji wynoszącym 3 lata u chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa odsetek ten wyniósł 61,5%. W okresie obserwacji wynoszącym 2 lata odpowiedź kliniczną osiągnięto u 75% pacjentów niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa oraz u 76,9% chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W okresie obserwacji wynoszącym 3 lata u chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną wyniósł 57,7%.

Ponadto w badaniu GEMINI LTS raportowano redukcję wartości wskaźnika HB względem wartości początkowych o 8,5 i 8,6 pkt. po 2 i 3 latach terapii w grupie niestosującej wcześniej inhibitorów TNF-alfa oraz o 8,5 i 9,6 pkt. odpowiednio po 2 i 3 latach terapii w grupie po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa (zmiana istotna klinicznie). Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 3.13.1.3 AKL wnioskodawcy.

W badaniu obserwacyjnym OBSERV-IBD (Amiot 2019) w populacji wszystkich chorych z ChLC włączonych do badania remisję kliniczną w 2-letnim okresie obserwacji osiągnięto u 24,3% pacjentów, w 3-letnim okresie obserwacji – u 19,9% pacjentów, a odpowiedź kliniczną odpowiednio u 29,5% i 21,1% pacjentów. u chorych z odpowiedzią kliniczną w 108. tygodniu i kontynuujących leczenie WED, w 162 tyg. odpowiedź kliniczna jest była utrzymana u 70,6% pacjentów, remisja kliniczna – u 66,7% pacjentów.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu GEMINI LTS (N=1349), będący przedłużeniem randomizowanego badania GEMINI II, w okresie obserwacji wynoszącym do 3 lat odnotowano 4 zgony, w 9-letnim okresie obserwacji odnotowano 6 zgonów. W badaniu XAP-PK z udziałem chorych, którzy ukończyli badanie GEMINI LTS, w 56-tygodniowym okresie obserwacji (czas ekspozycji na WED ok. 10 lat) nie odnotowano zgonów.

W badaniu GEMINI LTS ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 31,1% pacjentów w okresie obserwacji wynoszącym do 3 lat, natomiast u 40,6% pacjentów w 9-letnim okresie obserwacji. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły odpowiednio u 5,2% i 5,9% pacjentów. W badaniu XAP-PK w 56-tygodniowym okresie obserwacji (czas ekspozycji na WED ok. 10 lat) ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 3,4% pacjentów, nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych.

W badaniu GEMINI LTS w okresie obserwacji wynoszącym do 3 lat zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 92,4% pacjentów, a działania niepożądane ogółem u 42,3% pacjentów. W badaniu XAP-PK w 56-tygodniowym okresie obserwacji (czas ekspozycji na WED ok. 10 lat) zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 36,4% pacjentów, a działania niepożądane ogółem u 2,3% pacjentów.

W badaniu GEMINI LTS najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: grupa zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych – 42,3% w okresie obserwacji wynoszącym do 3 lat; zapalenie nosogardzieli – 21,3% w okresie obserwacji wynoszącym do 3 lat, 25% w ciągu 9 lat; zakażenia górnych dróg oddechowych – 11,6% w okresie obserwacji wynoszącym do 3 lat, 16% w ciągu 9 lat; ból stawów – 19,8% w okresie obserwacji wynoszącym do 3 lat, 24% w ciągu 9 lat; ból głowy – 19,2% w okresie obserwacji wynoszącym do 3 lat, 21% w ciągu 9 lat; ból brzucha – 18,2% w okresie obserwacji wynoszącym do 3 lat, 23% w ciągu 9 lat.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności wedolizumabu w populacji dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna leczonych wedolizumabem bez ograniczenia czasowego trwania terapii. Z uwagi na obecne zapisy programu lekowego ograniczające czas leczenia dla każdego leku biologicznego, uznano, że komparatorem jest leczenie standardowe.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów oraz analizę konsekwencji kosztów, w której porównano stosowanie produktu leczniczego Entyvio z leczeniem standardowym w dożywotnim horyzoncie czasowym analizy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wedolizumabu w miejsce leczenia standardowego jest [redacted], w populacji pacjentów niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa, [redacted]. Natomiast w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, wedolizumab jest [redacted] oraz [redacted]. W perspektywie płatnika publicznego oszacowany ICUR wyniósł:

- W populacji pacjentów **niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa:** [redacted] oraz [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] o którym mowa w ustawie o refundacji.:
- W populacji pacjentów **po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa:** [redacted] i ICUR [redacted]. W wariancie z RSS wartość ICUR wyniosła [redacted] co oznacza [redacted] technologii wnioskowanej względem leczenia standardowego.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog¹⁶, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy płatnika publicznego:

[redacted] w populacji pacjentów po **niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.**

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje [redacted].

W populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa [redacted]

Podstawowym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest to, że przedstawione w analizie klinicznej badania nie odpowiadają w pełni rozważanemu problemowi decyzyjnemu, bowiem odnoszą się do stosowania leczenia standardowego po 6 tyg. okresie indukcji. Niniejsza ocena dotyczy natomiast przerwania skutecznej terapii wedolizumabem po okresie 104 tyg., należy jednak zaznaczyć że brak jest badań odpowiadających takiej sytuacji klinicznej. Uwzględnione badania stanowią najbardziej wiarygodne dostępne dane.

Kolejnym ograniczeniem jest ekstrapolacja krótkookresowych danych dotyczących skuteczności na okres dożywotniego horyzontu czasowego (64 lata), co związane jest dużą niepewnością. Uwzględnienie w ramach analizy wrażliwości wariantu [redacted]

¹⁶ 155 514 zł/QALY

Przyjęcie dożywnotnego horyzontu czasowego dla choroby przewlekłej jest zgodne z wytycznymi AOTMiT.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wariantcie bez RSS oraz

W przypadku wariantu bez RSS

w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje

Największy

Należy jednak zauważyć, że trudno ocenić potencjalny wpływ ocenianej zmiany zapisów programu lekowego na zmiany w rynku w dłuższym okresie horyzontu czasowego niż rozważany. Ankietowany ekspert kliniczny prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła, Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii nie odniósł się do zmiany udziałów wedolizumabu w ocenianym problemie decyzyjnym, wskazał natomiast, że w przypadku zniesienia kryterium czasowego dla wszystkich leków wzrośnie odsetek pacjentów leczonych adalimumabem. W opinii eksperta adalimumab jako lek podskórny preferowany jest przez wielu pacjentów. Ekspert wskazał również, że adalimumab i infliksimab są to leki najtańsze i potencjalnie najskuteczniejsze.

Należy zaznaczyć, że ze względu na obniżenie kosztów infliksimabu oraz adalimumabu wydatki ponoszone przez płatnika publicznego znacznie spadły. Dla adalimumabu odnotowano najniższy średni koszt roczny przypadającymi na jednego pacjenta ponoszony przez płatnika publicznego w 2019 r. Natomiast, zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy, uwzględniającymi aktualne średnie koszty adalimumabu i infliksimabu oraz dane przetargowe dla ustekinumabu, wyznaczone koszty roczne leczenia w fazie podtrzymującej wyniosły 6 310,35 zł dla ADA, 6 766,07 zł dla INF oraz 32 583,20 zł dla UST.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Według ekspertów klinicznych, Prof. dr hab. n. med. Jarosława Reguły - Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii oraz Prof. dr hab. n. med. Elżbiety Poniewierki - Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie gastroenterologii, proponowana zmiana zapisów programu lekowego jest słuszna. Prof. Reguła wskazuje, że jest to „bardzo oczekiwane przez lekarzy rozwiązanie, ale w odniesieniu do WSZYSTKICH leków biologicznych.”

Według Prof. Reguły rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogące poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu to: „Brak ograniczeń czasowych w odniesieniu do wszystkich leków biologicznych. O długości leczenia powinien decydować lekarz na podstawie wcześniejszego przebiegu choroby i leczenia, odpowiedzi na określony lek, tolerancji leczenia i rokowania co do dalszego przebiegu choroby.” Natomiast

potencjalne problemy w związku ze zniesieniem kryterium czasowego leczenia wedolizumabem w programie lekowym są następujące: „Zniesienie ograniczeń powinno dotyczyć wszystkich leków. Jeśli bez ograniczeń będzie można leczyć tylko jednym lekiem, istnieje ryzyko, że niekiedy będzie on wybierany do leczenia (spośród wszystkich leków biologicznych) z pominięciem przesłanek wynikających z dowodów naukowych.”

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji pozytywnych i 1 rekomendację negatywną. W trzech rekomendacjach NICE 2015, SMC 2015 oraz HMMC wskazano, że po roku stosowania terapii należy **ponownie określić celowość kontynuacji leczenia**. Terapia powinna być kontynuowana jedynie w przypadku jasnych dowodów o uzyskiwaniu korzyści klinicznych. W przypadku pacjentów z całkowitą remisją w 12. miesiącu leczenia, należy rozważyć przerwanie terapii, a w przypadku nawrotu choroby, ponowne rozpoczęcie terapii.

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 37. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|---|-----------------------------|--|
| <p>I. Uwagi do całości analiz</p> <p>I.1. Wniosek dotyczy zniesienia ograniczeń czasowych leczenia wedolizumabem (WED) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)”. Obecny zapis „leczenie podtrzymujące wedolizumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże nie dłużej niż 24 miesiące od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej” ma zostać zastąpiony zapisem „leczenie podtrzymujące wedolizumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Łączny czas leczenia pacjenta wedolizumabem zależy od decyzji lekarza.” Natomiast przedstawione analizy tyko częściowo odpowiadają temu problemowi decyzyjnemu. Znaczną część analizy klinicznej (AKL) obejmuje opis wyników badań GEMINI II i Watanabe 2020, w których przerwanie lub kontynuacja dalszego leczenia następowwała już po terapii indukcyjnej (patrz pkt 2), w danych wejściowych do modelu w analizie ekonomicznej (AE) (Tab. 16) dotyczących parametrów klinicznych (skuteczność i bezpieczeństwo) uwzględniono głównie wyniki badania GEMINI II (patrz pkt 3), w analizie wpływu na budżet (BIA) nie uwzględniono, że taka zmiana, zgodnie z opinią eksperta klinicznego, może się wiązać ze wzrostem liczby pacjentów kierowanych na leczenie wedolizumabem (patrz pkt 4). Biorąc pod uwagę powyższe, proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych, tak aby odpowiadały wnioskowanej zmianie w programie lekowym.</p> | NIE | <p>W odpowiedzi na pismo AOTMiT z dnia 16.10.2020 r. (znak OT.4331.36.2020.ML.8.) ws. niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca przekazał poniższe wyjaśnienia</p> <p><i>Komentarz do powyższej uwagi sformułowany w pozostałych odpowiedziach obejmujących część kliniczną i ekonomiczną.</i></p> |
| <p>II. Uwagi do analizy klinicznej</p> <p>II.1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku w zakresie skuteczności bezpieczeństwa (§ 2 Rozporządzenia). Nie uwzględniono spełniającego kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy badania obserwacyjnego Alric 2020, opublikowanego online 6 kwietnia 2020 r., a więc przed datą złożenia wniosku.</p> | TAK | <p>Zgodnie z kryteriami włączenia zdefiniowanymi na poziomie PICOS do przeprowadzonej Analizy Klinicznej włączano badania obserwacyjne (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) trwające co najmniej 2 lata (104 tygodnie). Uwzględniano zatem badania dla okresu obserwacji wynoszącego co najmniej tyle ile wynosi czas terapii WED finansowany w ramach Programu lekowego B.32. Natomiast badanie Alric 2020 to badanie obserwacyjne, retrospektywne, w którym przedstawione wyniki skuteczności i bezpieczeństwa terapii WED dotyczą maksymalnie 48-tygodniowego horyzontu obserwacji. W związku z powyższym badanie Alric 2020 nie spełnia kryteriów włączenia i z tego powodu nie zostało uwzględnione w Analizie Klinicznej.</p> |
| <p>II.2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (§ 4 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia). Według AKL wnioskodawcy we włączonych do analizy głównej badaniach GEMINI II i Watanabe 2020 „w ramach leczenia podtrzymującego, chorych stosujących WED na etapie indukcji, u których obserwowano skuteczność leczenia, zrandomizowano do grup WED lub PLC (...) Taka konstrukcja badania w dużej mierze odzwierciedla warunki praktyki klinicznej, tj. kontynuacja skutecznej terapii WED vs zaprzestanie skutecznej terapii i stosowanie wyłącznie leczenia standardowego”. Jednak zdaniem analityków Agencji, wyników dla przerwania leczenia wedolizumabem po 6-tygodniowej terapii indukcyjnej lub kontynuacji tego leczenia do 52 tygodni nie można utożsamiać z sytuacją, której dotyczy wniosek, tj. przerwaniem leczenia po 24 miesiącach terapii (łącznie indukcyjnej i podtrzymującej) lub jego kontynuacją. Analiza wnioskodawcy powinna skupiać się na wynikach faz przedłużonych badań lub badaniach</p> | NIE | <p>Wnioskodawca przekazał poniższe wyjaśnienia:</p> <p><i>Konstrukcja badania GEMINI II (tj. leczenie indukcyjne WED, a następnie randomizacja chorych z odpowiedzią na leczenie w 6. tygodniu terapii do grupy kontynuującej leczenie WED lub do grupy PLC) odzwierciedla rozpatrywaną we wniosku refundacyjnym sytuację chorych z ChLC w Polsce. Należy bowiem w tym miejscu zauważyć, że najistotniejszym aspektem rozpatrywanej sytuacji jest porównanie kontynuacji leczenia wedolizumabem z przerwaniem skutecznego leczenia wedolizumabem, tak jak obecnie wygląda sytuacja refundacyjna w Polsce podyktowana zapisami istniejącego Programu Lekowego B.32. Zgodnie z powyższą narracją – wykonanie takiego porównania umożliwiając dane z badania GEMINI II.</i></p> |

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK /NIE /?) | Komentarz oceniającego |
|--|-------------------------------|---|
| <p>obserwacyjnych, w których czas leczenia pacjentów był dłuższy niż 24 miesiące (przedstawione w analizie wnioskodawcy badania: GEMINI LTS i XAP-PK, OBSERV-IBD).</p> | | <p><i>Należy podkreślić, że niemożliwym jest przedstawienie wyników badania dla bezterminowego horyzontu czasowego. Nie należy również oczekiwać publikacji długoterminowych wyników badania, w którym w jednym z ramion przez wiele lat chorzy z tak ciężkim nasileniem choroby, jak w przypadku rozpatrywanej populacji chorych, otrzymywaliby PLC i leczenie wspomagające (terapię standardową), a więc przez ten cały czas byłoby leczeni suboptymalnie. Z przyczyn etycznych, nie należy też oczekiwać przeprowadzenia badania randomizowanego, w którym chorzy po 2 latach prowadzenia skutecznej terapii zarejestrowanym lekiem (wszyscy chorzy, bez żadnej dodatkowej oceny lekarskiej w zakresie rokowania chorego, jak to ma miejsce w obecnym programie lekowym w Polsce), byłoby randomizowani do ramienia placebo. Wobec tego w Analizie Klinicznej, oprócz badania GEMINI II, które jako jedyne pozwala na wykonanie analizy porównawczej, przedstawiono dodatkowo dostępne długoterminowe wyniki skuteczności na podstawie badania jednoramiennego OBSERV-IBD i GEMINI LTS. Badania te choć dotyczą długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa terapii WED, to jednak w przeciwieństwie do GEMINI II nie pokazują wyników względnych (w porównaniu z BSC), a więc nie mogą posłużyć do wykonania analizy porównawczej, a właśnie taką analizę należy wykonać w ramach raportu oceny technologii medycznej. Badanie GEMINI II, pomimo ograniczenia, dostarcza najlepszy możliwy zestaw danych (ang. best available evidence, BAE) do przeprowadzenia analizy klinicznej i ekonomicznej dla zdefiniowanego problemu decyzyjnego.</i></p> <p><i>Niejednokrotnie obserwowana jest sytuacja, w której badania kliniczne nie w pełni odpowiadają aktualnej praktyce klinicznej w Polsce, z uwagi na co raz powszechniejszy fakt, zawężenia populacji objętej finansowaniem w ramach programu lekowego względem populacji pacjentów z badania rejestracyjnego. Zatem niedopasowanie punktu czasowego oceny w badaniu GEMINI II względem programu lekowego B.32 nie powinno stanowić podstawy do odstąpienia od prezentacji i uznania wyników tego badania, zgodnie z zasadą BAE.</i></p> |
| <p>III. Uwagi do analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet</p> <p>III.3.a) Wejściowe parametry kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą głównie z badania GEMINI II (AE Tab. 16), co nie odzwierciedla wnioskowanej zmiany w programie lekowym (patrz pkt 2);</p> | TAK | <p><i>Wybór źródeł danych dla oszacowań parametrów modelu jest konsekwencją selekcji badań wykonanej w ramach Analizy klinicznej. W związku z tym, że badanie GEMINI II zostało włączone do Analizy klinicznej jako podstawowe badanie randomizowane, na podstawie którego porównywano skuteczność wnioskowanej interwencji oraz komparatora, naturalną konsekwencją było wykorzystanie jego wyników w Analizie ekonomicznej, a to pozwoliło zachować spójność pomiędzy poszczególnymi częściami raportu. Bardziej szczegółowe wyjaśnienie przyczyn włączenia badania GEMINI II do Analizy klinicznej przedstawiono w odpowiedzi na uwagę II.2.</i></p> |
| <p>III.3.b) W ramach AE niewystarczająco uzasadniono brak uwzględnienia adalimumabu (ADA) w strukturze modelu. W uzasadnieniu wskazano na: niewielki wpływ rodzaju terapii stosowanej w dalszych liniach leczenia na wynik analizy, brak różnic w skuteczności pomiędzy infliksymabem (INF) oraz ADA. W oparciu o raport nr OT.4320.12.2019 stwierdzono również, że INF jest lekiem pierwszego wyboru w programie lekowych B.32. Powyższe uzasadnienie uznano za niewystarczające, z uwagi na to, że:</p> <p>- Nie przedstawiono danych potwierdzających brak różnic w skuteczności INF i ADA;</p> | TAK | <p>Wnioskodawca przeprowadził stosowne obliczenia.</p> <p><i>Zgodnie z ww. uwagą, w zaktualizowanej wersji raportu testowano dodatkowy wariant analizy scenariuszy, w którym to w populacji pacjentów niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa przyjęto ADA zamiast INF jako substancję wykorzystywaną w leczeniu chorych po niepowodzeniu terapii WED (uwzględniono przy tym maksymalnie 1-roczny nieprzerwany czas leczenia ADA w programie lekowym).</i></p> |

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK /NIE /?) | Komentarz oceniającego |
|--|-------------------------------|--|
| <p>- Nie przedstawiono odpowiednich obliczeń lub wariantu analizy wrażliwości dowodzącego, że brak uwzględnienia ADA w modelu nie wpłynie istotnie na wyniki AE;</p> <p>- W raporcie nr OT.4320.12.2019 ankietowani eksperci kliniczni wskazali, że INF jest lekiem częściej wybieranym ze względu na dłuższy czas leczenia w programie lekowym (PL), natomiast w raporcie brak informacji o tym jaki odsetek pacjentów stosuje INF oraz ADA w pierwszej linii leczenia PL. Zatem opinia ekspertów nie powinna stanowić podstawy do całkowitego pominięcia ADA w modelu. Tym bardziej, że wg danych NFZ za 2018 r. udział INF w PL wynosił ok. 67%, a udział ADA stanowił ok. 33%.</p> | | |
| <p>III.3.c) W ramach AE nie uwzględniono jednego ze schematów dawkowania wedolizumabu, zgodnego z zapisami wnioskowanego programu lekowego oraz ChPL tj. podawania do 300 mg produktu Entyvio co cztery tygodnie. Zgodnie z odnalezionymi danymi zwiększenie częstości dawki podtrzymującej wedolizumabu z 8 tygodni do 4 tygodni u pacjentów z utratą odpowiedzi na leczenie może prowadzić do ponownego uzyskania efektów terapeutycznych.</p> | TAK | <p>Wnioskodawca przeprowadził stosowne obliczenia.</p> <p>Zgodnie z ChPL Entyvio[®] „u części pacjentów, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstości podawania do 300 mg produktu Entyvio co cztery tygodnie”. W związku z powyższym w zaktualizowanej wersji raportu testowano dodatkowy wariant analizy wrażliwości, w którym to część chorych w fazie leczenia podtrzymującego stosuje dawkowanie WED co 4 tygodnie ([redacted]). Należy zaznaczyć, że źródło danych (https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(18)30636-0/fulltext#secsectitle0070), na które powołuje się Agencja, dotyczy chorych z utratą odpowiedzi na leczenie, którzy zgodnie z zapisami programu lekowego B.32 oraz ChPL Entyvio[®] nie są kwalifikowani do dalszego leczenia.</p> |
| <p>III.4.a) Podczas wyznaczania liczebności populacji „nowi chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa” nie uwzględniono, że liczebność populacji leczonej inhibitorami TNF-alfa będzie cały czas wzrastać o odpowiednią liczbę pacjentów u których leczenie standardowe zakończyło się niepowodzeniem. W arkuszu Populacja w kolumnach R-T w zastosowanej formule powinna zostać dodana odpowiednia liczba pacjentów z populacji „nowi chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego” (kolumny O-Q) z uwzględnieniem udziału inhibitorów TNF w ww. populacji oraz prawdopodobieństwa utraty odpowiedzi na leczenie inhibitorami TNF.</p> | TAK | <p>Wnioskodawca przeprowadził stosowne obliczenia.</p> |
| <p>III.4.b) W BIA niewystarczająco uzasadniono założenia dotyczące przejęcia rynku przez wnioskowaną interwencję w przypadku wprowadzenia braku ograniczenia czasowego oraz założenia dotyczące wielkości sprzedaży i wynikającej z niej wielkości populacji docelowej.</p> <p>- W szacunkach populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia (MZ) wyda decyzję o objęciu refundacją, założono że będzie ona równa populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że MZ nie wyda decyzji o objęciu refundacją. Należy jednak zaznaczyć, że przy zmianie zapisów programu lekowego, wedolizumab będzie jedynym lekiem, który nie ma ograniczonego czasu stosowania, co zgodnie z opinią eksperta klinicznego może prowadzić do indukcji popytu.</p> <p>- Przedstawione w BIA wnioskodawcy (s. 18) następujące założenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Udziały WED w populacji wchodzących na kolejną linię leczenia po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa (...) osiągną poziom obecnych udziałów INF w populacji dorosłych chorych leczonych w Programie lekowym ChLC (...)”, | TAK | <p>Wnioskodawca przeprowadził stosowne obliczenia.</p> <p>W zaktualizowanej wersji raportu przedstawiono dodatkowy wariant wynikowy, w którym to w scenariuszu nowym uwzględniono zwiększone udziały chorych rozpoczynających leczenie WED (po niepowodzeniu leczenia standardowego) w stosunku do scenariusza istniejącego. Należy jednak zaznaczyć, że zgodnie z danymi ze Sprawozdań NFZ za I połowę 2020 r. (opublikowanymi 26 października 2020 tj. po złożeniu pierwotnej wersji raportu) założenia dotyczące udziałów WED w programie lekowym B.32 są i tak bardzo konserwatywne z punktu widzenia wyniku analizy wpływu na budżet (liczba chorych leczonych INF: 933, ADA: 387, WED: 114, UST: 98). Ponadto w związku z tym, że INF oraz ADA są jedynymi lekami w programie lekowym B.32 stosowanymi w populacji chorych cechujących się wytworzeniem przetok okołoodbytowych niezależnie od nasilenia choroby, przyjęcie tak wysokich udziałów WED i zrównanie ich z udziałami INF świadczy o bardzo konserwatywnym podejściu do oszacowania wyników analizy.</p> |

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK /NIE /?) | Komentarz oceniającego |
|---|-------------------------------|------------------------|
| <ul style="list-style-type: none">„Przyjęto, iż ze względu na podobne ograniczenia czasu trwania terapii programie lekowym (ADA i UST – 12 miesięcy, INF i WED – 24 miesiące) WED jest technologią, która będzie stosowana po niepowodzeniu leczenia INF, zaś UST po niepowodzeniu leczenia ADA”, są niedostatecznie uzasadnione. Należy zaznaczyć, że zgodnie z kryteriami włączenia do PL B.32 INF oraz ADA są lekami stosowanymi w populacji pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna cechującą się wytworzeniem przetok okołodobytowych niezależnie od nasilenia choroby. | | |

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Informacje wstępne: nie dotyczy

Analiza problemu decyzyjnego: nie dotyczy

Analiza kliniczna: Populacja w badaniach klinicznych nie odpowiada populacji docelowej z wniosku. Populacja w części badań włączonych do AKL - badaniach GEMINI II oraz Watanabe 2020 nie odpowiada populacji definiowanej przez problem decyzyjny, tj. zniesienie ograniczenia czasowego terapii wedolizumabem (szczegółowy komentarz w rozdz. 4.1.4)

Analiza ekonomiczna: nie dotyczy

Analiza wpływu na budżet: nie dotyczy

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- ab. konf. Vermeire 2019 Vermeire S., Colombel J.-F., Feagan B. i in., 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
- Amiot 2019 Amiot A., Serrero M., Peyrin-Biroulet L. i in., Three-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multi-centre cohort study, *Aliment Pharmacol Ther* 2019, 1-14
- BSG 2019 British Society of Gastroenterology, British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults, *Gut*. 2019 Dec;68(Suppl 3):s1-s106
- Chateau 2019 Chateau T., Bonovas S., Le Berre C. i in., Vedolizumab Treatment in Extra-Intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review, *J Crohns Colitis*. 2019 Dec 10;13(12):1569-1577
- Khan 2019 Khan S., Rupniewska E., Neighbors M. i in., Real-world evidence on adherence, persistence, switching and dose escalation with biologics in adult inflammatory bowel disease in the United States: A systematic review, *J Clin Pharm Ther*. 2019 Aug;44(4):495-507
- Martin 2020 Martin, A., Nachury, M., Peyrin-Biroulet, L. i in., Maintenance of remission among patients with inflammatory bowel disease after vedolizumab discontinuation: a multicentre cohort study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020.
- Ng 2018 Ng C., Hilmi I. N., Blake A. i in., Low Frequency of Opportunistic Infections in Patients Receiving Vedolizumab in Clinical Trials and Post-Marketing Setting, *Inflamm Bowel Dis* 2018, 24(2): 2431-2441
- Peyrin-Biroulet 2019 Peyrin-Biroulet L., Danese S., Argollo M. i in., Loss of Response to Vedolizumab and Ability of Dose Intensification to Restore Response in Patients With Crohn's Disease or Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis, *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Apr;17(5):838-846.e2
- Sandborn 2013 Sandborn W. J. Feagan B. G. Rutgeerts P. i in., Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease, *New England Journal of Medicine* 2013, 369(8): 711-721
- Sands 2017 Sands B. E., Sandborn W. J., Van Assche G. i in., Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease in Patients Naïve to or Who Have Failed Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy, *Inflamm Bowel Dis*. 2017, 23(1): 97-106
- Singh 2019 Singh S., Dulai P.S., Vande Casteele N. i in., Systematic review with meta-analysis: association between vedolizumab trough concentration and clinical outcomes in patients with inflammatory bowel diseases, *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Oct;50(8):848-857
- Varu 2019 Varu A., Wilson F.R., Dyrda P. i in., Treatment sequence network meta-analysis in Crohn's disease: a methodological case study, *Curr Med Res Opin*. 2019 May;35(5):733-756
- Vermeire 2017 Vermeire S., Loftus E. V., Colombel J. F. i in., Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease, *J Crohns Colitis*. 2017, 11(4): 412-424
- Verimeire 2020 Vermeire S., Lukáš M., Magro F i in., 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, *Journal of Crohn s and Colitis* 2020
- Wanatabe 2020 Watanabe K., Motoya S., Ogata H. i in., Effects of vedolizumab in Japanese patients with Crohn's disease: a prospective, multicenter, randomized, placebo-controlled Phase 3 trial with exploratory analyses, *J Gastroenterol*. 2020 Mar, 55(3): 291-306

Rekomendacje kliniczne i finansowe

| | |
|--------------------|---|
| CADTH 2016 | CADTH, Canadian Drug Expert Committee final recommendation Vedolizumab (Entyvio – Takeda Canada Inc.), 27 October 2016 https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0487_complete_Entivio-Oct-31-16.pdf (data dostępu: 17.11.2020 r.) |
| CADTH 2020 | CADTH. Vedolizumab Project Number: SR0647-000 Last Updated: November 10, 2020 https://www.cadth.ca/vedolizumab-2 (data dostępu: 17.11.2020 r.) |
| FNC 2017 | Peyrin-Biroulet L, et al. French national consensus clinical guidelines for the management of Crohn's disease. Dig Liver Dis 2017 Apr;49(4):368-377. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1590-8658(16)30828-3 (data dostępu: 17.11.2020 r.) |
| FNC 2020 | Amiot A, et al. Clinical guidelines for the management of inflammatory bowel disease: Update of a French national consensus. Dig Liver Dis 2020 Nov 4;S1590-8658(20)30974-9. https://www.dldjournalonline.com/article/S1590-8658(20)30974-9/fulltext (data dostępu: 17.11.2020 r.) |
| GBA 2015 | Gemeinsame Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vedolizumab. Vom 8. Januar 2015. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2143/2015-01-08_AM-RL-XII_Vedolizumab_2014-07-15-D-122_BAnz.pdf (data dostępu: 17.11.2020 r.) |
| HAS 2017 | HAS, Commission de la Transparence, Avis 6 Decembre 2017, Entyvio 300 mg, poudre pour solution a diluer pour perfusion. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16483_ENTYVIO_PIC_REEV_Avis2_CT16483.pdf (data dostępu: 17.11.2020 r.) |
| HMMC 2015 | HMMC, Hertfordshire Medicines Management Committee (HMMC) NICE technology appraisals – recommended NICE TAG 352 – Vedolizumab for treating moderately to severely active Crohn's disease after prior therapy, August 2015, http://www.enhertscg.nhs.uk/sites/default/files/content_files/Prescribing/Local_Decisions/Gastro_Intestinal_System/Vedolizumab%20for%20Crohns%20disease%20TA352%20201512%20(HMMC).pdf (data dostępu: 17.11.2020 r.) |
| NCPE 2015 | NCPE, National Centre for Pharmacoeconomics, Cost-effectiveness of vedolizumab (Entyvio®) for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn's disease 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, http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2014/10/Summary-Crohns-disease.pdf (data dostępu: 17.11.2020 r.) |
| NCPE 2017 | NCPE, National Centre for Pharmacoeconomics, Vedolizumab (Entyvio®) in Crohn's Disease, http://www.ncpe.ie/drugs/vedolizumab-entyvio-in-crohns-disease/ (data dostępu: 17.11.2020 r.) |
| NCPE 2020 | Vedolizumab (Entyvio®) HTA ID: 20029 http://www.ncpe.ie/drugs/vedolizumab-entyvio-hta-id-20029/ (data dostępu: 17.11.2020 r.) |
| NICE 2015 | NICE. Vedolizumab for treating moderately to severely active Crohn's disease after prior therapy. Technology appraisal guidance Published: 26 August 2015 https://www.nice.org.uk/guidance/ta352 (data dostępu: 17.11.2020 r.) |
| NICE 2019 | Crohn's disease: management. NICE guideline [NG129] Published date: 03 May 2019 www.nice.org.uk/guidance/ng129 (data dostępu: 17.11.2020 r.) |
| NICE 2020 Pathways | Inducing remission in Crohn's disease. NICE Pathway last updated: 30 October 2020 https://pathways.nice.org.uk/pathways/crohns-disease/inducing-remission-in-crohns-disease.pdf (data dostępu: 17.11.2020 r.) Maintaining remission in Crohn's disease. NICE Pathway last updated: 30 October 2020 https://pathways.nice.org.uk/pathways/crohns-disease/maintaining-remission-in-crohns-disease.pdf (data dostępu: 17.11.2020 r.) |
| PBAC 2015 | PBAC, Public Summary Document, Vedolizumab, 300 mg vial, March 2015 PBAC Meeting, http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/vedolizumab-1-psd-march-2015.pdf (data dostępu: 17.11.2020 r.) |

Pozostałe publikacje

| | |
|---|---|
| Buxton 2007 | Buxton M., Lacey L., Feagan B. i in., Mapping from Disease-Specific Measures to Utility: An Analysis of the Relationships between the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire and Crohn's Disease Activity Index in Crohn's Disease and Measures of Utility, <i>Value in Health</i> 2007, Vol. 10, No. 3 |
| ChPL Lek Entyvio | Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio (data aktualizacji przez EMA: 12.10.2020 r.) |
| Hossne 2018 | Hossne R.S., Sasaki L.Y., Baima J.P., Analysis of risk factors and postoperative complications in patients with Crohn's disease, <i>Arq Gastroenterol.</i> 2018 Jul-Sep;55(3):252-257 |
| Feagan 2016 | Feagan B.G., Sandborn W.J., Gasink C., i in., Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease, <i>N Engl J Med.</i> 2016 Nov 17;375(20):1946-1960 |
| Jess 2007 | Jess T., Gamborg M., Munkholm P. i in., Overall and Cause-Specific Mortality in Ulcerative Colitis: Meta-analysis of Population-Based Inception Cohort Studies, <i>American Journal of Gastroenterology</i> 2007;102:609–617 |
| Przetarg INF | Dane z przetargów o ID postępowania: 303437, 305200, 313003, 300080, dostępne na stronie www.platformazakupowa.pl (data dostępu: 03.11.2020 r.) |
| Przetarg UST | Dane z przetargu o numerze CSKDZP-2375/22/11/01/2019, dostępny na stronie https://e-propublico.pl/Ogloszenia/DokumentyZamowienia?przetargId=bffcaef-bf7d-4fbd-86d7-b6d05477f9cd (data dostępu: 03.11.2020 r.) |
| Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 6/2019 z dnia 7 lutego 2019 r. | AOTMiT. Rekomendacja nr 6/2019 z dnia 7 lutego 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Entyvio (vedolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1, fiol. proszku, kod EAN 5909991138202, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/201/REK/RP_6_2019_Entyvio.pdf (data dostępu: 23.10.2020 r.) |
| Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2019 z dnia 28 stycznia 2019 r. | AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2019 z dnia 28 stycznia 2019 roku w sprawie oceny leku Entyvio (vedolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/201/SRP/U_4_28_190128_stanowisko_8_Entyvio_vedolizumabum_w_ref.pdf (data dostępu: 23.10.2020 r.) |
| Sweeney 2018 | Sweeney, L., et al. "Systematic review: psychosocial factors associated with pain in inflammatory bowel disease." <i>Alimentary Pharmacology & Therapeutics</i> 47.6 (2018): 715-729. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apt.14493 |
| Szczeklik 2020 | G. Rydzewska, M. Szczepanek, W. Bartnik. Interna. Choroba Leśniowskiego i Crohna. Data aktualizacji: 10 sierpnia 2020 https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.18 . (data dostępu: 02.11.2020 r.) |
| Tabibian 2015 | Tabibian, Anilga, et al. "Predictors of health-related quality of life and adherence in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for clinical management." <i>Digestive Diseases and Sciences</i> 60.5 (2015): 1366-1374. https://link.springer.com/article/10.1007/s10620-014-3471-1 |
| Wykaz leków refundowanych | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 r. |
| Wytoczne AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytoczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016 |
| Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna | Zarządzenie nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28.02.2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna oraz Zarządzenie nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31.12.2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna |

| | |
|-----------------------------------|--|
| Zarządzenie leczenie szpitalne | Zarządzenie nr 97/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 02.07.2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne |
| Zarządzenie programy lekowe | Zarządzenie Nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 16.10.2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe |

15. Załączniki

15.1. Wykaz analiz wnioskodawcy

- Zał. 1. [REDACTED] Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.0, MAHTA 2020
- Zał. 2. [REDACTED] Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza kliniczna, Wersja 1.0, MAHTA 2020
- Zał. 3. [REDACTED] Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza ekonomiczna, Wersja 1.1, MAHTA 2020
- Zał. 4. [REDACTED] Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.1, MAHTA 2020
- Zał. 5. [REDACTED] Entyvio (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.0, MAHTA 2020
- Zał. 6. Odpowiedź na pismo AOTMiT z dnia 16.10.2020 r. znak OT.4331.36.2020.ML.8, znak PLR.4500.441.2020.12.EB 6 listopada 2020 r., Warszawa.

15.2. Substancje czynne refundowane w ramach programu lekowego B.32 „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) – dane NFZ

Tabela 38. Dane refundacyjne NFZ dotyczące substancji czynnych finansowanych w ramach programu lekowego B.32 w latach 2017-2019

| Substancja czynna refundowana w ramach PL B.32 | Parametr | 2017 | 2018 | 2019 |
|--|---------------------------------------|------------|------------|------------|
| Adalimumabum 5.08.09.0000001 | Kwota Refundacji [zł] | 14 408 595 | 15 125 403 | 5 397 978 |
| | Liczba jednostek rozliczeniowych [mg] | 323 020 | 333 081 | 382 960 |
| | Liczba pacjentów | 587 | 566 | 594 |
| Infliximabum 5.08.09.0000033 | Kwota Refundacji [zł] | 17 515 480 | 21 548 484 | 14 870 380 |
| | Liczba jednostek rozliczeniowych [mg] | 1 421 186 | 1 947 959 | 2 185 028 |
| | Liczba pacjentów | 926 | 1 143 | 1 221 |
| Vedolizumabum* 5.08.09.0000147 | Kwota Refundacji [zł] | nd. | nd. | 195 150 |
| | Liczba jednostek rozliczeniowych [mg] | nd. | nd. | 12 000 |
| | Liczba pacjentów | nd. | nd. | 36 |
| Ustekinumabum** 5.08.09.0000169 | Kwota Refundacji [zł] | nd. | nd. | 315 295 |
| | Liczba jednostek rozliczeniowych [mg] | nd. | nd. | 8 140 |
| | Liczba pacjentów | nd. | nd. | 30 |

* Dane za okres 11-12.2019 r.

* Dane za okres 9-12.2019 r.

Źródła: Narodowy Fundusz Zdrowia. Dokumentacja API Statystyki NFZ - Leki w Programach Lekowych wersja 1.0 <https://api.nfz.gov.pl/app-stat-api-pl/>;

Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-22018iii,6438.html> (data dostępu: 18.11.2020 r.);

Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32019iii,6478.html> (data dostępu: 18.11.2020 r.);

Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62020iii,6527.html> (data dostępu: 18.11.2020 r.).