



Rekomendacja nr 87/2020

z dnia 4 grudnia 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)” oraz zniesienie ograniczeń czasowych leczenia wedolizumabem i wydawanie go bezpłatnie w ramach istniejącej grupy limitowej 1176.0, pod warunkiem [redacted] oraz wprowadzenia do programu lekowego wymogu powiązania możliwości kontynuacji terapii z wykazaniem odnoszenia przez pacjenta korzyści klinicznych w oparciu o wskaźnik CDAI lub PCDAI nie rzadziej niż co 12 miesięcy.

Uzasadnienie rekomendacji

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 przy uwzględnieniu ww. warunków.

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 po spełnieniu kryteriów włączenia. W okresie wyłączenia z programu pacjenci mogą otrzymywać jedynie leczenie standardowe.

Należy mieć na względzie, że przerywanie skutecznego leczenia jest niezgodne z wytycznymi europejskimi i wynikami badań naukowych. Należy podkreślić, że do programu kwalifikowani są pacjenci nie reagujący na konwencjonalne leczenie, mający przeciwwskazania do jego stosowania oraz tacy, którzy utracili na nie odpowiedź, u których przebieg choroby jest ciężki i wielokrotnie przebiegający z powikłaniami. Przerwanie skutecznego leczenia często stanowi zagrożenie dla zdrowia, a nawet życia pacjentów, gdyż leczenie włączone ponownie może się okazać nieskuteczne. Rekomendacje ECCO z 2019 r. podkreślają konieczność kontynuacji leczenia tym lekiem, na którym została osiągnięta remisja kliniczna.

Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, która skupia się na wynikach faz przedłużonych badań lub badaniach obserwacyjnych, w których czas leczenia pacjentów był dłuższy niż 24 miesiące. W badaniu jednoramiennym GEMINI LTS, będącym kontynuacją 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).

W analizie podstawowej CUA stosowanie WED w miejsce leczenia standardowego jest [REDAKTOWANE], w populacji pacjentów niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa, [REDAKTOWANE]. Natomiast w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, WED jest [REDAKTOWANE].

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 42 z 173 (24,3%) pacjentów, w 3-letnim okresie obserwacji u 34 z 171 (19,9%) pacjentów, a odpowiedź kliniczną odpowiednio u 51 z 173 (29,5%) i 36 z 171 (21,1%) pacjentów. U chorych ze stwierdzoną odpowiedzią kliniczną w 108. tygodniu i kontynuujących leczenie WED odpowiedź kliniczna w 162 tyg. była utrzymana u 36 z 51 (70,6%) pacjentów, zaś remisja kliniczna w tym samym punkcie czasowym była utrzymana u 34 z 51 (66,7%) pacjentów.

Pod uwagę wzięto także odnalezione rekomendacje. W trzech rekomendacjach, NICE 2015, SMC 2015 oraz HMMC 2015, 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.

Przedmiot wniosku

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

- Entyvio (wedolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1, fiol. proszku, kod EAN: 05909991138202, proponowana cena zbytu netto [REDAKTOWANE]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1176.0, wedolizumab). [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

Choroba Leśniowskiego-Crohna (kod ICD-10: K50) (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.

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, krętniczko-kątnicznej lub w bliższym odcinku przewodu pokarmowego).

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.

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.

W Polsce dokładne dane epidemiologiczne nie są 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. 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.

Alternatywna technologia medyczna

Populację docelową w niniejszym wniosku stanowią chorzy skutecznie leczeni wedolizumabem (WED) przez maksymalny okres warunkowany zapisami obowiązującego programu lekowego B.32, w ramach którego finansowany jest także infliksymab (INF), adalimumab (ADA) i ustekinumab (UST). Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym przez Wnioskodawcę, 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, zaś dla ADA oraz UST – 12 miesięcy. Zatem po tym czasie, chorzy także muszą zakończyć swój udział w programie lekowym, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi na leczenie.

Po zakończeniu udziału w programie pacjenci 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. Wnioskodawca wskazuje, że te terapie powinny być rozważane jako alternatywa do stosowania wedolizumabu bez ograniczenia czasowego.

Biorąc pod uwagę powyższe, uzasadnienie Wnioskodawcy w zakresie wyboru komparatorów uznano za wystarczające.

Opis wnioskowanego świadczenia

Wedolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które jest selektywnym wobec jelit biologicznym produktem immunosupresyjnym. Częsteczka 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 $\alpha E\beta 7$.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W analizie skuteczności populację stanowią dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC), skutecznie leczeni wedolizumabem (WED) w ramach aktualnego Programu lekowego B.32 przez 2 lata. W przypadku braku wcześniejszej ekspozycji na WED, badania włączano pod warunkiem, że łączny czas leczenia wynosił co najmniej 2 lata (104 tygodnie).

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa badania randomizowane: GEMINI II oraz Watanabe 2020 (populacja japońska) umożliwiające porównanie terapii wedolizumabem względem leczenia standardowego, jednak w analizie weryfikacyjnej odstąpiono od przedstawienia wyników badań GEMINI II oraz Watanabe 2020. W badaniu GEMINI II i Watanabe 2020 porównanie dotyczyło chorych skutecznie leczonych WED przez okres odpowiednio 6 i 14 tygodni w czasie leczenia indukcyjnego, zaś w ramach aktualnego programu lekowego chorzy mogą być skutecznie leczeni przez maksymalnie 104 tygodnie. Tym samym wyniki przedstawione w powyższych badaniach nie odpowiadają problemowi decyzyjnemu, tj. zniesieniu ograniczenia czasowego terapii WED. Analiza Wnioskodawcy powinna się skupiać na wynikach faz przedłużonych badań lub badaniach obserwacyjnych, w których czas leczenia pacjentów był dłuższy niż 24 miesiące.

Do analizy klinicznej włączono 3 badania jednoramienne:

- GEMINI LTS będące przedłużeniem randomizowanego badania GEMINI II. Populację stanowili pacjenci z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (N = 1 341, z czego 447 bez uprzedniej ekspozycji na WED). Interwencją stanowiło podanie wedolizumabu w dawce 300 mg i.v. co 4 tygodnie. Punkty końcowe to uzyskanie klinicznej remisji, odpowiedzi klinicznej, zmiana HBI względem wartości początkowej oraz dotyczące profilu bezpieczeństwa. Mediana okresu obserwacji wyniosła 616 dni (ok. 88 tygodni) (zakres od 113 do 1964 dni).

- OBSERV-IBD przeprowadzone w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Populację stanowili dorośli chorzy z aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z ≥ 6 punktów w skali Mayo lub choroby Leśniowskiego-Crohna z HBI >4 ($N_{ChLC} = 173$ w Amiot 2016, 161 w Amiot 2017 oraz 78 w Amiot 2019). Interwencję stanowił WED 300 mg i.v. podawany w 0., 2., 6. tygodniu, a następnie co 8 tygodni. Punkty końcowe to uzyskanie remisji klinicznej bez konieczności podawania kortykosteroidów, remisji klinicznej, odpowiedzi na leczenie oraz dotyczące profilu bezpieczeństwa. Okres obserwacji wyniósł 14, 52 i 162 tygodnie odpowiednio dla Amiot 2016, Amiot 2017 i Amiot 2019.
- XAP-PK z udziałem chorych, którzy ukończyli badanie GEMINI LTS. Populację stanowili pacjenci stosujący WED w ramach badania GEMINI LTS, którzy doświadczyli ciągłej korzyści klinicznej ze stosowania WED ($N_{ChLC} = 88$). Interwencją było podawanie WED 300 mg i.v. co 8 tygodni. Punkty końcowe odnosiły się do profilu bezpieczeństwa. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 56 tygodni, jednak całkowity czas ekspozycji na WED w momencie włączenia chorych z ChLC do badania wyniósł średnio 6,2 roku.

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

Do oceny klinicznej remisji stosuje się wskaźnik aktywności Harvey'a-Bradshawa (HBI, ang. *Harvey-Bradshaw Index*). Wskaźnik HBI składa się z 5 części, na podstawie których możliwe jest uzyskanie wyniku od 0 do >16 punktów. W zależności od wartości HBI wyróżnia się następujące stopnie nasilenia choroby: 0-4 pkt. – remisję kliniczną; 5-7 pkt. – łagodny stopień nasilenia choroby; 8-16 pkt. – umiarkowany stopień nasilenia choroby; >16 pkt. – ciężki stopień nasilenia choroby. Obniżenie HBI o 3 lub więcej punktów stanowi zmianę istotną klinicznie.

Analizę profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii oparto na badaniach GEMINI LTS (Vermeire 2017) i XAP-P (Vermeire 2020).

Skuteczność

Badanie jednoramienne GEMINI LTS

Remisję kliniczną rozumianą jako HBI ≤ 4 w okresie obserwacji wynoszącym 2 lata (104 tygodnie) uzyskało 27 z 40 (67,5%) chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa oraz 18 z 26 (69,2%) chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Dla okresu obserwacji wynoszącego 3 lata (152 tygodnie) punkt końcowy osiągnęło 16 z 26 (61,5%) chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Odpowiedź kliniczną, definiowaną jako obniżenie HBI o co najmniej 3 punkty, w okresie obserwacji wynoszącym 2 lata (104 tygodnie) uzyskało 30 z 40 (75,0%) chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa oraz 20 z 26 (76,9%) chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Dla okresu obserwacji wynoszącego 3 lata (152 tygodnie) punkt końcowy osiągnęło 15 z 26 (57,7%) chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

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).

Badanie jednoramienne OBSERV-IBD (Amiot 2019)

W badaniu obserwacyjnym OBSERV-IBD (Amiot 2019) w populacji wszystkich chorych z ChLC włączonych do badania remisję kliniczną w 2-letnim okresie obserwacji osiągnęło 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.

Bezpieczeństwo

Badanie jednoramienne GEMINI LTS

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.

Badanie jednoramienne OBSERV-IBD (Amiot 2019)

W badaniu obserwacyjnym OBSERV-IBD (Amiot 2019) między 54 a 162 tyg. obserwacji zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u blisko połowy pacjentów z ChLC przyjmujących WED 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.

[Redacted]

[Redacted]

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Martin 2020

Badanie kohortowe mające na celu ocenę ryzyka nawrotu choroby po przerwaniu leczenia WED 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 WED 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, WED został ponownie wprowadzony u 24 pacjentów. W 14 tygodniu po ponownym wprowadzeniu WED remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów uzyskano u 71% pacjentów.

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Entyvio)

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia górnych dróg oddechowych (13,5%), takie jak zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, grypa i zapalenie zatok. Do grupy najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą także: ból głowy, nudności, gorączka, zmęczenie, kaszel, ból stawów.

U pacjentów leczonych WED 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.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, FDA i EMA

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

Ograniczenia

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”. Tym samym analiza kliniczna Wnioskodawcy tylko częściowo odpowiada problemowi decyzyjnemu, tj. zniesieniu ograniczeń czasowych leczenia WED. 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. Wyników dla przerwania leczenia WED 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.

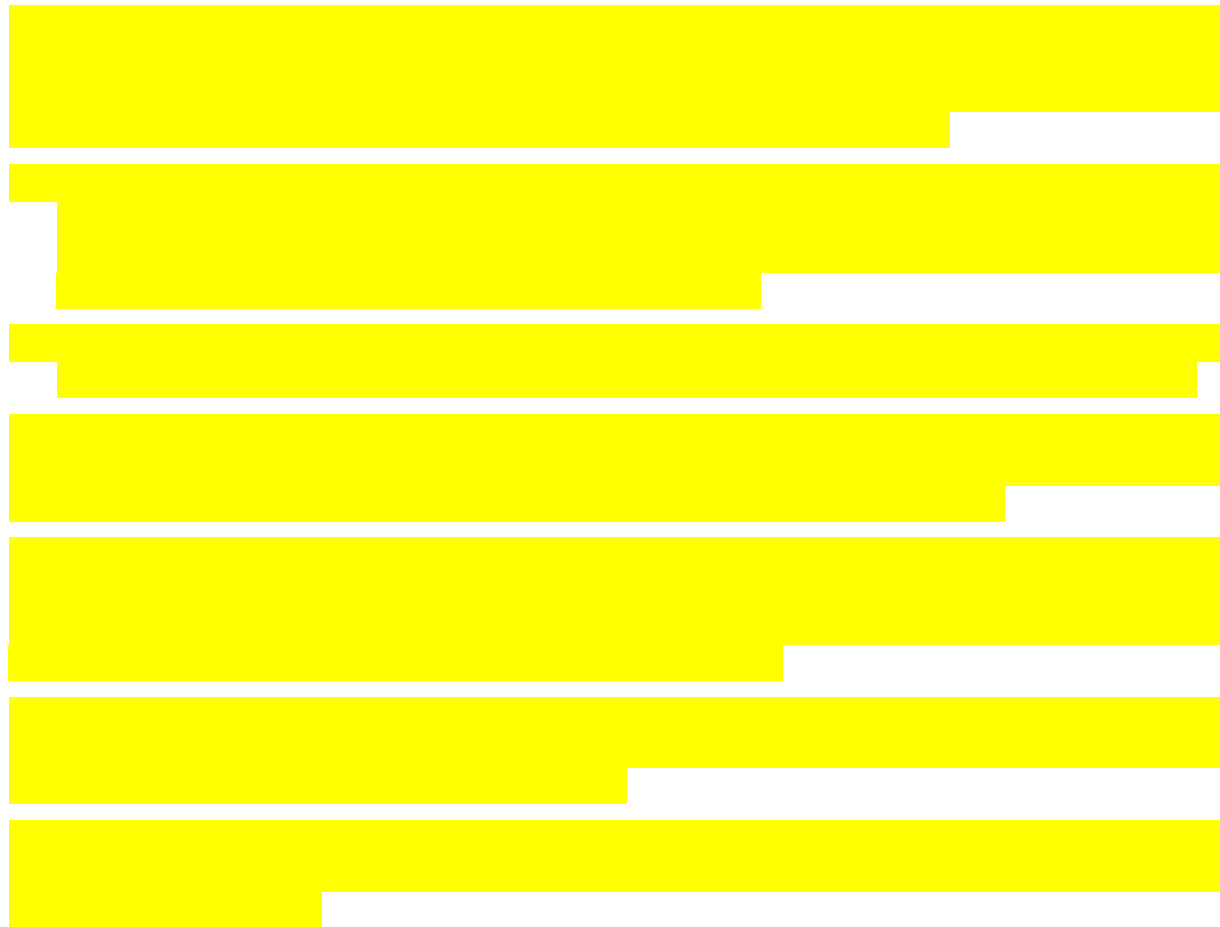
Wyniki badania GEMINI LTS (będącego fazą przedłużoną badania RCT GEMINI II) wskazują, że u chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, osiągnięty w 104 tyg. terapii odsetek pacjentów z remisją kliniczną (69,2%) oraz odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną (76,9%), po kolejnym roku terapii – 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 zestawić je z wynikami odnalezionego przez analityków retrospektywnego badania kohortowego Martin 2020. W badaniu Martin 2020 u pacjentów, którzy byli leczeni WED przynajmniej od 6 miesięcy (mediana leczenia WED 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 WED powyżej 24 miesiąca z przerwaniem tej terapii i stosowaniem leczenia standardowego.

W badaniu fazy przedłużonej GEMINI LTS wedolizumab podawany był w schemacie dawkowania co 4 tygodnie, tj. odmiennym od standardowego schematu – 300 mg co 8 tygodni. Zwiększenie częstotliwości dawkowania leku co 4 tygodnie jest dopuszczalne w ChPL Entyvio, a co za tym idzie także w obecnym programie lekowym, jednak tylko w przypadku zmniejszenia odpowiedzi na leczenie. Natomiast w badaniu GEMINI LTS takie dawkowanie stosowali wszyscy pacjenci.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł/QALY.

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

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) oraz analiza kosztów konsekwencji (CCA). W obu analizach przyjęto dożywotni horyzont czasowy (64 lata), przy założeniu górnej granicy wieku pacjentów na poziomie 100 lat. Obie analizy zostały przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + świadczeniobiorca).

W analizie Wnioskodawcy uwzględnione zostały następujące kategorie kosztów różniących: 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.

W analizie podstawowej CUA stosowanie WED 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, WED jest [redacted].

W populacji pacjentów niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa oszacowany ICUR, z perspektywy płatnika publicznego, dla porównania WED vs leczenie standardowe wyniósł [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności 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 znajduje się [redacted] ww. progu opłacalności. [redacted]

W populacji pacjentów niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa ICUR [redacted]. Współczynniki ICUR w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa wyniosły [redacted].

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 progu, 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 na [redacted]. W populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa [redacted]

Ograniczenia

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 obciążona dużą niepewnością. Uwzględnienie w ramach analizy wrażliwości wariantu [redacted]

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.

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 [redacted]

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. Tym samym 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.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357 z późn. zm.);

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

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 WED nad leczeniem standardowym w krótszym horyzoncie czasowym, tj. poniżej 24 miesiąca terapii.

Wnioskodawca nie przedstawił oszacowania ceny zbytu netto w oparciu o art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Obliczenia własne Agencji

Przedstawione poniżej wyniki obliczeń dotyczą problemu decyzyjnego, którego dotyczy wniosek, tj. pacjentów, u których w przypadku zniesienia ograniczeń czasowych trwania terapii WED będzie stosowany powyżej 24 miesiąca od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej w ramach programu lekowego B.32.

Wyniki dla populacji niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa:

[Redacted]

Wyniki dla populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa:

[Redacted]

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

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

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

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

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

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

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym, począwszy od maja 2021 do kwietnia 2023. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (tj. NFZ) oraz z perspektywy wspólnej. W ramach analizy rozważono dwa scenariusze – istniejący oraz nowy. W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, tj. 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.

Wielkość populacji stosującej Entyvio w scenariuszu nowym oszacowano na [REDAKTOWANO] w pierwszym roku oraz [REDAKTOWANO] w roku drugim.

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

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na [REDAKTOWANO]

Ograniczenia

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,

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED]

[REDACTED]

Uwagi do programu lekowego

- Należy rozważyć zmianę programu lekowego B.32 w taki sposób, aby wszystkie stosowane w nim leki mogły być stosowane do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie.
- Leczenie powinno być kontynuowane jedynie w przypadku jasných dowodów na odnoszenie przez pacjenta korzyści klinicznych. 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.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na założeniu, że: [REDACTED]

[REDACTED]

Zastosowanie powyższych rozwiązań pozwoli na wygenerowanie

Uwolnione środki

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji pozytywnych i 1 rekomendację negatywną. W trzech rekomendacjach NICE 2015 SMC 2015 oraz HMMC 2015 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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15 września 2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLR.4500.441.2020.8.PB, data wpływu do AOTMiT: 15.09.2020 r.), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 87/2020 z dnia 30 listopada 2020 roku w sprawie oceny leku Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2020 z dnia 30 listopada 2020 roku w sprawie oceny leku Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50)”.
2. Raport nr OT.4331.36.2020 pn. „Wniosek o objęcie refundacją leku Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)« Analiza weryfikacyjna”.