

Warszawa, 18 listopada 2021 r.

Szanowny Pan  
dr n. med. Roman Topór - Mądry  
Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych  
i Taryfikacji  
ul. Przeskok 2  
00 – 032 Warszawa

*Dotyczy: uzupełnienia analiz w sprawie o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Entyvio, Vedolizumabum, Roztwór do wstrzykiwań, 108 mg, 2, wstrzyk. (GTIN: 07038319122857) znak sprawy: PLR.4500.1687.2021 względem wymagań minimalnych*

**Szanowny Panie Prezesie,**

W odpowiedzi na pismo otrzymane 8 listopada 2021 roku, znak OT.4231.51.2021.TG.6 w sprawie niezgodności analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją produktu **leczniczego Entyvio® (wedolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”** względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, która nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74), Takeda Pharma sp. z o. o. będący Wnioskodawcą, przedstawia poniżej wyjaśnienia wraz z wymaganym uzupełnieniem analiz.

## **I. Analiza kliniczna**

### **Uwaga:**

*I.1. Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, nie zawiera kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu, o którym mowa w pkt 3, w zakresie charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach (§ 4. ust. 1. pkt 4b Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: w przeglądzie systematycznym badań pierwotnych dla wedolizumabu podawanego dożylnie IV, przyjęto kryterium włączenia: 300 mg we wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 2. i tygodniu 6. (indukcja), a następnie co 8 tygodni (leczenie podtrzymujące). Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, leczenie indukcyjne wedolizumabem obejmuje podanie trzech, a przy braku odpowiedzi czterech dawek leku (0, 2, 6 ew. 10 tygodni).*

**Odpowiedź:**

Podane kryterium przeglądu systematycznego oraz wnioskowanego programu lekowego jest zgodne z charakterystyką produktu leczniczego Entyvio®. Zgodnie z zapisami ChPL Entyvio® leczenie podtrzymujące wedolizumabem podawanym podskórnie rozpocząć można po podaniu co najmniej dwóch infuzji dożylnych, natomiast leczenie podtrzymujące wedolizumabem podawanym dożylnie po podaniu trzech infuzji dożylnych. W ChPL podano także informację, iż w przypadku chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna bez widocznej odpowiedzi na leczenie korzystne może być podanie dożylnie wedolizumabu w tygodniu 10.

**Uwaga:**

*I.2. Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4 (§ 4. ust. 3. pkt 2 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: do przeglądu nie włączono wszystkich badań spełniających przyjęte kryteria selekcji. Zidentyfikowano następujące badania:*

- *Sands B.E. et all. Vedolizumab in combination with corticosteroids for induction therapy in Crohn's disease: A post hoc analysis of Gemini 2 and 3. Inflammatory Bowel Diseases / 2019;25(8):1375-1382. United States Oxford University Press 2019.*
- *Loftus, E.V. et all. Efficacy and safety of 2 or 3 vedolizumab intravenous infusions as induction therapy for ulcerative colitis and Crohn's disease: Results from VISIBLE 1 and 2. Journal of Crohn's and Colitis / 2019;13(Supplement 1):S361-S362. Netherlands Oxford University Press 2019.*

**Odpowiedź:**

Wyżej wymienione badania nie spełniają kryteriów selekcji, ponieważ wnioskowaną interwencję stanowi WED s.c., który jest przeznaczony wyłącznie do stosowania w fazie podtrzymującej leczenia. Nie ekstrahowano więc wyników dotyczących okresu indukcji, co zostało wyjaśnione w Analizie klinicznej, a także jest spójne z umieszczonymi w niej kryteriami włączenia i wykluczenia publikacji.

**Uwaga:**

*I.3. Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem: wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu, (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. f)*

*Wyjaśnienie: W opisie badania GEMINI II nie wymieniono punktu końcowego dotyczącego m. in.: odsetka pacjentów z trwałą remisją kliniczną. Pominięto także zmianę poziomu CRP w surowicy w 6. tygodniu.*

*W opisie badania VISIBLE II nie wymieniono punktu końcowego dotyczącego m. in.: remisji klinicznej u pacjentów nieleczonych antagonistą TNF $\alpha$ .*

*Konieczna jest weryfikacja pod kątem spełnienia tego przepisu dla wszystkich badań włączonych do analizy w ramach przeglądu.*

**Odpowiedź:**

W analizie umieszczono wszystkie parametry podlegające ocenie w badaniu, pozostające spójne ze schematem PICOS.

Tak jak zostało opisane w zasadach ekstrakcji przedstawionych w rozdziale 3.8., nie analizowano odsetka chorych z trwałą remisją kliniczną badania *GEMINI II*, ze względu na różnice w definicji ww. punktu końcowego względem badania *VISIBLE II* („odstąpiono od analizy trwałej remisji klinicznej w ramach porównania pośredniego w związku z różnicami w definicji ww. punktu końcowego w badaniach *VISIBLE II* i *GEMINI II* (w badaniu *VISIBLE II* trwała remisja kliniczna definiowana była jako stan remisji klinicznej stwierdzony każdorazowo podczas oceny przeprowadzanej odpowiednio w 6. oraz 52. tyg. leczenia, natomiast w badaniu *GEMINI II* jako stan remisji klinicznej stwierdzony podczas  $\geq 80\%$  ocen przeprowadzonych w trakcie trwania badania, w tym w 52. tyg. leczenia)”). Podobnie w przypadku zmiany poziomu CRP w surowicy w 6. tygodniu – w badaniach *VISIBLE II* oraz *GEMINI II* wyniki te zostały przedstawiony w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie porównania. W badaniu *VISIBLE II* ww. punkt końcowy przedstawiono w populacji chorych z podwyższonym stężeniem CRP na początku badania jako zmiana w 52 tyg. leczenia obejmująca wyłącznie okres leczenia podtrzymującego, natomiast w badaniu *GEMINI II* jako zmiana w 52 tyg. leczenia obejmująca łącznie okres indukcji i podtrzymania

lub jako zmiana w 6 tyg. (0 i 2 tyg.) obejmująca wyłącznie okres leczenia indukcyjnego, co nie jest zgodne z opisaniem w analizie schematem PICOS.

Parametr dot. uzyskania remisji klinicznej u chorych nieleczonych antagonistą TNF $\alpha$  został umieszczony w analizie – załącznik, rozdział 7.1.1. i rozdział 3.11.1.

**Uwaga:**

*I.4. Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3. pkt 6 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Nie przedstawiono wyników badania GEMINI II dla punktów końcowych dotyczących m. in.: odsetka pacjentów z trwałą remisją kliniczną, jakości życia czy zmiany poziomu CRP w surowicy w 6. tygodniu. Nie przedstawiono także wyników badania VISIBLE II dotyczących m.in.: remisji klinicznej u pacjentów nieleczonych antagonistą TNF $\alpha$ . Zasadne jest wyszczególnienie wyników dla wszystkich punktów końcowych we włączonych badaniach w zakresie zgodnym z przyjętymi kryteriami włączenia, wraz z podaniem wyników, bez względu na możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego.*

*Konieczna jest weryfikacja pod kątem spełnienia tego przepisu dla punktów końcowych określonych w kryteriach włączenia dla wszystkich badań włączonych do analizy w ramach przeglądu.*

*Dodatkowo proszę o przeprowadzenie własnej analizy ilościowej wyników, która będzie uwzględniała zarówno parametry względne jak i parametry bezwzględne, oraz przeprowadzenia dla tych wartości porównania pośredniego. Analiza wyłącznie parametrów bezwzględnych dla danych dychotomicznych przedstawiona w analizie klinicznej jest niewystarczająca.*

**Odpowiedź:**

Do analizy włączano punkty końcowe, których definicje pozwalały na wykonanie porównania pośredniego, co zostało szczegółowo opisane *apriori* na poziomie PICOS. W związku z powyższym niezasadne jest przedstawianie wyników dla tych punktów końcowych, dla których nie można było wykonać porównania pośredniego.

Tak jak zostało opisane w zasadach ekstrakcji (rozdział 3.8.), w badaniu *VISIBLE II* dychotomiczne punkty końcowe dotyczące skuteczności tj. różnicę ryzyka między grupami analizowano za pomocą testu Cochran Mantel-Haenszel ze stratyfikacją według czynników uwzględnionych podczas randomizacji. Odstąpiono w tym przypadku od obliczania parametrów względnych z powodu braku możliwości odtworzenia metody obliczeń zastosowanej przez autorów analizy do obliczenia RD. Przyjęcie parametrów obliczonych przez autorów jest jak najbardziej zasadne.

## **II. Analiza ekonomiczna**

### **Uwaga:**

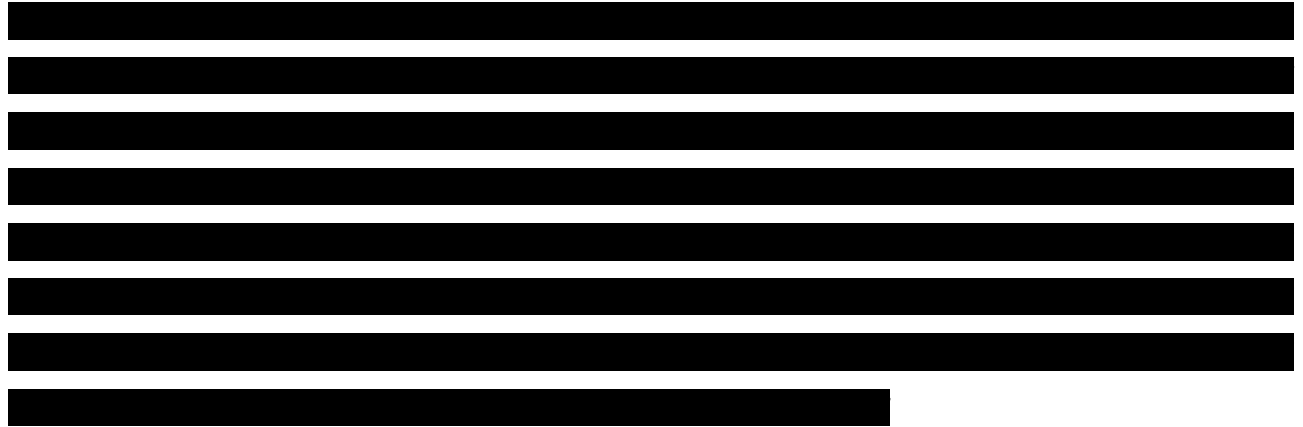
*II.1. W ramach analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości proszę o przeprowadzenie oszacowań dla całej analizowanej populacji łącznie tj. uwzględniając zarówno chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.*

### **Odpowiedź:**

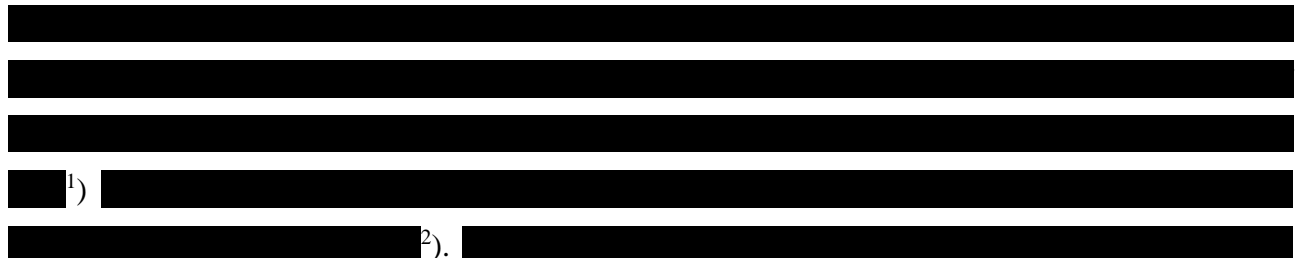
W odniesieniu do uwagi dotyczącej konieczności wykonania obliczeń w populacji łącznej należy zauważyć, że oszacowania analizy ekonomicznej zostały wykonane w podziale na 2 subpopulacje chorych (po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym) celem uzyskania jak najbardziej precyzyjnych wyników opartych na danych z badań klinicznych. Przedstawione w raporcie wyniki odzwierciedlają możliwe do zaobserwowania w praktyce klinicznej konkretne ścieżki leczenia, przez które może przejść chory. Wynik w populacji łącznej wiązałby się z koniecznością przypisania wag poszczególnym subpopulacjom (niepewność co do wartości wag) i nie odzwierciedlałby sytuacji któregośkolwiek chorego leczonego w praktyce klinicznej. Ponadto wyniki w populacji łącznej mieściłyby się w zakresie przedstawionym dotychczas w analizie (pomiędzy wynikami dla obu subpopulacji), zatem nie wnosiłyby dodatkowej wartości informacyjnej w zakresie wnioskowania.

### **Uwaga:**

*II.2. Analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia danych, które posłużyły do obliczenia QALY. Ponadto w analizie nie opisano sposobu liczenia QALY, co uniemożliwia weryfikację oszacowań.*

**Odpowiedź:**

Zestawienie danych, na podstawie których oszacowano użyteczność dla chorych odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie, przedstawiono w rozdziale 9. *Analizy ekonomicznej* oraz arkusza kalkulacyjnym dołączonym do raportu (w arkuszu kalkulacyjnym przedstawiono także szczegółowe obliczenia na podstawie danych źródłowych). Jakość życia w poszczególnych stanach wyznaczono na podstawie danych z publikacji *Buxton 2007*, w której określono uniwersalny wzór umożliwiający mapowanie wartości CDAI na użyteczności mierzone kwestionariuszem EQ-5D postaci:  $EQ - 5D = 0,9168 - 0,0012 \cdot CDAI$ . Użyteczność w stanie odpowiedzi na leczenie obliczono jako średnią ważoną użyteczność przypisaną chorym w remisji oraz z chorobą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wagę dla remisji zaczerpnięto z publikacji *Amiot 2019* jako średnią odsetków chorych w remisji wśród odpowiadających na leczenie), zaś w stanie braku odpowiedzi na leczenie na poziomie użyteczności dla choroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W oszacowaniu użyteczności dla remisji (CDAI 0-150) oraz nasilenia choroby umiarkowanego do ciężkiego (CDAI 220-600) uwzględniono średnie wartości ze wskazanych przedziałów CDAI.



<sup>1</sup> <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-chemioterapii-za-okres-i-vi-2021>

<sup>2</sup> <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-262021iv,6575.html>

**Uwaga:**

*II.3. W ramach analizy ekonomicznej oszacowano wartość QALY, jednocześnie nie przeprowadzając przeglądu systematycznego w kierunku odnalezienia badań prezentujących wartości użyteczności stanów zdrowia.*

**Odpowiedź:**

Użyteczności z badania *Buxton 2007* zostały uwzględnione do oszacowania wyników zdrowotnych technologii porównywanych w analizie CMA, aby spełnić minimalne wymagania opisane w *Rozporządzeniu Ministra Zdrowia*. W związku z tym, że wyniki zdrowotne są czynnikiem nieróżniącym porównywane technologie, wartości użyteczności nie mają wpływu także na wyniki analizy cen zgodnych z art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji*, a zatem i wybór źródła danych do oszacowania jakości życia jest w tym przypadku kwestią drugorzędną. Należy także podkreślić, że zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* konieczność przeprowadzenia systematycznego przeglądu literatury w zakresie jakości życia występuje w przypadku przeprowadzenia analizy użyteczności kosztów, a nie minimalizacji kosztów.

**Uwaga:**

*II.4. W analizie ekonomicznej przyjęto założenie, że wydanie pacjentowi wedolizumabu do podań podskórnych będzie rozliczane jako świadczenie „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” i będzie odbywało się raz na 24 tygodnie. Założono, że pacjenci będą samodzielnie stosować wedolizumab w postaci podskórnej. Biorąc pod uwagę aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego Entyvio do podawania podskórnego, w której wskazano, iż samodzielne podawanie wedolizumabu jest uzależnione od decyzji lekarza po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie prawidłowej techniki podawania podskórnego, proszę o przeprowadzenie*

wariantu analizy wrażliwości, w którym zostanie uwzględniona możliwość częstszych wizyt ambulatoryjnych przez pacjentów stosujących wedolizumab do stosowania podskórnego.

Dodatkowo, uwzględniony w ramach analizy ekonomicznej schemat dawkowania wedolizumabu w ramieniu wnioskowanej interwencji jak i komparatora obejmuje podanie 3 dożylnych dawek indukcyjnych, po których wprowadza się leczenie podtrzymujące. Mając na uwadze zapisy wnioskowanego programu lekowego, które umożliwiają wprowadzenie leczenia podtrzymującego w formie dożylnej i podskórnej po podaniu 2, 3 lub 4 dawek indukcyjnych, proszę o przeprowadzenie w analizie ekonomicznej wariantu alternatywnego, który uwzględni możliwość wprowadzenia leczenia podtrzymującego w formie dożylnej i podskórnej u części pacjentów po 2 lub 4 dawkach leczenia indukcyjnego.

Powyższe uwagi dotyczą również analizy wpływu na budżet.

### **Odpowiedź:**

Założenie o rozliczeniu wydania wedolizumabu w postaci podskórnej w ramach świadczenia ambulatoryjnego co 24 tygodnie oparte jest na danych z komunikatu Ministerstwa Zdrowia z dnia 13 marca 2020 r.<sup>3</sup>, zgodnie z którym rekomenduje się „przy preskrypcji leków w ramach programów lekowych niewymagających obecności pacjenta – możliwość wydawania takiej ilości produktu leczniczego, który w opinii lekarza prowadzącego zabezpieczy terapię pacjenta na maksymalnie długi okres bez konieczności niezbędnej wizyty, jednak nie dłuższy niż 6 miesięcy”. Biorąc pod uwagę formę podania (pacjent lub jego opiekun może podawać wedolizumab podskórną samodzielnie) oraz rekomendację z powyższego komunikatu założono, że koszt świadczenia ambulatoryjnego będzie związany z wydaniem leku i rozliczany raz na 24 tygodnie (raz na 3 cykle modelu ekonomicznego). Należy także pamiętać, że zgodnie z zapisami programu lekowego B.32 chory poddawany jest dodatkowo monitorowaniu, które może służyć przepisaniu/wydaniu leku celem kontynuacji terapii. Ponadto zgodnie z danymi przedstawionymi w Analizie Weryfikacyjnej Nr: OT.4231.37.2021<sup>4</sup>, w opinii ekspertów klinicznych w ramach programu lekowego B.36 (leczenia aktywnej postaci

<sup>3</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-dla-podmiotow-leczniczych-realizujacych-umowy>

<sup>4</sup>

[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/112/AWA/112\\_AWA\\_4231\\_37\\_2021\\_Taltz\\_BIP\\_RE\\_OTPR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/112/AWA/112_AWA_4231_37_2021_Taltz_BIP_RE_OTPR.pdf)



zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa) 98-100% pacjentów stosujących leki podawane podskórnie, aplikuje je sobie samodzielnie w domu. Wobec powyższego istnieją podstawy do założenia, że praktyka kliniczna przyjmowania przez chorych samodzielnie leków stosowanych podskórnie w ramach programów lekowych (bez konieczności dodatkowych wizyt w placówkach opieki zdrowotnej) będzie obserwowana także we wnioskowanym wskazaniu w przypadku pacjentów leczonych wedolizumabem s.c.

W odniesieniu do prośby dotyczącej przedstawienia dodatkowego wariantu analizy wrażliwości zakładającego zastosowanie 2 lub 4 dawek dożylnych wedolizumabu w fazie leczenia indukcyjnego, takie oszacowania zostaną uwzględnione w zaktualizowanej wersji raportu (zarówno w analizie ekonomicznej jak i analizie wpływu na budżet).

### **III. Analiza wpływu na budżet**

#### **Uwaga:**

III.1. [Redacted text block]

#### **Odpowiedź:**

[REDACTED]

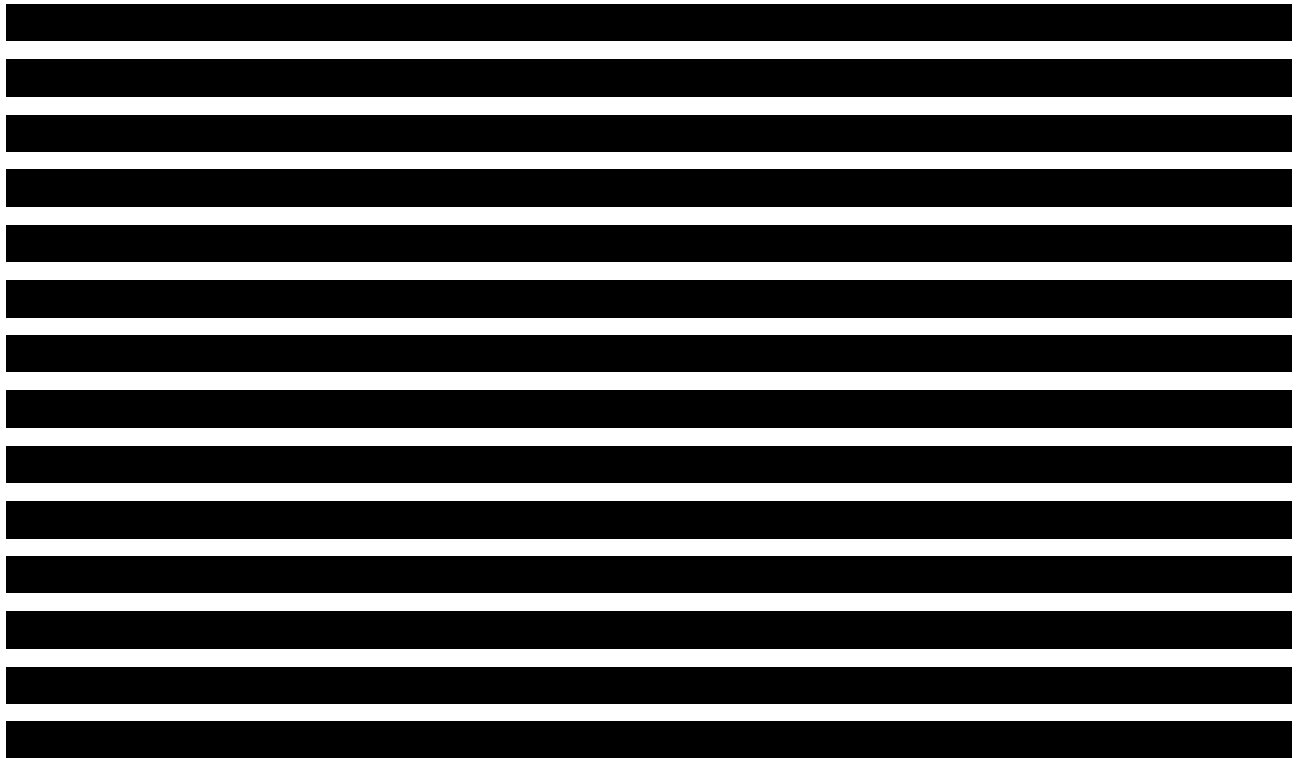
**Uwaga:**

*III.2. W ramach szacowania liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, w pierwszej kolejności określono liczebność populacji, która rozpocznie leczenie wnioskowaną technologią w skali roku, a następnie wyznaczono średnią liczbę chorych, którzy będą leczeni wnioskowaną terapią w I i II roku analizy. Powyższych oszacowań dokonano odpowiednio na podstawie skuteczności leczenia indukcyjnego i skuteczności leczenia podtrzymującego. W dokumencie word bardzo ogólnie opisano sposób szacowania powyższych wartości wskazując, że „Dokładne oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego*

raportu”. Taki opis jest niewystarczający do dokładnego prześledzenia przyjętych założeń i przeprowadzonych obliczeń. Proszę o dokładniejszy opis sposobu szacowania liczebności populacji, która będzie stosowała ocenianą interwencję.

**Odpowiedź:**

Sposób oszacowania liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, opisano szczegółowo w rozdziale 2.5.4. analizy wpływu na budżet. Należy zauważyć, że arkusz kalkulacyjny excel dołączony do raportu służy do prześledzenia poszczególnych obliczeń wykonanych na podstawie założeń przedstawionych w dokumencie word.



**Uwaga dodatkowa do Analizy wpływu na budżet:**

*Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie wedolizumabem w programie lekowym wyznaczono na podstawie wyników analizy klinicznej osobno dla subpopulacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa (w AWB nazwana subpopulacją po niepowodzeniu leczenia w programie*

lekowym) oraz subpopulacji po niepowodzeniu leczenia standardowego, które przyjęto na poziomie odpowiednio 35,2% i 56,0%. Powyższe odsetki odpowiedzi zastosowano zarówno w przypadku chorych powracających na leczenie wedolizumabem (chorzy wcześniej leczeni wedolizumabem w programie B.32, którzy przerwali terapię z uwagi na ograniczenia czasu trwania leczenia w programie i mają nawrót choroby) i nowych chorych rozpoczynających leczenie wedolizumabem. Tym samym przyjęto, że wcześniejsza odpowiedź na terapię wedolizumabem nie wpływa na odpowiedź w przypadku ponownego jej rozpoczęcia, nie wskazując przy tym żadnych dowodów naukowych. Założenie takiego samego prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie wedolizumabem zarówno wśród pacjentów rozpoczynających leczenie wedolizumabem, jak i wśród pacjentów powracających na leczenie wedolizumabem jest bardzo wątpliwe. Z uwagi na powyższe, proszę o wskazanie danych potwierdzających powyższe założenie bądź uwzględnienie w analizie różnych prawdopodobieństw odpowiedzi na leczenie u pacjentów nowo włączanych do leczenia wedolizumabem i pacjentów powracających na terapię wedolizumabem.

#### **Odpowiedź:**

W odpowiedzi na uwagę Agencji należy podkreślić, że oszacowania analizy wpływu na budżet zostały wykonane na podstawie najlepszych dostępnych danych klinicznych. Praktyka przerywania terapii biologicznej u chorych odpowiadających na leczenie jest charakterystyczna dla polskiego systemu refundacyjnego opartego na programach lekowych. W związku z tym badania kliniczne, w których oceniano by skuteczność ponownej terapii indukcyjnej z wykorzystaniem leku, którego skuteczne stosowanie w przeszłości przerwano i czekano na nawrót objawów choroby, praktycznie nie są przeprowadzane. Ponadto trzeba zauważyć, że parametr odpowiedzi na ponowne leczenie indukcyjne WED dotyczy tylko części chorych uwzględnionych w oszacowaniach (powracających na terapię wedolizumabem). W przypadku tych chorych powtórna inicjacja leczenia WED jest równomiernie rozłożona w horyzoncie czasowym analizy, co dodatkowo ogranicza wpływ wartości omawianego parametru na wyniki BIA.

#### **IV. Wskazanie źródeł danych**

**Uwaga:**IV.1. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]**Odpowiedź:**

Dokument źródłowy zostaje przesłany jako załącznik do niniejszego pisma.

**Pozostałe prośby:****Prośba 1:**

*Dodatkowo, zwracam się z prośbą o aktualizację wyszukiwania dowodów naukowych w ramach analizy klinicznej i pozostałych analiz oraz uwzględnienie najbardziej aktualnych danych kosztowych w ramach oszacowań. W ramach powyższego proszę m. in. o uwzględnienie danych o liczbie pacjentów leczonych wedolizumabem w programie B.32 w okresie od stycznia do czerwca 2021 r. z Uchwały Rady NFZ Nr 26/2021/IV.*

**Odpowiedź:**

Biorąc pod uwagę kategorie kosztowe (koszty leków i koszty podania leków stosowanych w programie lekowym) oraz źródła danych kosztowych uwzględnionych w przedłożonych analizach, należy podkreślić, że są one aktualne także na dzień złożenia niniejszego dokumentu.

W odniesieniu do danych z Uchwały Rady NFZ Nr 26/2021/IV trzeba zauważyć, że dotyczą one okresu półrocznego, natomiast oszacowania populacyjne w analizie BIA wykonano na podstawie pełnych danych rocznych z poprzednich uchwał. Z związku z niedopasowaniem danych z Uchwały Rady NFZ Nr 26/2021/IV do koncepcji obliczeniowej przedstawionej w analizie wpływu na budżet, odstąpiono od ich wykorzystania w oszacowaniach populacyjnych.

**Prośba 2:**

Ponadto proszę o uwzględnienie w analizie klinicznej wyników badania *VISIBLE 2* zamieszczonych w publikacji: Vermeire S et al. *Efficacy and Safety of Subcutaneous Vedolizumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results From the VISIBLE 2 Randomised Trial. Journal of Crohn's and Colitis*, jjab133, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab133>.

**Odpowiedź:**

Wyniki badania *VISIBLE II* opublikowane w publikacji Vermeire 2021 zostaną umieszczone w ramach Analizy klinicznej.

**Prośba 3:**

Z uwagi na modelowanie efektów zdrowotnych na dożywotni horyzont czasowy, znacznie dłuższy niż horyzont czasowy uwzględniony w badaniach, proszę o przedstawienie w analizie ekonomicznej krzywej prezentującej zależność między odsetkiem pacjentów z odpowiedzią na leczenie a czasem, którą to zależność wykorzystano w analizie. Ponadto proszę o odniesienie swoich oszacowań do danych zaprezentowanych w publikacji Peyrin-Biroulet L, et al. *Loss of Response to Vedolizumab and Ability of Dose Q1 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 oraz analizy ekonomicznej – CADTH Common Drug Review, *Clinical and Economic Review Report, Vedolizumab (ENTYVIO SC) Takeda Canada Inc. Indication: Crohn disease* (<https://www.cadth.ca/vedolizumab-2>).

**Odpowiedź:**

W zaktualizowanej wersji analizy przedstawiono stosowne wykresy i skonfrontowano je z danymi ze wspomnianych publikacji.

**Prośba 4:**

[Redacted text]

**Odpowiedź:**

Mamy nadzieję, że niniejszym pismem w sposób wyczerpujący odpowiadamy na Państwa wątpliwości w kontekście prowadzonej oceny wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Entyvio. W razie jakichkolwiek pytań pozostajemy do Państwa dyspozycji.

Z wyrazami szacunku,

---

Ewelina Raczkowska  
Market Access Manager  
Takeda Pharma Sp. z o.o.

**Załączniki:**

1. Entyvio (wedolizumab sc)\_ChLC\_AE\_wersja 1.2
2. Entyvio (wedolizumab sc)\_ChLC\_AKL\_wersja 1.2
3. Entyvio (wedolizumab sc)\_ChLC\_APD\_wersja 1.2
4. Entyvio (wedolizumab sc)\_ChLC\_BIA\_wersja 1.2
5. Entyvio (wedolizumab sc)\_ChLC\_AE\_BIA\_wersja 1.2 (plik MS Excel)