



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.51.2021

Data ukończenia: 09.12.2021 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. z 2016 poz. 1764) 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. z 2016, poz. 1764 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. z 2016, poz. 1764) 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

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRReports	European database of suspected adverse drug reaction reports
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AESI	zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowane (ang. adverse events of special interest)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CD	cena detaliczna
CDAI	klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Crohn's Disease Activity Index)
CHB	cena hurtowa brutto
ChLC	choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C Reactive Protein</i>)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EQ-5D	kwestionariusz służący do oceny ogólnej jakości życia chorego (ang. Euro-QoL-5D)
EQ-VAS	część kwestionariusza EQ-5D, służąca do oceny ogólnej jakości życia przez samego chorego, wykorzystująca wizualną skalę analogową (ang. Euro-QoL-5D – Visual Analogue Scale)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IBDQ	kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit (ang. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)
IV	dożylnie (łac. <i>Intravenous</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LS	leczenie standardowe
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)

OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka)
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 8 stycznia 2021 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 2021 r., poz. 74)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SC	podskórnice (ang. subcutaneous)
SOC	klasyfikacja układów i narządów (ang. System Organ Classes)
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 (ang. 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. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WED	wedolizumab
WED IV	wedolizumab do infuzji
WED SC	wedolizumab do podania podskórnego
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WPAI-CD	kwestionariusz wydajności pracy i upośledzenia aktywności: choroba Leśniowskiego-Crohna (ang. Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Crohn's Disease)
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.

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. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	40
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	46
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	46

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	46
4.3.	Komentarz Agencji	49
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	51
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	51
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	52
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	53
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	54
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	55
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	62
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	63
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	63
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	63
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	64
5.4.	Komentarz Agencji	64
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	65
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	65
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	65
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	70
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	73
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	73
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	74
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	76
6.4.	Komentarz Agencji	76
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	77
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	78
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	79
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	82
11.	Kluczowe informacje i wnioski	83
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	86
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	93
14.	Źródła.....	94
15.	Załączniki.....	96

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	13.10.2021 r. PLR.4500.1687.2021.16.PTO
---	--

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Entyvio, Vedolizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 108 mg, 2, wstrzyk., kod EAN: 07038319122857
 - 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
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
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 13.10.2021 r., znak PLR.4500.1687.2021.16.PTO (data wpływu do AOTMiT 13.10.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Entyvio, Vedolizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 108 mg, 2, wstrzyk., kod EAN: 07038319122857 w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50).”

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 05.11.2021 r., znak OT.4231.51.2021.TG.6. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 18.11.2021 r. pismem z dnia 18.11.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Entyvio (wedolizumab) w postaci podskórnej (roztwór do wstrzykiwań) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza problemu decyzyjnego Wersja 1.2, [REDACTED] Warszawa, 2021 r.
- Entyvio (wedolizumab) w postaci podskórnej (roztwór do wstrzykiwań) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna, Analiza kliniczna Wersja 1.2. [REDACTED] Warszawa, 2021 r.
- Entyvio (wedolizumab) w postaci podskórnej (roztwór do wstrzykiwań) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza ekonomiczna Wersja 1.2. [REDACTED], [REDACTED] Warszawa, 2021 r.
- Entyvio (wedolizumab) w postaci podskórnej (roztwór do wstrzykiwań) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia Wersja 1.2, [REDACTED], Warszawa, 2021 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Entyvio zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.4231.51.2021.TG.6.

Ostatecznie złożone analizy nie spełniły niektórych wymagań minimalnych, co szczegółowo opisano w tabeli w Rozdziale 12.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Entyvio* (wedolizumab), roztwór do wstrzykiwań, 108 mg, 2, wstrzyk., kod EAN: 07038319122857
Kod ATC	ATC: L04AA33 (środki immunosupresyjne, selektywne środki immunosupresyjne)
Substancja czynna	wedolizumab
Wnioskowane wskazanie	Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna dorosłych w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)”
Dawkowanie	<p><u>Schemat dawkowania podskórnego produktu leczniczego Entyvio 108 mg</u> Zalecany schemat dawkowania wedolizumabu podawanego podskórnie jako leczenia podtrzymującego, po co najmniej 2 infuzjach dożylnych, to 108 mg podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie. Pierwszą dawkę podskórną należy podać zamiast następnej zaplanowanej dawki dożylnej, a następnie podawać co 2 tygodnie. Brak wystarczających danych do ustalenia, czy pacjenci, u których występuje zmniejszenie odpowiedzi na leczenie podtrzymujące wedolizumabem, odnieśliby korzyść ze zwiększenia częstości dawkowania. Brak danych dotyczących zmiany leczenia pacjentów z wedolizumabu podawanego podskórnie na wedolizumab podawany dożylnie w okresie leczenia podtrzymującego. U pacjentów, którzy zareagowali na leczenie wedolizumabem, można zmniejszyć dawkę i (lub) odstawić kortykosteroidy zgodnie z przyjętym standardem opieki. <i>Wznowienie leczenia i pominięte dawki</i> Jeśli leczenie wedolizumabem podawanym podskórnie zostanie przerwane lub pacjent pominał przyjęcie zaplanowanej dawki (dawk) wedolizumabu, należy doradzić pacjentowi jak najszybsze wstrzyknięcie kolejnej dawki podskórnej, a następnie przyjmowanie leku co 2 tygodnie. Okres przerwy w leczeniu w badaniach klinicznych wynosił do 46 tygodni. Podczas wznowienia leczenia z podawaniem wedolizumabu podskórnym uzyskano skuteczność bez dowodów zwiększonej częstości i nasilenia działań niepożądanych lub reakcji związanych z iniekcją w miejscu podania podskórnego. <i>Szczególne populacje</i> <i>Pacjenci w podeszłym wieku</i> Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Analizy farmakokinetyki populacyjnej nie wykazały zależności od wieku. <i>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby</i> Nie badano stosowania wedolizumabu w tych populacjach pacjentów. Nie ma zaleceń dotyczących dawkowania. <i>Dzieci i młodzież</i> Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności wedolizumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat. Dane nie są dostępne. <u>Schemat dawkowania dożylnego produktu leczniczego Entyvio 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji</u> Zalecany schemat dawkowania obejmuje 300 mg wedolizumabu podawanego w infuzji dożylnych w tygodniu 0, 2 i 6, a następnie co 8 tygodni. W przypadku pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna bez widocznej odpowiedzi na leczenie korzystne może być podanie dożylnie wedolizumabu 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, należy przerwać leczenie. U części pacjentów, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstości dawkowania do 300 mg wedolizumabu podawanego dożylnie co 4 tygodnie. U pacjentów, którzy zareagowali na leczenie wedolizumabem można zmniejszyć dawkę i (lub) odstawić kortykosteroidy zgodnie z przyjętym standardem opieki. <i>Wznowienie leczenia</i> W razie przerwania leczenia i konieczności wznowienia leczenia produktem Entyvio można rozważyć podawanie produktu co 4 tygodnie. Okres przerwy w leczeniu w badaniach klinicznych wynosił do 1 roku. Podczas wznowienia leczenia ponownie uzyskano skuteczność wedolizumabu, bez dowodów zwiększonej częstości i nasilenia działań niepożądanych lub reakcji związanych z infuzją.</p>
Droga podania	podskórna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Wedolizumab jest selektywnym wobec jelit biologicznym produktem immunosupresyjnym. Jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się swoiście z integralną $\alpha 4\beta 7$, 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 (dostęp: 09.11.2021 r.); * roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym (opakowanie zbiorcze: 2 (2 opakowania x 1) wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione nr pozwolenia EU/1/14/923/006)

Dopuszczone do obrotu są również inne dawki, postaci lub opakowania wedolizumabu:

- Entyvio 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (nr pozwolenia EU/1/14/923/001)
- Entyvio 108 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (nr pozwolenia EU/1/14/923/002 1 ampułko-strzykawka; nr pozwolenia EU/1/14/923/003 opakowanie zbiorcze: 2 (2 opakowania x 1) ampułko-strzykawki; nr pozwolenia EU/1/14/923/004 opakowanie zbiorcze: 6 (6 opakowań x 1) ampułko-strzykawek)
- Entyvio 108 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (nr pozwolenia EU/1/14/923/005 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony; nr pozwolenia EU/1/14/923/007 opakowanie zbiorcze: 6 (6 opakowań x 1) wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 maja 2014 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 grudnia 2018
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 (dostęp: 09.11.2021 r.)

Produkt leczniczy Entyvio (wedolizumab do infuzji) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w 2014 roku, natomiast wedolizumab do podania podskórnego został dopuszczony do obrotu 28 kwietnia 2020 roku (APD Wnioskodawcy rozdz. 4).

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wedolizumabu w chorobie Leśniowskiego-Crohna

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2020 z dnia 30 listopada 2020 r.	<i>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1, fiol. proszku, kod EAN: 05909991138202, bez ograniczeń czasowych, w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem wprowadzenia leczenia podtrzymującego wedolizumabem, infliksymabem, adalimumabem i ustekinumabem do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie.</i> <i>Rada Przejrzystości uznaje zaproponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający i proponuje dalsze stosowanie obecnego RSS. Należy zmienić program lekowy B.32 w taki sposób, aby wszystkie stosowane w nim leki mogły być stosowane do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie.</i> <i>Uzasadnienie stanowiska:</i> <i>Główne argumenty decyzji</i> <i>Przerwanie 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.</i>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p><u>Uwagi Rady</u></p> <p>Rekomendacje ECCO z 2019 r. podkreślają konieczność kontynuacji leczenia tym lekiem, na którym została osiągnięta remisja kliniczna. To oznacza, że zniesienie limitu czasowego powinno obejmować wszystkie leki w obecnym programie lekowym.</p> <p>Rada proponuje, aby leki w programie były podawane do momentu kiedy można potwierdzić ich skuteczność 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. 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>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 87/2020 z dnia 4 grudnia 2020 r.</p>	<p>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 (...) 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.</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 przy uwzględnieniu ww. warunków.</p> <p>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 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.</p> <p>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%.</p> <p>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).</p> <p>W analizie podstawowej CUA stosowanie WED w miejsce leczenia standardowego jest (...), w populacji pacjentów niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa(...). Natomiast w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, WED jest (...).</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2019 z dnia 28 stycznia 2019 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Entyvio (vedolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1, fiol. proszku, kod EAN 5909991138202, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)”.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Entyvio (vedolizumab), 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.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Główne argumenty decyzji</p> <p>Wedolizumab jest kolejnym lekiem z grupy leków biologicznych, zarejestrowanym do leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna, jednakże jego mechanizm działania jest odmienny od najczęściej stosowanych leków hamujących TNFα. Dostępne dane kliniczne wskazują na jego użyteczność w leczeniu pacjentów z chorobą o</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>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 zróżnicowana 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.</p>
<p>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 wariantcie 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>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 <u>pacjenta pediatrycznego</u> (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>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 <u>pediatrycznego pacjenta</u> (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>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

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

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. 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)”
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]

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

	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym na podstawie programu lekowego do leczenia wedolizumabem kwalifikowani są pacjenci w wieku od 18 lat z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (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. Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnymi produktu leczniczego 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). Wskazanie rejestracyjne jest szersze od wskazania refundacyjnego.

Populację docelową w analizie stanowią chorzy leczeni wedolizumabem w ramach obowiązującego programu lekowego B.32 „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50).”

Kategoria refundacyjna

Lek Entyvio jest stosowany w ramach programu lekowego – propozycja zgodna z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Istniejąca grupa limitowa 1176.0, Wedolizumab – propozycja zgodna z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji.

Poziom odpłatności

Bezpłatnie (lek wydawany w ramach programu lekowego) – na podstawie art. 14 ust 1 pkt 1 ustawy o refundacji.

RSS

Agencja nie ma zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej, poziomu odpłatności oraz

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym aktualnie proponowana cena zbytu netto produktu Entyvio wynosi

Należy podkreślić, że zgodnie z wnioskiem refundacyjnym dla leku Entyvio,

3.2. 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: Szczekliak 2021 (strona: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.18> – dostęp 10.11.2021 r.)

Klasyfikacja

Poniżej przedstawiono klasyfikacje choroby Leśniowskiego-Crohna, stosowane dla określenia rokowania, wyodrębniania grup ryzyka ciężkiego przebiegu choroby i w podejmowaniu decyzji terapeutycznych.

Tabela 6. Klasyfikacja wiedeńska i montrealaska ChLC

	Klasyfikacja wiedeńska	Klasyfikacja montrealaska
Wiek rozpoznania (A – ang. <i>age at diagnosis</i>)	A1 <40 r.ż. A2 >40 r.ż.	A1 <16 r.ż. A2 17-40 r.ż. A3 >40 r.ż.
Lokalizacja (L- ang. <i>location</i>)	L1 – końcowy odcinek jelita krętego L2 - okrężnica L3 – końcowy odcinek jelita krętego i okrężnica L4 – górny odcinek przewodu pokarmowego	
Przebieg kliniczny (B- ang. <i>behaviour</i>)	B1 – postać zapalna B2 – postać zwężająca B3 – postać drążąca	B1 – postać zapalna B2 – postać zwężająca B3 – postać drążąca p – zmiany okołoodbytowe (p, gdy występuje, jest dodawane bo B1-B3)

Źródło: AOTMiT AWA Entyvio OT.4331.38.2018

Epidemiologia

Zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna w krajach Europy Zachodniej i Północnej szacuje się na 5 przypadków na 100 tys. mieszkańców na rok, zaś chorobowość na 40-50 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Wśród kobiet i mężczyzn obserwuje się podobną zapadalność i chorobowość.

Najczęściej chorobę rozpoznaje się u osób młodych, między 15 a 40 r.ż., ale zachorować można w każdym wieku. Drugi mniejszy szczyt zachorowalności przypada na 50-80 r.ż. Średni wiek dorosłych w chwili rozpoznania obniża się.

Nie odnaleziono danych dotyczących śmiertelności w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

Źródło: AOTMiT AWA Entyvio OT.4331.38.2018

Etiologia i patogeneza

Etiologia choroby jest niewyjaśniona. Rolę w inicjowaniu przewlekłego stanu zapalnego przypisuje się złożonym interakcjom pomiędzy zaburzeniami immunologicznymi, predysponującymi cechami genetycznymi i czynnikami środowiskowymi:

- czynniki genetyczne: podłoże genetyczne ChLC jest złożone – pierwszym zidentyfikowanym genem podatności był gen NOD2/CARD15 (ang. *nucleotide-binding oligomerization domain/caspase activation and recruitment domain*). Związane z ChLC mutacje tego genu są dziedziczone w sposób autosomalny recesywny. Gen ten koduje białko cytoplazmatyczne biorące udział w nieswoistej odpowiedzi immunologicznej na antygeny bakteryjne,
- czynniki środowiskowe, które u osób predysponowanych mogą inicjować lub nasilać kaskadę reakcji prowadzących do ujawnienia się choroby. Należą do nich m.in.: palenie papierosów, dieta bogata w węglowodany i tłuszcze oraz różne typy dodatków do żywności, przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz doustnych leków antykoncepcyjnych.

Źródło: AOTMiT AWA Entyvio OT.4331.38.2018

Obraz kliniczny

1. Objawy ogólne: osłabienie, gorączka (u ~30%), utrata masy ciała (u ~60%; wskutek niedostatecznego odżywiania lub zespołu upośledzonego wchłaniania).

2. Objawy zależne od lokalizacji, rozległości i stopnia zaawansowania zmian w przewodzie pokarmowym:

- Postać klasyczna z zajęciem końcowego odcinka jelita krętego (40–50% chorych) – początek zwykle skryty, rzadziej ostry, przypominający zapalenie wyrostka robaczkowego. Czasem pierwsze objawy to: niedokrwistość, gorączka o nieznannej przyczynie, zgięciowy przykurcz w prawym stawie biodrowym wywołany ropniem zakątniczym. Zwykle dominuje ból brzucha (u ~80%, zwykle w prawym dolnym kwadrancie brzucha, nasila się po posiłkach) i biegunka. Domieszka krwi w stolcu rzadko, ale mogą też wystąpić smoliste stolce. U ~30% chorych wyczuwalny guz w prawym dolnym kwadrancie jamy brzusznej. Rozległe zajęcie jelita cienkiego prowadzi do zespołu upośledzonego wchłaniania – z biegunką tłuszczową, niedokrwistością, hipoproteinemią, awitaminozą (zwłaszcza B12) i zaburzeniami elektrolitowymi; z czasem rozwija się niedożywienie i wyniszczenie, a u chorych z hipoalbuminemią obrzęki.
- Jelito grube (u 20% zmiany izolowane, u 30–40% równocześnie zajęte jelito cienkie) – objawy mogą przypominać WZJG. Najczęstszym i w 50% przypadków pierwszym objawem jest biegunka (rzadko z makroskopową domieszką krwi), często ból brzucha, zwłaszcza w przypadku zajęcia kątnicy i jelita krętego.
- Jama ustna – ból, afty, owrzodzenia.
- Przełyk – dysfagia, odynofagia.
- Żołądek i dwunastnica – ból brzucha, wymioty (objawy przypominają chorobę wrzodową lub zwężenie odźwiernika).
- Okolica odbytu – wyrosła skórne, owrzodzenia, szczeliny, ropnie i przetoki okołoodbytowe; występują u 50–80% chorych z zajęciem jelita grubego, mogą być pierwszym objawem choroby.
- Objawy powikłań jelitowych i pozajelitowych.

Źródło: Szczeklik 2021 (strona: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.18>. – dostęp 10.11.2021 r.)

Aktywność choroby:

W celu oceny aktywności choroby oraz monitorowania efektów terapii u dorosłych stosuje się obliczanie wskaźnika aktywności chLC CDAI (ang. Crohn's Disease Activity Index). Suma uzyskanych punktów oznacza:

- <150 – remisja,

- 150-220 – mała aktywność,
- 220-450 – średnia aktywność,
- >450 – duża aktywność.

Tabela 7. Obliczanie wskaźnika aktywności ChLC (CDAI)

Objawy	Punktacja
Liczba luźnych stolców w tygodniu	Suma x 2
Bóle brzucha (w skali 0-3, codziennie przez tydzień)	Suma x 5
Samopoczucie (w skali 0-4 w tygodniu; skala: dobre: 0, średnie: 1-3, okropne: 4)	Suma wszystkich dni tygodnia x 7
Objawy pozajelitowe i powikłania (0 – brak, 1 – za każdy)	Suma x 20
Leki przeciwbiegunkowe (0 – nie, 1 – tak)	x 30
Guz w jamie brzusznej (0 – brak, 1 – wątpliwy, 5 – obecny)	x 10
Hematokryt – kobiety 42, mężczyźni 47	x 6
Masa ciała (% poniżej masy należnej)	x 1

Źródło: AOTMiT AWA Entyvio OT.4331.38.2018

Aktywność choroby:

1) Mała – np. chory może chodzić, jeść i pić, z utratą <10% masy ciała, bez niedrożności przewodu pokarmowego, gorączki, odwodnienia, badalnego oporu ani tkliwości brzucha, stężenie CRP zazwyczaj powyżej górnej granicy normy.

2) Umiarkowana – np. okresowe wymioty lub utrata masy ciała >10%; leczenie łagodnej postaci choroby jest nieskuteczne lub w badaniu jamy brzusznej stwierdza się tkliwy opór; bez jawnej niedrożności; stężenie CRP powyżej górnej granicy normy.

3) Duża – np. wyniszczenie (BMI <18 kg/m²), niedrożność lub ropień; objawy utrzymują się pomimo intensywnego leczenia; stężenie CRP zwiększone.

W badaniach klinicznych i kwalifikacji do leczenia biologicznego stosuje się najczęściej punktowy wskaźnik aktywności ChLC – CDAI.

Źródło: Szczekliak 2021 (strona: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.18> – dostęp 10.11.2021 r.)

Rokowanie

Rokowanie jest poważne. Nie ma na razie leczenia przyczynowego, a stosowane dziś metody terapii w większości przypadków zapewniają tylko czasową remisję. W dużej grupie chorych mimo leczenia objawy utrzymują się stale, znacznie obniżając jakość życia i grożąc rozwojem poważnych powikłań i inwalidztwa.

Źródło: AOTMiT AWA Entyvio OT.4331.38.2018

Choroba ma przebieg przewlekły, wieloletni, zwykle naprzemienne okresy zaostrzeń i remisji, ale też często objawy utrzymują się stale i powodują znaczną niepełnosprawność 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 krętniczej, krętniczo-kątniczej lub w bliższym odcinku przewodu pokarmowego); nawroty po operacji do 70%.

Źródło: Szczekliak 2021 (strona: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.18> – dostęp 10.11.2021 r.)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 8. Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.32 na podstawie Statystyk NFZ w latach 2017-2020

Liczba pacjentów		2017	2018	2019	2020	
Liczba pacjentów leczonych w programie B.32	ogółem	1 445	1 648	1 790	1 852	
	≥ 18 r.ż.	1 281	1 457	1 589	1 652	
	1-17 lat	198	247	257	256	
Liczba pacjentów u których zrefundowano leki w programie B.32	Adalimumabum 5.08.09.0000001	ogółem	587	566	594	499
	Infliximabum 5.08.09.0000033	ogółem	926	1 143	1 221	1 135
	Vedolizumabum	ogółem	nd.	nd.	30	215

w podziale na substancje czynne	5.08.09.0000147					
	Ustekinumabum 5.08.09.0000169	ogółem	nd.	nd.	36	156

źródło: Statystyki NFZ strona: <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> (dostęp 10.11.2021 r.)

Dodatkowo z danych przekazanych przez Wydział Świadczeń Agencji wynika, że w 1. połowie 2021 r. wedolizumabem i.v. było leczonych 298 pacjentów w ramach PL B.32.

Tabela 9. Liczebność populacji w ramach programu „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)” na podstawie opinii ekspertów klinicznych

Parametr	Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Dr hab. n. med. Ełżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii
Obecna liczba chorych w Polsce	„23574 (2020)”	„5-10 tys.”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„Wszystkich przypadków około 1600”	„ok. 10 chorych/100 tys.”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„Obecnie liczba chorych leczonych w ramach programu wynosi niespełna 8%”	„ok. 30%”
Źródła	„Praca zespołu Kliniki oraz MZ „Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Poland 20092020: nationwide data” złożona w czasopiśmie”	„Dane szacunkowe”

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. 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/>
- World Gastroenterology Organization (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/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wyszukiwanie przeprowadzono 30.11.2021 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych zagranicznych opublikowanych w latach 2019-2021 oraz wytycznych polskich opublikowanych w latach 2017-2021 r.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne kliniczne 8 instytucji: PTG-E 2017 (Polska), AGA 2021 (Ameryka), NICE 2021 (Wielka Brytania), NHS 2021 (Wielka Brytania), ECCO 2020 (Europa), FNS 2021 (Francja), BSG 2019 (Wielka Brytania), CAG 2019 (Kanada). Wszystkie odnalezione wytyczne wymieniają stosowanie wedolizumabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna (polskie: PTG-E 2017, zagraniczne: AGA 2021, FNC 2021, NICE 2021, NHS 2021, ECCO 2020, BSG 2019, CAG 2019). Do leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci choroby odnoszą się wytyczne AGA 2021, NICE 2021, NHS 2021, ECCO 2020, CAG 2019.

Większość odnalezionych wytycznych rekomenduje stosowanie wedolizumabu po niepowodzeniu terapii anty TNF - niewystarczająca odpowiedź i reakcja na leczenie lub utrata odpowiedzi na leczenie (wytyczne ECCO 2020, BSG 2019, CAG 2019) lub przeciwwskazaniu do stosowania inhibitorów TNF (wytyczne FNC 2021, NICE 2021, NHS 2021) lub nietolerancji na lek anty TNF (wytyczne NICE 2021, NHS 2021). Wytyczne CAG 2019 rekomendują wedolizumab w przypadku niepowodzenia terapii kortykosteroidami, tiopurynami, metotreksatu, wytyczne ECCO 2020 w sytuacji nieadekwatnej

odpowiedzi na terapię standardową, wytyczne PTG-E 2017 w przypadku steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji glikosteroidów.

Do formy podskórnej wedolizumabu odnoszą się 1 wytyczne NHS 2021. Należy podkreślić, że produkt leczniczy Entyvio (wedolizumab do infuzji) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w 2014 roku, natomiast wedolizumab do podania podskórnego został dopuszczony do obrotu w 2020 r. (APD Wnioskodawcy rozdz. 4).

Wytyczne polskie PTG-E 2017 wskazują, że w przypadku steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji GKS należy zastosować leki immunomodulacyjne w monoterapii lub w skojarzeniu, ewentualnie nowe leki biologiczne, w tym wedolizumab. Wytyczne AGA 2021 u dorosłych pacjentów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego choroby Leśniowskiego-Crohna sugerują stosowanie wedolizumabu ponad brak tego leczenia w celu wywołania i utrzymania remisji. Rekomendacje francuskie FNC 2021 zalecają stosowanie wedolizumabu w przypadku przeciwwskazań do stosowania w pierwszej linii terapii anty TNF lub utraty odpowiedzi na leczenie anty TNF. Według wytycznych brytyjskich NICE 2021 wedolizumab jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci ChLC jedynie w przypadku: niepowodzenia terapii anty TNF alfa (tj. niewystarczająca reakcja na leczenie lub utrata odpowiedzi na leczenie), nietolerancji lub przeciwwskazaniu do stosowania inhibitorów TNF-alfa. Zgodnie z wytycznymi brytyjskimi NHS 2021 wedolizumab jest zalecany jako opcja w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej aktywnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na lek anty-TNF, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na lek anty-TNF. W przypadku odpowiedzi na leczenie indukcyjne wytyczne zalecają stosowanie wedolizumabu w postaci podskórnej 108 mg lub w postaci dożyłnej 300 mg. W wytycznych europejskich ECCO 2020 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 anty-TNF. Wedolizumab rekomendowany jest w fazie podtrzymania klinicznej remisji choroby u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby, którzy osiągnęli remisję stosując wedolizumab. Zgodnie z wytycznymi brytyjskimi BSG 2019 rekomenduje się wedolizumab zarówno u pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej leczenia anty-TNF jak i u pacjentów po niepowodzeniu leczenie anty-TNF. W wytycznych kanadyjskich CAG 2019 u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, u których nie udało się osiągnąć całkowitej remisji za pomocą kortykosteroidów, tiopuryn, metotreksatu lub terapii anty-TNF, w celu wywołania całkowitej remisji zaleca się wedolizumab.

Najważniejsze informacje z uwzględnionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
PTG-E 2017 (Polska)	<p><u>Wytyczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego</u> <u>Leczenie farmakologiczne choroby Leśniowskiego-Crohna</u> Zastosowanie znajdują leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeciwzapalne: glukokortykosteroidy GKS, preparaty kwasu aminosalicylowego 5-ASA, • immunomodulacyjne: analogi tiopuryn, metotreksat, • biologiczne: inhibitory TNF-α, wedolizumab, ustekinumab, • inne, np. przeciwbólowe, przeciwbiegunkowe, antybiotyki. <p><u>Leczenie zaostrzenia CD</u> Podstawą leczenia postaci łagodnej do umiarkowanej są GKS. (...) W przypadku steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji GKS należy zastosować leki immunomodulacyjne, takie jak azatiopryna, 6-merkaptopuryna, 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> Leczenie immunomodulacyjne stanowi podstawę terapii podtrzymującej. (...)</p>
Wytyczne zagraniczne	
AGA 2021 (Ameryka)	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</u> <u>Zalecenia dla dorosłych pacjentów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego choroby Leśniowskiego-Crohna:</u></p>

	<p>U dorosłych pacjentów wytyczne sugerują <u>stosowanie wedolizumabu ponad brak tego leczenia w celu wywołania i utrzymania remisji</u> (siła rekomendacji: zalecenie warunkowe; poziom dowodów: dowody niskiej jakości dotyczące indukcji, umiarkowana pewność dowodów dotyczących podtrzymania).</p> <p>U dorosłych pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej leków biologicznych, wytyczne zalecają stosowanie infliximabu, adalimumabu lub ustekinumabu zamiast certolizumabu pegol w celu indukcji remisji i sugeruje się <u>zastosowanie wedolizumabu zamiast certolizumabu pegol w celu wywołania remisji</u> (siła rekomendacji: silne warunkowe; poziom dowodów: umiarkowane niskie).</p> <p>U dorosłych pacjentów, którzy wcześniej reagowali na infliksymab (wtórny brak odpowiedzi), wytyczne zalecają stosowanie adalimumabu lub ustekinumabu i sugerują stosowanie wedolizumabu ponad brak tego leczenia w celu wywołania remisji (siła rekomendacji: silne warunkowe; poziom dowodów: umiarkowane niskie).</p> <p>U dorosłych pacjentów, którzy wcześniej reagowali na infliksymab (wtórny brak odpowiedzi), wytyczne zalecają stosowanie adalimumabu lub ustekinumabu i sugerują stosowanie wedolizumabu ponad brak tego leczenia w celu wywołania remisji (siła rekomendacji: silne warunkowe; poziom dowodów: umiarkowane niskie).</p>
FNC 2021 (Francja)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia nieswoistego zapalenia jelit</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>
NICE 2021 (Wielka Brytania)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna</p> <p>Wedolizumab jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci ChLC jedynie w przypadku: niepowodzenia terapii anti-TNF-alfa (tj. niewystarczająca reakcja na leczenie lub utrata odpowiedzi na leczenie), nietolerancji lub przeciwwskazaniu do stosowania inhibitorów TNF-alfa.</p> <p>Wedolizumab powinien być podawany jako zaplanowany cykl leczenia dopóki 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 korzyści kliniczne. 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 wedolizumabu nie jest zalecane przez niniejsze wytyczne, ale którzy zaczęli terapię przed publikacją wytycznych, powinni kontynuować leczenie dopóki lekarz prowadzący nie zadecyduje inaczej.</p>
NHS 2021 (Wielka Brytania)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia nieswoistego zapalenia jelit</p> <p>Wedolizumab jest zalecany jako opcja w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej aktywnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na lek anti-TNF, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na lek anti-TNF. Jeśli leczenie podtrzymujące dożylnym wedolizumabem zostanie przerwane istnieje potrzeba wznowienia leczenia co cztery tygodnie. Okres przerwy w leczeniu w badaniach klinicznych wydłużył się do jednego roku.</p> <p>Jeśli leczenie podskórnym wedolizumabem zostanie przerwane lub jeśli pacjent pominie zaplanowaną(e) dawkę(i) podskórnego wedolizumabu, należy zalecić pacjentowi wstrzyknięcie następnej dawki podskórnej tak szybko, jak to możliwe, a następnie co 2 tygodnie. Okres przerwy w leczeniu w badaniach klinicznych wydłużył się do 46 tygodni bez widocznego wzrostu działań niepożądanych lub reakcji w miejscu wstrzyknięcia podczas ponownego rozpoczynania leczenia wedolizumabem podskórnym.</p> <p><u>Schemat leczenia wedolizumabem choroby Leśniowskiego-Crohna:</u></p> <p>W przypadku odpowiedzi na leczenie indukcyjne wytyczne zalecają stosowanie wedolizumabu w postaci podskórnej 108 mg lub w postaci dożylniej 300 mg. Szczegółowy schemat leczenia wedolizumabem choroby Leśniowskiego-Crohna przedstawiono poniżej.</p>

	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; width: 20%;"> <p>Notes</p> <ul style="list-style-type: none"> * Over 30 mins # Refer to evidence of response section </div> <div style="flex-grow: 1;"> <pre> graph TD Start[Moderate to severe active Crohn's disease] --> W0[Week 0: 300mg by IV infusion*] W0 --> W2[Week 2: 300mg by IV infusion*] W2 --> W6[Week 6: 300mg by IV infusion*] W6 --> W10_Assess[Week 10: Assess response#] W10_Assess --> NoResp1[No response] W10_Assess --> Resp1[Response] NoResp1 --> PrimNonResp1[Primary non response] PrimNonResp1 --> NoAddVed1[No additional vedolizumab] W10_Assess --> W10_Add[Week 10: Some patients may benefit from an additional dose 300mg by IV infusion*] W10_Add --> W14[Week 14: 108mg by SC injection or 300mg by IV infusion*] Resp1 --> W14 W14 --> W16_Assess[Week 16: Assess response#] W16_Assess --> NoResp2[No response] W16_Assess --> Resp2[Response 108mg by SC injection every 2 weeks or 300mg by IV infusion* every 8 weeks] NoResp2 --> PrimNonResp2[Primary non response] PrimNonResp2 --> NoAddVed2[No additional vedolizumab] Resp2 --> W12M[Assess response every 12 months#] </pre> </div> </div> </div>
<p>ECCO 2020 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna</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>W przypadku pacjentów z umiarkowaną - ciężką postacią choroby (zwykle definiowaną jako CDAI >220), z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na konwencjonalną terapię (steroidy i/lub tiopuryny), zaleca się stosowanie przeciwciał monoklonalnych. Należą do nich inhibitory anti-TNF (takie jak infliksymab, adalimumab i certolizumab pegol), ustekinumab lub wedolizumab.</p> <p>U pacjentów, u których terapia anti-TNF nie powiodła się, wskazane są ustekinumab lub wedolizumab. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z ograniczonym zakresem choroby lub opornymi na co najmniej jedno przeciwciało monoklonalne, jako alternatywę należy zawsze rozważyć operację.</p> <p><u>Podtrzymanie remisji choroby</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-ASA (ang. 5-aminosalicylic acid) • Immunosupresanty: tiopuryny, metotreksat • przeciwciała monoklonalne: inhibitory TNF, wedolizumab, ustekinumab <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 celu właściwej oceny jego profilu bezpieczeństwa.</p>

<p>BSG 2019 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia nieswoistego zapalenia jelit u dorosłych</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>Rekomenduje się, że w chorobie Leśniowskiego-Crohna może być stosowany wedolizumab 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 (siłą 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>Sugeruje się, że w przypadku, gdy w chorobie Leśniowskiego-Crohna konieczna jest zmiana z terapii anty-TNF na inną klasę leków, może być dokonany wybór wedolizumabu lub ustekinumabu. Czynniki, które należy uwzględnić w procesie podejmowania decyzji, powinny obejmować preferencje pacjenta, koszty, prawdopodobne przestrzeganie zaleceń, dane dotyczące bezpieczeństwa i szybkość reakcji na lek. Należy również rozważyć możliwość operacji jako alternatywy dla dalszej farmakoterapii (GRADE: słabe zalecenie, bardzo niska jakość danych naukowych. Zgodność: 97,8%).</p>
<p>CAG 2019 (Kanada)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna</p> <p>U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, u których nie udało się osiągnąć całkowitej remisji za pomocą kortykosteroidów, tiopuryn, metotreksatu lub terapii anty-TNF, w celu wywołania całkowitej remisji zaleca się wedolizumab (silne zalecenie, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy nie osiągnęli lub nie utrzymują objawowej remisji podczas terapii anty-TNF bez kortykosteroidów, sugeruje się, wywołanie całkowitej remisji wedolizumabem. (zalecenie warunkowe, dowody niskiej jakości).</p> <p>Wytyczne sugerują, aby pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna byli oceniani pod kątem objawowej odpowiedzi na leczenie wedolizumabem między 10 a 14 tygodniem, aby określić potrzebę modyfikacji leczenia. (zalecenie warunkowe, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których uzyskano odpowiedź po leczeniu indukcyjnym wedolizumabem, zaleca się kontynuację leczenia wedolizumabem w celu osiągnięcia i utrzymania całkowitej remisji (silne zalecenie, dowody umiarkowanej jakości).</p>

AGA - American Gastroenterological Association; BSG - British Society of Gastroenterology; CAG Canadian Association of Gastroenterology; ECCO - European Crohn's and Colitis Organization; FNS - French National Consensus; NICE - National Institute for Health and Care Excellence; NHS - National Health Service; PTG-E - Polskie Towarzystwo Gastroenterologii

W przeglądzie wytycznych klinicznych leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna Wnioskodawca uwzględnił 17 dokumentów, w tym polskie wytyczne GRKK/PTG 2012 oraz zagraniczne: amerykańskie: AGA 2021 i AGA 2013 (ang. American Gastroenterological Association), ACG 2018 (ang. American College of Gastroenterology); australijskie GESA 2018 (ang. Gastroenterological Society of Australia); brytyjskie: NHS 2020 (ang. National Institute for Health and Care Excellence), NICE 2019 (ang. National Institute for Health and Care Excellence), BSG 2019 (ang. British Society of Gastroenterology); kanadyjskie: CAG 2019 (Canadian Association of Gastroenterology); europejskie ECCO 2020 (ang. European Crohn's and Colitis Organisation); francuskie: FNC 2021 (ang. French National Consensus); japońskie: JGAA 2021 (ang. Japanese Gastroenterological Association), JSGE 2018 (ang. Japanese Society of Gastroenterology), CJSG 2013 (ang. Committee of the Japanese Society of Gastroenterology); meksykańskie 2021; Emiraty Arabskie EGHS 2020 (ang. Emirates Gastroenterology and Hepatology Society); światowe WGO 2015 (ang. World Gastroenterology Organisation) (APD Wnioskodawcy rozdz. 3.8.1).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Otrzymało 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek stosujących)	infliksymab (40-50%) adalimumab (10-20%) ustekinumab (5-10%)	azatiopryna (75%) leki biologiczne (10%)

Ekspert	Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne (w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii)	[nie wskazano]	azatiopryna (50%) leki biologiczne (30%)
Technologia najtańsza	[nie wskazano]	[nie wskazano]
Technologia najskuteczniejsza	[nie wskazano]	azatiopryna leki biologiczne

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (na 1 listopada 2021 r. Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 65), obecnie w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna finansowane ze środków publicznych w Polsce są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: merkaptopuryna, mesalazyna, sulfasalazyna, budezonid.
- w ramach programu lekowego B.32 „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)”: wedolizumab, infliksymab, adalimumab, oraz ustekinumab.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 12. Produkty lecznicze refundowane w ramach programu lekowego B.32 „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)” na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WD Ś [zł]
Programu lekowy B.32 „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)”:							
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		
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 gaziki	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	1944,00	2041,20	1601,32		
Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki	08809593170167	1944,00	2041,20	1601,32		
1050.3, blokery TNF - infliksimab							
Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05713219492751	939,60	986,58	782,46	bezpłatny	0
Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol.po 20 ml	05909990900114	1436,40	1508,22	782,46		

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WD Ś [zł]
Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05909991086305	745,20	782,46	782,46		
Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	07613421020903	810,00	850,50	782,46		
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 fio ka (30ml)	05909991307066	26785,98	28125,28	28125,28	bezpłatny	0
Stelara, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 90 mg	1 amp-strz.	05909997077512	18544,14	19471,35	19471,35		

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
wedolizumab stosowany dożylnie	<p>„Leczenie wedolizumabem jest obecnie finansowane w ramach Programu lekowego B.32. Niniejszy wniosek dotyczy uwzględnienia podskórnej drogi podania leku w ramach istniejącego programu lekowego.</p> <p>Populację docelową w niniejszym wniosku stanowią chorzy leczeni wedolizumabem w ramach obowiązującego programu lekowego.</p> <p>W Programie lekowym B.32. finansowany jest również infliksymab, adalimumab i ustekinumab. Niemniej jednak nie stanowią one odpowiedniego komparatora dla WED stosowanego podskórnie ponieważ zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego Entyvio schemat terapeutyczny w przypadku stosowania postaci podskórnej obejmuje podanie dożylnie leku w indukcji remisji a następnie podanie podskórne w ramach leczenia podtrzymującego. Tym samym w warunkach praktyki klinicznej wybór pomiędzy terapiami będzie dotyczył kontynuacji terapii wedolizumabem w postaci dożylniej lub jej zmiana na postać podskórną.</p> <p>Podsumowując aktualną praktykę kliniczną oraz obecnie finansowane leki we wskazaniu dorosłych chorych na ChLC uznano, iż potencjalnym komparatorem dla wedolizumabu stosowanego podskórnie jest: wedolizumab stosowany dożylnie.” (APD Wnioskodawcy rozdz. 5)</p>	Wybór komparatora uznano za prawidłowy

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

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – porównanie bezpośrednie

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna spełniający kryteria włączenia do Programu Lekowego B.32. Do Programu Lekowego B.32 kwalifikują się chorzy z rozpoznaną ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, definiowaną jako osiągnięcie wyniku 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. Komentarz: Wstępne przeszukanie baz informacji medycznej wykazało brak badań przeprowadzonych w populacji ograniczonej do choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu ciężkim. W związku z powyższym rozważano włączenie badań, w których uczestniczyli chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego.	-
Interwencja	Wedolizumab podawany podskórnie jako leczenie podtrzymujące, po co najmniej 2 infuzjach dożylnych, w dawce 108 mg podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie. Pierwszą dawkę podskórną należy podać zamiast następnej zaplanowanej dawki dożylnej, a następnie podawać co 2 tygodnie. Komentarz: Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.	Inna niż wymieniona.	-
Komparatory	Wedolizumab 300 mg podawany we wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 2. i tygodniu 6. (indukcja), a następnie co 8 tygodni (leczenie podtrzymujące). Komentarz: Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.	Niezgodne z założonymi.	W przeglądzie systematycznym badań pierwotnych dla wedolizumabu podawanego dożylnie IV, nie uwzględniono czwartej dawki w leczeniu indukcyjnym w przypadku braku odpowiedzi. Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, leczenie indukcyjne wedolizumabem obejmuje podanie trzech, a przy braku odpowiedzi czterech dawek leku (0, 2, 6 ew. 10 tygodni).

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna; • odpowiedź kliniczna; • jakość życia; • parametry laboratoryjne; • profil bezpieczeństwa. <p>Komentarz: Ocena leczenia podtrzymującego zostanie przeprowadzona dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.</p>	<p>Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.</p>	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) ▪ Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) ▪ Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) ▪ Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) ▪ Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie ▪ Publikacje pełnotekstowe <p>Komentarz: Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.</p>	<p>Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe</p> <p>Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście</p>	-
Inne kryteria	<p>Publikacje w językach: polskim i angielskim</p> <p>Komentarz: Ze względu na fakt, że WED s.c. jest stosowany wyłącznie w leczeniu podtrzymującym do analizy włączano jedynie badania, w których przedstawiono wyniki dla leczenia podtrzymującego.</p>	<p>Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.</p>	-

Źródło: AKL Wnioskodawcy rozdz. 3.5

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – porównanie pośrednie

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Dorośli chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna spełniający kryteria włączenia do Programu Lekowego B.32.</p> <p>Do Programu Lekowego B.32 kwalifikują się chorzy z rozpoznaną ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, definiowaną jako osiągnięcie wyniku 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.</p> <p>Komentarz: Wstępne przeszukanie baz informacji medycznej wykazało brak badań przeprowadzonych w populacji ograniczonej do choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu ciężkim. W związku z powyższym rozważano włączenie badań, w których uczestniczyli chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p>	<p>Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego.</p>	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Interwencja	Wedolizumab 300 mg podawany we wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 2. i tygodniu 6. (indukcja), a następnie co 8 tygodni (leczenie podtrzymujące). Komentarz: Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną	Niezgodne z założonymi.	W przeglądzie systematycznym badań pierwotnych dla wedolizumabu podawanego dożylnie IV, nie uwzględniono czwartej dawki w leczeniu indukcyjnym w przypadku braku odpowiedzi. Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, leczenie indukcyjne wedolizumabem obejmuje podanie trzech, a przy braku odpowiedzi czterech dawek leku (0, 2, 6 ew. 10 tygodni).
Komparatory	Placebo Komentarz: Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.	Niezgodne z założonymi.	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: • remisja kliniczna; • odpowiedź kliniczna; • jakość życia; • parametry laboratoryjne; • profil bezpieczeństwa. Komentarz: Ocena leczenia podtrzymującego zostanie przeprowadzona dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. Komentarz: Poszukiwano badań, dla których definicje punktów końcowych były zbieżne z definicjami punktów końcowych analizowanych w badaniu włączonym w I. etapie przeglądu.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Badania randomizowane, eksperymentalne z grupą kontrolną. ▪ Publikacje pełnotekstowe. ▪ Włączano wyłącznie badania, w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych w grupie. 	Opracowania wtórne (przeglądy, opracowania poglądowe), opisy przypadków, badania obserwacyjne, badania jednoramienne, abstrakty konferencyjne	-
Inne kryteria	Publikacje w językach: polskim i angielskim Komentarz: Ze względu na fakt, że WED s.c. jest stosowany wyłącznie w leczeniu podtrzymującym do analizy włączano jedynie badania, w których przedstawiono wyniki dla leczenia podtrzymującego	Publikacje w językach innych niż polski i angielski Publikacje dotyczące wyłącznie indukcyjnej.	-

Źródło: AKL Wnioskodawcy rozdz. 3.5

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (przez Pubmed), Embase (przez Embase), The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 17.05.2021 r.

Wnioskodawca nie zidentyfikował żadnego opracowania wtórnego do przeglądu systematycznego spełniającego kryteria włączenia do analizy.

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

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez Pubmed), Embase (przez Embase), The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących leku i wnioskowanego wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 02.11.2021 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawca włączył badanie pierwotne z randomizacją w populacji osób dorosłych z umiarkowaną i ciężką postacią Leśniowskiego-Crohna:

- **VISIBLE II** (Vermeire 2021, dokument EMA 2020, dane ze strony clinicaltrials.com (NCT02611817), VISIBLE protokół) – badanie randomizowane porównujące skuteczność i bezpieczeństwo WED SC oraz PLC.

Wykonano II etap przeglądu systematycznego ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących WED SC vs WED IV i zidentyfikowano 1 badanie umożliwiające wykonanie porównania pośredniego przez wspólną referencję:

- **GEMINI II** (Sandborn 2013, Sands 2017, dokument EMA 2014) – badanie randomizowane, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo WED IV oraz PLC.

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania pozwalającego na przeprowadzenie porównania bezpośredniego wedolizumabu SC w porównaniu do wedolizumabu IV.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 16. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>VISIBLE II (Vermeire 2021, VISIBLE protokół, clinicaltrials.gov (NCT02611817))</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Takeda</p>	<p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> - randomizowane, - wieloośrodkowe (194 ośrodków), międzynarodowe, podwójnie zaślepione (leczenie podtrzymujące) - brak zaślepienia (indukcja) - faza III <p>Hipoteza: superiority</p> <p>Interwencja Indukcja:</p> <ul style="list-style-type: none"> - WED 300 mg IV w tyg. 0. i 2. - ocena po 6 tyg. - brak odpowiedzi na WED w 6. tyg.: trzeci wlew WED IV (nie przydzieleni do leczenia podtrzymującego) <p>Leczenie podtrzymujące (gdy <u>odpowiedź na WED w 6. tyg.</u>):</p> <ul style="list-style-type: none"> - WED SC 108 mg w ampułkostrzykawkach do wstrzyknięć podskórnych co 2 tygodnie. - Komparator: PLC sc co 2. tyg. <p>Kontynuacja leczenia Pacjenci, którzy przerwali badanie z powodu braku skuteczności leczenia i wykazali pogorszenie w 6 tygodniu lub później, lub pacjenci, którzy otrzymali leki</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 18-80 r.ż.; ▪ rozpoznane ChLC co najmniej 3 miesiące przed kwalifikacją do badania, na podstawie dowodów klinicznych i endoskopowych oraz potwierdzone raportem histopatologicznym ▪ umiarkowana lub ciężka aktywność ChLC określona na podstawie wyniku w skali CDAI 220-450 punktów oraz spełnienie 1 z poniższych warunków: <ul style="list-style-type: none"> - poziom białka C-reaktywnego CRP >2,87 mg/l lub - ileokolonoskopia z dokumentacją fotograficzną minimum 3 owrzodzeń poza miejscem zespolenia (każde >0,5 cm średnicy) lub 10 owrzodzeń aftowych (sąsiednio, obejmujących co najmniej 10 cm jelita); - kalprotektyna w kale >250 mcg/g stolca w okresie badania przesiewowego w połączeniu z enterografią tomografią komputerowej, enterografią rezonansu magnetycznego, radiografią 	<p>Pierwszorzędowy</p> <ul style="list-style-type: none"> - remisja kliniczna w 52. tygodniu <p>Drugorzędowe</p> <ul style="list-style-type: none"> - zwiększona odpowiedź kliniczna w tygodniu 52.; - remisja kliniczna bez kortykosteroidów w 52. tygodniu; - remisja kliniczna w 52. tygodniu u pacjentów nieleczonych wcześniej anty-TNF. stężenie kalprotektyny w kale (≤250 µg/g); - stężenie CRP; - jakość życia; - profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>doraźne po 14 tygodniu, kwalifikowali się do udziału w otwartym rozszerzonym badaniu OLE (ang. open-label extension) NCT02620046 i po zakończeniu oceny badania w tygodniu 52. otrzymywali wedolizumab S.C.</p> <p>Okres obserwacji: 52 tyg.</p> <p>Całkowity czas udziału: do 71 tygodni (wizyta końcowa 18 tygodni po ostatniej dawce leku).</p> <p>Typ i podtyp badań wg AOTM: IIA</p> <p>Ocena wiarygodności: Jadad: 5/5</p>	<p>jelita cienkiego ze wzmocnieniem kontrastowym lub bezprzewodową endoskopią kapsułkową ujawniającą owrzodzenia;</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zajęcie jelita krętego i / lub okrężnicy; ▪ niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na co najmniej 1 inny lek, należący do grupy kortykosteroidów, immunomodulatorów lub anty-TNF. <p>Liczba pacjentów: Indukcja WED IV: N=644 Leczenie podtrzymujące: WED SC: N=275 vs PLC: N=134</p>	
<p>GEMINI II (Sandborn 2013, EMA 2014, Sands 2017)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Millenium Pharmaceuticals (spółka zależna Takeda Pharmaceuticals);</p>	<p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> - randomizowane, - wieloośrodkowe (285 ośrodków), międzynarodowe, - przeprowadzone w grupach równoległych, - podwójnie zaślepione (kohorta 1) - bez zaślepienia (kohorta 2) <p>Hipoteza: superiority</p> <p>Interwencja WED IV</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Indukcja: WED 300 mg IV. w tyg. 0. i 2. – ocena po 6 tyg.: - kohorta 1. (faza zaślepienia); - kohorta 2. (faza niez zaślepienia). ▪ Leczenie podtrzymujące: - odpowiedź na WED w 6. tyg.: WED IV co 4 tyg. lub co 8 tyg. do 52. tyg. (faza zaślepienia); - brak odpowiedzi na WED w 6. tyg.: WED IV co 4 tyg. do 52. tyg. (faza niez zaślepienia). <p>Komparator PLC Indukcja: PLC IV w 0. i 2. tyg.; - kohorta 1. (faza zaślepienia); Leczenie podtrzymujące: PLC IV co 4 tyg., do 52. tyg.;</p> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Indukcja: 6 tyg.; ▪ leczenie podtrzymujące: do 52 tyg. ▪ ocena bezpieczeństwa do 16 tyg. od ostatniej dawki leku: do 66 tyg. (chorzy, którzy nie zakwalifikowali się do kolejnego badania (C13008), w którym podawano wedolizumab w sposób niez zaślepiony) <p>Typ i podtyp badań wg AOTM: IIA</p> <p>Ocena wiarygodności: Jadad: 5/5</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 18-80 r.ż.; ▪ choroba Leśniowskiego-Crohna trwająca co najmniej 3 miesiące; ▪ aktywność choroby według skali CDAI 220-450; ▪ jedno z poniżej wymienionych kryteriów: - stężenie CRP >2,87 mg/l; - co najmniej 3 niezespalone owrzodzenia (co najmniej >0,5 cm średnicy każde) lub co najmniej 10 owrzodzeń płesniawkowych (zajmujących co najmniej 10-cm odcinek jelita) stwierdzone na podstawie badania kolonoskopowego w czasie 4 miesięcy przed randomizacją; - stężenie kalprotektyny w stolcu powyżej 250 µg/g stolca oraz obecność owrzodzeń (owrzodzenia płesniawkowe nie były wymagane) w tomografii komputerowej lub enterografii rezonansu magnetycznego, radiografii jelita cienkiego lub endoskopii kapsułkowej w czasie 4 miesięcy przed kwalifikacją do badania; ▪ brak odpowiedzi na: glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne (azatiopryna, merkaptopuryna lub metotreksat) lub na inhibitory TNF-alfa bądź brak tolerancji tego leczenia lub nieakceptowalne zdarzenia niepożądane wywołane tym leczeniem. Kryterium dotyczy okresu 5 lat przed włączeniem do badania. <p>Liczba pacjentów: Populacja ogółem:</p>	<p>Pierwszorzędowy</p> <ul style="list-style-type: none"> - remisja kliniczna w 6 i 52 tygodniu - odpowiedź na leczenie w 6 tygodniu <p>Drugorzędowy</p> <ul style="list-style-type: none"> - zwiększona odpowiedź kliniczna w 52 tygodniu; - remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 52 tygodniu; - trwała remisja kliniczna - stężenie CRP w 6 tygodniu; - jakość życia; - profil bezpieczeństwa;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Indukcja: Kohorta 1: WED: N=220 vs PLC: N=148 Kohorta 2: WED: N=747 ▪ Leczenie podtrzymujące: WED co 4 tyg.: N=154 WED co 8 tyg.: N=154 PLC: N=153 WED co 4 tyg. (grupa niezaślepienia): N=506 	

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 7.5 AKL wnioskodawcy.

Tabela 17. Definicje głównych punktów końcowych na podstawie badań VISIBLE II i GEMINI II

Punkt końcowy	VISIBLE II	GEMINI II
Remisja kliniczna	Remisję kliniczną definiuje się jako wynik wskaźnika aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna CDAI ≤ 150 w 52. tygodniu.*	Remisja kliniczna definiowana jako uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤ 150 punktów.**
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów	Remisję bez kortykosteroidów definiuje się jako uczestników stosujących doustne kortykosteroidy na początku leczenia (tydzień 0), którzy przegrali stosowanie doustnych kortykosteroidów i są w stanie remisji klinicznej w 52. tygodniu. Remisję kliniczną definiuje się jako wynik CDAI ≤ 150 w 52. tygodniu.*	Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów wśród pacjentów przyjmujących kortykosteroidy na początku badania, definiowana jako remisja kliniczna w 52 tygodniu bez terapii glikokortykosteroidami.**
Trwała remisja kliniczna	Trwała remisja kliniczna definiowana jest jako stan remisji klinicznej stwierdzony każdorazowo podczas oceny przeprowadzanej odpowiednio w 6. oraz 52. tyg. leczenia. W badaniu VISIBLE II trwała remisja kliniczna stanowiła eksploracyjny punkt końcowy.^	Trwała remisja kliniczna definiowana jako remisja kliniczna $\geq 80\%$ wizyt w ramach badania, w tym podczas wizyty końcowej w 52 tygodniu.**
Zwiększona odpowiedź kliniczna	Zwiększoną odpowiedź kliniczną definiuje się jako spadek wyniku CDAI ≥ 100 punktów w stosunku do wartości początkowej w 52. tygodniu.*	Zwiększona odpowiedź kliniczna zdefiniowana została jako obniżenie wyniku według skali CDAI o co najmniej 100 punktów w 52 tyg. leczenia względem wartości początkowej.**
Stężenie kalprotektyny w kale	Stężenie kalprotektyny w kale, stanowiące dodatkowy punkt końcowy, uznaje się za swoisty marker oznaczania aktywności zapalnej w jelicie u chorych z nieswoistym zapaleniem jelit. Obecnie zalecanym punktem odcięcia do oznaczania kalprotektyny w kale jako wynik nieprawidłowy to 50 μg kalprotektyny/g kału (tj. wartości poniżej 50 $\mu\text{g}/\text{g}$ uznaje się za prawidłowe). Jeśli celem leczenia jest jedynie remisja histologiczna, za wartość graniczną należy przyjąć stężenia niższe niż 250 $\mu\text{g}/\text{g}$ [Eder 2018]. W badaniu VISIBLE II mierzono częstość występowania kalprotektyny w kale ≤ 250 $\mu\text{g}/\text{g}$. W badaniu VISIBLE II stężenie kalprotektyny w kale stanowiło dodatkowy punkt końcowy.^	-
Stężenie CRP	Białko CRP to białko ostrej fazy, będące markerem nasilenia stanu zapalnego. Zmiany stężenia CRP zwykle odzwierciedlają dynamikę procesu zapalnego, a jego powrót do wartości prawidłowych wskazuje na wygaśnięcie zapalenia. Referencyjny zakres stężeń CRP wynosi 0,08-3,1 mg/l. Za punkt odcięcia ostrej fazy przyjmuje się zazwyczaj 10 mg/l [Szczekl k 2020]. Obniżenie stężenia CRP definiowane jest jako obniżenie stężenia CRP poniżej górnego poziomu normy (< 5 mg/l). W badaniu VISIBLE II zmianę stężenia CRP oceniano u chorych z podwyższonym stężeniem CRP na początku badania (wartość początkowa: 2,87 mg/l).^	-

Źródło: ^AKL wnioskodawcy rozdz. 3.6.2.1; *badanie VISIBLE II (badanie NCT02611817, protokół VISIBLE II); **badanie GEMINI II (Sandborn 2013, Sands 2017, EMA 2014); CDAI - skala, która się z 30 pytań, na podstawie których możliwe jest uzyskanie wyniku 0-600 punktów.

Ocena jakości życia

W badaniu VISIBLE II kwestionariusz IBDQ (kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit) jest kwestionariuszem służącym do oceny jakości życia stosowanym w chorobach zapalnych jelit. Zawiera 32 pytania, na które udzielić można odpowiedzi, stosując 7 punktową skalę Likerta (1 punkt oznacza najgorszą jakość, 7 punktów oznacza najlepszą jakość). Ocenie poddane są 4 domeny: objawy ze strony jelit, objawy, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne. Zakres oceny wynosi 32-224 punktów. Ocena jakości życia stanowiła w badaniu VISIBLE II dodatkowy punkt końcowy. Wyższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego. Zwiększenie całkowitego wyniku o ≥ 16 punktów oznacza klinicznie istotną poprawę jakości życia chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Kwestionariusz WPAI-CD składa się z 6 części obejmujących 4 kategorie: absenteizm (liczba opuszczonych dni roboczych przez osoby pracujące z powodu stanu zdrowia w ciągu ostatnich siedmiu dni), prezenteizm (nieefektywna obecność w pracy z powodu stanu zdrowia w ciągu ostatnich siedmiu dni), ogólną utratę wydajności pracy (utrata produktywności wynikającej z nieobecności w pracy oraz obniżonej produktywności obecnego pracownika z powodu choroby – połączenie absenteizmu i prezenteizmu) oraz upośledzenie aktywności (upośledzenie w wykonywaniu codziennych czynności ze względu na stan zdrowia w ciągu ostatnich siedmiu dni) [Reilly 2008]. Ocena jakości życia stanowiła w badaniu VISIBLE II dodatkowy punkt końcowy. Niższy wynik świadczy o mniejszym upośledzeniu i większej produktywności. Zmiana o $\geq 7\%$ względem wartości początkowej jest uznawana za istotną zmianę w zakresie wzrostu wydajności pracy.

Kwestionariusz EQ-5D jest kwestionariuszem służącym do ogólnej oceny jakości życia i składa się z 5 części obejmujących następujące kategorie: zdolność poruszania, samoopieka, codzienne czynności, ból i dyskomfort, niepokój i przygnębienie, które są oceniane na 3 poziomach (brak problemów, umiarkowane nasilenie oraz duże nasilenie, odpowiednio 1, 2 lub 3 punkty). Niższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego.

Druga część (tzw. EQ-VAS) to wizualna 20 cm skala analogowa, na której chory ocenia swój stan zdrowia w skali od 0 (najgorszy) do 100 (najlepszy). Wynik w skali VAS podawany jest osobno. Ocena jakości życia stanowiła w badaniu VISIBLE II dodatkowy punkt końcowy. Wyższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego. Zmniejszenie punktacji ogólnej wg EQ-5D o wartość co najmniej 0,8 lub o co najmniej 10 punktów w skali EQ-VAS oznacza klinicznie istotną poprawę jakości życia. (AKL wnioskodawcy rozdz. 3.6.2.1).

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań VISIBLE II i GEMINI II za pomocą narzędzia Cochrane Handbook służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego. W badaniu GEMINI II i VISIBLE II dla wszystkich analizowanych domen ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie. Ocenę zamieszczono w poniższych tabelach.

Uzasadnienie Wnioskodawcy (AKL Wnioskodawcy rozdz. 3.9):

- W badaniu VISIBLE II randomizację przeprowadzono centralnie z wykorzystaniem generowanej komputerowo listy randomizacyjnej i procesu stratyfikacji za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej (IWRS, ang. interactive web response system). W badaniu GEMINI II w leczeniu indukcyjnym randomizację przeprowadzono centralnie z wykorzystaniem systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej oraz generowanej komputerowo listy randomizacyjnej i procesu stratyfikacji. W leczeniu podtrzymującym randomizację prowadzono centralnie z wykorzystaniem systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej oraz generowanej komputerowo listy randomizacyjnej i procesu stratyfikacji.
- W badaniu VISIBLE II i GEMINI II randomizację przeprowadzono centralnie.
- Badanie VISIBLE II i GEMINI II było podwójnie zaślepienie i zarówno badacz, jak i chorzy nie byli poinformowani o przydzielonym leczeniu. Zaślepienie nie obejmowało osób bezpośrednio zaangażowanych w przygotowanie leku.
- W badaniu VISIBLE II analizę przeprowadzono w populacji FAS (ang. full analysis set) obejmującej wszystkich chorych przydzielonych do grup metodą randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku. Chorzy, którzy otrzymali jedynie leczenie indukcyjne WED IV i nie zostali zrandomizowani do fazy podtrzymującej zostali wykluczeni z populacji FAS. W fazie leczenia

podtrzymującego utracono z grupy WED SC 107 (38,9%) chorych, a grupy PLC 62 (45,9%) chorych. W badaniu GEMINI II analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT. Liczba chorych utraconych z badania w fazie indukcji z kohorty 1. wynosiła 21 (9,5%) dla grupy WED oraz 11 (7,4%) dla grupy PLC. W fazie leczenia podtrzymującego utracono z grupy stosującej WED co 8 tyg. 81 (52,6%) chorych, z grupy otrzymującej WED co 4 tyg. 72 (46,8%) chorych, a grupy PLC 106 (71,6%) chorych.

- W badaniu VISIBLE II i GEMINI II przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.

Tabela 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania VISIBLE II i GEMINI II wg zaleceń Cochrane (przeprowadzona przez Wnioskodawcę)

Domena	Badanie	
	VISIBLE II	GEMINI II
Losowy przydział do grup	niskie	niskie
Utajnienie kodu randomizacji	niskie	niskie
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	niskie	niskie
Zaślepienie oceny wyników badania	niskie	niskie
Niepełne dane na temat wyników	niskie	niskie
Wybiórcze raportowanie	niskie	niskie
Inne źródła błędów	brak	brak

Źródło: AKL Wnioskodawcy rozdz. 3.9

Agencja zweryfikowała ocenę wiarygodności przeprowadzoną przez wnioskodawcę i nie stwierdziła rozbieżności w ocenie.

Ograniczenia jakości badań według Wnioskodawcy (AKL Wnioskodawcy rozdz. 4):

- „Pomimo odnalezienia licznych opracowań wtórnych oceniających wedolizumab podawany dożylnie w ramach przeglądu systematycznego **nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego** spełniającego kryterium systematyczności dla omawianej interwencji.”
- „**Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo WED s.c. z WED i.v. w populacji docelowej.** Dlatego też, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, porównawcza ocena WED s.c. względem WED i.v. została przedstawiona na podstawie porównania pośredniego. Należy przy tym podkreślić, że porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o wysokiej jakości badania randomizowane. Badania te cechowały się również wysoką homogenicznością.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W kryteriach włączenia do badania VISIBLE II kwalifikowani są pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, natomiast wnioskowany program lekowy dotyczy jedynie pacjentów z ciężką postacią choroby.
- W badaniu VISIBLE II i GEMINI II włączani są pacjenci z rozpoznaną chorobą Leśniowskiego-Crohna co najmniej 3 miesiące przed kwalifikacją do badania, na podstawie dowodów klinicznych i endoskopowych oraz potwierdzone raportem histopatologicznym. We wnioskowanym programie lekowym nie ma zawężenia co do czasu diagnozy przed kwalifikacją do programu.
- W badaniu VISIBLE II wszyscy pacjenci w fazie indukcji otrzymywali wedolizumab 300 mg we wlewie dożylnym w 0 i 2 tygodniu. Pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej w 6 tygodniu otrzymali trzeci wlew WED IV w 6 tygodniu. Pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 6 tygodniu zrandomizowano do ramienia WED SC lub PLC. Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym terapię podtrzymującą wedolizumabem SC rozpoczyna się 8 tygodni po podaniu 2 lub 3 dawek indukcyjnych (w przypadku podania dawki w 10 tygodniu, pierwsza dawka podtrzymująca po 4 tygodniach, czyli w tygodniu 14) zamiast następnej zaplanowanej dawki dożylniej.

- W badaniu VISIBLE II w 6 tygodniu chorzy rozpoczęli leczenie podtrzymujące wedolizumabem do podania podskórnego (ciekły roztwór 108 mg wedolizumabu dostarczany w objętości 0,68 ml w ampułko-strzykawkach do wstrzyknięć podskórnych co 2 tygodnie). Wnioskowany produkt leczniczy Entyvio dotyczy roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy (AKL Wnioskodawcy rozdz. 4):

- „Nie odnaleziono badań oceniających wpływ WED s.c. na przeżycie chorych, niemniej jednak w ramach analizy bezpieczeństwa oceniano częstość występowania zgonów. Należy zauważyć, że w randomizowanym badaniu VISIBLE II nie wystąpił żaden przypadek zgonu w czasie 52. tygodni obserwacji.”
- „Część danych w analizie odczytano z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi pewne ryzyko niepewności co do ich dokładności.”
- „W badaniu VISIBLE II dla dwóch drugorzędowych punktów końcowych (II. drugorzędowego tj. remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów oraz III. drugorzędowego tj. remisji klinicznej w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa) nie przeprowadzono wnioskowania statystycznego, a p-wartość stanowi wartość nominalną (przeprowadzono testy hierarchiczne). W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa popełnienia błędu pierwszego rodzaju w zakresie oceny pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych, wnioskowanie statystyczne dla II. i III. drugorzędowego punktu końcowego zostało przeprowadzone tylko wtedy, gdy I. drugorzędowy punkt końcowy był istotny statystycznie.”
- „Nie odnaleziono badań obserwacyjnych dla WED s.c. stosowanego w docelowej populacji chorych, przez co niemożliwa była ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. Należy przy tym podkreślić, iż stosowanie WED w postaci podskórnej jest terapią zarejestrowaną stosunkowo niedawno. Ponadto wiadomym jest, iż wyniki badań klinicznych dla wedolizumabu i.v. zbliżone są do wyników przedstawionych w badaniach obserwacyjnych [AKL Entyvio 2020]. Z uwagi na fakt, że skuteczność i bezpieczeństwo WED s.c. jest zbieżne z WED i.v., można przypuszczać, iż skuteczność i bezpieczeństwo praktyczne WED s.c., również będzie zbliżone do wyników z badań klinicznych.”
- „W przypadku jakości życia odstąpiono od wykonywania porównania pośredniego, ponieważ jakość życia z badania VISIBLE II została przedstawiona wyłącznie na wykresach oraz nie przedstawiono miar rozrzutu. W związku z powyższym nie było możliwości wnioskowania o istotności statystycznej między grupami.”
- „Brak badań długookresowych dla WED s.c. w populacji chorych z ChLC, dane dla przedłużonej fazy (OLE) badania VISIBLE II nie zostały dotychczas opublikowane w formie doniesień naukowych. Należy jednak podkreślić korzystny profil bezpieczeństwa długookresowego dla WED s.c. wykazany w badaniach przeprowadzonych w populacji chorych na WZJG, a także dobrze poznany, korzystny profil bezpieczeństwa WED i.v., który jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa WED s.c. Brak ogólnych różnic między profilami bezpieczeństwa WED s.c. i WED i.v. został także wskazany w rekomendacji PBAC z 2020 r.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu GEMINI II do analizy nie włączono wszystkich punktów końcowych, dotyczących skuteczności i jakości życia, które były zdefiniowane inaczej niż w badaniu VISIBLE II lub dla których nie przedstawiono wyników niezbędnych do przeprowadzenia porównania pośredniego (m.in.: zmiana stężenia kalprotektyny w kale względem wartości początkowej).
- W ramach porównania pośredniego Wnioskodawca odstąpił od analizy trwałej remisji klinicznej w związku z rozbieżnościami w definicji tego punktu końcowego (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 jest definiowana jako stan remisji klinicznej stwierdzony podczas $\geq 80\%$ ocen przeprowadzonych w trakcie trwania badania, w tym w 52. tyg. leczenia).

- Analiza parametrów bezwzględnych RD dla danych dychotomicznych przedstawiona w analizie klinicznej wydaje się być niewystarczająca. Dla wyników o charakterze dychotomicznym powinien być obliczany parametr względny ilorazu szans (OR). W uzasadnieniu wnioskodawcy podano, że "odstąpiono od obliczania parametru OR ze względu na brak możliwości odtworzenia metody obliczeń zastosowanej przez autorów analizy do obliczenia RD."

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

❖ Porównanie bezpośrednie WED SC vs PLC (badanie VISIBLE II)

Na podstawie badania randomizowanego VISIBLE II oceniono skuteczność stosowania wedolizumabu WED SC w porównaniu z grupą kontrolną placebo PLC dla najdłuższego okresu obserwacji 52 tygodni. Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji FAS (ang. full analysis set) obejmującej wszystkich chorych włączonych do badania VISIBLE II, czyli chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie wedolizumabem IV podawanym w fazie indukcji i otrzymali wedolizumab SC w ramach terapii podtrzymującej.

Remisja kliniczna

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu VISIBLE II była częstość występowania remisji klinicznej w 52 tygodniu okresu obserwacji. Remisję kliniczną odnotowano u 48% chorych w grupie WED SC oraz u 34,3% chorych w grupie PLC, a różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie.

Tabela 19. Częstość występowania remisji klinicznej, porównanie WED SC vs PLC, populacja ogólna, badanie VISIBLE II

Punkt końcowy	WED SC [^]		PLB [^]		RD (95% CI)*	NNT (95% CI)*	IS [^]
	n (%)	N	n (%)	N			
Remisja kliniczna (CDAI ≤150)	132 (48,0%)	275	46 (34,3%)	134	0,137 (0,038; 0,237)	8 (5; 27)	TAK, p=0,008

źródło: *AKL Wnioskodawcy rozdz. 3.12.1; [^]badanie VISIBLE II (Vermeire 2021)

Zwiększona odpowiedź kliniczna

Zwiększoną odpowiedź kliniczną w badaniu VISIBLE II, odnotowano u 52,0% chorych z grupy WED SC oraz u 44,8% chorych z grupy PLC, a pomiędzy grupami nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Tabela 20. Częstość występowania zwiększonej odpowiedzi klinicznej, porównanie WED SC vs PLC, populacja ogólna, badanie VISIBLE II

Punkt końcowy	WED SC [^]		PLB [^]		RD (95% CI)*	NNT (95% CI)*	IS [^]
	n (%)	N	n (%)	N			
Zwiększona odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI ≥100 punktów w porównaniu z wartością początkową)	143 (52,0%)	275	60 (44,8%)	134	0,073 (-0,030; 0,175)	-	NIE p=0,167

źródło: *AKL Wnioskodawcy rozdz. 3.12.2; [^]badanie VISIBLE II (Vermeire 2021)

Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów

Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów odnotowano u 45,3% chorych w grupie WED SC, natomiast w grupie PLC u 18,2% chorych. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Tabela 21. Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów, porównanie WED SC vs PLC, populacja ogólna, badanie VISIBLE II

Punkt końcowy	WED SC [^]		PLB [^]		RD (95% CI)*	NNT (95% CI)*	p nominalne**
	n (%)	N	n (%)	N			

Remisja kliniczna (CDAI ≤150) bez konieczności stosowania kortykosteroidów	43 (45,3%)	95	8 (18,2%)	44	0,271 (0,119; 0,423)	4 (3; 9)	p=0,002
---	---------------	----	--------------	----	-------------------------	----------	---------

źródło: *AKL Wnioskodawcy rozdz. 3.12.3; ^badanie VISIBLE II (Vermeire 2021); **zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania nie można stwierdzić istotności statystycznej ze względu na brak istotności dla zwiększonej odpowiedzi klinicznej.

Trwała remisja kliniczna

Trwała remisja kliniczna, definiowana jako uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤150 punktów w 6 i 52 tyg. leczenia, w grupie stosującej WED SC występowała u 28% chorych, a w grupie stosującej placebo u 22,4% chorych. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Tabela 22. Częstość występowania trwałej remisji klinicznej, porównanie WED SC vs PLC, populacja ogólna, badanie VISIBLE II

Punkt końcowy	WED SC		PLB		RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Trwała remisja kliniczna	77 (28,0%)	275	30 (22,4%)	134	0,056 (-0,027; 0,139)	n/d	NIE

źródło: AKL Wnioskodawcy rozdz. 3.12.4; badanie VISIBLE II (EMA 2020)

Stężenie kalprotektyny w kale

Stężenie kalprotektyny w kale ≤250 µg/g w 52 tyg. w grupie WED SC występowało u 60,5% chorych, a w grupie PLC 31,7% chorych, a różnica była istotna statystycznie pomiędzy grupami.

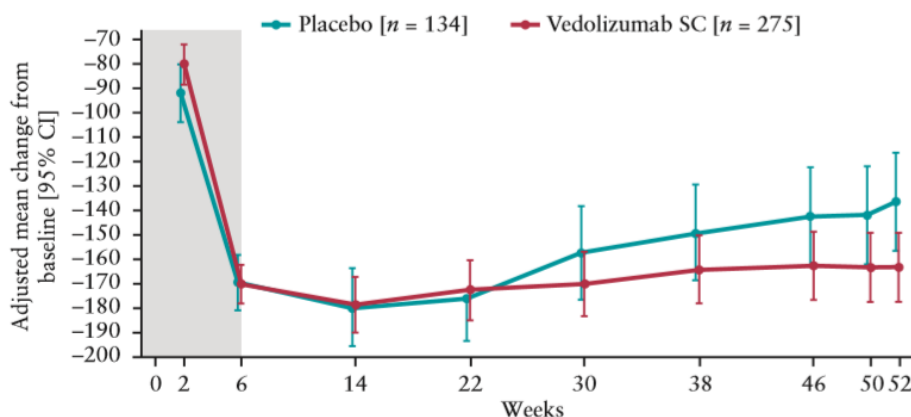
Tabela 23. Stężenie kalprotektyny w kale, porównanie WED SC vs PLC, populacja ogólna, badanie VISIBLE II

Punkt końcowy	WED SC*		PLB*		RD (95% CI)*	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	IS*
	n (%)	N	n (%)	N				
Kalprotektyna w kale ≤250 µg/g	92 (60,5%)^	152	20 (31,7%)^	63	0,29 (0,15; 0,43)	3,30 (1,77; 6,14)	4 (3; 7)	TAK
Kalprotektyna w kale >250 – ≤500 µg/g	18 (11,8%)	152	10 (15,9%)	63	-0,04 (-0,14; 0,06)	0,71 (0,31; 1,64)	-	NIE
Kalprotektyna w kale >500 µg/g	42 (27,6%)	152	33 (52,4%)	63	-0,25 (-0,39; -0,11)	0,35 (0,19; 0,64)	-	NIE

źródło: *AKL Wnioskodawcy rozdz. 3.12.5; ^badanie VISIBLE II (Vermeire 2021)

Wynik wg skali CDAI

Odnotowano większą poprawę wyniku w skali CDAI u osób otrzymujących WED SC po indukcyjnym leczeniu WED IV w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo w czasie leczenia podtrzymującego. Skorygowaną średnią zmianę wyniku wg skali CDAI względem wartości początkowej (95% CI) na podstawie badania VISIBLE II przedstawiono poniżej.



Rysunek 1. Skorygowana średnią zmianę wyniku wg skali CDAI względem wartości początkowej (95% CI). Źródło: badanie VISIBLE II (Vermeire 2021); Brakujące dane imputowano przy użyciu metody przeniesienia danych z ostatniej dostępnej obserwacji. Średnie obliczone metodą najmniejszych kwadratów i 95% CI uzyskano przy użyciu modelu analizy kowariancji.

Punkty końcowe zgłaszane przez chorych wg CDAI

Skuteczność kliniczna w 52. tygodniu na podstawie wskaźników aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna PRO (ang. patient reported outcome), zdefiniowano dla PRO2 jako wynik ≤ 8 (na podstawie podskal: bólu brzucha i częstości stolca) i dla PRO3 ≤ 13 (na podstawie podskal: bólu brzucha, częstości oddawania stolca i ogólnego samopoczucia).

Częstość PRO2 ≤ 8 w 52 tyg. odnotowano u 40,4% pacjentów w grupie WED SC, a w grupie PLC u 29,1%. Częstość PRO3 ≤ 13 w grupie WED SC odnotowano u 40,4%, a w grupie PLC u 30,6%. Częstość oddawania stolca $\leq 1,5$ dziennie i ból brzucha ≤ 1 dziennie wyniosła w grupie WED SC 29,1% a PLC 23,9%.

Tabela 24. Punkty końcowe zgłaszane przez chorych wg CDAI, porównanie WED SC vs PLC, populacja ogólna, badanie VISIBLE II

Punkt końcowy	WED SC [^]		PLB [^]		RD (95% CI)*	NNT (95% CI)*	p nominalne**
	n (%)	N	n (%)	N			
PRO2 ≤ 8	111 (40,4%)	275	39 (29,1%)	134	0,113 (0,017; 0,209)	9 (9; 59)	p=0,026
PRO3 ≤ 13	111 (40,4%)	275	41 (30,6%)	134	0,098 (0,001; 0,195)	11 (1000; 6)	p=0,053
Dzienne oddawanie stolca $\leq 1,5$ i ból brzucha ≤ 1	80 (29,1%)	275	32 (23,9%)	134	0,052 (-0,038; 0,143)	-	p=0,263

źródło: *AKL Wnioskodawcy rozdz. 3.12.6.1; [^]badanie VISIBLE II (Vermeire 2021); ** wartości p nominalne, których nie można brać pod uwagę jako istotności statystycznej.

Jakość życia

W badaniu VISIBLE II oceniano jakość życia związaną ze zdrowiem HRQoL (ang. Health-related quality of life) za pomocą czterech kwestionariuszy: IBDQ, EQ-5D (w tym EQ-5D VAS) oraz WPAI-CD.

Zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ

Zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ w przypadku wszystkich analizowanych domen była większa w grupie chorych otrzymujących WED SC niż PLC. Dodatnia zmiana w stosunku do wartości początkowych mierzona za pomocą kwestionariusza IBDQ została osiągnięta dla wszystkich analizowanych domen wg IBDQ (w domenie objawów systemowych, jelitowych, funkcjonowania emocjonalnego oraz funkcjonowania społecznego) zarówno w grupie stosującej WED SC, jak i PLC. Zmiana odnotowana w obydwu ramionach WED SC i PLC pomiędzy 0 tygodniem i 52 tygodniem była istotna klinicznie (zmiana jest istotna klinicznie jeśli wynosi ≥ 16 pkt).

Tabela 25. Zmiana średniego wyniku kwestionariusza IBDQ w porównaniu z wartością początkową, populacja ogólna, badanie VISIBLE II

Punkt końcowy	WED SC**	PLC**	MD**
	Zmiana wyniku		
Zmiana średniego całkowitego wyniku wg IBDQ względem wartości początkowych [pkt]	48,7 [^]	39,7 [^]	9 [^]
Zmiana średniego wyniku w domenie objawów jelitowych wg IBDQ względem wartości początkowych [pkt]	15,7*	12,4*	3,3
Zmiana średniego wyniku w domenie funkcjonowania emocjonalnego wg IBDQ względem wartości początkowych [pkt]	16,6*	14,1*	2,5
Zmiana średniego wyniku w domenie funkcjonowania społecznego wg IBDQ względem wartości początkowych [pkt]	8,4*	6,7*	1,7
Zmiana średniego wyniku w domenie objawów systemowych wg IBDQ względem wartości początkowych [pkt]	8*	6,6*	1,4

źródło: **AKL Wnioskodawcy rozdz. 3.12.7; [^]badanie VISIBLE II (Vermeire 2021); *obliczone przez wnioskodawcę na podstawie różnicy średniego wyniku w 52. tyg. a średnią wartością początkową, które przedstawiono na wykresie Supplementary Figure 5

Zmiana wyniku kwestionariusza WPAI-CD

W grupie leczonej WED SC obserwowano wyższą redukcję średniego wyniku w 52 tyg. względem wartości początkowych w porównaniu z PLC w zakresie ogólnego wyniku wydajności pracy oraz oceny

upośledzenia. Redukcja wyniku kwestionariusza WPAI-CD świadczy o poprawie. W zakresie utraty wydajności pracy odnotowana zmiana w obydwu analizowanych grupach pomiędzy 0 tygodniem i 52 tygodniem była istotna klinicznie (zmiana jest istotna klinicznie jeśli wynosi $\geq 7\%$).

Tabela 26. Zmiana średniego wyniku kwestionariusza WPAI-CD w porównaniu z wartością początkową, populacja ogólna, badanie VISIBLE II

Punkt końcowy	WED SC	PLC	MD
	Zmiana wyniku		
Zmiana średniego wyniku wydajności pracy wg WPAI-UC względem wartości początkowych [pkt]	-25,4	-18,6	-6,8
Zmiana średniego wyniku w domenie oceny upośledzenia aktywności wg WPAI-UC względem wartości początkowych [pkt]	-24,5	-20	-4,5

źródło: AKL Wnioskodawcy rozdz. 3.12.7; badanie VISIBLE II (Vermeire 2021)

Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-VAS

W badaniu VISIBLE II zmiana średniego wyniku wg EQ-5D w 52 tygodniu leczenia względem wartości początkowych wynosiła 21,5 pkt w grupie WED SC i 19,6 pkt w grupie PLC. Zmiana odnotowana w obydwu ramionach (poprawa) pomiędzy 0 tygodniem i 52 tygodniem była istotna klinicznie (zmiana jest istotna klinicznie jeśli wynosi $\geq 0,08$ pkt).

Tabela 27. Zmiana średniego wyniku kwestionariusza EQ-5D-VAS w porównaniu z wartością początkową, populacja ogólna, badanie VISIBLE II

Punkt końcowy	WED SC	PLC	MD
	Zmiana wyniku		
Zmiana średniego wyniku wg EQ-5D-VAS względem wartości początkowych [pkt]	21,5*	19,6*	1,9

źródło: **AKL Wnioskodawcy rozdz. 3.12.7; ^badanie VISIBLE II (Vermeire 2021); *obliczone przez wnioskodawcę na podstawie różnicy średniego wyniku w 52. tyg. a średnią wartością początkową, które przedstawiono na wykresie Supplementary Figure 6

Szczegółowe wyniki oraz wykresy dotyczące jakości życia w badaniu VISIBLE II zostały przedstawione w AKL Wnioskodawcy w rozdz. 3.12.7.

Szczegółowe wyniki dotyczące analizy skuteczności (porównanie bezpośrednie WED SC z PLB na podstawie badania VISIBLE II) znajdują się w AKL Wnioskodawcy w rozdz. 13.2. Dodatkowe wyniki badania VISIBLE II w podgrupach przedstawiono w AKL Wnioskodawcy w rozdz. 7.1.

❖ Porównanie pośrednie WED SC vs WED IV

Porównanie pośrednie WED SC względem komparatora WED IV podczas leczenia podtrzymującego wykonano na podstawie wyników z badania VISIBLE II (WED SC vs PLC) i badania GEMINI II (WED IV vs PLC). W badaniach VISIBLE II i GEMINI II okres obserwacji trwał 52 tygodnie. Na podstawie badań VISIBLE II (WED SC vs PLC) i GEMINI II (WED IV vs PLC) możliwe było przeprowadzenie porównania w zakresie następujących punktów końcowych, tj.: remisja kliniczna, zwiększona odpowiedź kliniczna, remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów.

Remisja kliniczna

W zakresie częstości uzyskania remisji klinicznej w populacji ogólnej dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tyg. wykazano brak istotnej statystycznie różnicy między WED SC i WED IV. Nie odnotowano różnicy istotnej statystycznie także w populacji chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa oraz po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Tabela 28. Częstość występowania remisji klinicznej w 52 tygodniu, badanie VISIBLE II i GEMINI II

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Porównanie bezpośrednie						Porównanie pośrednie	
			WED			PLB		RD (95% CI)*	RD (95% CI)*	IS*
			postać	n (%)	N	n (%)	N			
Remisja kliniczna (CDAI ≤ 150)	VISIBLE II (Vermeire 2021)	ogólna	SC	132 (48,0%)	275	46 (34,3%)	134	0,137 (0,038; 0,237)	-0,033 (-0,1741; 0,1081)	NIE

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Porównanie bezpośrednie					Porównanie pośrednie		
			WED			PLB		RD (95% CI)*	RD (95% CI)*	IS*
			postać	n (%)	N	n (%)	N			
	GEMINI II (Sandborn 2013, EMA 2014)		IV	60 (39,0%)	154	33 (21,6%)	153	0,17 (0,07; 0,27)		
	VISIBLE II (Vermeire 2021)	chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa	SC	52 (48,6%)	107	27 (42,9%)	63	0,043 (-0,116; 0,203)	-0,205 (-0,4299; 0,0199)	NIE
	GEMINI II (Sands 2017, EMA 2014)		IV	34 [^] (51,5%)	66	19 [^] (26,8%)	71	0,248 (0,089; 0,406)		
	VISIBLE II (Vermeire 2021)	chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa	SC	70 (46,4%)	151	17 (28,8%)	59	0,176 (0,038; 0,314)	0,024 (-0,1605; 0,2085)	NIE
	GEMINI II (Sands 2017)		IV	23 (28,0%)*	82	10 (12,8%)	78	0,152 (0,030; 0,275)		

źródło: * AKL Wnioskodawcy rozdz. 3.11; [^]obliczenia własne wnioskodawcy liczby pacjentów na podstawie odsetka chorych z publikacji

Zwiększona odpowiedź kliniczna

W wyniku porównania pośredniego WED SC względem WED IV odnotowano brak różnic istotnych statystycznie między grupami w zakresie częstości uzyskania zwiększonej odpowiedzi klinicznej w 52 tyg. zarówno dla populacji ogólnej, jak i dla populacji chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa oraz po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Tabela 29. Częstość występowania zwiększonej odpowiedzi klinicznej w 52 tygodniu, badanie VISIBLE II i GEMINI II

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Porównanie bezpośrednie					Porównanie pośrednie		
			WED			PLB		RD (95% CI)*	RD (95% CI)*	IS*
			postać	n (%)	N	n (%)	N			
Zwiększona odpowiedź kliniczna (obniżenie CDAI \geq 100 punktów w porównaniu z wartością początkową)	VISIBLE II (Vermeire 2021)	ogólna	SC	143 (52,0%)	275	60 (44,8%)	134	0,073 (-0,030; 0,175)	-0,057 (-0,2037; 0,0897)	NIE
	GEMINI II (Sandborn 2013, Sands 2017, EMA 2014)		IV	67 (43,5%)	154	46 (30,1%)	153	0,13 (0,03; 0,24)		
	VISIBLE II (EMA 2020)	Chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa	SC	58 (54,2%)	107	30 (47,6%)	63	0,044 (-0,116; 0,203)	-0,182 (-0,4101; 0,0461)	NIE
	GEMINI II (Sands 2017, EMA 2014)		IV	40 [^] (60,6%)	66	27 [^] (38,0%)	71	0,226 (0,063; 0,389)		
	VISIBLE II (EMA 2020)	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa	SC	74 (49,0%)	151	27 (45,8%)	59	0,032 (-0,118; 0,182)	-0,056 (-0,2568; 0,1448)	NIE
	GEMINI II (Sands 2017)		IV	24 (29,3%)*	82	16 (20,5%)	78	0,088 (-0,046; 0,221)		

źródło: * AKL Wnioskodawcy rozdz. 3.11; [^]obliczenia własne wnioskodawcy liczby pacjentów na podstawie odsetka chorych z publikacji

Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów

W ocenie częstości występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 52 tygodniu wykazano brak istotnych statystycznie różnic w populacji ogólnej oraz subpopulacji

chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa i chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Tabela 30. Częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 52 tygodniu, badanie VISIBLE II i GEMINI II

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Porównanie bezpośrednie						Porównanie pośrednie	
			WED			PLB		RD (95% CI)*	RD (95% CI)*	IS*
			postać	n (%)	N	n (%)	N			
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	VISIBLE II (Vermeire 2021)	ogólna	SC	43 (45,3%)	95	8 (18,2%)	44	0,271 (0,119; 0,423)	0,111 (-0,0890; 0,3110)	NIE
	GEMINI II (Sandborn 2013, Sands 2017, EMA 2014)		IV	26 (31,7%)	82	23 [^] (15,9%)	82	0,16 (0,03; 0,29)		
	VISIBLE II (Vermeire 2021)	Chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa	SC	16 (41,0%)	39	4 (18,2%)	22	0,228 (-0,032; 0,468)	0,108 (-0,2172; 0,4332)	NIE
	GEMINI II (Sands 2017, EMA 2014)		IV	15 (39,5%)	38	11 (27,5%)	40	0,120 (-0,088; 0,328)		
	VISIBLE II (Vermeire 2021)	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa	SC	24 (46,2%)	52	3 (15,0%)	20	0,312 (0,052; 0,545)	0,068 (-0,2581; 0,3941)	NIE
	GEMINI II (Sands 2017)		IV	10 (24,4%)*	41	0 (0,0%)	38	0,244 (0,024; 0,451)		

źródło: * AKL Wnioskodawcy rozdz. 3.11.; ^ na podstawie dokumentu EMA 2014 (rozbieżność w liczbie pacjentów i w odsetku pacjentów)

Szczegółowe wyniki dotyczące analizy skuteczności (porównanie pośrednie WED SC z WED IV) znajdują się w AKL Wnioskodawcy w rozdz. 3.11.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

❖ **Porównanie bezpośrednie WED SC vs PLB (badanie VISIBLE II)**

Na podstawie randomizowanego badania VISIBLE II przedstawiono ocenę bezpieczeństwa wedolizumabu SC względem placebo dla najdłuższego okresu obserwacji 52 tygodni.

Profil bezpieczeństwa ogółem

Zgon

Nie odnotowano żadnego zgonu w grupie otrzymującej WED SC i w grupie stosującej placebo w czasie 52 tyg. badania VISIBLE II.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem w populacji ogólnej wystąpiły w grupie badanej u 8,4% chorych a w grupie kontrolnej u 10,4% chorych, a różnica między grupami nie była istotnie statystycznie. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 1,5% chorych otrzymujących WED SC i 1,5% chorych otrzymujących placebo. Natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane niezwiązane z leczeniem odnotowano u 6,9% osób w grupie WED SC oraz u 9,0% chorych w grupie placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia zanotowano u 1,8% chorych z grupy badanej i 3,7% chorych z grupy kontrolnej. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Zdarzenia niepożądane ogółem

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły w grupie badanej otrzymujących wedolizumab SC u 73,5% chorych i w grupie kontrolnej otrzymujących placebo u 76,1% chorych, a różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u 19,3% chorych otrzymujących wedolizumab SC i u 14,9% chorych otrzymujących placebo, a różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły w grupie WED SC u 4,0% i w grupie PLB 8,2% chorych, a różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Przerwanie leczenia z powodu pogorszenia lub zaostrzenia choroby obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej PLC 5,2% niż grupy WED SC 1,1%.

Zdarzenia niepożądane o łagodnym stopniu nasilenia wystąpiły u 32,4% chorych w grupie WED SC i 32,8% w PLC. Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym stopniu nasilenia odnotowano u 36,0% chorych w grupie WED SC i 34,3% w PLC, a zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia raportowano u 5,1% chorych w grupie WED SC i u 9,0% chorych w grupie PLC. Dla zdarzeń niepożądanych o łagodnym, o umiarkowanym i o ciężkim stopniu nasilenia różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Tabela 31. Profil bezpieczeństwa na podstawie badania VISIBLE II

Punkt końcowy		WED SC [^]		PLC [^]		OR (95% CI)*	RD (95% CI)*	NNT (95% CI)*	IS*
		n (%)	N	n (%)	N				
Zgon		0 (0,0)	275	0 (0,0)	134	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	-	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane	ogółem	23 (8,4)	275	14 (10,4)	134	0,78 (0,39; 1,57)	-0,02 (-0,08; 0,04)	-	NIE
	związane z leczeniem ogółem	4 (1,5)	275	2 (1,5)	134	0,97 (0,18; 5,39)	-0,00 (-0,03; 0,02)	-	NIE
	niezwiązane z leczeniem ogółem	19 (6,9)	275	12 (9,0)	134	0,75 (0,35; 1,60)	-0,02 (-0,08; 0,04)	-	NIE
	prowadzące do przerwania leczenia	5 (1,8)	275	5 (3,7)	134	0,48 (0,14; 1,68)	-0,02 (-0,05; 0,02)	-	NIE
Zdarzenia niepożądane	ogółem	202 (73,5)	275	102 (76,1)	134	0,87 (0,54; 1,40)	-0,03 (-0,12; 0,06)	-	NIE
	związane z leczeniem ogółem	53 (19,3)	275	20 (14,9)	134	1,36 (0,78; 2,39)	0,04 (-0,03; 0,12)	-	NIE
	niezwiązane z leczeniem ogółem	149 (54,2)	275	82 (61,2)	134	0,75 (0,49; 1,14)	-0,07 (-0,17; 0,03)	-	NIE
	prowadzące do przerwania leczenia	11 (4,0)	275	11 (8,2)	134	0,47 (0,20; 1,10)	-0,04 (-0,09; 0,01)	-	NIE
	prowadzące do przerwania leczenia z powodu pogorszenia lub zaostrzenia choroby	3 (1,1)*	275	7 (5,2)*	134	0,20 (0,05; 0,79)	-0,04 (-0,08; -0,0017)	NNT=25 (589; 13)	TAK
	o łagodnym stopniu nasilenia	89 (32,4)	275	44 (32,8)	134	0,98 (0,63; 1,52)	-0,00 (-0,10; 0,09)	-	NIE
o umiarkowanym stopniu nasilenia	99 (36,0)	275	46 (34,3)	134	1,08 (0,70; 1,66)	0,02 (-0,08; 0,12)	-	NIE	

Punkt końcowy		WED SC [^]		PLC [^]		OR (95% CI)*	RD (95% CI)*	NNT (95% CI)*	IS*
		n (%)	N	n (%)	N				
	o ciężkim stopniu nasilenia	14 (5,1)	275	12 (9,0)	134	0,55 (0,24; 1,21)	-0,04 (-0,09; 0,02)	-	NIE

źródło: *AKL Wnioskodawcy rozdz. 3.14.1; [^]badanie VISIBLE II (Vermeire 2021);

Ciężkie zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów (SOC)

Do najczęstszych ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie WED SC należało zwiększenie aktywności ChLC i niedrożność jelita cienkiego. Zwiększenie aktywności ChLC w grupie WED SC i PLC odnotowano odpowiednio u 2,2 % i 3,7% chorych. Niedrożność jelita odnotowano u 0,4% chorych w grupie WED SC oraz u 1,5% chorych w grupie PLC. Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane występowały nie częściej niż u 0,7% chorych zarówno w grupie WED SC jak i PLC. Dla żadnego z analizowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami WED SC i PLC. Szczegółowe wyniki w zakresie częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawiono w AKL Wnioskodawcy w rozdz. 3.14.2.

Tabela 32. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (więcej niż u 0,7% chorych zarówno w grupie WED SC jak i PLC), badanie VISIBLE II

Punkt końcowy	WED SC		PLC		OR (95% CI)*	RD (95% CI)*	NNT (95% CI)*	IS*
	n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem*	4 (1,5) [^]	275	6 (4,5) [^]	134	0,31 (0,09; 1,14)	-0,03 (-0,07; 0,01)	-	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit								
Choroba Leśniowskiego-Crohna**	6 (2,2)**	275	5 (3,7)**	134	0,58 (0,17; 1,92)	-0,02 (-0,05; 0,02)	-	NIE
Niedrożność jelita cienkiego**	1 (0,4)**	275	2 (1,5)**	134	0,24 (0,02; 2,68)	-0,01 (-0,03; 0,01)	-	NIE

źródło: *AKL Wnioskodawcy rozdz. 3.14.2; [^] VISIBLE II (Vermeire 2021); ** badanie VISIBLE II (clinicaltrials.gov)

Ciężkie zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów (SOC)

Najczęstszymi zdarzeniami niepożdanymi były zdarzenia specjalnego zainteresowania AESI (ang. adverse event of special interest) występujące w grupie WED SC u 31,3% pacjentów, a w grupie PLB u 34,3% pacjentów. Do najczęściej występujących **zdarzeń niepożądanych** (innych niż AESI) w grupie WED SC było zwiększenie aktywności ChLC 15,3%, zapalenie nosogardzieli 9,1% oraz ból brzucha 7,6%.

W przypadku wszystkich odnotowanych zdarzeń niepożądanych różnica między WED SC a PLC nie była istotna statystycznie. Wyjątek stanowią zakażenia dróg moczowych, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie PLC niż w grupie WED SC (odpowiednio 4,5% vs 0,4%).

Tabela 33. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (więcej niż u 0,7% chorych zarówno w grupie WED SC i PLC), badanie VISIBLE II

Punkt końcowy	WED SC [^]		PLC [^]		OR (95% CI)*	RD (95% CI)*	NNT (95% CI)*	IS*
	n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
Zakażenia ogółem – AESI	86 (31,3)	275	46 (34,3)	134	0,87 (0,56; 1,35)	-0,03 (-0,13; 0,07)	-	NIE
Zakażenie górnych dróg oddechowych – AESI	49 (17,8)	275	19 (14,2)	134	1,31 (0,74; 2,33)	0,04 (-0,04; 0,11)	-	NIE
Zapalenie nosogardzieli	25 (9,1)	275	6 (4,5)	134	2,13 (0,85; 5,33)	0,05 (-0,003; 0,09)	-	NIE
Zakażenie górnych dróg oddechowych	17 (6,2) ^{^^}	275	5 (3,7) ^{^^}	134	1,70 (0,61; 4,71)	0,02 (-0,02; 0,07)	-	NIE

Punkt końcowy	WED SC [^]		PLC [^]		OR (95% CI)*	RD (95% CI)*	NNT (95% CI)*	IS*
	n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia jamy brzusznej i przewodu pokarmowego	11 (4,0)	275	7 (5,2)	134	0,76 (0,29; 2,00)	-0,01 (-0,06; 0,03)	-	NIE
Zakażenia dolnych dróg oddechowych i płuc	11 (4,0)	275	4 (3,0)	134	1,35 (0,42; 4,33)	0,01 (-0,03; 0,05)	-	NIE
Grypa (zakażenie wirusowe)	9 (3,3)	275	5 (3,7)	134	0,87 (0,29; 2,66)	-0,00 (-0,04; 0,03)	-	NIE
Zakażenia ucha	5 (1,8)	275	3 (2,2)	134	0,81 (0,19; 3,44)	-0,00 (-0,03; 0,03)	-	NIE
Zakażenia wirusowe niesklasyfikowane nigdzie indziej	6 (2,2)	275	1 (0,7)	134	2,97 (0,35; 24,89)	0,01 (-0,01; 0,04)	-	NIE
Zakażenia wirusem opryszczki	4 (1,5)	275	6 (4,5)	134	0,31 (0,09; 1,14)	-0,03 (-0,07; 0,01)	-	NIE
Zakażenie grzybicze niesklasyfikowane nigdzie indziej	4 (1,5)	275	1 (0,7)	134	1,96 (0,22; 17,74)	0,01 (-0,01; 0,03)	-	NIE
Zakażenia struktur skóry i tkanek miękkich	4 (1,5)	275	1 (0,7)	134	1,96 (0,22; 17,74)	0,01 (-0,01; 0,03)	-	NIE
Zakażenia niesklasyfikowane nigdzie indziej	3 (1,1)	275	1 (0,7)	134	1,47 (0,15; 14,24)	0,00 (-0,02; 0,02)	-	NIE
Zakażenia dróg moczowych	1 (0,4)	275	6 (4,5)	134	0,008 (0,0,1; 0,65)	-0,04 (-0,08; -0,01)	NNT=25 (13; 100)	TAK
Zakażenia oczu i powiek	1 (0,4)	275	3 (2,2)	134	0,16 (0,02; 1,55)	-0,02 (-0,04; 0,01)	-	NIE
Zakażenia zęba i tkanek miękkich jamy ustnej	1 (0,4)	275	2 (1,5)	134	0,24 (0,02; 2,68)	-0,01 (-0,03; 0,01)	-	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)								
Nowotwory złośliwe	2 (0,7)	275	3 (2,2)	134	0,32 (0,05; 1,94)	-0,02 (-0,04; 0,01)	-	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego								
Reakcje nadwrażliwości ogółem – AESI	24 (8,7)	275	13 (9,7)	134	0,89 (0,44; 1,81)	-0,01 (-0,07; 0,05)	-	NIE
Zaburzenia układu nerwowego								
Ból głowy	15 (5,5)	275	5 (3,7)	134	1,49 (0,53; 4,19)	0,02 (-0,02; 0,06)	-	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit								
Choroba Leśniowskiego-Crohna	42 (15,3) [^]	275	26 (19,4) [^]	134	0,75 (0,44; 1,28)	-0,04 (-0,12; 0,04)	-	NIE
Ból brzucha	21 (7,6)	275	11 (8,2)	134	0,92 (0,43; 1,98)	-0,01 (-0,06; 0,05)	-	NIE
Nudności	11 (4,0)	275	7 (5,2)	134	0,76 (0,29; 2,00)	-0,01 (-0,06; 0,03)	-	NIE
Wymioty	6 (2,2)	275	7 (5,2)	134	0,40 (0,13; 1,23)	-0,03 (-0,07; 0,01)	-	NIE
Ból stawowy	18 (6,5)	275	9 (6,7)	134	0,97 (0,42; 2,23)	-0,00 (-0,05; 0,05)	-	NIE
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ogółem – AESI	8 (2,9)	275	2 (1,5)	134	1,98 (0,41; 9,44)	0,01 (-0,01; 0,04)	-	NIE

Punkt końcowy	WED SC [^]		PLC [^]		OR (95% CI)*	RD (95% CI)*	NNT (95% CI)*	IS*
	n (%)	N	n (%)	N				
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	3 (1,1)	275	0 (0,0)	134	4,46 (0,40; 49,97)	0,01 (-0,01; 0,03)	-	NIE

źródło: *AKL Wnioskodawcy rozdz. 3.14.3; [^]badanie VISIBLE II (Vermeire 2021); [^] badanie VISIBLE II (EMA 2020, Vermeire 2021); AESI - zdarzenia specjalnego zainteresowania (ang. adverse event of special interest)

Szczegółowe wyniki dotyczące analizy bezpieczeństwa (porównanie bezpośrednio WED SC z PLB) znajdują się w AKL Wnioskodawcy w rozdz. 3.14.

❖ Porównanie pośrednie WED SC vs WED IV (badanie VISIBLE II i GEMINI II)

Zgony

W badaniu VISIBLE II nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w trakcie leczenia wedolizumabem SC, a także wśród chorych przyjmujących placebo w okresie obserwacji 52 tygodni. W badaniu GEMINI II u chorych stosujących WED IV odnotowano 1 zgon, natomiast w grupie kontrolnej nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Tabela 34. Częstość występowania zgonów (badanie VISIBLE II i GEMINI II)

Punkt końcowy	Badanie	Porównanie bezpośrednie						Porównanie pośrednie				
		WED			PLB			RD (95% CI)*	OR (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)*	IS*
		postać	n (%)	N	n (%)	N						
Zgon	VISIBLE II (Vermeire 2021)	SC	0 (0,0%)	275	0 (0,0%)	134	0,00 (-0,01; 0,01)	niemożliwe do obliczenia	-0,010 (-0,0280; 0,0080)	niemożliwe do obliczenia	NIE	
	GEMINI II (EMA 2014)	IV	1 (0,6%)	154	0 (0,0%)	153	0,01 (-0,01; 0,02)	7,34 (0,15; 369,98)				

źródło: *AKL Wnioskodawcy rozdz. 3.13.1; badanie VISIBLE II (Vermeire 2021); badanie GEMINI II (EMA 2014)

Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu VISIBLE II i GEMINI II w zakresie częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem brak jest istotnych statystycznie różnic między WED SC a WED IV w terapii podtrzymującej.

Tabela 35. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (badanie VISIBLE II i GEMINI II)

Punkt końcowy	Badanie	Porównanie bezpośrednie						Porównanie pośrednie				
		WED			PLB			RD (95% CI)*	OR (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)*	IS*
		postać	n (%)	N	n (%)	N						
Ciężkie zdarzenia niepożądane	VISIBLE II (Vermeire 2021)	SC	23 (8,4%)	275	14 (10,4%)	134	-0,02 (-0,08; 0,04)	0,78 (0,39; 1,57)	-0,050 (-0,1500; 0,0500)	0,62 (0,25; 1,55)	NIE	
	GEMINI II (EMA 2014)	IV	28 (18,2%)	154	23 (15,0%)	153	0,03 (-0,05; 0,11)	1,26 (0,69; 2,30)				

źródło: *AKL Wnioskodawcy rozdz. 3.13.2 badanie VISIBLE II (Vermeire 2021); badanie GEMINI II (EMA 2014)

Zdarzenia niepożądane

W odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między WED SC a WED IV.

Tabela 36. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (badanie VISIBLE II i GEMINI II)

Punkt końcowy	Badanie	Porównanie bezpośrednie						Porównanie pośrednie				
		WED			PLB			RD (95% CI)*	OR (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)*	IS*
		postać	n (%)	N	n (%)	N						
Zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane ogółem											
	VISIBLE II	SC	202 (73,5%)	275	102 (76,1%)	134	-0,03 (-0,12; 0,06)	0,87 (0,54; 1,40)	-0,070 (-0,1904; 0,0504)	0,63 (0,28; 1,39)	NIE	
	GEMINI II	IV	135 (87,7%)	154	128 (83,7%)	153	0,04 (-0,04; 0,12)	1,39 (0,73; 2,64)				
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem												

Punkt końcowy	Badanie	Porównanie bezpośrednie						Porównanie pośrednie				
		WED			PLB			RD (95% CI)*	OR (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)*	IS*
		postać	n (%)	N	n (%)	N						
	VISIBLE II	SC	53 (19,3%)*	275	20 (14,9%)	134	0,04 (-0,03; 0,12)	1,36 (0,78; 2,39)	-0,040 (-0,1690; 0,0890)	0,99 (0,48; 2,04)	NIE	
	GEMINI II	IV	63 (40,9%)	154	51 (33,3%)	153	0,08 (-0,03; 0,18)	1,38 (0,87; 2,20)				
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia											
	VISIBLE II	SC	11 (4,0%)	275	11 (8,2%)	134	-0,04 (-0,09; 0,01)	0,47 (0,20; 1,10)	-0,020 (-0,0981; 0,0581)	0,60 (0,19; 1,93)	NIE	
GEMINI II	IV	12 (7,8%)	154	15 (9,8%)	153	-0,02 (-0,08; 0,04)	0,78 (0,35; 1,72)					

źródło: *AKL Wnioskodawcy rozdz. 3.13.3; badanie VISIBLE II (Vermeire 2021); badanie GEMINI II (EMA 2014, Sandborn 2013)

Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów (SOC)

W przypadku występowania zakażeń ogółem odnotowano brak różnic istotnych statystycznie u chorych stosujących WED SC (badanie VISIBLE II) względem WED IV (badanie GEMINI II). Także ocena poszczególnych zdarzeń tj. zapalenia nosogardzieli, zakażeń górnych dróg oddechowych, bólu głowy, zwiększenia aktywności ChLC, bólu brzucha, nudności i wymiotów nie wskazywała na występowanie istotnych statystycznie różnic między WED SC a WED IV.

Tabela 37. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wg klasyfikacja układów i narządów (SOC), (badanie VISIBLE II i GEMINI II)

Punkt końcowy	Badanie	Porównanie bezpośrednie						Porównanie pośrednie				
		WED			PLB			RD (95% CI)*	OR (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)*	IS*
		postać	n (%)	N	n (%)	N						
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze												
Zakażenia ogółem	VISIBLE II	SC	86 (31,3%)	275	46 (34,3%)	134	-0,03 (-0,13; 0,07)	0,87 (0,56; 1,35)	-0,060 (-0,2087; 0,0887)	0,77 (0,41; 1,44)	NIE	
	GEMINI II	IV	69 (44,8%)	154	64 (41,8%)	153	0,03 (-0,08; 0,14)	1,13 (0,72; 1,77)				
Zapalenie nosogardzieli	VISIBLE II	SC	25 (9,1%)	275	6 (4,5%)	134	0,05 (-0,003; 0,09)	2,13 (0,85; 5,33)	-0,010 (-0,0940; 0,0740)	1,22 (0,38; 3,90)	NIE	
	GEMINI II	IV	23 (14,9%)	154	14 (9,2%)	153	0,06 (-0,01; 0,13)	1,74 (0,86; 3,53)				
Zakażenie górnych dróg oddechowych	VISIBLE II	SC	17 (6,2%)	275	5 (3,7%)	134	0,02 (-0,02; 0,07)	1,70 (0,61; 4,71)	-0,020 (-0,1206; 0,0806)	1,35 (0,42; 4,32)	NIE	
	GEMINI II	IV	35 (22,7%)	154	29 (19,0%)	153	0,04 (-0,05; 0,13)	1,26 (0,72; 2,19)				
Zaburzenia układu nerwowego												
Ból głowy	VISIBLE II	SC	15 (5,5%)	275	5 (3,7%)	134	0,02 (-0,02; 0,06)	1,49 (0,53; 4,19)	0,070 (-0,0194; 0,1594)	2,22 (0,67; 7,42)	NIE	
	GEMINI II	IV	20 (13,0%)	154	28 (18,3%)	153	-0,05 (-0,13; 0,03)	0,67 (0,36; 1,24)				
PML	VISIBLE II	SC	0 (0,0%)	275	0 (0,0%)	134	0,00 (-0,01; 0,01)	niemożliwe do obliczenia	0,000 (-0,0141; 0,0141)	niemożliwe do obliczenia	NIE	
	GEMINI II	IV	0 (0,0%)	154	0 (0,0%)	153	0,00 (-0,01; 0,01)	niemożliwe do obliczenia				
Zaburzenia żołądka i jelit												
Zwiększenie aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna	VISIBLE II	SC	36 (13,1%)	275	23 (17,2%)	134	-0,04 (-0,12; 0,03)	0,73 (0,41; 1,28)	-0,010 (-0,1234; 0,1034)	0,88 (0,39; 1,99)	NIE	
	GEMINI II	IV	25 (16,2%)	154	29 (19,0%)	153	-0,03 (-0,11; 0,06)	0,83 (0,46; 1,49)				
Ból brzucha	VISIBLE II	SC	21 (7,6%)	275	11 (8,2%)	134	-0,01 (-0,06; 0,05)	0,92 (0,43; 1,98)		1,14 (0,40; 3,26)	NIE	

	GEMINI II	IV	15 (9,7%)	154	18 (11,8%)	153	-0,02 (-0,09; 0,05)	0,81 (0,39; 1,67)	0,010 (-0,0790; 0,0990)		
Nudności	VISIBLE II	SC	11 (4,0%)	275	7 (5,2%)	134	-0,01 (-0,06; 0,03)	0,76 (0,29; 2,00)	-0,010 (-0,0932; 0,0732)	0,77 (0,23; 2,52)	NIE
	GEMINI II	IV	18 (11,7%)	154	18 (11,8%)	153	-0,00 (-0,07; 0,07)	0,99 (0,50; 1,99)			
Wymioty	VISIBLE II	SC	6 (2,2%)	275	7 (5,2%)	134	RD=-0,03 (-0,07; 0,01)	0,40 (0,13; 1,23)	0,000 (-0,0680; 0,0680)	0,60 (0,14; 2,48)	NIE
	GEMINI II	IV	9 (5,8%)	154	13 (8,5%)	153	-0,03 (-0,08; 0,03)	0,67 (0,28; 1,61)			

źródło: *AKL Wnioskodawcy rozdz. 3.13; badanie VISIBLE II (Vermeire 2021); badanie GEMINI II (EMA 2014, Sandborn 2013)

Szczegółowe wyniki dotyczące analizy bezpieczeństwa (porównanie pośrednie WED SC z WED IV) znajdują się w AKL Wnioskodawcy w rozdz. 3.13.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania własnego, analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia.

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

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej interwencji na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego przedstawiono poniżej.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania leku na podstawie ChPL Entyvio:

- Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

- Reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości; większość tych reakcji miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

W razie reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji należy natychmiast przerwać podawanie wedolizumabu i wdrożyć odpowiednie leczenie.

- Zakażenia

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

Należy mieć świadomość potencjalnego zwiększenia ryzyka zakażeń oportunistycznych lub zakażeń, dla których jelito stanowi barierę obronną. Nie wolno rozpoczynać leczenia u pacjentów z czynnym, ciężkim zakażeniem do czasu opanowania zakażenia; należy rozważyć wstrzymanie leczenia u pacjentów, u których dojdzie do ciężkiego zakażenia podczas długotrwałego leczenia wedolizumabem. Należy zachować ostrożność przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu wedolizumabu u pacjentów z opanowanym, przewlekłym ciężkim zakażeniem lub nawracającymi ciężkimi zakażeniami w wywiadzie. Przed, podczas i po zakończeniu leczenia pacjentów należy dokładnie obserwować, czy występują u nich zakażenia. Wedolizumab jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną gruźlicą. Przed rozpoczęciem leczenia wedolizumabem pacjenci muszą przejść badanie przesiewowe wykluczające gruźlicę zgodnie z lokalnie przyjętą praktyką. W razie rozpoznania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia wedolizumabem należy wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwgruźlicze zgodnie z miejscowymi wytycznymi. W przypadku pacjentów, u których rozpoznano gruźlicę podczas leczenia wedolizumabem należy przerwać leczenie wedolizumabem do czasu ustąpienia zakażenia gruźliczego.

Niektórzy antagoniści integryny i niektóre ogólnoustrojowe środki immunosupresyjne związane są z występowaniem postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej (ang. PML, progressive multifocal leukoencephalopathy), rzadkiego i często prowadzącego do zgonu zakażenia oportunistycznego wywołanego przez wirusa Johna Cunninghama (ang. JC virus). Wedolizumab, wiążąc się z integryną $\alpha 4\beta 7$ występującą na powierzchni limfocytów związanych z jelitem wywiera działanie immunosupresyjne specyficzne dla jelita. Nie zaobserwowano ogólnoustrojowego działania immunosupresyjnego u zdrowych ochotników, jednakże działanie produktu na ogólnoustrojową czynność układu odpornościowego u pacjentów z chorobą zapalną jelit jest nieznane.

Personel medyczny powinien obserwować pacjentów leczonych wedolizumabem pod kątem pojawienia się nowych lub nasilenia przedmiotowych i podmiotowych objawów neurologicznych określonych w materiałach informacyjnych i rozważyć konsultację neurologiczną w razie ich wystąpienia. W razie podejrzenia PML należy wstrzymać leczenie wedolizumabem, a w razie jego potwierdzenia należy zaprzestać leczenia.

- Nowotwory złośliwe

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

- Wcześniejsze i jednoczesne stosowanie produktów biologicznych

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

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

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

- Żywe i doustne szczepionki

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

- Indukcja remisji choroby Leśniowskiego-Crohna

U niektórych pacjentów indukcja remisji choroby Leśniowskiego-Crohna może trwać do 14 tygodni. Przyczyny tego zjawiska nie są do końca znane i są prawdopodobnie związane z mechanizmem działania produktu. Należy wziąć to pod uwagę, zwłaszcza u pacjentów ze zdiagnozowaną wcześniej ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna nieleczonych wcześniej antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF α).

Analizy eksploracyjne podgrup pochodzące z badań klinicznych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna wskazują, że wedolizumab podawany pacjentom nieotrzymującym jednocześnie kortykosteroidów może być mniej skuteczny w indukcji remisji choroby Leśniowskiego-Crohna w porównaniu z pacjentami otrzymującymi już wcześniej kortykosteroidy (niezależnie od jednoczesnego stosowania immunomodulatorów)

- Zawartość sodu

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Zestawienie działań niepożądanych oparto na doświadczeniu z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu. W poniższej tabeli zaprezentowano działania występujące bardzo często ($\geq 1/10$) w klasyfikacji układów i narządów.

Tabela 38. Działania niepożądane na podstawie ChPL Entyvio

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane występujące bardzo często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów

Komunikaty bezpieczeństwa

Wnioskodawca odnalazł dokumenty wydane przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii PRAC (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) odnoszących się do bezpieczeństwa produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab). W najnowszym dokumencie PRAC 2020¹ stwierdzono, że obecnie nie ma wystarczających dowodów na istnienie związku między leczeniem wedolizumabem a rozwojem zespołu Evansa, autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej lub immunologicznej plamicy małopłytkowej (AKL Wnioskodawcy rozdz. 3.16.1).

W dokumencie odnalezionym na stronie Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków FDA² (ang. Food and Drug Administration) z 2019 roku wskazano, że stosowanie wedolizumabu u chorych z ChLC może być związane z ryzykiem wystąpienia następujących działań niepożądanych: reakcje związane z wlewem i reakcje nadwrażliwości, zakażenia, postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa, uszkodzenie wątroby (AKL Wnioskodawcy rozdz. 3.16.1). Dodatkowo odnaleziono komunikat FDA 2020³ dla leku Entyvio odnośnie zapalenia trzustki.

Wnioskodawca przedstawił przypadki zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych WED na podstawie europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków ADRReports (ang. European database of suspected adverse drug reaction reports). Najczęściej występującymi zdarzeniami były: zaburzenia ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzenia żołądka i jelit, zakażenia i zarażeń pasożytniczych oraz zaburzenia układu nerwowego (dane do 29 maja 2021 roku). Dodatkowo odnaleziono nowszy raport ADRReports⁴, gdzie najczęściej występującymi zdarzeniami były: zaburzenia ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń żołądka i jelit, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia układu nerwowego oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (dane do 4 grudnia 2021 roku).

Informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab) odnaleziono na stronie internetowej centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia WHO UMC (ang. World Health Organization Monitoring Centre). Najczęściej występującymi zdarzeniami były z kategorii: zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń żołądka i jelit, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych (AKL Wnioskodawcy rozdz. 3.16.1).

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa znajduje się w AKL Wnioskodawcy rozdz. 3.16.

¹ PRAC 2020 strona: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-31-august-3-september-2020_en.pdf (dostęp 03.12.2021 r.)

² FDA 2019 strona: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125476s025s030lbl.pdf (dostęp 03.12.2021 r.)

³ FDA 2020 strona: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (dostęp 03.12.2021 r.)

⁴ ADRReports strona: <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages> (dostęp 03.12.2021 r.)

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wedolizumabu (Entyvio) w postaci podskórnej (roztwór do wstrzykiwań) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami, lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi inhibitorami TNF alfa, lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia. Populację docelową w analizie stanowią chorzy leczeni wedolizumabem w ramach obowiązującego programu lekowego B.32 „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50).”

Produkt leczniczy Entyvio będzie dostępny w ramach programu lekowego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Entyvio w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna i jest zakwalifikowany do odpłatności określonej jako lek wydawany bezpłatnie. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym na podstawie programu lekowego do leczenia wedolizumabem kwalifikowani są pacjenci w wieku od 18 lat z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna 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. Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnymi produktu leczniczego 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). Wskazanie rejestracyjne jest szersze od wskazania refundacyjnego.

Komparatorem przyjęty przez wnioskodawcę to wedolizumab stosowany dożylnie, który jest obecnie finansowany w ramach Programu lekowego B.32. „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50).”

Większość odnalezionych wytycznych rekomenduje stosowanie wedolizumabu po niepowodzeniu terapii anty TNF - niewystarczająca odpowiedź i reakcja na leczenie lub utrata odpowiedzi na leczenie (wytyczne ECCO 2020, BSG 2019, CAG 2019) lub przeciwwskazaniu do stosowania inhibitorów TNF (wytyczne FNC 2021, NICE 2021, NHS 2021) lub nietolerancji na lek anty TNF (wytyczne NICE 2021, NHS 2021). Wytyczne CAG 2019 rekomendują wedolizumab w przypadku niepowodzenia terapii kortykosteroidami, tiopurynami, metotreksatu. Wytyczne ECCO 2020 zalecają stosowanie wedolizumabu w sytuacji nieadekwatnej odpowiedzi na terapię standardową, a wytyczne PTG-E 2017 w przypadku steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji glikosteroidów. Do formy podskórnej wedolizumabu odnoszą się 1 wytyczne NHS 2021. Należy podkreślić, że produkt leczniczy Entyvio (wedolizumab do infuzji) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w 2014 roku, natomiast wedolizumab do podania podskórnego został dopuszczony do obrotu w 2020 r.

W przeglądzie systematyczny nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie wedolizumabu podskórnie WED SC z wedolizumabem dożylnym WED IV. Porównanie pośrednie WED SC względem komparatora WED IV wykonano na podstawie wyników z badania VISIBLE II (WED SC vs PLC) i badania GEMINI II (WED IV vs PLC). W badaniach VISIBLE II i GEMINI II okres obserwacji trwał 52 tygodnie.

Pomiędzy włączonymi badaniami do przeglądu systematycznego wnioskodawcy istnieje homogeniczność populacji pacjentów. Badania VISIBLE II i GEMINI II charakteryzują się spójną charakterystyką populacji. Z kolei liczba chorych w grupie badanej była wyższa w przypadku badania VISIBLE II, natomiast liczba chorych w grupie kontrolnej była zbliżona w obu porównywanych badaniach. Kryteria włączenia do badania VISIBLE II i GEMINI II były zbieżne, ponieważ obejmowały chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, definiowaną jako uzyskanie wyniku wg skali CDAI od 220 do 450 punktów. Zarówno w badaniu VISIBLE II i GEMINI II ChLC powinna zostać rozpoznana co najmniej 3 miesiące przed kwalifikacją do badania. Nie stwierdzono znaczących rozbieżności w odniesieniu do analizowanej populacji. (APD Wnioskodawcy rozdz. 3.7).

Analiza skuteczności

Na podstawie badań VISIBLE II (WED SC vs PLC) i GEMINI II (WED IV vs PLC) możliwe było przeprowadzenie porównania w zakresie następujących punktów końcowych, tj.: remisja kliniczna, zwiększona odpowiedź kliniczna, remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów. W przypadku porównań pośrednich należy mieć na uwadze, że wyniki takiego porównania są obciążone ograniczeniami.

W wyniku porównania pośredniego WED SC względem WED IV w 52 tygodniu odnotowano brak różnic istotnych statystycznie między grupami w zakresie częstości uzyskania remisji klinicznej, częstości uzyskania zwiększonej odpowiedzi klinicznej, częstości występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów zarówno dla populacji ogólnej, jak i dla populacji chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa oraz po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu VISIBLE II nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w trakcie leczenia wedolizumabem SC, a także wśród chorych przyjmujących placebo w okresie obserwacji 52 tygodni. W badaniu GEMINI II u chorych stosujących WED IV odnotowano 1 zgon, natomiast w grupie kontrolnej nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

W porównaniu pośrednim na podstawie badań VISIBLE II i GEMINI II brak jest istotnych statystycznie różnic między WED SC a WED IV w terapii podtrzymującej w zakresie częstości: ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, zakażeń ogółem.

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 elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

„Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce wedolizumabu (Entyvio, WED) w postaci podskórnej w leczeniu dorosłych chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna. W ramach istniejącego Programu lekowego ChLC wedolizumab finansowany jest wyłącznie we wlewie dożylnym. Celem niniejszego raportu jest uwzględnienie również postaci podskórnej.”

Interwencja

Wedolizumab podawany podskórnie (WED SC).

Komparator

Wedolizumab podawany we wlewie dożylnym (WED IV).

Perspektywa

Przyjęto perspektywę płatnika publicznego NFZ (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz perspektywę wspólną (perspektywa płatnika publicznego NFZ oraz świadczeniobiorcy/pacjenta). Wyniki z obydwu perspektyw są tożsame.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów CMA (ang. ang. cost-minimization analysis), uwzględniając wyłącznie kategorie kosztów różniących.

Model

AE wnioskodawcy wykorzystuje model Markowa wykonany od podstaw w programie MS Excel 2016, w oparciu o wyniki AKL skuteczności ocenianych interwencji w analizowanym wskazaniu.

Na podstawie danych z badań włączonych do AKL stwierdzono, że prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie oraz prawdopodobieństwo śmierci chorego nie są stałe w czasie. W związku z czym uznano, że wiarygodniejsze będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego (w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego).

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (reprezentowany przez 64-letni horyzont, po uwzględnieniu przeciętnego wieku włączenia do modelu, tj. 36 lat), ze względu na zróżnicowane prawdopodobieństwo przejść między stanami w trakcie życia chorego. Ponieważ w AKL nie wykazano istotnych statystycznie różnic między interwencją ocenianą i komparatorem, przyjęto, że prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie w programie lekowym będą równe dla obu ocenianych technologii.

Główne założenia porządkujące uwzględnione w modelu (rozdz. 7.1. AE wnioskodawcy):

- Z uwagi na dostępność wyników skuteczności z badań włączonych do AKL, wykonano osobne modelowanie dla populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego (dane z badań dla grupy chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa) oraz populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym (uwzględniono dane z badań dla grupy chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa).
- Chory może być leczony z wykorzystaniem następujących terapii:

- w ramieniu interwencji – leczenie indukcyjne w formie podania dożylnego WED, po czym leczenie podtrzymujące WED w formie podania podskórnego;
- w ramieniu komparatora – leczenie indukcyjne i leczenie podtrzymujące WEB IV;
- Modelowanie skuteczności leczenia można podzielić na dwie fazy:
 - modelowanie indukcji;
 - modelowanie podtrzymania odpowiedzi na leczenie.
- Chory rozpoczyna udział w modelu od leczenia indukcyjnego WED (podanie dożylne). W przypadku odpowiedzi na leczenie (ocenianej po 14 tygodniach terapii) kontynuuje terapię WED w ramach leczenia podtrzymującego (podanie IV lub SC wedolizumabu), zaś w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie jego dalsze ścieżki leczenia nie są analizowane w ramach modelu. Taki chory nie generuje różniącego kosztu pomiędzy ramieniem interwencji oraz ramieniem komparatora w horyzoncie czasowym analizy.
- Chory leczony jest tak długo, aż wykazuje odpowiedź na leczenie zdefiniowaną w programem lekowym ChLC.
- W fazie leczenia podtrzymującego zmiana pomiędzy stanami zachodzić może w cyklach 8-tygodniowych (odpowiada to częstotliwości monitorowania leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego ChLC) w horyzoncie dożywotnim. Jedynie długość pierwszego cyklu modelu jest odmienna od pozostałych i wynosi 6 tygodni, ze względu na długość fazy leczenia indukcyjnego z wykorzystaniem WED.

W analizie podstawowej w modelu nie uwzględniono korekty połowy cyklu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności klinicznej w AKL oparto na porównaniu pośrednim WED SC względem komparatora WED IV dla leczenia podtrzymującego na podstawie badań VISIBLE II (WED SC vs PLC) i GEMINI II (WED IV vs PLC).

Zgodnie z wynikami AKL, nie odnotowano IS różnic między interwencjami w odniesieniu do remisji klinicznej, zwiększonej odpowiedzi klinicznej oraz remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów w zarówno w populacji ogólnej, jak i w przypadku podgrup chorych niepowodzeniu leczenia standardowego oraz chorych po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym.

Również w zakresie oceny bezpieczeństwa wykazano brak IS różnic w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych (w tym związanych z leczeniem) ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia między badanymi grupami.

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące różniące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich (koszty leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych, koszty kwalifikacji do programu, i koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego) uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych obu technologii.

Tabela 39. Zestawienie parametrów kosztowych wykorzystanych w analizie podstawowej

Kategoria kosztowa	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Koszt wedolizumabu s.c.		

Kategoria kosztowa	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Koszt wedolizumabu i.v.		
Koszt podania leków	<p>Koszt podania leku we wlewie dożylnym: 486,72 zł (zgodnie z wyceną świadczeń „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” oraz „hospitalizacja związana z wykonaniem programu”)</p> <p>Koszt podskórnego podania leku: 108,16 zł (zgodnie z wyceną świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”)</p>	Zarządzenie Nr 102/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 czerwca 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programy lekowe

Uwaga Agencji:

. Koszt wedolizumabu IV według aktualnego obwieszczenia MZ z dn. 21.10.2021 (poz. 82) to: UCZ – 6 188,40 zł, CHB – 6 497,82 zł (PO – bezpłatny, WDS – 0 zł).

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie z publikacji Buxton 2007 oraz Amiot 2019. Dla chorych odpowiadających na leczenie wartości parametrów (EQ-5D) przyjęto na poziomie 0,76, natomiast dla chorych nieodpowiadających – 0,42. Wnioskodawca nie przeprowadził przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. Szczegółowe dane nt. obliczeń opisano w odpowiedzi na wezwanie ws. uzupełnienia wymagań minimalnych.

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%.

Szczegółowe dane wejściowe i założenia modelu zostały przedstawione w tabeli w rozdz. 9 AE wnioskodawcy (na str. 27-33).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 40. Wyniki analizy podstawowej w perspektywie płatnika publicznego dla populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego

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

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego, stosowanie wedolizumabu SC w miejsce wedolizumabu IV [redacted], z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z obydwu perspektyw są tożsame.

Tabela 41. Wyniki analizy podstawowej w perspektywie płatnika publicznego dla populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym

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

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym stosowanie wedolizumabu SC w miejsce wedolizumabu IV [redacted], z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z obydwu perspektyw są tożsame.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem randomizowanych badań dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem, w rozpatrywanym przypadku **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wnioskodawca zadeklarował, że wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Jednakże oszacował ją w postaci CZN, tymczasem Ustawa o refundacji wymaga przedstawienia jej jako UCZ. W tym celu Agencja dokonała odpowiedniego przeliczenia ($UCZ = CZN \times VAT\ 8\%$). Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab SC), przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej (wedolizumab IV) wynosi:

- w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego [redacted] w wariantcie z RSS ([redacted] w wariantcie bez RSS);
- w populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym [redacted] w wariantcie z RSS ([redacted] w wariantcie bez RSS).

Tabela 42. Progowa urzędowa cena zbytu (UCZ) z perspektywy płatnika publicznego

Populacja	UCZ za opak. leku zgodna z art. 13 [zł]	
	Z RSS	Bez RSS
po niepowodzeniu leczenia standardowego	[redacted]	[redacted]

Populacja	UCZ za opak. leku zgodna z art. 13 [zł]	
	Z RSS	Bez RSS
po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym		

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla kluczowych parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Analizowano wartości skrajne jak również przeprowadzono analizę scenariuszy, gdzie sprawdzano alternatywne założenia dla modelowania lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

Tabela 43. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości AE

Nr scenariusza	Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)	
0	Analiza podstawowa	-	-	-
1	Stopa dyskonta kosztów	5%	alter	0%
2	Horyzont czasowy (cykle)	417	alter	7
3	Horyzont czasowy (cykle)	417	alter	20
4	Horyzont czasowy (cykle)	417	alter	65
5	Średni wiek wejścia do modelu (lata)	36,1	min	35,6
6	Średni wiek wejścia do modelu (lata)	36,1	max	38,6
7	Odsetek mężczyzn	46,60%	min	46,30%
8	Odsetek mężczyzn	46,60%	max	47,70%
9	Ryzyko zgonu chorych nieodpowiadających na leczenie względem populacji generalnej	2,4	alter	1
10				
11	Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie WED w cyklu leczenia podtrzymującego (po 54 tygodniu)	94,20%	alter	96,30%
12	Koszt podania leku we wlewie dożylnym (PLN)	486,72	alter	108,16
13	Źródło danych demograficznych do modelu	badanie GEMINI II	alter	badanie VISIBLE II
14	Korekta połowy cyklu	NIE	alter	TAK
15	Źródło danych do oszacowania skuteczności leczenia indukcyjnego w modelu	badanie GEMINI II	alter	badanie GEMINI II i GEMINI III
16	Źródło danych do oszacowania skuteczności leczenia podtrzymującego w modelu	badanie GEMINI II	alter	badanie VISIBLE II
17	Liczba dawek indukcyjnych WED	3 dawki	alter	2 dawki
18			alter	4 dawki

Szczegółowy opis testowanych wariantów z uzasadnieniem oraz źródłem danych znajduje się w rozdz. 9 AE wnioskodawcy.

Wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia analizy wielokierunkowej (probabilistycznej) ze względu na wybór techniki analitycznej CMA.

Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego, które są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości znajdują się w rozdz. 11 AE wnioskodawcy.

Uwagi Agencji: W AE przyjęto założenie, że wydanie pacjentowi wedolizumabu SC będzie odbywało się raz na 24 tygodnie. Założono, że pacjenci będą samodzielnie stosować wedolizumab SC. Biorąc pod uwagę aktualną ChPL Entyvio SC, w której wskazano, iż samodzielne podawanie wedolizumabu jest uzależnione od decyzji lekarza po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie prawidłowej techniki podawania podskórnego, oraz danych z komunikatu Ministerstwa Zdrowia z dnia 13 marca 2020 r., 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”. W ramach analizy wrażliwości nie testowano scenariusza, w którym wizyty ambulatoryjne odbywają się częściej, jeśli lekarz uzna za to za konieczne np. w początkowym okresie leczenia, w celu kontroli prawidłowości stosowania leku.

Populacja po niepowodzeniu leczenia standardowego

Analiza wrażliwości przeprowadzona w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego z uwzględnieniem RSS wykazała, że wnioskowanie

W analizie wrażliwości wnioskodawcy w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego z uwzględnieniem RSS, koszt inkrementalny waha się , a progowa CZN . Parametrami, które mają największy wpływ (>30% zmiana) na koszt inkrementalny (tabela poniżej, rysunek 2), są:

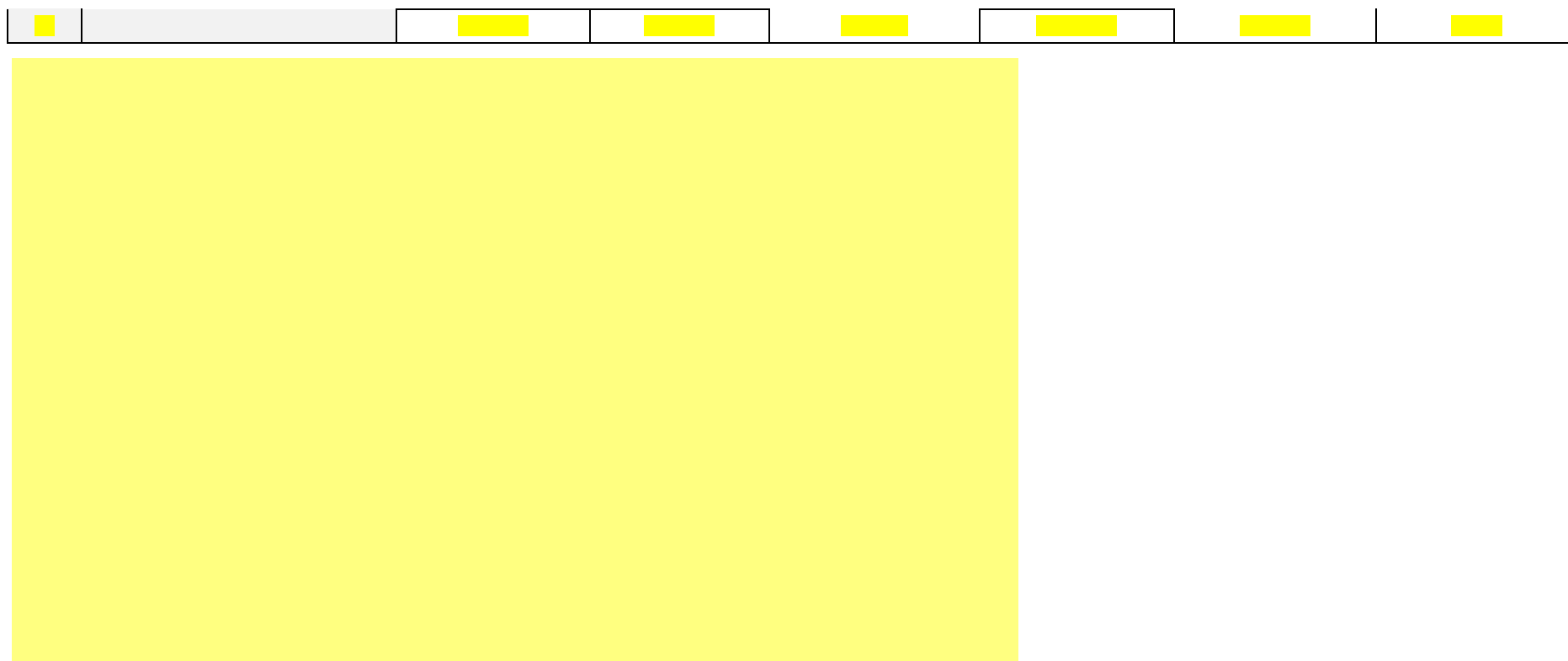
-
-
-
-
-

Natomiast w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego w wariancie bez RSS, koszt inkrementalny waha się , a progowa CZN . Parametrami, które mają największy wpływ (>30% zmiana) na koszt inkrementalny (tabela poniżej, rysunek 3), są:

-
-

Tabela 44. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa płatnika publicznego w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego, w perspektywie płatnika publicznego

Lp.	Opis	Scenariusz 1			Scenariusz 2		
		Wzrost	Wiek	Waga	Wzrost	Wiek	Waga
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100



Rysunek 2. Diagram „tornado” prezentujący zmiany wartości kosztu inkrementalnego w poszczególnych scenariuszach analizy wrażliwości względem analiz podstawowej dla populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego, w wariancie z uwzględnieniem RSS. Nr scenariusza oznaczono przy każdym słupku na osi pionowej.



Rysunek 3. Diagram „tornado” prezentujący zmiany wartości kosztu inkrementalnego w poszczególnych scenariuszach analizy wrażliwości względem analiz podstawowej dla populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego, w wariancie bez uwzględnienia RSS. Nr scenariusza oznaczono przy każdym słupku na osi pionowej.

Populacja po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej w populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym zarówno z uwzględnieniem RSS jak i bez RSS

W analizie wrażliwości wnioskodawcy w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego z uwzględnieniem RSS, koszt inkrementalny waha się , a progowa CZN . Parametrami, które mają największy wpływ (>30% zmiana) na koszt inkrementalny (tabela poniżej, rysunek 4), są:

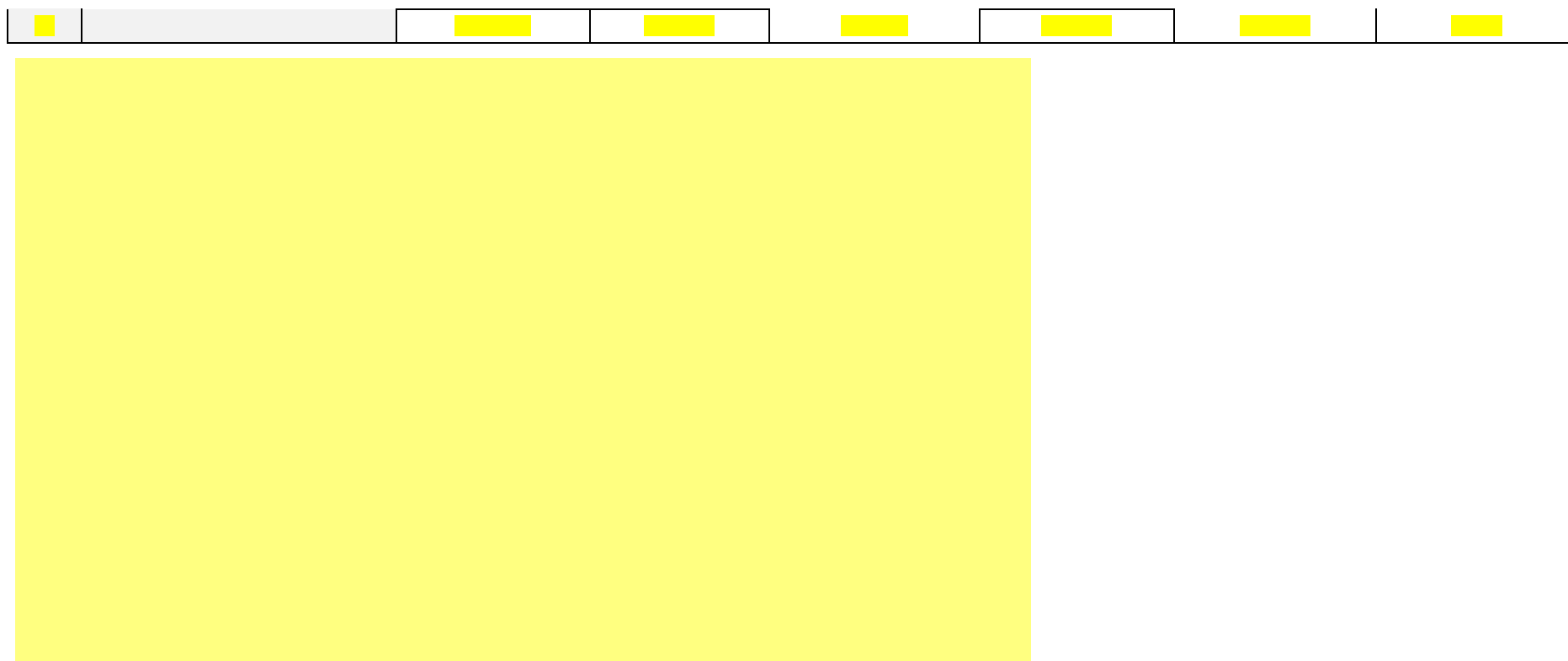
-
-
-

Natomiast w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego w wariancie bez RSS, koszt inkrementalny waha się , a progowa CZN . Parametrami, które mają największy wpływ (>30% zmiana) na koszt inkrementalny (tabela poniżej, rysunek 5), są:

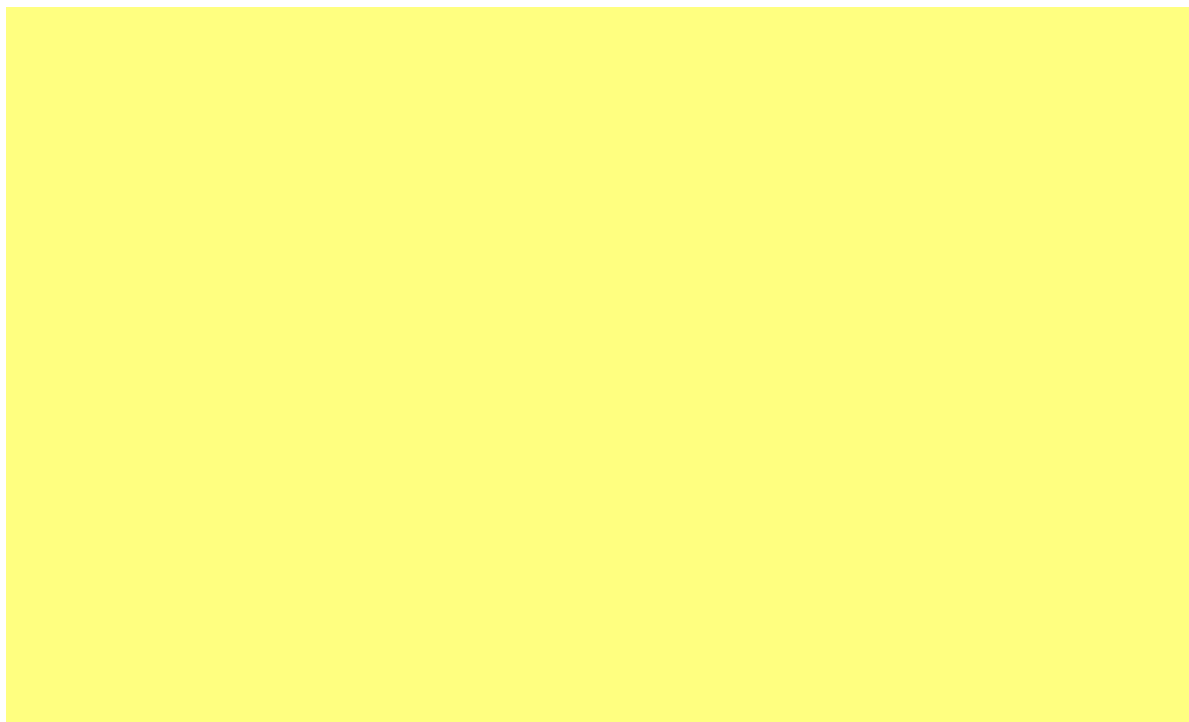
-
-
-

Tabela 45. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa płatnika publicznego w populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym, w perspektywie płatnika publicznego

Lp.	Opis	Warianty			Warianty		
		Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							
24							
25							
26							
27							
28							
29							
30							
31							
32							
33							
34							
35							
36							
37							
38							
39							
40							
41							
42							
43							
44							
45							
46							
47							
48							
49							
50							
51							
52							
53							
54							
55							
56							
57							
58							
59							
60							
61							
62							
63							
64							
65							
66							
67							
68							
69							
70							
71							
72							
73							
74							
75							
76							
77							
78							
79							
80							
81							
82							
83							
84							
85							
86							
87							
88							
89							
90							
91							
92							
93							
94							
95							
96							
97							
98							
99							
100							



Rysunek 4. Diagram „tornado” prezentujący zmiany wartości kosztu inkrementalnego w poszczególnych scenariuszach analizy wrażliwości względem analiz podstawowej dla populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym, w wariancie z uwzględnieniem RSS. Nr scenariusza oznaczono przy każdym słupku na osi pionowej.



Rysunek 5. Diagram „tornado” prezentujący zmiany wartości kosztu inkrementalnego w poszczególnych scenariuszach analizy wrażliwości względem analiz podstawowej dla populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym, w wariacie bez uwzględnienia RSS. Nr scenariusza oznaczono przy każdym słupku na osi pionowej.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 46. 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	Ocenę wyboru komparatorów przedstawia rozdział 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę)
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Wybrano technikę minimalizacji kosztów CMA ze względu na przyjęcie takiej samej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania porównywanych technologii wedolizumabu podawanego podskórnie SC i wedolizumabu podawanego dożylnie IV.
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	Horyzont dożywności (64-letni). W analizie wrażliwości testowano długość horyzontu czasowego w zakresie od 1 roku do 10 lat.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Analiza została przeprowadzona techniką CMA.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	Wnioskodawca nie przeprowadził przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	NIE	W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono uzasadnienia dla wyboru konkretnych wartości użyteczności.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wykonano jednokierunkową analizę wrażliwości i analizę scenariuszy.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca zastosował prawidłową technikę analityczną, jak również dobrał właściwy komparator (wybór komparatora został oceniony także w rozdz. 3.6.). Długość horyzontu czasowego także należy uznać za prawidłową.

Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że efekty zdrowotne były ekstrapolowane na długi okres, dłuższy niż uwzględniony w badaniach, co może wiązać się z niepewnością wyników analizy ekonomicznej (w ramach walidacji zestawiono dane z modelowania AE wnioskodawcy z wynikami innych publikacji).

W ramach swoich analiz wnioskodawca nie przeprowadził oszacowań dla całej analizowanej populacji łącznie, tj. uwzględniając zarówno chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz chorych po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym, na co Agencja zwróciła uwagę w wezwaniu do uzupełnienia analiz wg wymagań minimalnych. W odniesieniu się do tej uwagi wnioskodawca tłumaczy brak przeprowadzenia takich analiz „koniecznością przypisania wag poszczególnym subpopulacjom (niepewność co do wartości wag)” i brakiem rzeczywistego odzwierciedlenia praktyki i sytuacji chorych, bez dodatkowej korzyści we wnioskowaniu. Dodatkowo wnioskodawca wskazuje, że wynik populacji łącznej przyjąłby wartość pośrednią pomiędzy wynikami dla obu subpopulacji.

Jak wspomniano wcześniej w ramach analizy wrażliwości nie testowano scenariusza, w którym wizyty ambulatoryjne odbywają się częściej, w sytuacji w której lekarz prowadzący stwierdziłby taką konieczność (szczegółowe informacje w uwadze Agencji w rozdz. 5.2.3. niniejszej analizy). Ponadto, jak wskazał w swojej opinii prof. dr hab. Jarosław Reguła, Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii, przy podejmowaniu decyzji o wyborze leczenia podskórnego pacjenci mają obawy „...przed brakiem wizyt kontrolnych, brak fachowej pomocy przy wykonywaniu iniekcji...”, które w opinii Agencji, mogą pośrednio mieć wpływ na decyzję lekarza dot. częstotliwości wizyt, przy wyborze takiej formy leczenia.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Największy wpływ na wyniki analizy według przeprowadzonej analizy wrażliwości miały założenia dotyczące

Wnioskodawca nie przeprowadził przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia, jak również nie przedstawiono uzasadnienia dla wyboru konkretnych wartości użyteczności.

Ponadto, dane wejściowe uznano za prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji. Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez sprawdzenie czy wprowadzenie wartości zerowych i skrajnych przynosi oczekiwane rezultaty w wynikach. Ponadto kontrolowano w kolejnych cyklach modelu sumę odsetków chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach, czy sumuje się zgodnie z założeniem. Do analizy załączono tabelę z wynikami walidacji.

Wnioskodawca w ramach walidacji zewnętrznej zaprezentował krzywe zależności pomiędzy odsetkiem pacjentów utrzymujących odpowiedź na skuteczne leczenie indukcyjne a czasem trwania terapii podtrzymującej oraz

skonfrontował je z danymi z publikacji Peyrin-Biroulet 2019, CADTH raport 2021. Wyniki z tych opracowań mieszczą się w zakresie oszacowanych przez wnioskodawcę wartości dla obu subpopulacji (po niepowodzeniu leczenia standardowego lub w programie lekowym) uznano więc, że modelowanie AE wnioskodawcy dobrze odzwierciedla wyniki badań klinicznych.

Z kolei w ramach oceny konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla wedolizumabu podawanego podskórnie w rozważanym wskazaniu.

Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

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.

5.4. Komentarz Agencji

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów w horyzoncie dożywotnym, przy założeniu podobnej skuteczności analizowanych interwencji, uwzględniając wyłącznie kategorie kosztów różniących.

Analiza wykazała, że stosowanie leku Entyvio SC w miejsce wybranego komparatora, tj. wedolizumabu IV, w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego [redacted], natomiast w populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym przy uwzględnieniu RSS [redacted]).

W związku z brakiem randomizowanych badań dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem, w rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Zastosowana technika analityczna nie budzi zastrzeżeń analityków Agencji. Należy mieć jednak na uwadze, że efekty zdrowotne modelowano w dożywotnym horyzoncie, tj. dłuższym niż w uwzględnionych badaniach skuteczności. Wnioskodawca przeprowadził scenariuszową i jednokierunkową analizę wrażliwości, testując wpływ większości niepewnych założeń na wyniki analizy.

W ramach AE wnioskodawcy nie odnaleziono analiz ekonomicznych spełniających kryteria włączenia.

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 elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wedolizumabu (Entyvio) w postaci podskórnej w leczeniu dorosłych chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna zgodnie z zapisami Projektu programu lekowego ChLC. Ponadto w ramach analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Entyvio w przedstawionym wskazaniu.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od marca 2022 roku do końca lutego 2024 roku.

Scenariusz istniejący: sytuacja obecna, w której technologia wnioskowana zgodnie z Wykazem leków refundowanych nie jest refundowana w omawianym wskazaniu w ramach Programu lekowego ChLC. Wedolizumab jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w rozpatrywanym wskazaniu wyłącznie w postaci dożyłnej

Scenariusz nowy: sytuacja, w której technologia wnioskowana jest refundowana zgodnie z zapisami Projektu programu lekowego ChLC. W scenariuszu tym lek będzie dostępny w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie wnioskowanej technologii medycznej w istniejącej grupie limitowej (1176.0, *Wedolizumab*). Podstawę limitu w grupie będzie wyznaczać opakowanie *Entyvio*, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji (minimalny, prawdopodobny, maksymalny). Wpływ na budżet płatnika wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Wyniki analizy przedstawiono w dwóch wersjach: bez wprowadzenia instrumentów dzielenia ryzyka oraz po wprowadzeniu proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka (RSS).

Analiza została przeprowadzona w dwóch perspektywach: 1) podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz dodatkowo 2) wspólnej: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Przeprowadzono także analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Najważniejsze dane wejściowe wykorzystane w analizie przedstawiono w niniejszej tabeli. Pozostałe parametry opisano w Tab. 8 AWB wnioskodawcy.

Tabela 47. Najważniejsze dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alt, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry analizy wpływu na budżet				

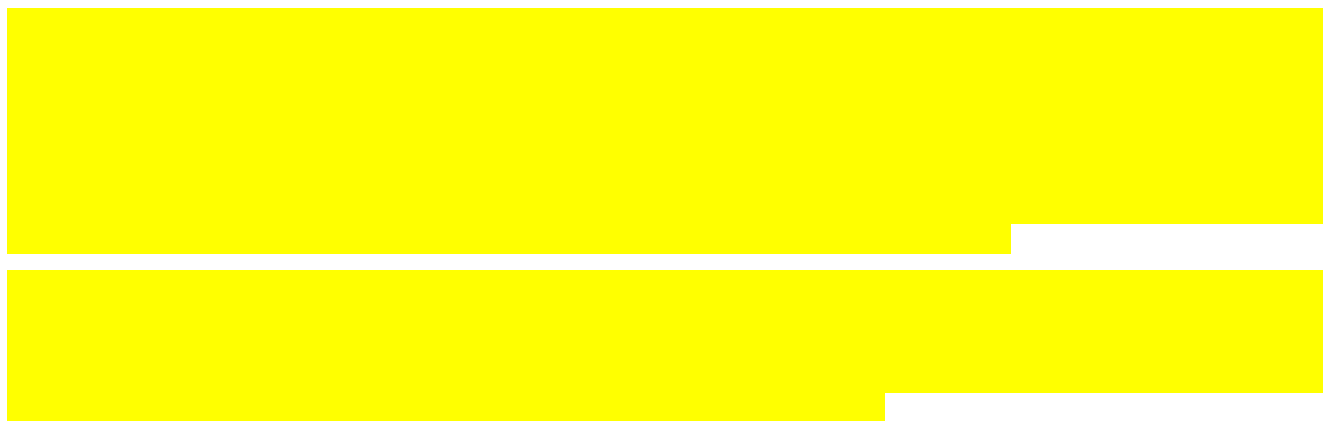
Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alt, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alt, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Pozostałe parametry modelu					
Okres podania dawek indukcyjnych leku Entyvio (tygodnie)	6	n/d	n/d	n/d	ChPL Entyvio
Częstotliwość podawania leku Entyvio i.v. w podtrzymaniu (tygodnie)	8	n/d	n/d	n/d	
Częstotliwość podawania leku Entyvio s.c. w podtrzymaniu (tygodnie)	2	n/d	n/d	n/d	
Długość pierwszego cyklu w modelu (tygodnie)	6	n/d	n/d	n/d	Założenie
Długość kolejnych cykli w modelu (tygodnie)	8	n/d	n/d	n/d	Założenie
Średni wiek wejścia do modelu (lata)	36,1	min	35,6	AE Wnioskodawcy	AE Wnioskodawcy
		max	38,6		
Ryzyko zgonu chorych odpowiadających na leczenie względem populacji generalnej	1,0	n/d	n/d	AE Wnioskodawcy	AE Wnioskodawcy
Ryzyko zgonu chorych nieodpowiadających na leczenie względem populacji generalnej	2,4	alt	1,0	AE Wnioskodawcy	AE Wnioskodawcy

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alt, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie WED (w populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym) w 1. cyklu	35,2%	alt	45,2%	AE Wnioskodawcy Uwzględnienie wartości alternatywnych testowano łącznie w analizie wrażliwości w ramach scenariuszy obszaru modelowanego jako " Źródło danych do oszacowania skuteczności leczenia indukcyjnego w modelu"	AE Wnioskodawcy
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie WED (w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego) w 1. cyklu	56,0%	alt	53,2%		AE Wnioskodawcy
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie WED (w populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym) w cyklu leczenia podtrzymującego (do 54 tygodnia)	80,8%	alt	88,3%	AE Wnioskodawcy Uwzględnienie wartości alternatywnych testowano łącznie w analizie wrażliwości w ramach scenariuszy obszaru modelowanego jako " Źródło danych do oszacowania skuteczności leczenia podtrzymującego w modelu"	AE Wnioskodawcy
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie WED (w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego) w cyklu leczenia podtrzymującego (do 54 tygodnia)	91,7%	alt	89,9%		AE Wnioskodawcy
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie WED w cyklu leczenia podtrzymującego (po 54 tygodniu)	94,2%	alt	96,3%	AE Wnioskodawcy	AE Wnioskodawcy

Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Liczebność populacji docelowej wnioskodawca oszacował na podstawie danych ze *Sprawozdań NFZ* w zakresie liczby chorych leczonych poszczególnymi substancjami w ramach *Programu lekowego ChLC* w latach 2017-2020.



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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Biorąc pod uwagę skuteczność leczenia indukcyjnego uwzględnioną w *Analizie ekonomicznej*, leczenie wnioskowaną terapią rozpocznie tylko część spośród przedstawionej wyżej populacji chorych.

Uwzględniając skuteczność leczenia podtrzymującego przyjętą w *Analizie ekonomicznej*, oszacowano także średnią liczbę chorych, którzy będą leczeni wnioskowaną terapią w I i II roku analizy, którą uznano za populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją. Dokładne oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do analizy.

⁵ [Redacted]

Kategorie kosztów uwzględnione w analizie wpływu na budżet zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej*.

W analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- koszty leków;
- koszty podania leków;

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 39 niniejszej AWA.

Modelowanie kosztów

W zależności scenariusza analizy oraz subpopulacji, do której należy chory, choremu przypisywany jest odpowiedni koszt generowany przez model:

- choremu po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym w scenariuszu nowym przypisywany jest koszt generowany przez model w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym w ramieniu interwencji;
- choremu po niepowodzeniu leczenia standardowego w scenariuszu nowym przypisywany jest koszt generowany przez model w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego w ramieniu interwencji;
- choremu po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym w scenariuszu istniejącym przypisywany jest koszt generowany przez model w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym w ramieniu komparatora;
- choremu po niepowodzeniu leczenia standardowego w scenariuszu istniejącym przypisywany jest koszt generowany przez model w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego w ramieniu komparatora.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym* W tym subpopulacje:	[redacted]	[redacted]
• Po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym	[redacted]	[redacted]
• Po niepowodzeniu leczenia standardowego	[redacted]	[redacted]
*W arkuszu kalkulacyjnym wnioskodawcy obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń, natomiast w raporcie zaprezentowano wartości zaokrąglone do pełnych jednośc – w związku z tym zaokrąglone sumy liczb chorych widoczne w dokumencie nie zawsze są sumami zaokrąglonych wartości składowych sumy.		

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie najbardziej prawdopodobnym z perspektywy płatnika publicznego: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	RSS	Scenariusz istniejący [PLN]		Scenariusz nowy [PLN]		Wydatki inkrementalne [PLN]	
		I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji
Całkowite koszty różniące w populacji łącznej	z RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	bez RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leku Entyvio s.c. w populacji łącznej	z RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	bez RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Całkowite koszty różniące w populacji po niepowodzeniu leczenia w PL	z RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	bez RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leku Entyvio s.c. w populacji po niepowodzeniu leczenia w PL	z RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	bez RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Całkowite koszty różniące w populacji po niepowodzeniu LS	z RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	bez RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leku Entyvio s.c. w populacji po niepowodzeniu LS	z RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	bez RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

PL – program lekowy, LS – leczenie standardowe

Populacja łączna

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

Populacja chorych po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym (PL)

This table contains four rows of data, all of which have been redacted with yellow bars. The redaction covers the entire content of each row, making the specific data points unreadable.

Populacja chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego

This table contains five rows of data, all of which have been redacted with yellow bars. The redaction covers the entire content of each row, making the specific data points unreadable.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 50. 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?	?	Według wnioskodawcy oszacowania analizy wpływu na budżet zostały wykonane na podstawie najlepszych dostępnych danych klinicznych. Dane pozyskane od Wydziału Świadczeń Agencji wskazują na większą liczebność populacji docelowej, co może przyczynić się do zmiany wyników AWB. (szczegóły opisano w Rozdziale 6.4 niniejszej AWA).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Horyzont analizy obejmuje co prawda 2 lata, jednak należy mieć na uwadze, że zgodnie z zapisami PL: „leczenie podtrzymujące wedolizumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Łączny czas leczenia pacjenta wedolizumabem zależy od decyzji lekarza.”
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	W analizach komparator stanowił wedolizumab w postaci dożyłnej (WED i.v.). Należy mieć na uwadze, że w analizie klinicznej porównanie bezpośrednie obejmowało porównanie WED s.c. z placebo, a porównanie z WED i.v. miało charakter pośredni.
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?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Komentarz w Rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz w Rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy (zmiana liczebności populacji)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AWB wnioskodawcy oszacowania wielkości populacji docelowej oparto na danych ze *Sprawozdań NFZ* w zakresie liczby chorych leczonych poszczególnymi substancjami w ramach *Programu lekowego ChLC*. Założono, że oszacowanie wielkości populacji oparte na danych rzeczywistych dotyczących włączania chorych do programu lekowego jest bardziej wiarygodne niż estymacja oparta na danych epidemiologicznych. Przedstawione w niniejszej analizie oszacowania są obarczone niepewnością, jednak w opinii Agencji wykorzystano najlepsze dostępne dane.

W związku z tym, że nie jest znana liczba chorych w remisji po leczeniu WED w programie lekowym, którzy mogą potencjalnie powrócić na leczenie wedolizumabem w horyzoncie czasowym analizy, w oszacowaniach wielkości populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, wnioskodawca przyjął założenia obarczone niepewnością. Założenia te stanowią ograniczenie analizy, stąd różne warianty wielkości tej populacji oraz jej składowych zostały przetestowane w analizie wrażliwości.

Kategoria odpłatności (bezpłatne) w analizie jest zgodna z wnioskiem i spełnia kryteria ustawowe określone dla danej kategorii odpłatności – art. 14 ustawy o refundacji.

Lek zostanie włączony do grupy istniejącej (1176.0, Wedolizumab) i jest to zasadne, biorąc pod uwagę przepisy art. 15 ustawy o refundacji.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych, która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

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

Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy przedstawiono w poniższych tabelach (wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego).

Tabela 51. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy w populacji łącznej – perspektywa płatnika publicznego

Parametr	Wartość parametru z analizy podst.	Nowa wartość parametru (min., maks., alt.)		z RSS bez RSS					
				Wynik inkrementalny (PLN) w wariancie min.		Wynik inkrementalny (PLN) w wariancie prawdopodobnym		Wynik inkrementalny (PLN) w wariancie maks.	
				1 rok	2 rok	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Wartość parametru z analizy podst.	Nowa wartość parametru (min., maks., alt.)		z RSS bez RSS					
				Wynik inkrementalny (PLN) w wariacie min.		Wynik inkrementalny (PLN) w wariacie prawdopodobnym		Wynik inkrementalny (PLN) w wariacie maks.	
				1 rok	2 rok	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W żadnym z analizowanych scenariusze nie doszło do zmiany wnioskowania w stosunku do analizy podstawowej. Największe zmiany wyniku inkrementalnego w stosunku do wariantu podstawowego w wariacie prawdopodobnym odnotowano w poniższych scenariuszach:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Z danych przekazanych przez WS AOTMiT wynika, że liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których realizowano świadczenie Vedolizumabum Inj - 1 mg [kod substancji czynnej: 5.08.09.0000147] w ramach programu lekowego B.32 „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)” (kod programu: 03.0001.332.02)” wyniosła 298 w 1 połowie 2021 r.

Biorąc pod uwagę fakt,

Ważnym ograniczeniem AWB jest brak informacji o liczbie chorych w remisji po leczeniu WED w programie lekowym, którzy mogą potencjalnie powrócić na leczenie wedolizumabem w horyzoncie czasowym analizy. Wobec powyższego braku, wnioskodawca przetestował różne warianty wielkości tej populacji oraz jej składowych w ramach analizy wrażliwości. Również ograniczenia zidentyfikowane na etapie modelowania kosztów w AE mają zastosowanie w niniejszej analizie.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca nie przeprowadził analizy racjonalizacyjnej, uzasadniając takie podejście [REDACTED]

Jednocześnie należy mieć na uwadze, [REDACTED]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 52. Najważniejsze różnice w zapisach programów lekowych dotyczące Entyvio

Program B.32. „LECZENIE CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO - CROHNA (ICD-10 K 50)”		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Entyvio s.c. we wskazaniu odnoszącym się do zapisów wnioskowanego programu lekowego 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 10.11.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych : vedolizumab i Entyvio. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (CADTH 2021, HAS 2020, PBAC 2020 i SMC 2020) i 1 rekomendację negatywną (2. linia leczenia: HAS 2020). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzystne wyniki badania *VISIBLE 2*, zapewnienie potencjalnie istotnej dla chorego opcji terapii podtrzymującej w postaci podania podskórnego czy umożliwienie stosowania leczenia u pacjentów zamieszkujących obszary, gdzie dostęp do leczenia postacią dożylną jest utrudniony. W rekomendacji negatywnej HAS 2020 zwraca się głównie uwagę na niewystarczająca ilość danych dowodzących skuteczności wnioskowanej interwencji w subpopulacji chorych wcześniej nieleczonych inhibitorem TNF-alfa.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 53. Rekomendacje refundacyjne dla leku Entyvio s.c. we wnioskowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2021	Dorośli chorzy z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie inhibitorem TNF-alfa lub immunomodulatorami, lub u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź, nietolerancja lub potwierdzone uzależnienie od leczenia kortykosteroidami	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>CADTH zaleca refundację wedolizumabu do podania podskórnego (s.c.) u dorosłych chorych z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, tylko jeśli spełnione zostaną następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • refundacja na zasadzie analogicznej jak dla wedolizumabu i.v.; • leczenie WED s.c. należy rozpocząć wyłącznie u chorych, u których uzyskano odpowiedź kliniczną po leczeniu indukcyjnym WED i.v. 300 mg; • koszt leczenia WED s.c. nie powinien przekraczać kosztu planu leku dla najtańszego leku biologicznego obecnie refundowanego w leczeniu ChLC. <p>Skuteczność WED s.c. w analizowanej populacji wykazano na podstawie randomizowanego badania <i>VISIBLE II</i>. Remisję kliniczną w 52. tygodniu (pierwszorządowy punkt końcowy skuteczności) osiągnęło 48,0% chorych w grupie WED oraz 34,3% chorych w grupie PLC (skorygowane RD: 0,137; 95% CI: 0,038; 0,237; p=0,008). Ponadto, większy odsetek chorych osiągnął zwiększoną odpowiedź kliniczną w 52. tygodniu w grupie WED s.c. w porównaniu z grupą placebo; jednak różnica między grupami nie była statystycznie istotna (52% vs 44,8%; skorygowana RD: 0,073; 95% CI: -0,030; 0,175; p=0,167). W związku z zasadami analizy statystycznej w badaniu <i>VISIBLE II</i> niemożliwe było stwierdzenie istotności statystycznej żadnego z punktów końcowych umieszczonych w hierarchii po tym punkcie końcowym, takich jak remisja bez kortykosteroidów w 52. tygodniu. Zgłoszono liczbowo wyższy odsetek chorych z remisją bez stosowania kortykosteroidów w 52. tygodniu w grupie WED s.c. (45,3%) w porównaniu z grupą PLC (18,2%). W przypadku wyników dotyczących jakości życia całkowite wyniki wg kwestionariusza IBDQ sugerowały poprawę w obu grupach leczenia: zmiana od wartości początkowej wyniosła 63,3 pkt w grupie WED s.c. i 55,1 pkt w grupie placebo.</p> <p>Na podstawie badania <i>VISIBLE II</i> i jego długoterminowego przedłużenia stwierdzono, że profil bezpieczeństwa WED s.c. jest korzystny – nie odnotowano zwiększenia ryzyka związanego z występowaniem zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wynosiła 73,5% w grupie WED s.c. i 76,1% w grupie placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: wzrost aktywności ChLC, ból brzucha, zapalenie części nosowej gardła, bóle stawów i zakażenie górnych dróg oddechowych. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna w obu grupach i wynosiła 8,4% w grupie WED s.c. i 10,4% w grupie placebo. Częstość</p>

		<p>wycofania się chorego z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych była wyższa w grupie placebo (8,2%) w porównaniu z grupą WED s.c. (4%).</p> <p>W rekomendacji CADTH podkreślono istnienie licznych ograniczeń wskazanych przez podmiot odpowiedzialny WED dotyczących wykonanej przez niego metaanalizy sieciowej porównującej skuteczność WED s.c. i WED i.v. z innymi interwencjami (tj. infliksymabem, golimumabem, adalimumabem, tofacitinibem i ustekinumabem) w leczeniu chorych z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (zarówno wcześniej leczonych, jak i nieleczonych inhibitorem TNF-alfa). Wskazano między innymi na ograniczoną liczbę dowodów oraz na heterogeniczność metodologii i populacji analizowanych badań, co niekorzystnie wpływa na użyteczność i wiarygodność wyników.</p>
HAS 2020	<p>Dorośli chorzy z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na terapię konwencjonalną <u>oraz</u> na leczenie co najmniej jednym inhibitorem TNF-alfa (trzecia linia leczenia)</p>	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>HAS zaleca refundację wedolizumabu do podania podskórnego (s.c.) w populacji dorosłych chorych z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na terapię konwencjonalną oraz na leczenie co najmniej jednym inhibitorem TNF-alfa (trzecia linia leczenia).</p> <p>Równocześnie podkreślono, że WED s.c. w standardowym schemacie postępowania zajmuje tę samą pozycję co WED i.v. (po leczeniu indukcyjnym WED i.v. chorzy mogą kontynuować leczenie WED i.v. lub przejść na leczenie podtrzymujące WED s.c.).</p> <p>Komitet zwrócił uwagę na potencjalną korzyść w zakresie organizacji opieki i ścieżki opieki nad chorym, umożliwiającą uniknięcie hospitalizacji, mimo że nie zostało to wykazane na obecnym etapie. Podkreślono, że jest mało prawdopodobne, aby Entyvio 108 mg (WED s.c.) miał dodatkowy wpływ na zdrowie publiczne w leczeniu ChLC.</p>
	<p>Dorośli chorzy z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wcześniej nieleczonych inhibitorem TNF-alfa, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na terapię konwencjonalną (druga linia leczenia)</p>	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>W rekomendacji HAS zwrócono uwagę, że wyniki dotyczące skuteczności WED s.c. u chorych wcześniej nieleczonych inhibitorem TNF-alfa są niewystarczające do wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej w ww. subpopulacji (druga linia leczenia po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego).</p> <p>Wskazano również na brak możliwości przeprowadzenia porównania wnioskowanej technologii z inhibitorem TNF-alfa w omawianej subpopulacji chorych.</p>
PBAC 2020	<p>Dorośli chorzy z ChLC o nasileniu ciężkim, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne WED i.v. przy czym do leczenia WED i.v. kwalifikują się chorzy, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na terapię konwencjonalną lub inhibitory TNF-alfa.</p>	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>PBAC zaleca refundację wedolizumabu do podania podskórnego (s.c.) w leczeniu dorosłych chorych na aktywną postać ChLC o nasileniu ciężkim.</p> <p>Komitet podkreślił, że opłacalność WED s.c. byłaby akceptowalna, gdyby była zminimalizowana pod względem kosztów w porównaniu z WED i.v., co więcej umieszczenie WED s.c. liście refundacyjnej powinno opierać się na równoważnej skutecznej dawce WED s.c. 108 mg Q2W i WED i.v. 300 mg Q8W.</p> <p>PBAC uznał, że istnieje kliniczna potrzeba skutecznych terapii w przypadku ChLC, a dostępność preparatu do podania podskórnego zapewni dodatkową, potencjalnie istotną dla chorego opcję terapii podtrzymującej.</p> <p>W rekomendacji podkreślono, że wyznaczenie WED i.v. jako komparatora dla WED s.c. w analizowanym wskazaniu jest właściwe. PBAC uznał, że skuteczność WED s.c. podawanego w leczeniu podtrzymującym jest podobna do skuteczności kontynuacji leczenia WED i.v. obserwowanej po 12-14 tygodniach terapii. PBAC zauważył, że zalecany przez schemat dawkowania i kluczowe badania kliniczne dotyczące WED s.c. umożliwiły chorym otrzymywanie leczenia podtrzymującego s.c. po co najmniej 2 dawkach leczenia indukcyjnego postacią dożylną. PBAC poinformował, że właściwe byłoby umożliwienie chorym leczonym w fazie indukcji WED i.v. przejście na WED s.c. po co najmniej 2 dawkach leczenia indukcyjnego. PBAC poinformował także, że chorzy powinni mieć możliwość powrotu do WED i.v. po otrzymaniu WED s.c. i nie należy tego traktować jako niepowodzenia leczenia. Wskazano, że nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic dla żadnego z wyników skuteczności, pomiędzy wedolizumabem s.c. Q2W i wedolizumabem i.v. Q8W w terapii podtrzymującej u chorych na ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Komitet PBAC uznał także, że w przypadku niektórych chorych stosowanie WED s.c. w leczeniu podtrzymującym po terapii indukcyjnej WED i.v. prawdopodobnie przyniesie większe korzyści kliniczne, niż zmiana leczenia na inny, alternatywny lek.</p> <p>Wskazano, że nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych między WED s.c. Q2W a WED i.v. Q8W. Ból głowy, zapalenie nosogardzieli, niedokrwistość i zakażenie górnych dróg oddechowych były najczęstszymi AE w badaniach <i>VISIBLE II</i> i <i>GEMINI II</i>. PBAC wskazał, że w badaniach nie zaobserwowano przypadku postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). Jednak biorąc pod uwagę mechanizm działania i klasę farmakologiczną, stosowanie wedolizumabu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML. PBAC uznał, że nie ma ogólnych</p>

		<p>różnic w profilu bezpieczeństwa między WED s.c. i WED i.v. dla ChLC, jednak zauważył, że wskaźniki przerwania leczenia faworyzują WED s.c.</p> <p>Komitet PBAC podkreślił, że na podstawie dostępnych danych wykazano, że w leczeniu podtrzymującym WED s.c. Q2W jest nie gorszy niż WED i.v. Q8W.</p>
SMC 2020	<p>Dorośli chorzy z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na terapię konwencjonalną lub na leczenie inhibitorem TNF-alfa</p>	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Rekomendacja pozytywna na podstawie skróconego wniosku (ang. abbreviated submission)</p> <p>W dokumencie wydanym przez SMC podkreślono, że Entyvio (wedolizumab) został zaakceptowany wcześniej w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji dożyłnej do stosowania w leczeniu dorosłych chorych z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na terapię konwencjonalną lub na leczenie inhibitorem TNF-alfa (rekomendacja SMC 1064/2015). SMC zaleca refundację wedolizumabu do podania podskórnego (s.c.) w tym samym wskazaniu.</p> <p>Rekomendacja ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierzonego porozumienia w ramach programu dostępu pacjenta (PAS) w NHS Scotland, zapewniającego efektywność kosztową, na której oparto decyzję, lub równoważną/niższą cenę PAS/cenę katalogową.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 54. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Wielka Brytania			
Włochy			

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 13.10.2021 r., znak PLR.4500.1687.2021.16.PTO (data wpływu do AOTMiT 13.10.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Entyvio, Vedolizumabum, Roztwór do wstrzykiwań, 108 mg, 2, wstrzyk., kod EAN: 07038319122857

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 05.11.2021 r., znak OT.4231.51.2021.TG.6. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 18.11.2021 r. pismem z dnia 18.11.2021 r.

Problem zdrowotny

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.

Zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna w krajach Europy Zachodniej i Północnej szacuje się na 5 przypadków na 100 tys. mieszkańców na rok, zaś chorobowość na 40-50 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Wśród kobiet i mężczyzn obserwuje się podobną zapadalność i chorobowość.

Rokowanie jest poważne. Nie ma na razie leczenia przyczynowego, a stosowane dziś metody terapii w większości przypadków zapewniają tylko czasową remisję. W dużej grupie chorych mimo leczenia objawy utrzymują się stale, znacznie obniżając jakość życia i grożąc rozwojem poważnych powikłań i inwalidztwa.

Choroba ma przebieg przewlekły, wieloletni, zwykle naprzemienne okresy zaostrzeń i remisji, ale też często objawy utrzymują się stale i powodują znaczną niepełnosprawność 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 krętniczej, krętniczo-kątniczej lub w bliższym odcinku przewodu pokarmowego); nawroty po operacji do 70%.

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorem przyjęty przez wnioskodawcę to wedolizumab stosowany dożylnie, który jest obecnie finansowany w ramach Programu lekowego B.32. „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50).”

Większość odnalezionych wytycznych rekomenduje stosowanie wedolizumabu po niepowodzeniu terapii anty TNF - niewystarczająca odpowiedź i reakcja na leczenie lub utrata odpowiedzi na leczenie (wytyczne ECCO 2020, BSG 2019, CAG 2019) lub przeciwwskazaniu do stosowania inhibitorów TNF (wytyczne FNC 2021, NICE 2021, NHS 2021) lub nietolerancji na lek anty TNF (wytyczne NICE 2021, NHS 2021). Wytyczne CAG 2019 rekomendują wedolizumab w przypadku niepowodzenia terapii kortykosteroidami, tiopurynami, metotreksatu. Wytyczne ECCO 2020 zalecają stosowanie wedolizumabu w sytuacji nieadekwatnej odpowiedzi na terapię standardową, a wytyczne PTG-E 2017 w przypadku steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji glikosteroidów. Do formy podskórnej wedolizumabu odnoszą się 1 wytyczne NHS 2021. Należy podkreślić, że produkt leczniczy Entyvio (wedolizumab do infuzji) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w 2014 roku, natomiast wedolizumab do podania podskórnego został dopuszczony do obrotu w 2020 r.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W przeglądzie systematyczny nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie wedolizumabu podskórnie WED SC z wedolizumabem dożylnym WED IV. Porównanie pośrednie WED SC względem komparatora WED IV wykonano na podstawie wyników z badania VISIBLE II (WED SC vs PLC) i badania GEMINI II (WED IV vs PLC). W badaniach VISIBLE II i GEMINI II okres obserwacji trwał 52 tygodnie.

Na podstawie badań VISIBLE II (WED SC vs PLC) i GEMINI II (WED IV vs PLC) możliwe było przeprowadzenie porównania w zakresie następujących punktów końcowych, tj.: remisja kliniczna, zwiększona odpowiedź kliniczna, remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów. W przypadku porównań pośrednich należy mieć na uwadze, że wyniki takiego porównania są obciążone ograniczeniami.

W wyniku porównania pośredniego WED SC względem WED IV w 52 tygodniu odnotowano brak różnic istotnych statystycznie między grupami w zakresie częstości uzyskania remisji klinicznej, częstości uzyskania zwiększonej odpowiedzi klinicznej, częstości występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów zarówno dla populacji ogólnej, jak i dla populacji chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa oraz po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu VISIBLE II nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w trakcie leczenia wedolizumabem SC, a także wśród chorych przyjmujących placebo w okresie obserwacji 52 tygodni. W badaniu GEMINI II u chorych stosujących WED IV odnotowano 1 zgon, natomiast w grupie kontrolnej nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

W porównaniu pośrednim na podstawie badań VISIBLE II i GEMINI II brak jest istotnych statystycznie różnic między WED SC a WED IV w terapii podtrzymującej w zakresie częstości: ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, zakażeń ogółem.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów w horyzoncie dożywoć, przy założeniu podobnej skuteczności analizowanych interwencji, uwzględniając wyłącznie kategorie kosztów różniących. Przyjęto perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólną (NFZ+pacjent). Wyniki z obydwu perspektyw są tożsame.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego, stosowanie wedolizumabu SC w miejsce wedolizumabu IV [REDACTED], z perspektywy płatnika publicznego.

W populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym stosowanie wedolizumabu SC w miejsce wedolizumabu IV [REDACTED], z perspektywy płatnika publicznego.

W związku z brakiem randomizowanych badań dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem, w rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wartość urzędowej ceny zbytu (wg art. 13 ustawy) produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab SC), przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej (wedolizumab IV) wynosi:

- w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego [REDACTED] w wariacie z RSS ([REDACTED] w wariacie bez RSS);
- w populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym [REDACTED] w wariacie z RSS ([REDACTED] w wariacie bez RSS).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do zapisów programu lekowego znajdują się rozdz. 8 niniejszego opracowania.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (CADTH 2021, HAS 2020, PBAC 2020 i SMC 2020) i 1 rekomendację negatywną (2. linia leczenia: HAS 2020). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzystne wyniki badania VISIBLE 2, zapewnienie potencjalnie istotnej dla chorego opcji terapii podtrzymującej w postaci podania podskórnego czy umożliwienie stosowania leczenia u pacjentów zamieszkujących obszary, gdzie dostęp do leczenia postacią dożylną jest utrudniony. W rekomendacji negatywnej HAS 2020 zwraca się głównie uwagę na niewystarczająca ilość danych dowodzących skuteczności wnioskowanej interwencji w subpopulacji chorych wcześniej nieleczonych inhibitorem TNF-alfa.

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 55. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Analiza kliniczna		
<p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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).”</p>	NIE	<p><u>Uzasadnienie Wnioskodawcy</u> „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.”</p> <p><u>Komentarz Agencji</u> W przeglądzie systematycznym badań pierwotnych dla wedolizumabu podawanego dożylnie IV, nie uwzględniono czwartej dawki w leczeniu indukcyjnym w przypadku braku odpowiedzi. Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, leczenie indukcyjne wedolizumabem obejmuje podanie trzech, a przy braku odpowiedzi czterech dawek leku (0, 2, 6 ew. 10 tygodni).</p>
<p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> do przeglądu nie włączono wszystkich badań spełniających przyjęte kryteria selekcji. Zidentyfikowano następujące badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sands B.E. et al. Vedolizumab in combination with corticosteroids for induction therapy in Crohn's disease: A post hoc analysis of Gemini 2 and 3. <i>Inflammatory Bowel Diseases</i> / 2019;25(8):1375-1382. United States Oxford University Press 2019. • Loftus, E.V. et al. 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. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> / 2019;13(Supplement 1):S361-S362. Netherlands Oxford University Press 2019. 	NIE	<p><u>Uzasadnienie Wnioskodawcy</u> „Wyżej wymienione badania nie spełniają kryteriów selekcji, ponieważ <u>wnioskowana interwencja stanowi WED s.c., który jest przeznaczony wyłącznie do stosowania w fazie podtrzymującej leczenia</u>. 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.”</p> <p><u>Komentarz Agencji:</u> Odstąpiono od prezentacji wyników badań Sands 2019 i Loftus 2019.</p>
<p>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)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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 TNFα. Konieczna jest weryfikacja pod kątem spełnienia tego przepisu dla wszystkich badań włączonych do analizy w ramach przeglądu.”</p>	NIE	<p><u>Uzasadnienie Wnioskodawcy</u> „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)”).</p> <p>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</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		<p>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 opisanym w analizie schematem PICOS.</p> <p>Parametr dot. uzyskania remisji klinicznej u chorych nieleczonych antagonistą TNFα został umieszczony w analizie – załącznik, rozdział 7.1.1. i rozdział 3.11.1.”</p> <p><u>Komentarz Agencji</u> W opisie włączonych badań VISIBLE II i GEMINI II brakuje wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu w postaci tabelarycznej.</p>
<p>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). <u>Wyjaśnienie:</u> 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 TNFα. 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.”</p>	NIE	<p><u>Uzasadnienie Wnioskodawcy</u> „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.</p> <p>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.”</p> <p><u>Komentarz Agencji</u> W analizie brak jest wyszczególnienia 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. Należy podkreślić, że zasadne jest przedstawianie wyników badań również dla tych punktów końcowych, dla których nie można było wykonać porównania pośredniego.</p>
Analiza ekonomiczna		
<p>1.” Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie, art. 25a pkt 14 lit. b i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt. 1 Rozporządzenia) oraz analizy wrażliwości (§ 5 ust. 1 pkt. 2 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> 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 inhbitorami TNF-alfa.”</p>	NIE	<p><u>Uzasadnienie Wnioskodawcy</u> „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 mieszczyłyby się w zakresie przedstawionym dotychczas w analizie (pomiędzy wynikami dla obu subpopulacji), zatem nie wnosząby dodatkowej wartości informacyjnej w zakresie wnioskowania.”</p> <p><u>Komentarz Agencji</u> W analizach podstawowej i wrażliwości nie przedstawiono oszacowań dla całej analizowanej populacji łącznie. Wnioskodawca uzasadnił swoje podejście analityczne do tej kwestii.</p>
<p>2. „Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których</p>	TAK	<p><u>Uzasadnienie Wnioskodawcy</u></p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz ka kulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3; (§ 5 ust. 2 pkt. 5 Rozporządzenia). Ponadto analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz ka kulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt. 6 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia danych, które posłużyły do obliczenia QALY. Ponadto w analizie nie opisano sposobu liczenia QALY, co uniemożliwia weryfikację oszacowań. Dodatkowo w analizie ekonomicznej nie przedstawiono sposobu oszacowania kosztu dla płatnika publicznego jednego opakowania wedolizumabu podawanego dożylnie oraz brzmienia obowiązującego instrumentu dzielenia ryzyka dla tego leku, na podstawie którego wyliczono powyższy koszt. Wskazano jedynie, że na podstawie danych dostarczonych przez wnioskodawcę przyjęto, że w ramach obowiązującego aktualnie Programu lekowego ChLC</p> <p>Proszę o przedstawienie informacji niezbędnych do weryfikacji przyjętych wartości oraz przeprowadzonych oszacowań.”</p>		<p>„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 ka kulacyjnym 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:</p> $EQ - 5D = 0,9168 - 0,0012 \cdot CDAI.$ <p>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.</p> <p>¹ https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-chemioterapii-za-okres-i-vi-2021</p> <p>² http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-262021iv,6575.html</p> <p><u>Komentarz Agencji</u> Wnioskodawca opisał sposób szacowania QALY i</p>
<p>3. „Jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5 ust. 8 Rozporządzenia) oraz przegląd systematyczny użyteczności nie zawiera opisu kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych i opisu selekcji badań w postaci diagramu (§ 5 ust. 12 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy ekonomicznej oszacowano wartość QALY, jednocześnie nie przeprowadzając przeglądu systematycznego w kierunku odnalezienia badań prezentujących wartości użyteczności stanów zdrowia.”</p>	NIE	<p><u>Uzasadnienie Wnioskodawcy</u> „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 drugorzędą. Należy także podkreślić, że zgodnie z Wytocznymi AOTMiT konieczność przeprowadzenia systematycznego przeglądu literatury w zakresie jakości życia występuje w przypadku przeprowadzenia analizy użyteczności kosztów, a nie minimalizacji kosztów.”</p> <p><u>Komentarz Agencji</u> Wnioskodawca uzasadnił podejście do kwestii pominięcia przeprowadzenia przeglądu systematycznego w kierunku odnalezienia badań prezentujących wartości użyteczności stanów zdrowia.</p>
<p>4. „Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia) oraz oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5. ust. 9 pkt 3</p>	?	<p><u>Uzasadnienie Wnioskodawcy</u> „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.³, 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</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> 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.</p>		<p><i>nie dłuższy niż 6 miesięcy</i>”. Biorąc pod uwagę formę podania (pacjent lub jego opiekun może podawać wedolizumab podskórnie 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.4231.37.2021⁴, w opinii ekspertów klinicznych w ramach programu lekowego B.36 (leczenia aktywnej postaci zeszywniającego 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).</p> <p>³ https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-dla-podmiotow-leczniczych-realizujacych-umowy ⁴ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/112/AWA/112_AWA_4231_37_2021_Taltz_BIP_REOPTR.pdf</p> <p><u>Komentarz Agencji</u> Uzupełniono w zakresie przedstawienia dodatkowego wariantu analizy wrażliwości zakładającego zastosowanie 2 lub 4 dawek dożylnych wedolizumabu w fazie leczenia indukcyjnego.</p> <p>Nie uzupełniono w zakresie przedstawienia dodatkowego wariantu analizy wrażliwości, w którym uwzględniono by możliwość częstszych wizyt ambulatoryjnych przez pacjentów stosujących wedolizumab do stosowania podskórnego. Wnioskodawca uzasadnił podejście analityczne do kwestii szacowania populacji. Niemniej jednak Agencja stoi na stanowisku, że brak ww. oszacowania może obarczać analizę niepewnością.</p>
Analiza wpływu na budżet		
<p>1. „Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy (§ 6. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p>	TAK	<p><u>Uzasadnienie Wnioskodawcy</u></p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
[Redacted]		<p><u>Komentarz Agencji</u> Wnioskodawca uzasadnił podejście analityczne do kwestii szacowania populacji. Niemniej jednak Agencja stoi na stanowisku, że oszacowania mogą być obarczone niepewnością.</p>
<p>2. „Analiza wpływu na budżet nie zawiera tabelarycznego zestawienia wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia) <u>Wyjaśnienie:</u> 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.”</p>	TAK	<p><u>Uzasadnienie Wnioskodawcy</u> 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.</p> <p>[Redacted]</p> <p><u>Komentarz Agencji</u> Wnioskodawca opisał sposób szacowania populacji.</p>
<p>„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</p>	TAK	<p><u>Uzasadnienie Wnioskodawcy</u> 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 czekali 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 wyn ki BIA.</p> <p><u>Komentarz Agencji</u> Wnioskodawca uzasadnił podejście analityczne do kwestii szacowania populacji. Niemniej jednak Agencja stoi na stanowisku, że oszacowania mogą być obarczone niepewnością.</p>


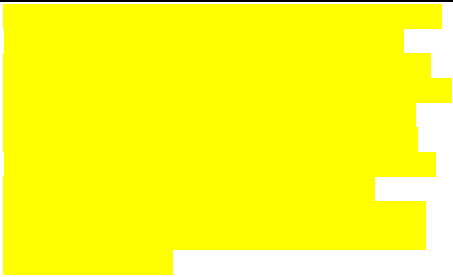
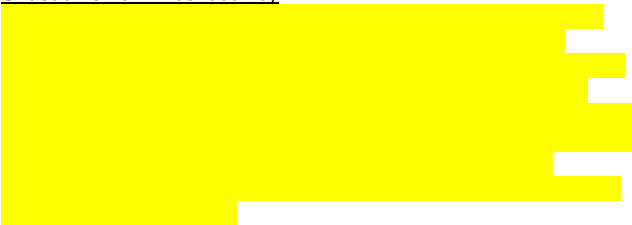

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
potwierdzających powyższe założenie bądź uwzględnienie w analizie różnych prawdopodobieństw odpowiedzi na leczenie u pacjentów nowo włączanych do leczenia wedolizumabem i pacjentów powracających na terapię wedolizumabem."		
Wskazanie źródeł danych		
„Analizy, o których mowa w § 1, nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia). 	TAK	<u>Uzasadnienie Wnioskodawcy</u> Dokument źródłowy zostaje przesłany jako załącznik do niniejszego pisma. <u>Komentarz Agencji</u> Wnioskodawca przekazał przedmiotowy dokument.

Tabela 56. Szczegółowy wykaz uwag dodatkowych do analiz wnioskodawcy wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
„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.”	TAK	<u>Uzasadnienie Wnioskodawcy</u> 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 <i>Uchwały Rady NFZ Nr 26/2021/IV</i> 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 <i>Uchwały Rady NFZ Nr 26/2021/IV</i> do koncepcji obliczeniowej przedstawionej w analizie wpływu na budżet, odstąpiono od ich wykorzystania w oszacowaniach populacyjnych. <u>Komentarz Agencji</u> Wnioskodawca uzasadnił podejście analityczne do kwestii oszacowań populacji.
„Ponadto proszę o uwzględnienie w analizie klinicznej wyników badania <i>VISIBLE 2</i> 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 <i>VISIBLE 2</i> Randomised Trial. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> , jjab133, https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab133 .”	TAK	<u>Uzasadnienie Wnioskodawcy</u> Wyniki badania <i>VISIBLE II</i> opublikowane w publikacji <i>Vermeire 2021</i> zostaną umieszczone w ramach Analizy klinicznej. <u>Komentarz Agencji</u> Wnioskodawca zamieścił przedmiotowe wyniki
„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. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> . 2019 Apr;17(5):838-846.e2 oraz analizy ekonomicznej – CADTH Common Drug Review, Clinical and	TAK	<u>Uzasadnienie Wnioskodawcy</u> W zaktualizowanej wersji analizy przedstawiono stosowne wykresy i skonfrontowano je z danymi ze wspomnianych publikacji. <u>Komentarz Agencji</u> Przedstawiono zgodnie z powyższym.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Economic Review Report, Vedolizumab (ENTYVIO SC) Takeda Canada Inc. Indication: Crohn disease (https://www.cadth.ca/vedolizumab-2)."		
	NIE	Uzasadnienie Wnioskodawcy  Komentarz Agencji 

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Analiza ekonomiczna: W AE wnioskodawcy nie przedstawiono struktury modelu
(punkt 4.5 Wytycznych)

Analiza wpływu na budżet: W AWB wnioskodawcy nie zamieszczono dyskusji
(punkt 5.1.10 Wytycznych)

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

EMA 2014	Assessment report Entyvio. International non-proprietary name: vedolizumab. Procedure No.: EMEA/H/C/002782/0000. 20 March 2014 EMA/CHMP/676643/2013 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
EMA 2020	Assessment report Entyvio. International non-proprietary name: vedolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/002782/X/0040. 27 February 2020 EMA/220524/2020 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
NCT02611817	strona: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02611817 (dostęp 10.12.2021 r.)
Protokół NCT02611817	https://www.clinicalconnection.com/clinical-trials-from-other-databases/full-listing-from-other-databases/397554/48661255/a-phase-3-randomized-double-blind-placebo-controlled-study-to-evaluate-the-efficacy-and-safety-of-vedolizumab-subcutaneous-as-maintenance-therapy-in-subjects-with-moderately-to-severely-active-crohn-s-disease-who-achieved-clinical-response-following-ope
Sandborn 2013	Sandborn W. J. et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. n engl j med 369:8 nejm.org august 22, 2013
Sands 2017	Sands B.E. et al. 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;23:97–106
Vermeire 2021	Vermeire, S., D'Haens, G. R., Baert, F. 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, 2021, 1–12 https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab133 Advance Access publication August 17, 2021

Rekomendacje kliniczne

AGA 2021	Feuerstein J.D., Ho E.Y., Shmidt E. i in., American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. Gastroenterology. 2021; 160(7):2496-2508
BSG 2019	BSG, British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults, Gut 2019, 68: s1-s106
CAG 2019	CAG, Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Luminal Crohn's Disease, Journal of the Canadian Association of Gastroenterology, 2019, 2(3), e1–e34 doi: 10.1093/jcag/gwz019
ECCO 2020	ECCO, ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment, Journal of Crohn's and Colitis, 2020, 4–22
FNC 2021	Amiot A., Bouguen G., Bonnaud G. i in., French National Consensus Clinical guidelines for the management of IBD study group. Clinical guidelines for the management of inflammatory bowel disease: Update of a French national consensus. Dig Liver Dis. 2021; 53(1):35-43
NHS 2021	Jafferbhoy H., Wilson D., Cross S., NHS Clinical Guideline, Inflammatory Bowel Disease: Use of Biological Agents in Adult Patients, NHS 2021
NICE 2021	Inducing remission in Crohn's disease. NICE Pathway last updated: 29 March 2021 Maintaining remission in Crohn's disease. NICE Pathway last updated: 29 March 2021
PTGE 2017	Gonciarz M., Szkudłapski D., Mularczy A., Wytyczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego. Lekarz POZ 1/2017

Rekomendacje finansowe

CADTH 2021	CADTH COMMON DRUG REVIEW CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final). VEDOLIZUMAB (ENTYVIO — TAKEDA CANADA INC.) Indication: For the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn disease. Version 1.0. January 2021. https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0647%20Entyvio%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20January%2022%2C%202021_for%20posting.pdf
HAS 2020	HAS, Commission de la Transparence, Summary 16 September 2020, Entyvio 108 mg, solution for injection in pre-filled syringe and in pre-filled pen, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/entyvio_16092020_summary_ct18606.pdf (data dostępu: 22.06.2021 r.)
PBAC 2020	Public Summary Document – November 2020 PBAC Meeting. VEDOLIZUMAB, Injection 108 mg in 0.68 mL pre-filled syringe, Injection 108 mg in 0.68 mL pre-filled pen, Entyvio®, Takeda Pharmaceuticals Australia Pty Ltd. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/files/vedolizumab-psd-nov-2020.pdf
SMC 2020	Scottish Medicines Consortium. Product update SMC2277. Vedolizumab 108mg solution for subcutaneous injection in pre-filled syringe or pre-filled pen (Entyvio®) Takeda UK Ltd. 10 July 2020 https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5276/vedolizumab-entyvio-cd-abbreviated-final-july-2020-for-website.pdf

Pozostałe publikacje

ChPL Entyvio	Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio (dostęp: 09.11.2021 r.)
AOTMiT AWA Entyvio OT.4331.38.2018	Wniosek o objęcie refundacją leku Entyvio (vedolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)” Analiza weryfikacyjna AOTMiT Nr: OT.4331.38.2018

CADTH report 2021	CADTH Common Drug Review, Clinical and Economic Review Report, Vedolizumab (ENTYVIO SC), Takeda Canada Inc. Indication: Crohn disease, https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/sr0647-entyvio-clinical-economic-review-report.pdf (dostęp: 04.11.2021)
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej, [REDACTED]
Peyrin-Biroulet 2019	Peyrin-Biroulet L., et al. 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;17(5):838-846.e2
Statystyki NFZ	strona: https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms (dostęp 10.12.2021 r.)
Szczeklik 2021	strona: https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.18 . (dostęp 10.11.2021 r.)
Sprawozdania NFZ	Załączniki IV.3.2. do Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. – IV kwartał 2020 r. http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-22018iii,6438.html http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52021iv,6555.html http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62020iii,6527.html http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32019iii,6478.html (data dostępu: 23.06.2021 r.)

15. Załączniki

Załącznik 1. Uzgodniony projekt programu lekowego

LECZENIE CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO - CROHNA (ICD-10 K 50)

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

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

<p>[Redacted content]</p>		
---------------------------	--	--

