



Rekomendacja nr 142/2021

z dnia 23 grudnia 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Entyvio (wedolizumab) we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Entyvio (wedolizumab; vedolizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 108 mg, 2, wstrzyk., kod GTIN: 07038319122857

we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)”, w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie **pod warunkiem** obniżenia kosztu terapii wedolizumabem s.c. do poziomu co najmniej wedolizumabu w postaci i.v. z powodu braku przewagi wnioskowanej technologii nad komparatorem oraz z powodu ograniczeń przeprowadzonych analiz.

Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Entyvio (wedolizumab), jest aktualnie finansowany w programie lekowym B.32 w postaci do podania dożylnego (IV). Oceniany wniosek dotyczy wedolizumabu w postaci do podania podskórnego (SC) i zgodnie z założeniami ma stanowić kolejną opcję w leczeniu choroby Leśniowskiego i Crohna.

W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono wyników badań bezpośrednio porównujących wedolizumab SC z wedolizumabem IV. Wnioskodawca dokonał zatem porównania pośredniego tych produktów leczniczych na podstawie dostępnych badań RCT (VISIBLE II, GEMINI II). Należy zaznaczyć także, że wnioskowany program lekowy dotyczy ciężkiej postaci ChLC natomiast badania włączone do analizy obejmują pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią tej choroby.



Nie kwestionuje się wyboru komparatora. Najprawdopodobniej będzie to najczęściej zastępowana terapia. Nie można jednak wykluczyć, że w praktyce również inne terapie dożylnie będą zastępowane przez wedolizumab w postaci podskórnej. Z tego względu zasadne jest obniżanie kosztów terapii do poziomu tańszych terapii stosowanych w programie lekowym.

Podsumowując, wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy wedolizumabem SC a wedolizumabem IV w odniesieniu do punktów końcowych: remisja kliniczna, zwiększona odpowiedź kliniczna, remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów.

Profil bezpieczeństwa wedolizumabu w obu formach, oceniany na podstawie porównania pośredniego wymienionych wyżej badań był zbliżony, a różnice nie były istotne statystycznie w zakresie częstości: ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej, stosowanie wedolizumabu SC w miejsce wedolizumabu IV [redacted] w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego, natomiast w populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym [redacted]. Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej, dotyczy w szczególności faktu, że efekty zdrowotne były ekstrapolowane na długi okres, dłuższy niż uwzględniony w badaniach klinicznych. Ponadto z uwagi na przyjęte przez wnioskodawcę założenie, samodzielnego stosowania przez pacjentów wedolizumabu SC w ramach analizy wrażliwości nie testowano scenariusza, w którym wizyty ambulatoryjne odbywają się częściej, jeśli lekarz uzna to za konieczne np. w początkowym okresie leczenia, w celu kontroli prawidłowości stosowania leku.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała w wariancie prawdopodobnym [redacted] wydatków płatnika publicznego [redacted]. Jednak głównym ograniczeniem analizy jest założenie wnioskodawcy w zakresie oszacowania populacji docelowej. Brak jest informacji o liczbie chorych w remisji po leczeniu wedolizumabem IV w programie lekowym, którzy mogą potencjalnie powrócić na leczenie wedolizumabu w horyzoncie czasowym analizy.

Zidentyfikowano cztery pozytywne (CADTH 2021, HAS 2020, PBAC 2020 i SMC 2020) i jedną negatywną (2. linia leczenia: HAS 2020) rekomendacje refundacyjne dotyczących stosowania wnioskowanej technologii (wedolizumab w postaci podskórnej). W rekomendacji negatywnej wskazuje się głównie na niewystarczającą ilość danych dowodzących skuteczności wnioskowanej interwencji w subpopulacji chorych wcześniej nieleczonych inhibitorem TNF-alfa.

Zatem, mając na uwadze stanowisko Rady Przejrzystości uznaje się za zasadne finansowanie ocenianej terapii ze środków publicznych we wskazaniu określonym w programie lekowym B.32 „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)” jedynie w przypadku gdy koszt

terapii wedolizumabem s.c. zostanie obniżony co najmniej do poziomu kosztów wedolizumabu w postaci i.v. z powodu braku przewagi wnioskowanej technologii nad komparatorem oraz z powodu ograniczeń przeprowadzonych analiz.

Przedmiot wniosku

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

- Entyvio (wedolizumab), roztwór do wstrzykiwań, 108 mg, 2, wstrzyk., kod GTIN: 07038319122857 proponowana cena zbytu netto wynosi:

we wskazaniu: w ramach programu lekowego B.32 „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w programie lekowym (PL), w istniejącej grupie limitowej 1176.0 wedolizumab. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Choroba Leśniowskiego i Crohna (kod ICD-10: K50) (ChLC) jest pełnościennym, przeważnie ziarniniakowym zapaleniem, które może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego od jamy ustnej aż do odbytu. Typowe są odcinkowe zmiany zapalne, przedzielone odcinkami zdrowymi. Etiologia nie jest znana, ale istotną rolę prawdopodobnie odgrywa mikrobiota jelitowa, modyfikowana przez czynniki środowiskowe, m.in. dietę. Proces zapalny rozpoczyna się w błonie śluzowej, stopniowo obejmuje wszystkie warstwy ściany przewodu pokarmowego, prowadzi do jej zniszczenia i włóknienia oraz powstania przetok i zwężeń.

Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania ChLC na świecie są zróżnicowane. Zapadalność na chorobę Leśniowskiego i Crohna w krajach Europy Zachodniej i Ameryki 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.

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

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii uznano terapię wedolizumabem stosowanym dożylnie.

Nie kwestionuje się wyboru komparatora. Najprawdopodobniej będzie to zastępowana terapia. Nie można jednak wykluczyć, że w praktyce docelowo również inne terapie dożylnie będą zastępowane przez wedolizumab w postaci podskórnej.

Opis wnioskowanego świadczenia

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Entyvio (wedolizumab) 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);
- chorobą Leśniowskiego i 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).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab) obejmuje pacjentów

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W przeglądzie systematycznym nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie wedolizumabu podskórnie (WED S.C.) z wedolizumabem dożylnym (WED IV). Porównanie pośrednie WED SC względem komparatora WED IV wykonano na podstawie wyników z dwóch badań:

- VISIBLE II (Vermeire 2021, dokument EMA 2020, dane ze strony clinicaltrials.com (NCT02611817), VISIBLE protokół) – badanie randomizowane wieloośrodkowe (194 ośrodków), międzynarodowe, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo WED SC oraz placebo (PLC). Przedmiotem niniejszej analizy jest leczenie podtrzymujące (zaślepienie), w którym ogólna liczba pacjentów wynosiła N=409 (WED SC n=275; PLC n=134). Okres obserwacji: 52 tygodnie.
- GEMINI II (Sandborn 2013, Sands 2017, dokument EMA 2014) – badanie randomizowane, wieloośrodkowe (285 ośrodków), międzynarodowe, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo WED IV oraz PLC. Przedmiotem niniejszej analizy jest leczenie podtrzymujące (podwójnie zaślepienie) w którym ogólna liczba pacjentów to N=308 (WED IV n=154; PLC n=153). Okres obserwacji: 52 tygodnie.

Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration w przypadku badań VISIBLE II i GEMINI II dla wszystkich analizowanych domen określono jako niskie.

Skuteczność

Porównanie pośrednie na podstawie badań VISIBLE II (WED SC vs PLC) i GEMINI II (WED IV vs PLC)

Ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono dla następujących punktów końcowych: remisja kliniczna, zwiększona odpowiedź kliniczna, remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów. We wszystkich wskazanych wyżej punktach końcowych dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tyg. wykazano brak istotnej statystycznie różnicy między WED SC i WED IV zarówno w populacji ogólnej, jak i w populacji chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa oraz po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Porównanie WED SC vs PLC – badanie VISIBLE II

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.

W grupie wedolizumabu podawanego podskórnie, częściej niż w grupie placebo, raportowano zmianę m.in. w następujących punktach końcowych:

- Remisja kliniczna - 48% vs 34,3%, RD=0,137 (95% CI: 0,038; 0,237; p=0,008). Różnica była istotna statystycznie.
- Odpowiedź kliniczna - 52,0% vs 44,8%; RD=0,073 (95% CI: -0,030; 0,175; p=0,167). Różnica nie była istotna statystycznie.
- Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów - 45,3% vs 18,2%, RD=0,271 (95% CI: 0,119; 0,423; p=0,002). Zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania nie można stwierdzić istotności statystycznej ze względu na brak istotności dla zwiększonej odpowiedzi klinicznej.
- Trwała remisja kliniczna - 28% vs 22,4%, RD=0,056 (95% CI: -0,027; 0,139). Różnica była istotna statystycznie.
- Stężenie kalprotektyny w kale $\leq 250 \mu\text{g/g}$ - 60,5% vs 31,7%, RD=0,29 (95% CI: 0,15; 0,43). Różnica była istotna statystycznie.
- 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 odnotowana w obydwu ramionach WED SC i PLC pomiędzy 0 tygodniem i 52 tygodniem była istotna klinicznie, na korzyść technologii wnioskowanej.

Bezpieczeństwo

Porównanie pośrednie na podstawie badań VISIBLE II (WED SC vs PLC) i GEMINI II (WED IV vs PLC)

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.

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.

Porównanie bezpośrednio WED SC vs PLC – badanie VISIBLE II

Przeprowadzona analiza pomiędzy WED SC vs PLC w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie wykazała różnice istotne statystycznie jedynie w zakresie zdarzenia niepożądanego wg klasyfikacji układów i narządów (SOC) dotyczącego zakażeń dróg moczowych, które występowały częściej w grupie PLC niż w grupie WED SC (odpowiednio 4,5% vs 0,4%).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy WED SC vs PLC w punktach końcowych: profil bezpieczeństwa ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów (SOC), zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów (SOC).

Zarówno w grupie badanej, jak i grupie kontrolnej nie raportowano żadnego przypadku zgonu.

Informacje na podstawie ChPL

Według ChPL Entyvio działania niepożądane występujące bardzo często to zapalenie jamy nosowo-gardłowej, ból głowy i bóle stawów.

Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Entyvio na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA)

W dokumencie PRAC 2020 (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) stwierdzono, że obecnie nie ma wystarczających dowodów na istnienie związku między leczeniem wedolizumabem a rozwojem zespołu Evansa, autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej lub immunologicznej plamicy małopłytkowej.

W dokumencie odnalezionym na stronie FDA 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. Dodatkowo odnaleziono komunikat FDA 2020 dla leku Entyvio odnośnie do zapalenia trzustki, FDA ocenia potrzebę działań regulacyjnych.

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 ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądka i jelit, zakażenia i zarażenia pasożytniczych oraz zaburzenia układu nerwowego (dane do 29 maja 2021 roku). Dodatkowo odnaleziono nowszy raport ADRReports, gdzie najczęściej występującymi zdarzeniami były: zaburzenia ogólne i stany 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, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych.

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy klinicznej są związane z następującymi aspektami:

- brak jest badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo WED SC z WED IV w populacji docelowej. W związku z powyższym przeprowadzono porównanie pośrednie, które cechuje się ograniczeniami.
- W kryteriach włączenia do badania VISIBLE II kwalifikowani są pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Leśniowskiego i Crohna, natomiast wnioskowany program lekowym dotyczy jedynie pacjentów z ciężką postacią choroby.
- Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. Należy przy tym podkreślić, iż stosowanie WED w postaci podskórnej jest terapią zarejestrowaną stosunkowo niedawno.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 zł)

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

Ocena opłacalności stosowania w Polsce terapii wedolizumabem (Entyvio) podawanym podskórnie (ang. *subcutaneous*, SC) została przeprowadzona z zastosowaniem analizy minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*, CMA). W analizie przyjęto:

- komparatory: wedolizumab (Entyvio) podawany dożylnie (ang. *intravenous*, IV);

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta). Wyniki z obydwu perspektyw są tożsame;
- horyzont czasowy: dożywotni (64 lata);
- założono podobną skuteczność analizowanych interwencji, uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących;
- założono samodzielne stosowanie wedolizumabu SC przez pacjentów, a lek będzie wydawany raz na 24 tygodnie.

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

W populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym (po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa) stosowanie wedolizumabu SC w miejsce wedolizumabu IV [REDAKTOWANE] z perspektywy płatnika publicznego.

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki.

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

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

Ograniczenia

Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej, dotyczy w szczególności faktu, że efekty zdrowotne były ekstrapolowane na długi okres, dłuższy niż uwzględniony w badaniach klinicznych. Ponadto wnioskodawca w ramach swoich analiz nie przeprowadził oszacowań łącznie dla całej analizowanej populacji tj. uwzględniając zarówno chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz chorych po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym. Należy mieć także na uwadze, że ze względu na przyjęte przez wnioskodawcę założenie, samodzielnego stosowania przez pacjentów wedolizumabu SC w ramach analizy wrażliwości nie testowano scenariusza, w którym wizyty ambulatoryjne odbywają się częściej, jeśli lekarz uzna to za konieczne np. w początkowym okresie leczenia, w celu kontroli prawidłowości stosowania leku.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.).

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

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami, zatem w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Urzędowa cena zbytu (UCZ), przy której koszt stosowania technologii wnioskowanej nie jest wyższy niż koszt stosowania technologii opcjonalnej wynosi:

- w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego [REDACTED]
- w populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym [REDACTED].

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab podawany podskórnie), w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na ChLC zgodnie z zapisami projektu programu lekowego B.32.

Założenia analizy:

- perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny, NFZ) oraz dodatkowo perspektywa wspólna: NFZ oraz świadczeniobiorcy;
- horyzont czasowy: 2-letni (od marca 2022 r. do końca lutego 2024 r.);
- uwzględnione koszty: kategorie kosztów zaczerpnięte z Analizy ekonomicznej;
- liczebność populacji w:
 - I roku [REDACTED] pacjentów,

- II roku analizy [redacted] pacjentów.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Entyvio SC, miałyby wiązać się :

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Największe zmiany wyniku inkrementalnego jako wzrost wydatków w stosunku do wariantu podstawowego w wariacie prawdopodobnym odnotowano w scenariuszach, w których:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy wpływu na budżet wynikają z niepewności oszacowań populacyjnych. Brak jest informacji o liczbie chorych w remisji po leczeniu WED w programie lekowym, którzy mogą potencjalnie powrócić na leczenie WED w horyzoncie czasowym analizy. Ponadto ograniczenia zidentyfikowane na etapie modelowania kosztów w analizie ekonomicznej mają także zastosowanie w niniejszej analizie.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 8 wytycznych klinicznych następujących towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG-E, Polska),
- European Crohn's and Colitis Organization (ECCO, Europa),
- American Gastroenterological Association (AGA, USA),
- British Society of Gastroenterology (BSG, Wielka Brytania),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Wielka Brytania),
- National Health Service (NHS 2021, Wielka Brytania),
- French National Consensus (FNS 2021, Francja),
- Canadian Association of Gastroenterology, (CAG 2019, Kanada).

Podsumowując, wszystkie odnalezione wytyczne wymieniają stosowanie wedolizumabu w leczeniu choroby Leśniowskiego i Crohna, do formy podskórnej wedolizumabu odnoszą się wytyczne dwóch towarzystw NHS 2021, PTG-E 2021. NHS 2021 informuje, że wedolizumab jest zalecany jako opcja w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej aktywnej postaci choroby Leśniowskiego i Crohna u pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na lek anty-TNF, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na lek anty-TNF. Ponadto wskazano schematy leczenia wedolizumabem podskórnym. Zgodnie z wytycznymi PTG-E 2021 ryzyko wystąpienia ciężkich infekcji jest znacznie mniejsze w przypadku leczenia wedolizumabem względem terapii lekami anty-TNF. Wedolizumab jest preferowaną opcją terapeutyczną w przypadku chorych z obecnością zmian zapalnych zlokalizowanych w jelicie grubym, zwłaszcza w populacji starszych chorych i chorych z chorobami współistniejącymi. W wytycznych podkreślono, że skuteczność wedolizumabu została wykazana zarówno w indukcji, jak i podtrzymaniu remisji. Wytyczne wskazują na możliwość zmiany drogi podania wedolizumabu z dożyłnej na podskórną.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych w zakresie produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab) podawanego podskórnym w leczeniu L-C, w tym 4 pozytywne (CADTH 2021, HAS 2020, PBAC 2020 i SMC 2020) i 1 negatywną (HAS 2020). W przypadku pozytywnych rekomendacji zwraca się szczególną uwagę na: korzystne wyniki badania VISIBLE II, 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 wskazuje się głównie na niewystarczającą ilość danych dowodzących skuteczności wnioskowanej interwencji w subpopulacji chorych wcześniej nieleczonych inhibitorem TNF-alfa.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.10.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1687.2021.16.PTO), dotyczącego przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Entyvio (wedolizumab), roztwór do wstrzykiwań, 108 mg, 2, wstrzyk., kod GTIN: 07038319122857, we wskazaniu: w ramach programu lekowego B.32 „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)”, na podstawie art.

35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 140/2021 z dnia 20 grudnia 2021 roku w sprawie oceny leku Entyvio (vedolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 140/2021 z dnia 20 grudnia 2021 roku w sprawie oceny leku Entyvio (vedolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)”
2. Analiza weryfikacyjna nr OT.4231.51.2021 Wniosek o objęcie refundacją objęcie refundacją leku Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)”. Data ukończenia: 09 grudnia 2021 r.