

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.51.2021
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab), we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)”, zlecenie nr 151/2021 w BIP Agencji.

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikty Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

- 1. Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:

Ewelina Raczowska

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab), we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)”.

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017r., poz. 1844z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938z późn. zm.)

Czego dotyczy DK1⁴:

- ~~Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:~~
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
.....
- ~~Złożenie uwag w związku z upubliczniętym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu~~

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.),

X **zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), tj.:

- X pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
- pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....
.....
.....

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

17.12.2021 Ewelina Raczkowska

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

17.12.2021 Ewelina Raczkowska

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Strona 26, 28, 33	<p><i>Komentarz Analityków Agencji odnośnie nieuwzględnienia w przeglądzie systematycznym czwartej dawki w leczeniu indukcyjnym w przypadku braku odpowiedzi oraz okresu rozpoczęcia leczenia podtrzymującego.</i></p> <p>Komentarz: Brak zapisów dotyczących podawania czterech dawek leczenia indukcyjnego, wynika z ograniczenia opisu w kryteriach włączenia wyłącznie do głównego zapisu z ChPL dotyczącego dawkowania. Podczas selekcji badań do przeglądu systematycznego nie wykluczano publikacji, w których podawano 4 dawki indukcyjne. W zakresie liczby stosowanych dawek indukcyjnych istnieje niewielka rozbieżność pomiędzy badaniem klinicznym, a opisem programu lekowego, jednak nie wpływa to zasadniczo na wnioskowanie o skuteczności analizowanej interwencji, a przedstawienie wyników dla mniejszej liczby dawek indukcyjnych, można uznać za podejście konserwatywne. Badanie to stanowiło podstawę rejestracji leku w analizowanym wskazaniu i powinno być traktowane jako wiarygodne źródło informacji.</p>
Strona 33	<p><i>Komentarz Analityków Agencji odnośnie kwalifikowania do badania VISIBLE II chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, natomiast do Programu lekowego – chorych z ciężką postacią choroby.</i></p> <p>Komentarz: Przeszukanie baz informacji medycznej oraz przeprowadzony przegląd systematyczny wykazał brak badań przeprowadzonych w populacji ograniczonej do choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu ciężkim. W związku z powyższym włączano badania, w których uczestniczyli chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Należy pamiętać, że taka metodyka badania odpowiada zarejestrowanemu wskazaniu a uwzględnienie również chorych z umiarkowaną postacią choroby nie stanowi znaczącego ograniczenia analizy.</p>
Strona 33	<p><i>Komentarz Analityków Agencji odnośnie braku zawężenia co do czasu diagnozy przed kwalifikacją do programu względem kryterium, zgodnie z którym do badań VISIBLE II i GEMINI II włączano chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna rozpoznaną co najmniej 3 miesiące przed kwalifikacją do badania.</i></p> <p>Komentarz: Jednym z kryteriów włączenia do wnioskowanego Programu lekowego jest brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi inhibitorami TNF alfa lub występowanie przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia. Do Programu lekowego nie kwalifikują się więc chorzy nowo zdiagnozowani.</p>

Strona 34	<p><i>Komentarz Analityków Agencji odnośnie tego, że produkt leczniczy Entyvio® dotyczy roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym, natomiast w badaniu klinicznym ww. lek podawano w ampułko-strzykawkach.</i></p> <p>Komentarz: Produkt leczniczy Entyvio® w postaci podskórnej dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce lub roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym. W badaniu klinicznym wedolizumab podawano w postaci ampułko-strzykawek, co jest standardowym postępowaniem w badaniach klinicznych. Nie należy różnicować skuteczności i bezpieczeństwa leku w zależności od rodzaju wstrzykiwacza.</p>
Strona 34	<p><i>Komentarz Analityków Agencji odnośnie tego, że 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).</i></p> <p>Komentarz: W analizie umieszczono wszystkie parametry podlegające ocenie w badaniu, pozostające spójne ze schematem PICOS.</p>
Strona 35	<p><i>Komentarz Analityków Agencji dotyczący tego, że analiza parametrów bezwzględnych RD dla danych dychotomicznych przedstawiona w analizie klinicznej wydaje się być niewystarczająca.</i></p> <p>Komentarz: Należy podkreślić, że 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>
Strona 19	<p>Należy podkreślić, że najnowsze opublikowane wytyczne dotyczące leczenia ChLC⁶ uwzględniają wedolizumab podawany podskórnie. Zgodnie z wytycznymi, 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 a możliwość zmiany drogi podania wedolizumabu z dożyłnej na podskórną.</p>
Strona 56	<p><i>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</i></p>

⁶ Łodyga M., Eder P., Gawron-Kiszka M. i in., Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna, Przegląd Gastroenterologiczny 2021, 16 (4): 257–296

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.

Komentarz:

Należy podkreślić, że założenie Wnioskodawcy o samodzielnym stosowaniu wedolizumabu SC przez pacjenta oraz wydawaniu leku raz na 24 tygodnie, jest spójne z opiniami ekspertów klinicznych przedstawionymi w Analizie Weryfikacyjnej Nr: OT.4231.50.2021. W opinii prof. dr hab. Jarosława Reguły w przypadku leczenia wedolizumabem S.C. „pierwsze podanie (albo kilka pierwszych podań) w zależności od stopnia zrozumienia i szybkości uczenia się pacjenta – powinno odbywać się pod nadzorem lekarza/być może pielęgniarki. Potem pacjent mógłby już samodzielnie podawać lek - do ewentualnego momentu wystąpienia jakichś problemów. Pacjentów będziemy oglądać co 8-12 tygodni początkowo; potem być może rzadziej – jest to możliwe”. Zdaniem prof. dr hab. Grażyny Rydzewskiej samodzielne podanie WED w postaci podskórnej jest wskazane „u pacjentów stabilnych, z poprawą lub remisją kliniczną. W większości przypadków będzie to po 3 lub 4 dawce indukcyjnej, możliwe jednak będzie po drugiej dawce w przypadku bardzo dobrej odpowiedzi oraz po każdej podtrzymującej, w zależności od czasu udostępnienia preparatu podskórnego. Wizyty lekarskie mogłyby się wówczas odbywać co 3-6 miesięcy (pacjent stabilny)”.

Powyższe opinie ekspertów klinicznych dowodzą, że samodzielnie podawanie leku przez chorego jest oczekiwaną praktyką kliniczną leczenia z wykorzystaniem wedolizumabu s.c. Ponadto zgodnie z danymi przedstawionymi w Analizie Weryfikacyjnej Nr: OT.4231.37.2021, w opinii ekspertów klinicznych w ramach programu lekowego B.36 (leczenia aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa) „98-100% pacjentów stosujących leki podawane podskórną, aplikuje je sobie samodzielnie w domu”. Wobec powyższego istnieją podstawy do założenia, że praktyka kliniczna przyjmowania przez chorych samodzielnie leków stosowanych podskórną 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.

Należy także pamiętać, że zgodnie z zapisami programu lekowego B.32 w fazie leczenia podtrzymującego wedolizumabem chory poddawany jest dodatkowo wizytom monitorującym, które także wymagają od chorego obecności w placówkach opieki zdrowotnej i mogą służyć przepisaniu/wydaniu leku celem kontynuacji terapii. W analizie ekonomicznej koszt monitorowania leczenia został uznany za nieróżniący porównywane technologie, a zapisy programu lekowego wymagają przeprowadzenia monitorowania przy każdej wizycie pacjenta związanej z podaniem kolejnej dawki leku. W związku z tym, że WED i.v. jest podawany co 8 tygodni, a każde podanie musi być wykonane wraz z monitorowaniem, monitorowania z tą samą częstotliwością zostały *de facto* także założone w przypadku leczenia WED s.c.

Str. 82

--	--

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁷

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

⁷ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.