



## Rekomendacja nr 78/2020

z dnia 30 października 2020 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego leku Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.

**Prezes Agencji rekomenduje** dodanie zaproponowanych zmian do aktualnie finansowanego programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” pod warunkiem uwzględnienia w zapisach programu konieczności oceny zasadności kontynuacji leczenia wedolizumabem co najmniej raz na 12 miesięcy oraz obniżenia kosztów terapii.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej pod warunkiem uwzględnienia w zapisach programu konieczności oceny zasadności kontynuacji leczenia wedolizumabem co najmniej raz na 12 miesięcy oraz obniżenia kosztów terapii.

Analizowany wniosek dotyczy zniesienia ograniczenia czasowego terapii wedolizumabem, pozostawiając lekarzom decyzję co do łącznego czasu leczenia w programie. Ponadto zapisy proponowanego programu lekowego, w kryterium włączenia, uwzględniają umiarkowaną postać choroby oraz zmieniają dotychczasowy warunek kwalifikacji według skali Mayo z >6 pkt. na ≥6 pkt.

Skuteczność dłuższego stosowania analizowanej terapii oceniono w badaniu OBSERV-IBD, gdzie okres obserwacji wynosił 162 tygodnie. Do badania włączano chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Remisję kliniczną osiągnęło 42,1% chorych w 54. tygodniu oraz 36,1% chorych w 162. tygodniu. Natomiast spośród 49 pacjentów, będących w remisji bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 54. tygodniu obserwacji, 34 chorych (69,4%) pozostało w remisji w 162. tygodniu.



Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi zaleca się zastosowanie leków z grupy anty-TNF oraz wedolizumabu u chorych z umiarkowanym i ciężkim nasileniem choroby, u których leczenie standardowe okazało się nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania. W przypadku pacjentów po niepowodzeniu terapii anty-TNF rekomendowana jest zmiana leku na inny z tej grupy lub zastosowanie wedolizumabu.

Większość wytycznych klinicznych nie określa optymalnego czasu leczenia wedolizumabem. Niemniej jednak odniesienie do zalecanego czasu trwania terapii odnaleziono w dwóch rekomendacjach (NICE 2015, SMC 2015), gdzie zaleca się ocenę zasadności kontynuowania terapii co 12 miesięcy. Leczenie należy kontynuować tylko wtedy, gdy istnieją wyraźne dowody na ciągłe korzyści kliniczne.

Mając na uwadze, że wedolizumab, wraz z infliksymabem i tofacytynibem są aktualnie finansowane w jednym programie lekowym dedykowanym WZJG, utworzenie nowego programu lekowego wyłącznie dla wedolizumabu nie jest zasadne. Jednocześnie zaproponowane zmiany, dotyczące doprecyzowania kryterium kwalifikacji przy wykorzystaniu skali Mayo oraz zniesienia określonej maksymalnej długości czasu leczenia, mogą zostać uwzględnione w istniejącym programie lekowym B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.

### **Przedmiot wniosku**

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

- Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN: 5909991138202 – proponowana cena zbytu netto [REDACTED]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, istniejącej limitowej: 1176.0, Wedolizumab. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielelenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Wrzodzące zapalenie jelita grubego (WZJG, ang. ulcerative colitis, kod ICD-10 K51) jest rozlanym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń. W WZJG zmiany chorobowe najczęściej rozpoczynają się w odbytnicy i esicy, skąd szerzą się w sposób ciągły, w zaawansowanych przypadkach zajmują całe jelito grube.

WZJG należy wraz z chorobą Leśniowskiego-Chrona do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit o niewyjaśnionej etiologii. W etiopatogenezie tych chorób uczestniczą czynniki genetyczne, środowiskowe i immunologiczne.

Najwięcej zachorowań na WZJG występuje pomiędzy 20 a 40 rokiem życia, około 15-20% przypadków rozpoczyna się u dzieci i młodzieży szkolnej. Zapadalność w Europie w populacji ogólnej wynosi 10/100 000 mieszkańców/rok, natomiast w Stanach Zjednoczonych 8,8/100 000 mieszkańców/rok. Brak jest

jednoznacznych danych określających wielkość populacji chorych z WZJG w Polsce, na podstawie danych europejskich można szacować liczbę chorych na ponad 50 000 chorych.

Brytyjskie dane epidemiologiczne opublikowane przez NICE wskazują, że ok. 80% osób dotkniętych chorobą ma postać łagodną lub umiarkowaną, natomiast 20% pacjentów ma ciężką postać WZJG. W ciągu 10 lat trwania choroby u 20% dorosłych osób zachodzi konieczność przeprowadzenia zabiegu kolektomii.

Postacie kliniczne WZJG sklasyfikowano w zależności od zakresu choroby, stopnia ciężkości i schorzeń towarzyszących. Zakres choroby wpływa na drogę podania leku (doustnie lub odbytniczo) i na decyzje o nadzorze związanym ze zwiększonym ryzykiem nowotworu jelita grubego.

Kardynalnym objawem WZJG jest krwawa biegunka oraz objawy towarzyszące takie jak: kolki i bóle brzucha, silne parcie na stolec. WZJG jest to ciężka choroba, która przed wprowadzeniem leczenia charakteryzowała się wysoką chorobowością i śmiertelnością. Obecnie istniejące możliwości diagnostyczne umożliwiające rozpoznanie choroby i jej leczenie spowodowały znaczący spadek śmiertelności. Jednak ciężkie zapalenie jelita grubego jest nadal chorobą potencjalnie zagrażającą życiu. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą przewlekłą, przebiegającą najczęściej pod postacią ostrych rzutów trwających od kilku tygodni do kilku miesięcy, przedzielonych okresami pełnej remisji.

W przypadku chorych na WZJG regułą są okresy samoistnego cofania się objawów – tzw. remisji. Jednak po kilku tygodniach, miesiącach, a nawet latach objawy choroby mogą powrócić. Istnieje też grupa chorych, którzy dolegliwości mają stale, o różnym natężeniu. Mniej więcej w 5% przypadków przebieg choroby zagraża życiu.

W przewlekłym przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego występują ostre rzuty, które pojawiają się nawrotowo. W większości przypadków na podłożu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego rozwija się przewlekły niezbyt jelita grubego z biegunkami krwawymi, hipoproteinemią, niedokrwistością, chudnięciem. Nielezione wrzodziejące zapalenie jelita grubego może prowadzić do przetoki, ropnia około odbytniczego, zwężenia jelita czy przebicia do jamy otrzewnej i ciężkiej anemii. Głębokie owrzodzenia błony śluzowej jelita grubego mogą powodować zagrażające życiu powikłania takie jak: przedziurawienie okrężnicy i toksyczne rozdęcie okrężnicy oraz powikłaniem w postaci zapalenia wątroby, dróg żółciowych i otrzewnej.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii należy uznać:

- Leczenie standardowe: kortykosteroidy, tiopuryny, aminosalicylany.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Wedolizumab jest selektywnym wobec jelit biologicznym produktem immunosupresyjnym. Jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się swoiście z integryną  $\alpha 4\beta 7$ , która ulega preferencyjnej ekspresji na wychwytywanych w jelitach pomocniczych limfocytach T. Wedolizumab, wiążąc się z  $\alpha 4\beta 7$  na odpowiednich limfocytach, hamuje ich przyleganie do cząsteczki adhezyjnej MAdCAM-1 (ang. mucosal addressin cell adhesion molecule-1), ale nie do cząsteczki adhezyjnej VCAM-1(ang. vascular cell adhesion molecule-1). MAdCAM-1 ulega ekspresji głównie na komórkach śródbłonna naczyń jelita i odgrywa zasadniczą rolę w zatrzymywaniu limfocytów T w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego. Wedolizumab nie wiąże się ani nie hamuje działania integryny  $\alpha 4\beta 1$  i  $\alpha E\beta 7$ .

Wedolizumab zmniejsza stan zapalny przewodu pokarmowego u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) 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 $\alpha$ ).
- 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 $\alpha$ ).

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Lek jest obecnie finansowany (na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r.) w ramach programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, przy czym tylko u chorych z ciężką postacią choroby, a czas leczenia wedolizumabem w w/w programie jest ograniczony do maksymalnie 54 tygodni od podania pierwszej dawki.

W ramach niniejszego wniosku refundacyjnego wnosi się o zniesienie ograniczenia czasowego terapii wedolizumabem, pozostawiając lekarzom decyzję co do łącznego czasu leczenia w programie.

ChPL Entyvio nie precyzuje czasu trwania terapii.

### **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.*

Do przeglądu systematycznego włączono cztery badania:

- GEMINI I (Feagan 2017a, Feagan 2017b) - pierwotne badanie z randomizacją oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wedolizumabu (WED) w porównaniu do placebo w ramach terapii indukcyjnej oraz podtrzymującej w populacji chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) o umiarkowanym i ciężkim nasileniu. Do badania kwalifikowano pacjentów ze stwierdzonym w wywiadzie brakiem skuteczności co najmniej jednej konwencjonalnej metody leczenia, w tym kortykosteroidami, lekami immunomodulującymi i (lub) antagonistą TNF $\alpha$ , infliksymabem (w tym pacjenci z pierwotnym brakiem reakcji na leczenie). Wyniki raportowano dla dwóch okresów obserwacji: 6 tygodni (faza indukcji) oraz 52 tygodnie od pierwszego podania leku (faza podtrzymania).
- OBSERV-IBD (Amiot 2016, Amiot 2017, Amiot 2019) - obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne badanie przeprowadzone z udziałem chorych na WZJG oraz ChLC otrzymujących wedolizumab w ramach narodowego programu wczesnego dostępu do leku we Francji. W badaniu OBSERV-IBD włączano chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Okres obserwacji w badaniu wynosił: 14, 54 i 162 tygodnie.

W uzupełniającej analizie bezpieczeństwa uwzględniono:

- GEMINI LTS - jednoramienne badanie eksperymentalne, które było fazą przedłużoną badania GEMINI I; do badania włączano także chorych, którzy nie byli uprzednio leczeni WED.

- XAP-PK - międzynarodowe, otwarte badanie eksperymentalne, jednoramienne, prospektywne, fazy IIIb/IV, stanowiące przedłużenie badania GEMINI LTS. W badaniu uczestniczyli m.in. chorzy z badania GEMINI I, którzy kontynuowali leczenie w ramach przedłużonej fazy GEMINI LTS. Oceniano skuteczność i bezpieczeństwo długookresowej ekspozycji na WED.

W badaniach oceniano wedolizumab na podstawie m.in. następujących punktów końcowych:

- Remisja kliniczna
- Odpowiedź kliniczna
- Remisja kliniczna/odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów
- Wygojenie błony śluzowej
- Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ocenę jakości badania GEMINI I przeprowadzono za pomocą narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego Cochrane. W każdej z analizowanych domen ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie.

Ocenę jakości badań jednoramiennych OBSERV-IBD oraz GEMINI LTS przeprowadzono za pomocą skali NICE. Badanie OBSERV-IBD oceniono na 8/8 punktów, zaś badanie GEMINI LTS na 7/8 punktów (odjęto 1 punkt za brak informacji, że pacjenci włączani byli kolejno).

#### *Skuteczność*

#### Zniesienie ograniczenia czasu leczenia WED w programie lekowym - badanie OBSERV-IBD

##### Remisja kliniczna

Spośród wszystkich badanych pacjentów, remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów odnotowano u 40,5% chorych w 54. tygodniu oraz u 36,1% w 162. tygodniu obserwacji.

Z kolei remisję kliniczną osiągnęło 42,1% oraz 36,1% chorych, odpowiednio w 54. tygodniu i 162. tygodniu.

Wśród 49 pacjentów będących w remisji bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 54. tygodniu obserwacji, 34 chorych (69,4%) pozostało w remisji w 162. tygodniu. Dodatkowo, 9 z 22 (40,9%) pacjentów bez remisji wolnej od steroidoterapii w 54. tygodniu, osiągnęło remisję do 162. tygodnia.

##### Odpowiedź kliniczna

W 54. tygodniu obserwacji odsetek chorych z ogólną odpowiedzią wynosił 50,4%, w tym 47,9% pacjentów uzyskało odpowiedź bez konieczności podawania kortykosteroidów.

W 162. tygodniu odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną oraz odpowiedzią wolną od steroidoterapii był taki sam i wyniósł 38,7%.

##### Wygojenie błony śluzowej

W 54. tygodniu obserwacji wygojenie błony śluzowej stwierdzono u 54,8% chorych poddanych ocenie endoskopowej. Natomiast w 162. tygodniu odsetek ten był zbliżony i wyniósł 53,3%.

##### Wynik w skali nasilenia choroby UCEIS (ang. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity)

Większość ocenianych endoskopowo pacjentów zarówno w 54. tygodniu jak i w 162. tygodniu uzyskała wynik  $\leq 2$  punktów w skali UCEIS – odsetek pacjentów z tym wynikiem wynosił odpowiednio 46,8% oraz 53,3%.

Wynik wynoszący 3-4 punkty oraz >4 punktów odnotowano kolejno u 21,0% i 32,3% badanych w 54. tygodniu obserwacji. W 162. tygodniu obserwacji wyniki te wystąpiły u odpowiednio 18,3% oraz 28,3% pacjentów.

#### Analiza skuteczności WED w populacji z umiarkowaną postacią WZIG – badanie GEMINI I

Przedstawiono wyniki dostępne w subpopulacji chorych z wynikiem <9 pkt. w skali Mayo tj. populacji najbardziej zbliżonej do docelowej. Podgrupa ta obejmuje chorych zarówno po niepowodzeniu leczenia standardowego, jak i inhibitorami TNF-alfa. Dostępne dane w tej podgrupie dla całkowitego okresu obserwacji możliwe były dla porównania z ramieniem WED/PLC (pacjenci, którzy odpowiedzieli na WED w 6. tygodniu i w wyniku randomizacji w fazie podtrzymania stosowali placebo).

Odpowiedź na leczenie i remisja kliniczna

W podgrupie pacjentów <9 pkt. w skali Mayo badania GEMINI I wykazano

Odsetek chorych z odpowiedzią kliniczną w grupie WED w 6. tygodniu wynosił

Remisja kliniczna została odnotowana w 6. tygodniu

- WED/WED vs WED/PLC – 6 tyg.

- Odpowiedź kliniczna:

- Remisja kliniczna:

Z kolei w 52. tygodniu odsetek chorych z trwałą odpowiedzią kliniczną w grupie WED

Remisję kliniczną w 52. tygodniu uzyskało

- WED/WED vs WED/PLC – 52 tyg.

- Odpowiedź kliniczna:

- Remisja kliniczna:

## Jakość życia

W podgrupie chorych z wynikiem w skali Mayo <9 pkt skorygowana zmiana ogólnego wyniku kwestionariuszy IBDQ, SF-36 (domena zdrowia psychicznego i fizycznego) oraz EQ-5D VAS wskazywała na istotne statystycznie różnice na korzyść WED. Jedynie w zakresie użyteczności kwestionariusza EQ-5D nie odnotowano istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami.

## Bezpieczeństwo

### Badanie OBSERV-IBD

W badaniu OBSERV-IBD analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona wśród chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku po 54. tygodniu.

W badaniu OBSERV-IBD wśród pacjentów z WZJG kontynuujących leczenie z zastosowaniem WED między 54. tygodniem a 162. tygodniem, zdarzenia niepożądane wystąpiły u 43,7%, z czego ciężkie zdarzenia odnotowano u niemal 17% chorych. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych należały zakażenia (21,1%), w tym infekcje górnych dróg oddechowych (8,5%), zaostrzenie choroby (15,5%) oraz ból stawów (5,6%).

### GEMINI LTS

Wśród pacjentów z WZJG stosujących wedolizumab zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 93% chorych, w tym ok. 40% oceniono jako związane z leczeniem. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych należały: zaostrzenie choroby (ok. 36%), zapalenie błony śluzowej gardła i nosa (ok. 28%), ból brzucha (ok. 18%), infekcje górnych dróg oddechowych (ok. 18%) oraz ból stawów (ok. 17%). Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 31% pacjentów. Wśród zdarzeń specjalnego zainteresowania, najczęściej występowały infekcje (ok. 66%).

### Badanie XAP-PK

Wśród chorych z WZJG leczonych wedolizumabem zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 32% pacjentów, w tym większość o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 2,5% chorych. Nie odnotowano zgonów.

### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Entyvio do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych należą: zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie płuc, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, ból głowy, niewyraźne widzenie, bóle stawów.

Odnaleziono dwa dokumenty wydane przez PRAC (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii):

- PRAC 2018

W oparciu o ocenę raportu PSUR, Komisja uznała, iż stosunek korzyści do ryzyka dla wedolizumabu w zatwierdzonych wskazaniach pozostaje bez zmian. Dodatkowo Komisja wskazała na konieczność zaktualizowania informacji o produkcie leczniczym tak, aby zawierała dane o reakcji anafilaktycznej i wstrząsie anafilaktycznym jako niepożądanych zdarzeniach występujących bardzo rzadko. Komisja zaleciła jednocześnie, aby podmiot odpowiedzialny w kolejnym raporcie PSUR przedstawił skumulowany przegląd przypadków uszkodzenia wątroby oraz zakażenia wirusem półpaśca.

- PRAC 2017

W oparciu o ocenę raportu PSUR, Komisja uznała, iż stosunek korzyści do ryzyka dla wedolizumabu w zatwierdzonych wskazaniach pozostaje bez zmian. Dodatkowo Komisja wskazała na konieczność zaktualizowania informacji o produkcie leczniczym tak, aby zawierały informacje o zapaleniu płuc i niewyraźnym widzeniu jako zdarzeniach niepożądanych występujących bardzo rzadko. Komisja zaleciła jednocześnie, aby podmiot odpowiedzialny w kolejnym raporcie PSUR przedstawił

skumulowany przegląd przypadków gruźlicy, zapalenia opon mózgowych i reakcji anafilaktycznej oraz omówił potrzebę aktualizacji informacji o produkcie leczniczym, w stosownych przypadkach.

#### *Ograniczenia*

Głównym ograniczeniem wiarygodności przedstawionej analizy jest brak badań z randomizacją bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z wybranym komparatorem (terapią standardową) w okresie obserwacji odpowiadającym, bądź zbliżonym do czasu leczenia wynikającym z aktualnej praktyki klinicznej względem wnioskowanych zmian w programie.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

W ramach proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*) podmiot odpowiedzialny zobowiązał się do:

[Redacted content]

#### **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 147 024 zł (3 x 49 008 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.*

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym (60 lat) z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i świadczeniobiorcy. Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy NFZ, dlatego odstąpiono od ich przedstawiania.

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty stosowanych leków (w tym WED, INF oraz leczenia standardowego),
- podania leków,
- diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego,
- koszty zależne od stanu zdrowia oraz zabiegów chirurgicznych.

W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, ze względu na przyjęcie założenia (na podstawie wyników analizy klinicznej) o braku różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych oraz kosztów kwalifikacji do programu lekowego.

Uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Wyniki zaprezentowano w podziale na populację chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa oraz po niepowodzeniu leczenia standardowego.

Mając na względzie powyższe założenia inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) wyniósł odpowiednio:



[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Analizy probabilistycznej nie przeprowadzono.

[REDAKTOWANE]

#### Ograniczenia

Kluczowym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest fakt, że do modelowania skuteczności WED (w okresie pierwszego roku leczenia WED) oraz leczenia standardowego, wykorzystano wyniki badania GEMINI I, które nie w pełni odzwierciedlają problem decyzyjny, zarówno ze względu na porównywane interwencje, jak i czas obserwacji w badaniu (skuteczne leczenie WED przez 6 a nie 54 tygodnie przed przejściem na leczenie standardowe).

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ m.in. następujące aspekty modelu ekonomicznego:

- nie uwzględniono możliwości wyłączenia pacjenta z programu lekowego ze względu na wystąpienie działań niepożądanych, co stanowi jedno z kryteriów zakończenia leczenia w obecnym i wnioskowanym programie lekowym;
- interwencję zdefiniowano jako wedolizumab podawany w indukcji i leczeniu podtrzymującym do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, interwencję stanowi wedolizumab 300 mg podawany we wlewie dożylnym co 8 tygodni, jako kontynuacja terapii zgodnie ze schematem leczenia podtrzymującego do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie;
- założono cykliczne powtarzanie terapii biologicznych (INF, WED) na przemian z leczeniem standardowym, co odpowiada aktualnej praktyce klinicznej, natomiast nie przedstawiono żadnego badania, które potwierdzało by skuteczność ocenianych terapii w takich schematach leczenia.

#### Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono obliczenia dla 10-letniego horyzontu czasowego. Wówczas inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) wyniósł odpowiednio:

[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

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

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

W związku z nieprzedstawieniem w analizie klinicznej badań RCT zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

*Obliczenia własne Agencji*

*Poniżej przedstawiono kalkulację CZN w oparciu o zapisy art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.*

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Entyvio, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu komparatora wynosi:

[Redacted content]

**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.*

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy

wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy. Wyniki analizy z obu perspektyw były zbliżone.

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, tj:

- koszty leków (w tym WED, INF oraz leczenia standardowego) wraz z ich podaniem,
- koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego,
- koszty zależne od stanu zdrowia oraz zabiegów chirurgicznych.

Wnioskodawca oszacował populację pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię na:

[redacted]

[redacted]

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją we wnioskowanym wskazaniu wiązać się będzie [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

#### *Ograniczenia*

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- dane kosztowe zaczerpnięto z analizy ekonomicznej, wobec tego ograniczenia analizy CUA są także ograniczeniami analizy wpływu na budżet;
- nie przedstawiono oszacowań udziałów w rynku Entyvio. Również w ramach analizy wrażliwości wnioskodawca nie testował alternatywnych wartości dla udziału rynkowych produktu Entyvio;
- oszacowanie wielkości populacji oparte na danych dotyczących włączania chorych do programu lekowego jest obarczone niepewnością.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń własnych.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

[redacted]

#### **Uwagi do programu lekowego**

Zgodnie z informacjami przedstawionymi we wniosku refundacyjnym, wnioskodawca ubiega się o finansowanie leku w ramach nowego programu lekowego. Mając na uwadze, że Entyvio oraz pozostałe leki są aktualnie finansowane w jednym programie lekowym dedykowanym WZJG, zasadne wydaje się rozważenie wprowadzenia wnioskowanych zmian w ramach istniejącego programu lekowego B.55.

Według aktualnego zapisu programu lekowego, do leczenia kwalifikują się pacjenci z ciężką postacią WZJG. Należy zwrócić uwagę, że kryterium kwalifikacji obejmujące wynik w skali Mayo obecnie >6 pkt,

a więc wskazujące na możliwość kwalifikowania także chorych z umiarkowanym nasileniem (zgodnie z interpretacją skali Mayo), odnosi się tylko do jednego podpunktu, tj. subpopulacji pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe. W przypadku pozostałych subpopulacji, czyli chorych z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do terapii standardowej, aktualny program lekowy nie odnosi się do skali Mayo.

Zproponowana w uzgodnionym programie lekowym zmiana umożliwi leczenie wedolizumabem wszystkich subpopulacji z umiarkowaną postacią choroby: z niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe, nietolerujących leczenia standardowego oraz mających przeciwwskazania do takiego leczenia.

Sformułowanie „ciężka postać” nie jest w aktualnym programie lekowym zdefiniowane, zatem nie jest pewne według jakiej skali bądź jakich kryteriów jest oceniane. Wobec tego, w celu doprecyzowania populacji pacjentów z WZJG kwalifikującej się do wnioskowanego programu lekowego, należałoby określić według jakiej skali ocenany będzie stopień nasilenia choroby.

Jeden z ekspertów wskazał następującą uwagę do kryteriów włączenia do programu:

*„Możliwość leczenia biologicznego u pacjentów z po kolektomii z nawracającym zapaleniem zbiornika opornym na antybiotyki. Możliwość leczenia biologicznego u pacjentów z aktywnością choroby 6 i więcej (a nie 7 i więcej) w skali Mayo”.*

### **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.*



### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania:

- National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2015/2019,
- American College of Gastroenterology - ACG 2019,
- British Society of Gastroenterology - BSG 2019,
- European Crohn's and Colitis Organisation - ECCO 2017/2018,
- French National Consensus Clinical Guideline - FNCCG 2016,

- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii - PTGE 2013/2015,
- Brazilian Society of Coloproctology - SBC 2015,
- Toronto Consensus - TC 2015,
- World Gastroenterology Organisation - WGO 2015.

U chorych z umiarkowanym i ciężkim nasileniem choroby, u których leczenie standardowe okazało się nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania wytyczne zalecają zastosowanie leków z grupy anty-TNF oraz wedolizumabu.

W przypadku pacjentów po niepowodzeniu terapii anty-TNF rekomendowana jest zmiana leku na inny z tej grupy lub zastosowanie wedolizumabu.

Najnowsze wytyczne (ACG 2019, BSG 2019, NICE 2019) obok wedolizumabu wskazują także na możliwość zastosowania tofacynibu, zarówno po leczeniu standardowym jak i anty-TNF. W przypadku terapii podtrzymującej najbardziej preferowaną opcją jest kontynuacja skutecznego leczenia indukcyjnego.

Większość wytycznych nie określa optymalnego czasu leczenia wedolizumabem. Wytyczne brytyjskie BSG 2019 oraz europejskie ECCO 2018 nie wydały rekomendacji odnośnie momentu zaprzestania terapii dla nowych leków biologicznych, w tym wedolizumabu. Zgodnie ze stanowiskiem tych wytycznych brak jest aktualnie odpowiednich danych dotyczących wyników po odstawieniu tych leków oraz danych dotyczących ponownego leczenia. Z kolei według wytycznych NICE 2015 dla wedolizumabu, można rozważyć przerwanie leczenia u osób z pełną remisją w 12 miesiącu terapii z możliwością wznowienia terapii tym lekiem po nawrocie choroby.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono: 10 rekomendacji z czego 2 rekomendacje były negatywne.

Wszystkie rekomendacje odnosiły się łącznie do umiarkowanej i ciężkiej postaci choroby. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak efektywności kosztowej leku (NCPE 2015) oraz brak wystarczających dowodów dla porównania z lekami z grupy anty-TNF (G-BA 2015). W przypadku dwóch rekomendacji zidentyfikowano odniesienie do zalecanego czasu trwania terapii (NICE 2015, SMC 2015) – rekomendacje te zalecają ocenę zasadności kontynuowania terapii co 12 miesięcy. Leczenie należy kontynuować tylko wtedy, gdy istnieją wyraźne dowody na ciągłe korzyści kliniczne. U osób z całkowitą remisją po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia zaleca się zakończenie terapii i ewentualne jej wznowienie w przypadku nawrotu choroby

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Entyvio jest finansowany w [redacted] krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Nie przedstawiono danych dotyczących poziomu refundacji. [redacted]

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.06.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.156.2020.13.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78/2020 z dnia 26 października 2020 roku w sprawie oceny leku Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”

**Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78/2020 z dnia 26 października 2020 roku w sprawie oceny leku Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”
2. Raport nr OT.4331.28.2020 Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”