

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.28.2020
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту 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 Konflikту 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 Konflikту 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 konflikту 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:

Paulina Batóg

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Produkt leczniczy Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”

Czego dotyczy DKI⁴:

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.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

- ~~Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości~~
~~dotyczącego:~~
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
.....
- ~~Złożenie uwag w związku z upubliczonym 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.)*,
- 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.:
 - 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.

.....

.....

.....

.....

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

22.10.2020 Paulina Batóg

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

22.10.2020 Paulina Batóg

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
4.1.3.; 4.1.4.; 4.3; 11.	<p>Uwaga: „Celem niniejszego wniosku refundacyjnego jest zniesienie ograniczenia czasowego stosowania WED w programie lekowym B55 i pozostawienie określenia czasu leczenia do decyzji lekarza. Aktualnie maksymalny czas terapii WED wynosi 54 tygodnie. Przedstawione przez wnioskodawcę badanie RCT GEMINI I w opinii analityków nie odpowiada analizowanemu problemowi decyzyjnemu, zarówno ze względu na porównywane interwencje jak i czas obserwacji w badaniu. Po pierwsze, porównuje się grupę chorych stosujących WED w indukcji i podtrzymaniu z grupą pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne WED w 6. tygodniu i w fazie podtrzymania stosowali placebo. Wobec tego moment zaprzestania leczenia WED u osób z odpowiedzią w grupie kontrolnej jest niezgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce (6. tydzień vs 54. tydzień). Po drugie, czas obserwacji w badaniu wynosił 52 tygodnie, zaś wnioskowana zmiana w praktyce będzie zezwalać na dłuższe stosowanie WED w programie, czyli >54 tygodni od podania pierwszej dawki. Mając na uwadze powyższe, zdecydowano się odstąpić od przedstawiania wyników badania GEMINI I.”</p> <p>Komentarz: Konstrukcja badania GEMINI I (tj. leczenie indukcyjne WED, a następnie randomizacja chorych z odpowiedzią na leczenie w 6. tygodniu terapii do grupy kontynuującej leczenie WED lub do grupy PLC) odzwierciedla rozpatrywaną we wniosku refundacyjnym sytuację chorych na WZJG w Polsce. Należy bowiem w tym miejscu zauważyć, że najistotniejszym aspektem rozpatrywanej sytuacji jest porównanie kontynuacji leczenia wedolizumabem z przerwaniem skutecznego leczenia wedolizumabem, tak jak obecnie wygląda sytuacja refundacyjna w Polsce podyktowana istniejącym programem lekowym B.55. – wykonanie takiego porównania umożliwiają właśnie dane z badania GEMINI I. Niedopasowanie punktu czasowego oceny w badaniu GEMINI I względem programu lekowego B.55 jest pewnym ograniczeniem, jednakże nie powinno stanowić podstawy do odstąpienia od prezentacji i uznania wyników tego badania.</p> <p>Należy mieć na uwadze, że metodyka projektowanych randomizowanych badań klinicznych nigdy nie jest w stanie wiernie odwzorować specyficznych uwarunkowań lokalnych, które podyktowane są czynnikami administracyjnymi, a nie wytycznymi klinicznymi. Projektowanie badań klinicznych w ten sposób byłoby bowiem nieetyczne i niedopuszczalne. Należy dodatkowo podkreślić, że ograniczenie czasowe leczenia WED obowiązuje jedynie w Polsce. <u>W innych krajach chorzy mają dostęp do skutecznej terapii bez ograniczenia czasowego, a wystarczającą podstawą w procesie refundacyjnym do jego nielimitowanego stosowania były wyniki badania GEMINI I.</u> Jedyne zapisy adresujące długość leczenia pojawiają się w rekomendacji NICE, gdzie wskazano na możliwość rozważenia przerwania leczenia u osób z głęboką remisją, co również pozostaje w całkowitej sprzeczności z obecnie obowiązującą praktyką w Polsce, która odgórnie nakazuje przerwanie leczenia niezależnie od stanu pacjenta i decyzji lekarza.</p> <p>Ponadto, nie należy oczekiwać publikacji długoterminowych wyników badania, w którym w jednym z ramion przez wiele lat chorzy z tak ciężkim nasileniem choroby, jak w przypadku rozpatrywanej populacji chorych, otrzymywaliby PLC i leczenie wspomagające (terapię standardową), a więc przez ten cały czas byłoby leczenie suboptymalnie. Wobec tego w Analizie Klinicznej uwzględnienie danych długoterminowych możliwe było jedynie na podstawie badania jednoramiennego OBSERV-IBD.</p>

	<p>Co więcej specyficzność uwarunkowań polskich, jak również potrzeba i zasadność wprowadzenia wnioskowanych zmian została wskazana przez ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT - Prof. dr hab. Jarosław Reguła podkreślił, że „przerywanie skutecznego leczenia w grupie pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, opornym na wcześniej stosowane metody, jest szkodliwe, nieetyczne i niczym nieuzasadnione”. Warto także przytoczyć wypowiedź prezes honorowej dr hab. Małgorzaty Mossakowskiej, reprezentującej Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elita” wyraźnie wskazującą na niezaspokojoną potrzebę chorych na WZJG: „Dla pacjentów, którzy czasami po wielu latach zmagania się z chorobą osiągnęli remisję perspektywa przerwania leczenia po upływie magicznych 12 miesięcy lub 54 tygodniach jest przerażająca. Obawiają się pogorszenia stanu zdrowia, ponownego wyłączenia z życia, niepełnosprawności, utraty pracy. Nie mogą również planować swojej przyszłości w dłuższej perspektywie. Wielu z nich ma również świadomość, że powtórne włączenie leczenia może okazać się mniej, lub nawet w ogóle nieskuteczne.”</p>
4.1.3.2.	<p>Uwaga: „Definicja odpowiedzi na leczenie zarówno w uzgodnionym jak i obecnym programie lekowym różni się od definicji stosowanej we włączonych do analizy klinicznej badaniach GEMINI I i OBSERV-IBD. Według aktualnego i uzgodnionego programu lekowego odpowiedź na leczenie zdefiniowana jest jako zmniejszenie aktywności choroby o ≥ 3 punkty w skali Mayo. Z kolei w badaniach GEMINI I oraz OBSERV-IBD odpowiedź definiowano jako zmniejszenie punktacji w skali Mayo o 3 pkt oraz o $\geq 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowej z równoczesnym zmniejszeniem o ≥ 1 punkt oceny w podskali krwawienia z odbytnicy lub całkowita ocena w tej podskali przyjmująca wartości 0 lub 1 pkt.”</p> <p>Komentarz: Mając na uwadze powyższe, definicja odpowiedzi na leczenie zastosowana we włączonych do analizy badaniach jest bardziej restrykcyjna niż obowiązująca w programie lekowym, co jest zgodne z podejściem konserwatywnym.</p>
4.1.3.2.	<p>Uwaga: „W badaniu fazy przedłużonej GEMINI LTS wedolizumab podawany był w schemacie dawkowania co 4 tygodnie, tj. odmiennym od standardowego schematu – 300 mg co 8 tygodni. Zwiększenie częstotliwości dawkowania leku co 4 tygodnie jest dopuszczalne w ChPL Entyvio, a co za tym idzie także w obecnym programie lekowym, jednak tylko w przypadku zmniejszenia odpowiedzi na leczenie. Natomiast w badaniu GEMINI LTS takie dawkowanie stosowali wszyscy pacjenci, w tym chorzy z odpowiedzią na leczenie WED po 52 tygodniach terapii z badania GEMINI I.”</p> <p>Komentarz: Z powodów wskazanych w powyższej Uwadze w Analizie Klinicznej nie przedstawiono wyników skuteczności WED na podstawie badania GEMINI LTS. Posłużyło ono wyłącznie do prezentacji oceny bezpieczeństwa. Ze względu na fakt, że dawkowanie WED w badaniu GEMINI LTS jest sumarycznie wyższe niż standardowy schemat dawkowania, podejście takie należy uznać za konserwatywne i w sposób bardzo restrykcyjny przedstawiający ocenę bezpieczeństwa leku.</p>
5.2.2.	<p>Uwaga: „Art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji Wnioskodawca w analizie klinicznej nie przedstawił randomizowanego badania wykazującego wyższość produktu Entyvio (wedolizumab) stosowanego do momentu utraty odpowiedzi w porównaniu do terapii wedolizumabem stosowanym do 54 tygodni i kontynuacji terapii leczeniem standardowym.”</p> <p>Komentarz: Zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji kalkulacja cen zbytu netto technologii wnioskowanej zgodnych z art. 13 ust. 3 tejże ustawy powinna zostać przeprowadzona „jeżeli analiza kliniczna [...] nie zawiera randomizowanych badań klinicznych,</p>

	<p>dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu”. W przypadku chorych skutecznie leczonych wedolizumabem przez 54 tygodnie (zgodnie z zapisami obecnie obowiązującego Programu lekowego WZJG) leczenie standardowe, tj. aminosalicylany, glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne, jest obecnie jedyną refundowaną opcją terapeutyczną. Należy zauważyć, że w Analizie klinicznej przedstawiono wyniki randomizowanego badania klinicznego GEMINI I dowodzącego wyższej skuteczności technologii wnioskowanej nad leczeniem standardowym. W związku z tym Wnioskodawca nie był zobowiązany do szacowania cen zbytu netto za opakowanie leku Entyvio® zgodnych z art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.</p>
5.3.1.	<p>Uwagi: <i>„Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, interwencję stanowi wedolizumab (WED) 300 mg podawany we wlewie dożylnym co 8 tygodni, jako kontynuacja terapii zgodnie ze schematem leczenia podtrzymującego do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Natomiast wnioskodawca w modelu ekonomicznym interwencję zdefiniował jako wedolizumab podawany w indukcji i leczeniu podtrzymującym do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie.”</i></p> <p><i>„Wprowadzenie drugiego stanu tunelującego (N_ODP) oraz implementacja w modelu kosztów i efektów leczenia indukcyjnego, wynika z chęci jednoczesnego uwzględniania w modelu dwóch wykluczających się aspektów. Z jednej strony wnioskodawca chce pokazać wpływna koszty całkowite nowego instrumentu podziału ryzyka wpływającego między innymi na koszty terapii indukującej (opis w rozdziale „3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania”) z drugiej strony powinien zgodnie z opisem PICO rozpocząć modelowanie od pacjentów, u których w 54 tygodniu leczenia podtrzymującego WED nadal stwierdza się odpowiedź kliniczną.”</i></p> <p>Komentarz: Należy zauważyć, że analiza ekonomiczna jest tworzona celem prezentacji wszelakich kosztów i wyników zdrowotnych różniących, które ujawniają się w ciągu całego życia chorego. Biorąc pod uwagę fakt, że podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanego leku wiąże się nierozzerwalnie z nowymi warunkami finansowymi dla leku Entyvio®, oszacowania analizy ekonomicznej wykonano w horyzoncie czasowym rozpoczynającym się od podania pierwszej dawki indukcyjnej wedolizumabu. Porównanie interwencji i komparatora od momentu następującego po 54 tygodniach skutecznego leczenia wedolizumabem odpowiadałoby jedynie za pewien wycinek rzeczywistości i dawałoby niepełny obraz, ponieważ nie pozwalałoby przedstawić wszystkich kosztów różniących generowanych w związku z podjęciem nowej decyzji refundacyjnej. Oszacowanie wyników analizy w sposób proponowany przez Wnioskodawcę pozwala na uwzględnienie całkowitych kosztów różniących ponoszonych przez płatnika publicznego w przypadku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Entyvio® w ramach nowych zapisów programu lekowego WZJG.</p>
5.3.1.	<p>Uwaga: <i>„Struktura modelu ekonomicznego nie jest dostosowana do modelowania przebiegu WZJG, między innymi przez brak odwzorowania stanu nasilenia choroby. Pacjent z WZJG włączany jest do programu lekowego w stanie umiarkowanym do ciężkiego nasilenia choroby. W wyniku skutecznej indukcji pacjent zmienia stan na odpowiadający bardziej łagodnemu nasileniu choroby, tj. remisja, łagodne nasilenie choroby lub niektórzy pacjenci odpowiadający na leczenie mogą również pozostać w stanie umiarkowanym do ciężkiego (pacjenci z wysokim wyjściowym Mayo), co wciąż pozwala na zakwalifikowanie ich do terapii podtrzymującej po indukcji. Wyżej opisane stany nasilenia choroby zostały uwzględnione w strukturze modelu ekonomicznego ocenianego przez NICE i AOTMiT (model dla produktu Entyvio opisany w AWA 4351.10.2017 i NICE TA342), gdzie każdemu ze stanów przypisano różne wartości użyteczności i kosztów. Takie zróżnicowanie struktury modelu pozwala lepiej modelować koszty i efekty np. u pacjenta, który odpowiedział na leczenie indukcyjne i kwalifikuje się do leczenia podtrzymującego, natomiast w związku z</i></p>

	<p>wysoką wyjściową punktacją w skali Mayo, nadal jest w stanie umiarkowanym do ciężkiego nasilenia choroby. Natomiast w ocenianym modelu, każdy pacjent odpowiadający na leczenie ma przypisane te same koszty i tą samą użyteczność. Należy jednak, podkreślić, że sam opis programu lekowego B.55 warunkuje leczenie od wystąpienia odpowiedzi na leczenie („zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo”) nie odnosząc się w treści do stanu nasilenia choroby.”</p> <p>Komentarz: W analizie ekonomicznej jakość życia chorych odpowiadających na leczenie obliczono jako średnią ważoną użyteczność przypisaną chorym w remisji oraz z chorobą aktywną. W związku z tym w oszacowaniach uwzględniono fakt, iż skuteczność leku wiąże się z osiągnięciem różnych stopni nasilenia choroby. Należy zwrócić uwagę, że biorąc pod uwagę stopień złożoności modelu (wieloliniowa struktura w ramach której uwzględnione są różne ścieżki leczenia zależne od historii leczenia, zróżnicowanie skuteczności w indukcji oraz leczeniu podtrzymującym dla różnych technologii, uwzględnienie stanu związanego z wykonaniem operacji, modelowanie ponownego leczenia w programie lekowym po nawrocie na leczeniu standardowym), uwzględnienie jednego stanu przypisanego odpowiedzi na leczenie było rozwiązaniem niezbędnym, aby model był weryfikowalny i mógł zostać poddany walidacji. Ponadto Wnioskodawca przychyliła się do argumentacji Agencji, że sam opis programu lekowego B.55 warunkuje leczenie od wystąpienia odpowiedzi na leczenie, nie odnosząc się w treści do stanu nasilenia choroby.</p>
5.3.2.	<p>Uwagi: „Wnioskodawca zaimplementował do modelu wartości dla poszczególnych interwencji (INF, WED, leczenie standardowe) z istotnie różniących się charakterystyką włączonych pacjentów badań ACT I i GEMINI I (m.in.: odsetkiem chorych leczonych wcześniej inhibitorami TNFα).</p> <p>W badaniach ACT I, chorzy stosowali infliksymab lub placebo przez cały okres badania, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu indukcji. Z kolei w badaniu GEMINI I do leczenia podtrzymującego wedolizumabem mogli przystąpić wyłącznie chorzy, u których w 6. tygodniu odnotowano odpowiedź na leczenie. Chorzy zostali następnie zrandomizowani do grup przyjmujących wedolizumab (WED/WED) lub placebo (WED/PLC) i dla tych grup zostały przedstawione wyniki dla 52. tygodnia leczenia.”</p> <p>„Do modelu wprowadzono różniące się odsetki odpowiedzi po leczeniu indukującym INF i WED i prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi po leczeniu podtrzymującym INF i WED, bez przedstawienia w AKL porównań potwierdzających przyjęte wartości.”</p> <p>„Wiarygodne dane potwierdzają roczną terapię INF w populacji pacjentów nie odpowiadających na terapię standardową, natomiast brak danych potwierdzających skuteczność przy powtórnych podaniach i dłuższym horyzoncie czasowym.”</p> <p>Komentarz: Wedolizumab oraz infliksymab nie są technologiami porównywanymi w przedłożonej analizie, w związku z czym nie wymagają bezpośredniego porównania w ramach badania randomizowanego. Modelowanie skuteczności infliksymabu w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego uwzględniono zarówno w ramieniu interwencji i komparatora na tym samym etapie leczenia (w przypadku wykazania nieskuteczności wedolizumabu), w związku z czym wpływ parametrów skuteczności infliksymabu na inkrementalny wynik analizy jest wręcz pomijalnie mały. Uwzględnienie infliksymabu miało na celu przede wszystkim przedstawienie pełnych ścieżek leczenia rozpatrywanych w ramach populacji docelowej, a modelowanie skuteczności infliksymabu oparto na najlepszych dostępnych danych.</p>
5.3.2.	<p>Uwaga: „Brak udowodnionej w analizie klinicznej, różnicy w jakości życia pomiędzy grupą stosującą WED a grupą stosującą PLC, wpływa na obniżenie wiarygodności</p>

	<p>wnioskowania z wyników modelowania dla populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNFα.”</p> <p>Komentarz: Należy zauważyć, że wynik modelowania jakości życia w modelu ekonomicznym jest konsekwencją stanów, w jakich znajduje się chory poddany leczeniu porównywanymi terapiami, a nie pochodną leczenia, jakiemu jest poddany. W związku z tym, że skuteczność wedolizumabu w postaci odsetka chorych odpowiadających na leczenie jest niepodważalna i statystycznie istotnie wyższa niż leczenia standardowego (w badaniu klinicznym opisywanego jako placebo), wiąże się to z wyższym odsetkiem chorych utrzymujących wyższą użytecznością w ramieniu interwencji w porównaniu do komparatora. Twórcy modelu nie różnicują natomiast użyteczności chorych odpowiadających na leczenie ze względu na rodzaj przyjmowanej terapii, ponieważ byłoby to rozwiązanie w sposób nieuprawniony promujący którąkolwiek z technologii.</p>
5.3.2.	<p>Uwaga: „Brak jest danych klinicznych dotyczących losów pacjentów, którzy odstawili leczenie biologiczne (INF/WED) po co najmniej roku u terapii i przeszli na leczenie standardowe. Model w obu analizowanych populacjach (po niepowodzeniu leczenia standardowego/ INF) pozwala na zastosowanie leczenia standardowego po co najmniej 54 tygodnia leczenia WED (np. po 3 cyklach 54 tygodniowych leczenia WED lub po leczeniu WED do utraty odpowiedzi). Natomiast skuteczność kliniczną leczenia standardowego oszacowano na podstawie badania GEMINI I, gdzie pacjenci przed leczeniem standardowym otrzymali wcześniej jedynie 6 tygodniowe leczenie indukujące WED.”</p> <p>Komentarz: Biorąc pod uwagę aktualną dostępność badań klinicznych, struktura badania GEMINI I (leczenie podtrzymujące WED lub przyporządkowanie do grupy przyjmującej leczenie standardowe po 6 tygodniach skutecznego leczenia indukcyjnego WED) w sposób najbardziej zbliżony do rzeczywistości opisuje terapie porównywane w analizie ekonomicznej. Należy zauważyć, że ograniczenie czasowe dotyczące leczenia WED w programie lekowym w Polsce jest rozwiązaniem niespotykanym za granicą, a w przytoczonej przez AOTMiT opinii eksperta prof. dr hab. Jarosława Reguły „jest szkodliwe, nieetyczne i niczym nieuzasadnione.” W innych krajach chorzy mają dostęp do skutecznej terapii bez ograniczenia czasowego, a wystarczającą podstawą w procesie refundacyjnym do jego nielimitowanego stosowania były wyniki badania GEMINI I.</p>
6.3.	<p>Uwaga: „W analizie nie przedstawiono oszacowań udziałów w rynku Entyvio. Również w ramach analizy wrażliwości wnioskodawca nie testował alternatywnych wartości dla udziału rynkowych produktu Entyvio. Należy mieć na uwadze, że w aktualnym Obwieszczeniu MZ z dnia 24.08.2020 r. w kryteriach kwalifikacji do leczenia pacjentów z WZJG w programie lekowym B.55 może być stosowany tofacytynib, oprócz infliksymabu lub wedolizumabu.”</p> <p>Komentarz: Wnioskodawca przedstawił oszacowania populacji chorych leczonych wedolizumabem w 3 wariantach – minimalnym, prawdopodobnym oraz maksymalnym, które odwzorowują różne potencjalne udziały, jakie może osiągnąć WED w Programie lekowym B.55. Oszacowania tych populacji zostały oparte na najlepszych dostępnych danych, tj. danych rzeczywistych w zakresie liczby chorych włączanych do leczenia WED w Programie lekowym B.55 w poszczególnych miesiącach w okresie od maja 2018 r. do listopada 2019 r. Obliczenia wykonano zgodnie z warunkami zastanymi na dzień złożenia wniosku, tj. w sytuacji refundacji infliksymabu oraz wedolizumabu w Programie lekowym B.55.</p>

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

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

* 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

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz 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.