

Warszawa, 18 listopada 2021 r.

Szanowny Pan
dr n. med. Roman Topór - Mądry
Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji
ul. Przeskok 2
00 – 032 Warszawa

Dotyczy: uzupełnienia analiz w sprawie o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Entyvio, Vedolizumabum, Roztwór do wstrzykiwań, 108 mg, 2, wstrzyk. (GTIN: 07038319122857) znak sprawy: PLR.4500.1688.2021 względem wymagań minimalnych

Szanowny Panie Prezesie,

W odpowiedzi na pismo otrzymane 4 listopada 2021 roku, znak OT.4231.50.2021.AW.8 w sprawie niezgodności analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją produktu **leczniczego Entyvio® (wedolizumab) w ramach programu lekowego: LECZENIE PACJENTÓW Z WRZODZIEJĄCYM ZAPALENIEM JELITA GRUBEGO (WZJG) (ICD-10 K51)** względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, która nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74), Takeda Pharma sp. z o. o. będący Wnioskodawcą, przedstawia poniżej wyjaśnienia wraz z wymaganym uzupełnieniem analiz.

Odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie OT.4231.50.2021.AW.8 dot. analizy HTA dla leku Entyvio®

I. Aktualność analiz

Uwaga:

I.1. Odnaleziono następujące zalecenia kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z WZJG, aktualne na dzień złożenia wniosku, których włączenie do analizy problemu decyzyjnego należy rozważyć:

- Rubin DT, et al. Management of Patients With Crohn's Disease and Ulcerative Colitis During the Coronavirus Disease-2019 Pandemic: Results of an International Meeting. *Gastroenterology*. 2020 Jul;159(1):6-13.e6;
- Kucharzik T, et al. Updated S3-Guideline Ulcerative Colitis. German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS). *Gastroenterol*. 2019 Feb;57(2):162-241;
- Eliadou E, et al. New Zealand Society of Gastroenterology Guidelines for the Management of Refractory Ulcerative Colitis. *N Z Med J*. 2015 Oct 16;128(1423):63-76.

Dodatkowo proszę, aby przy opisie wytycznych klinicznych wskazać, które dokumenty i w jakim zakresie odnoszą się do drogi podania wedolizumabu.

Odpowiedź:

Zgodnie z wytycznymi HTA należy opisać zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach. Następnie należy opisać sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych. Powyższy opis powinien zwięźle przedstawiać sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny. W *Analizie Problemu Decyzyjnego* przedstawiono obszerny algorytm postępowania zalecany przez polskie, europejskie oraz amerykańskie towarzystwa gastroenterologiczne we wnioskowanej populacji wraz z określeniem poziomu i jakości dowodów. W związku z powyższym nie wydaje się być uzasadnionym uwzględnianie wskazanych w piśmie wytycznych, tym bardziej że wytyczne Rubin 2020 dotyczą min. wpływu terapii na ryzyko zakażenia wirusem COVID-19, a wytyczne Eliadou 2015 nie zawierają siły zaleceń.

W odnalezionych wytycznych nie przedstawiono informacji o wedolizumabie podawanym podskórnym, należy przy tym podkreślić, że jest to terapia zarejestrowana stosunkowo niedawno. Informację tą umieszczono przy opisie wytycznych klinicznych.

II. Analiza kliniczna

Uwaga:

II.1. W analizie klinicznej nie przedstawiono wyników uzyskanych w ramieniu wedolizumabu podawanego dożylnie w badaniu VISIBLE I. Należy zaznaczyć, że pomimo iż badanie VISIBLE I nie było zaprojektowane pod kątem porównania ramion, w których stosowano wedolizumab podawany podskórnie i wedolizumab podawany dożylnie stanowi ono bardzo ważne źródło danych o skuteczności obu terapii. Z uwagi na powyższe proszę o przeprowadzenie porównania powyższych terapii na podstawie danych z badania VISIBLE I w zakresie możliwym do wykonania.

Dodatkowo proszę o przeprowadzenie własnej analizy ilościowej wyników z badania VISIBLE I, która będzie uwzględniała zarówno parametry względne jak i parametry bezwzględne, oraz przeprowadzenia dla tych wartości porównania pośredniego. Analiza wyłącznie parametrów bezwzględnych dla danych dychotomicznych przedstawiona w analizie klinicznej jest niewystarczająca.

Ponadto proszę o wyszczególnienie wyników dla wszystkich punktów końcowych, wraz z podaniem wartości liczbowych, w ramach których było możliwe porównanie wedolizumabu podawanego podskórnie i wedolizumabu podawanego dożylnie, wykonanych w zakwalifikowanych do analizy klinicznej przeglądach systematycznych.

Odpowiedź:

Analizę kliniczną uzupełniono o zestawienie wyników z ramion WED s.c. i WED i.v. z badania VISIBLE I. Ze względu na fakt, że porównanie pośrednie znajduje się wyżej w hierarchii wiarygodności dowodów niż zestawienie wyników, porównanie pośrednie przedstawione w analizie należy traktować jako nadrzędne źródło danych, a zestawienie wyników jako dodatkowe dane uzupełniające.

Odstąpiono od przeprowadzania własnej analizy ilościowej z badania VISIBLE I, która będzie uwzględniała zarówno parametry względne jak i parametry bezwzględne, oraz przeprowadzenia dla tych wartości porównania pośredniego. W badaniu VISIBLE I i GEMINI I dychotomiczne punkty końcowe dotyczące skuteczności tj. różnicę ryzyka między grupami analizowano za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszel ze stratyfikacją według czynników uwzględnionych podczas randomizacji, co szczegółowo opisano w rozdziale dot. analizy statystycznej. Dla wszystkich

punktów końcowych dot. skuteczności, które uwzględniono w porównaniu pośrednim dostępny był parametr RD obliczony przez autorów badań. **W przypadku ww. badań klinicznych wszystkie szczegóły dotyczące ich metodyki, sposobu prowadzenia oraz głównych założeń analizy statystycznej zostały szczegółowo określone *apriori* w protokole badania. Stopień przestrzegania procedur zawartych w protokole oraz planowanie *apriori* analiz pierwotnych przyczyniają się do wysokiej wiarygodności wyników [ICH Topic E 9 Statistical Principles for Clinical Trials]¹.** W związku z powyższym porównanie pośrednie w oparciu o parametry przedstawione przez autorów badania stanowi źródło danych o wysokiej wiarygodności, a wykonywanie samodzielnych obliczeń parametrów względnych i bezwzględnych nie jest zasadne.

Zgodnie z wytycznymi HTA w analizie klinicznej należy przedstawić wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówić ograniczenia odnalezionych prac. Nie ma zatem konieczności wyszczególnienia wyników dla wszystkich punktów końcowych, w ramach których przeprowadzono porównanie interwencji. Co więcej, w analizie klinicznej przedstawiono wartości dla kluczowych punktów końcowych opublikowanych przez autorów przeglądów wraz z wnioskami. W przeglądach systematycznych dane dla WED s.c. pochodzą wyłącznie z badania *VISIBLE I*, jest to bowiem jedyne dostępne badanie RCT, w którym oceniano stosowanie WED s.c. jako terapii podtrzymującej u chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Wyniki z badania *VISIBLE I* zostały szczegółowo opisane w części klinicznej i są zbieżne z wynikami przedstawionymi w opracowaniach wtórnych. W przeglądzie systematycznym *CADTH 2020* przedstawiono dodatkowe punkty końcowe dla badania *VISIBLE I*, które również wyekstrahowano i przedstawiono w odpowiednich rozdziałach poświęconych ocenie skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej terapii.

III. Analiza ekonomiczna

Uwaga:

III.1. W ramach analizy klinicznej wykazano istotną klinicznie przewagę wedolizumabu podawanego podskórnie względem wedolizumabu podawanego dożylnie w zakresie zmiany całkowitego wyniku wg IBDQ. Ponadto wykazano istotną statystycznie przewagę ocenianej

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf

interwencji nad komparatorem w zakresie poszczególnych domen kwestionariusza IBDQ oraz w ramach oceny w skali EQ-VAS. Tym samym zgodnie z Wytycznymi HTA bardziej zasadnym jest przeprowadzenie w takim przypadku analizy użyteczności kosztów. Proszę o odniesienie się do powyższych wyników w kontekście wyboru metody analitycznej i użycie odpowiedniej metody w analizowanym problemie.

Ponadto w ramach analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości proszę o przeprowadzenie oszacowań dla całej analizowanej populacji łącznie tj. uwzględniając zarówno chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Odpowiedź:

Należy podkreślić, że zgodnie z zapisami wnioskowanego oraz obecnie obowiązującego programu lekowego B.55 kryterium zakończenia terapii wedolizumabem jest stwierdzenie braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo. W zakresie tego punktu końcowego, który decyduje o dalszej ścieżce leczenia, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między wedolizumabem (WED) podawanym podskórnym (s.c.) a wedolizumabem w postaci dożylnym (i.v.) w ramach przeprowadzonego w *Analizie klinicznej* porównania pośredniego. Takich różnic nie odnotowano także m.in. w odniesieniu do remisji klinicznej czy wygojenia błony śluzowej zarówno w populacji ogólnej, jak i obu analizowanych subpopulacjach chorych, tj. wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa oraz po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Biorąc pod uwagę brak dowodów na istotnie statystycznie różną skuteczność porównywanych technologii jako technikę analityczną wybrano analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Wykazana w ramach *Analizy klinicznej* statystycznie istotna przewaga ocenianej interwencji nad komparatorem w zakresie jakości życia wg kwestionariuszy IBDQ oraz EQ-VAS potwierdza tylko skuteczność WED s.c. w leczeniu dorosłych chorych na WZJG oraz fakt, że oszacowania analizy ekonomicznej zostały wykonane w sposób konserwatywny (brak różnic w wyniku zdrowotnym w przedłożonej analizie CMA). Jednakże w odpowiedzi na uwagę Agencji w zaktualizowanej wersji analizy ekonomicznej umieszczono dodatkowy podrozdział wyników, w którym zaprezentowano alternatywne rezultaty przy uwzględnieniu techniki analitycznej kosztów-użyteczności CUA

(szczegółowe założenia przedstawiono w dokumencie tekstowym). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W odniesieniu do uwagi dotyczącej konieczności wykonania obliczeń w populacji łącznej należy zauważyć, że oszacowania analizy ekonomicznej zostały wykonane w podziale na 2 subpopulacje chorych (po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym) celem uzyskania jak najbardziej precyzyjnych wyników opartych na danych z badań klinicznych. Przedstawione w raporcie wyniki odzwierciedlają możliwe do zaobserwowania w praktyce klinicznej konkretne ścieżki leczenia, przez które może przejść chory. Wynik w populacji łącznej wiązałby się z koniecznością przypisania wag poszczególnym subpopulacjom (niepewność co do wartości wag) i nie odzwierciedlałyby sytuacji któregośkolwiek chorego leczonego w praktyce klinicznej. Ponadto wyniki w populacji łącznej mieściłyby się w zakresie przedstawionym dotychczas w analizie (pomiędzy wynikami dla obu subpopulacji), zatem nie wносиłyby dodatkowej wartości informacyjnej w zakresie wnioskowania.

Uwaga:

III.2. Analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia danych, które posłużyły do obliczenia QALY. Ponadto w analizie nie opisano sposobu liczenia QALY co uniemożliwia weryfikację oszacowań.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Odpowiedź:

Zestawienie danych, na podstawie których oszacowano użyteczność dla chorych odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie, przedstawiono w rozdziale 9. *Analizy ekonomicznej* oraz arkusza kalkulacyjnym dołączonym do raportu (w arkuszu kalkulacyjnym przedstawiono także szczegółowe obliczenia na podstawie danych źródłowych). Jakość życia w poszczególnych stanach wyznaczono na podstawie danych z publikacji *Punekar 2010*, w której wymieniono użyteczności w skali EQ-5D dla chorych na WZJG w remisji, z chorobą aktywną, w remisji pooperacyjnej oraz z powikłaniami pooperacyjnymi. Użyteczność w stanie odpowiedzi na leczenie obliczono jako średnią ważoną użyteczność przypisaną chorym w remisji oraz z chorobą aktywną (wagę dla remisji zaczerpnięto z publikacji *Amiot 2019* jako średnią odsetków chorych w remisji wśród odpowiadających na leczenie), zaś w stanie braku odpowiedzi na leczenie na poziomie użyteczności dla aktywnej choroby.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]²⁾ [REDACTED]

[REDACTED]³⁾. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uwaga:

III.3. W ramach analizy ekonomicznej oszacowano wartość QALY, jednocześnie nie przeprowadzając przeglądu systematycznego w kierunku odnalezienia badań prezentujących wartości użyteczności stanów zdrowia

² <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-chemioterapii-za-okres-i-vi-2021>

³ <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-262021iv,6575.html>

Odpowiedź:

Użyteczności z badania *Punekar 2010* zostały uwzględnione do oszacowania wyników zdrowotnych technologii porównywanych w analizie CMA, aby spełnić minimalne wymagania opisane w *Rozporządzeniu Ministra Zdrowia*. W związku z tym, że wyniki zdrowotne są czynnikiem nieróżniącym porównywane technologie, wartości użyteczności nie mają wpływu także na wyniki analizy cen zgodnych z art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji*, a zatem i wybór źródła danych do oszacowania jakości życia jest w tym przypadku kwestią drugorzędną. Należy także podkreślić, że zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* konieczność przeprowadzenia systematycznego przeglądu literatury w zakresie jakości życia występuje w przypadku przeprowadzenia analizy użyteczności kosztów, a nie minimalizacji kosztów.

Uwaga:

III.4. W analizie ekonomicznej przyjęto założenie, że wydanie pacjentowi wedolizumabu do podań podskórnych będzie rozliczane jako świadczenie „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” i będzie odbywało się raz na 24 tygodnie. Założono, że pacjenci będą samodzielnie stosować wedolizumab w postaci podskórnej. Biorąc pod uwagę aktualną Charakterystykę produktu leczniczego Entyvio do podawania podskórnego, w której wskazano, iż samodzielne podawanie wedolizumabu jest uzależnione od decyzji lekarza po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie prawidłowej techniki podawania podskórnego, proszę o przeprowadzenie wariantu analizy wrażliwości, w którym zostanie uwzględniona możliwość częstszych wizyt ambulatoryjnych przez pacjentów stosujących wedolizumab do stosowania podskórnego.

Dodatkowo, uwzględniony w ramach analizy ekonomicznej schemat dawkowania wedolizumabu w ramieniu wnioskowanej interwencji jak i komparatora obejmuje podanie 3 dożylnych dawek indukcyjnych, po których wprowadza się leczenie podtrzymujące. Mając na uwadze zapisy wnioskowanego programu lekowego, które umożliwiają wprowadzenie leczenia podtrzymującego w formie dożylnej i podskórnej po podaniu 2 lub 3 dawek indukcyjnych, proszę o przeprowadzenie w analizie ekonomicznej wariantu alternatywnego, który uwzględni możliwość wprowadzenia leczenia podtrzymującego w formie dożylnej i podskórnej u części pacjentów po 2 dawkach leczenia indukcyjnego.

Powyższe uwagi dotyczą również analizy wpływu na budżet.

Odpowiedź:

Założenie o rozliczeniu wydania wedolizumabu w postaci podskórnej w ramach świadczenia ambulatoryjnego co 24 tygodnie oparte jest na danych z komunikatu Ministerstwa Zdrowia z dnia 13 marca 2020 r.⁴, 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”. Biorąc pod uwagę formę podania (pacjent lub jego opiekun może podawać wedolizumab podskórnie samodzielnie) oraz rekomendację z powyższego komunikatu założono, że koszt świadczenia ambulatoryjnego będzie związany z wydaniem leku i rozliczany raz na 24 tygodnie (raz na 3 cykle modelu ekonomicznego). Należy także pamiętać, że zgodnie z zapisami programu lekowego B.55 w fazie leczenia podtrzymującego wedolizumabem chory poddawany jest dodatkowo wizytom monitorującym przynajmniej co 8 tygodni, które także wymagają od chorego obecności w placówkach opieki zdrowotnej i mogą służyć przepisaniu/wydaniu leku celem kontynuacji terapii. Ponadto zgodnie z danymi przedstawionymi w Analizie Weryfikacyjnej Nr: OT.4231.37.2021⁵, w opinii ekspertów klinicznych w ramach programu lekowego B.36 (leczenia aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa) 98-100% pacjentów stosujących leki podawane podskórnie, aplikuje je sobie samodzielnie w domu. Wobec powyższego istnieją podstawy do założenia, że praktyka kliniczna przyjmowania przez chorych samodzielnie leków stosowanych podskórnie w ramach programów lekowych (bez konieczności dodatkowych wizyt w placówkach opieki zdrowotnej) będzie obserwowana także we wnioskowanym wskazaniu w przypadku pacjentów leczonych wedolizumabem s.c.

W odniesieniu do prośby dotyczącej przedstawienia dodatkowego wariantu analizy wrażliwości zakładającego zastosowanie 2 dawek dożylnych wedolizumabu w fazie leczenia indukcyjnego, takie

⁴ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-dla-podmiotow-leczniczych-realizujacych-umowy>

⁵

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/112/AWA/112_AWA_4231_37_2021_Taltz_BIP_RE_OTPR.pdf



oszacowania zostaną uwzględnione w zaktualizowanej wersji raportu (zarówno w analizie ekonomicznej jak i analizie wpływu na budżet).

IV. Analiza wpływu na budżet

Uwaga:

IV.1. [Redacted text block]

Odpowiedź:

[Redacted text block]

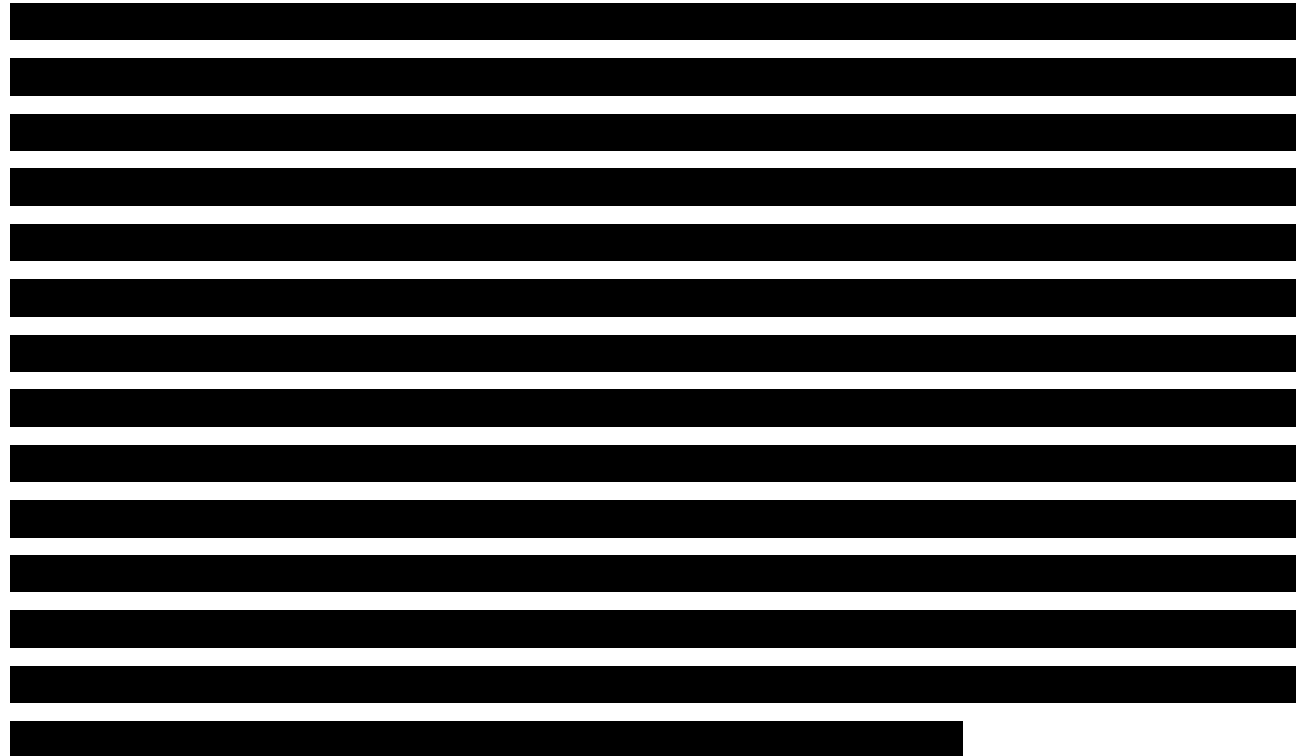


Uwaga:

IV.2. W ramach szacowania liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, w pierwszej kolejności określono liczebność populacji, która rozpocznie leczenie wnioskowaną technologią w skali roku, a następnie wyznaczono średnią liczbę chorych, którzy będą leczeni wnioskowaną terapią w I i II roku analizy. Powyższych oszacowań dokonano odpowiednio na podstawie skuteczności leczenia indukcyjnego i skuteczności leczenia podtrzymującego. W dokumencie word bardzo ogólnie opisano sposób szacowania powyższych wartości wskazując, że „Dokładne oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu”. Taki opis jest niewystarczający do dokładnego prześledzenia przyjętych założeń i przeprowadzonych obliczeń. Proszę o dokładniejszy opis sposobu szacowania liczebności populacji, która będzie stosowała ocenianą interwencję

Odpowiedź:

Sposób oszacowania liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, opisano szczegółowo w rozdziale 2.5.4. analizy wpływu na budżet. Należy zauważyć, że arkusz kalkulacyjny excel dołączony do raportu służy do przesłania poszczególnych obliczeń wykonanych na podstawie założeń przedstawionych w dokumencie word.



Uwaga dodatkowa do Analizy wpływu na budżet:

Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie wedolizumabem w programie lekowym wyznaczono na podstawie wyników analizy klinicznej osobno dla subpopulacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa (w AWB nazwana subpopulacją po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym) oraz subpopulacji po niepowodzeniu leczenia standardowego, które przyjęto na poziomie odpowiednio 39,0% i 53,1%. Powyższe odsetki odpowiedzi zastosowano zarówno w przypadku chorych powracających na leczenie wedolizumabem (chorzy wcześniej leczeni wedolizumabem w programie B.55, którzy przerwali terapię z uwagi na ograniczenia czasu trwania leczenia w programie i mają nawrót choroby) i nowych chorych rozpoczynających leczenie wedolizumabem.

Tym samym przyjęto, że wcześniejsza odpowiedź na terapię wedolizumabem nie wpływa na odpowiedź w przypadku ponownego jej rozpoczęcia, nie wskazując przy tym żadnych dowodów naukowych. Założenie takiego samego prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie wedolizumabem zarówno wśród pacjentów rozpoczynających leczenie wedolizumabem, jak i wśród pacjentów powracających na leczenie wedolizumabem jest bardzo wątpliwe. Z uwagi na powyższe, proszę o wskazanie danych potwierdzających powyższe założenie, bądź uwzględnienie w analizie różnych prawdopodobieństw odpowiedzi na leczenie u pacjentów nowo włączanych do leczenia wedolizumabem i pacjentów powracających na terapię wedolizumabem.

Odpowiedź:

W odpowiedzi na uwagę Agencji należy podkreślić, że oszacowania analizy wpływu na budżet zostały wykonane na podstawie najlepszych dostępnych danych klinicznych. Praktyka przerywania terapii biologicznej u chorych odpowiadających na leczenie jest charakterystyczna dla polskiego systemu refundacyjnego opartego na programach lekowych. W związku z tym badania kliniczne, w których oceniana byłaby skuteczność ponownej terapii indukcyjnej z wykorzystaniem leku, którego skuteczne stosowanie w przeszłości przerwano i czekano na nawrót objawów choroby, praktycznie nie są przeprowadzane. Ponadto trzeba zauważyć, że parametr odpowiedzi na ponowne leczenie indukcyjne WED dotyczy tylko części chorych uwzględnionych w oszacowaniach (powracających na terapię wedolizumabem). W przypadku tych chorych powtórna inicjacja leczenia WED jest równomiernie rozłożona w horyzoncie czasowym analizy, co dodatkowo ogranicza wpływ wartości omawianego parametru na wyniki BIA.

V. Wskazanie źródeł danych

Uwaga:

V.1. W analizie problemu decyzyjnego nie podano źródeł bibliograficznych m.in. dla PBAC 2020, CADTH 2020, HAS 2020. Proszę o uzupełnienie brakujących odniesień bibliograficznych.

Ponadto w analizie problemu decyzyjnego nie wskazano źródeł bibliograficznych przedstawionych wartości minimalnych różnic istotnych klinicznie (MCID) dla kwestionariuszy IBDQ, SF-36, EQ-5D. Pragnę zaznaczyć, że wartości MCID dla kwestionariusza EQ-5D między analizą problemu

decyzyjnego a analizą kliniczną różnią się i należałoby je ujednolicić. Dodatkowo proszę o zwrócenie uwagi na MCID przedstawione w dokumencie CADTH Common Drug Review – Clinical Review Report z 2020 r. dla Vedolizumab (Entyvio sc), Indication: For the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate responses, loss of response to, or were intolerant to either conventional therapy or infliximab, a tumor necrosis factor-alpha antagonist.

Odpowiedź:

Dodano brakujące źródła, w tym źródło bibliograficzne dla wartości minimalnych różnic istotnych klinicznie (MCID) dla kwestionariuszy IBDQ, SF-36, EQ-5D. Ponadto ujednolicono wartość MCID dla kwestionariusza EQ-5D oraz dodano informacje o najmniejszej istotnej różnicy pochodzące z dokumentu CADTH 2020.

Uwaga:

V.2. [REDACTED]

Odpowiedź:

Dokument źródłowy zostaje przesłany jako załącznik do niniejszego pisma.

Pozostałe prośby:

Prośba 1:

Dodatkowo, zwracam się z uprzejmą prośbą o aktualizację wyszukiwania dowodów naukowych w ramach analizy klinicznej i pozostałych analiz oraz uwzględnienie najbardziej aktualnych danych kosztowych. W ramach powyższego proszę m.in. o uwzględnienie publikacji Bhandari R, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab in Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis: A Systematic Review. Cureus. 2021 Sep 5;13(9):e17729 oraz uwzględnienie danych o liczbie pacjentów leczonych wedolizumabem w programie B.55 w okresie od stycznia do czerwca 2021 r. z Uchwały

Rady NFZ Nr 26/2021/IV. Ponadto proszę o zwrócenie uwagi na publikację Cichoz-Lach H. et. al. *Characteristics of patients with moderate-to-severe ulcerative colitis treated with vedolizumab: results from a Polish multicenter, prospective, observational real-life study (the POLONEZ study)*. *Ther Adv Gastroenterol* 2021, Vol. 14: 1–18 i zaadresowanie danych z powyższego badania w analizach.

Odpowiedź:

W zaktualizowanej wersji raportu uwzględniono wskazany przegląd systematyczny oraz ustosunkowano się do danych z badania *POLONEZ*.

Biorąc pod uwagę kategorie kosztowe (koszty leków i koszty podania leków stosowanych w programie lekowym) oraz źródła danych kosztowych uwzględnionych w przedłożonych analizach, należy podkreślić, że są one aktualne także na dzień złożenia niniejszego dokumentu.

W odniesieniu do danych z *Uchwały Rady NFZ Nr 26/2021/IV* trzeba zauważyć, że dotyczą one okresu półrocznego, natomiast oszacowania populacyjne w analizie BIA wykonano na podstawie pełnych danych rocznych z poprzednich uchwał. Z związku z niedopasowaniem danych z *Uchwały Rady NFZ Nr 26/2021/IV* do koncepcji obliczeniowej przedstawionej w analizie wpływu na budżet, odstąpiono od ich wykorzystania w oszacowaniach populacyjnych.

Prośba 2:

Z uwagi na modelowanie efektów zdrowotnych na dożywotni horyzont czasowy, znacznie dłuższy niż horyzont czasowy uwzględniony w badaniach, proszę o przedstawienie w analizie ekonomicznej krzywej prezentującej zależność między odsetkiem pacjentów z odpowiedzią na leczenia a czasem, którą to zależność wykorzystano w analizie. Ponadto proszę o odniesienie swoich oszacowań do danych zaprezentowanych w publikacji *Peyrin-Biroulet L, et al. Loss of Response to Vedolizumab and Ability of Dose Q1 Intensification to Restore Response in Patients With Crohn's Disease or Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Apr;17(5):838-846.e2.*

Odpowiedź:

W zaktualizowanej wersji analizy przedstawiono stosowne wykresy i skonfrontowano je z danymi ze wspomnianej publikacji.

Prośba 3:

[Redacted content]

Odpowiedź:

[Redacted content]

Prośba 4:

Pragnę też zauważyć, iż w przedłożonych analizach znajdują się błędy odsyłaczy powodujące pojawienie się komunikatu „Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania”. Proszę o zwrócenie na to uwagi.

Odpowiedź:

W zaktualizowanej wersji raportu skorygowano błędy odsyłaczy.



Better Health, Brighter Future

Mamy nadzieję, że niniejszym pismem w sposób wyczerpujący odpowiadamy na Państwa wątpliwości w kontekście prowadzonej oceny wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Entyvio. W razie jakichkolwiek pytań pozostajemy do Państwa dyspozycji.

Z wyrazami szacunku,

Ewelina Raczkowska
Market Access Manager
Takeda Pharma Sp. z o.o.

Załączniki:

1. Entyvio (wedolizumab sc)_WZJG_AE_wersja 1.2
2. Entyvio (wedolizumab sc)_WZJG_AKL_wersja 1.2
3. Entyvio (wedolizumab sc)_WZJG_APD_wersja 1.2
4. Entyvio (wedolizumab sc)_WZJG_BIA_wersja 1.2
5. Entyvio (wedolizumab sc)_WZJG_AE_BIA_wersja 1.2 (plik MS Excel)