



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
Entyvio (wedolizumab)**

w ramach programu lekowego:

**„Leczenie wrzodziejącego zapalenia
jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.50.2021

Data ukończenia: 9 grudnia 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Takeda Pharma Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Takeda Pharma Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Takeda Pharma Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. 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).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

6-MP	6-merkaptopuryna
ACG	American College of Gastroenterology
AE	analiza ekonomiczna
AE/AEs	zdarzenie/zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AGA	American Gastroenterological Association
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIAT/ALT	aminotransferaza alaninowa
AKL	analiza kliniczna
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AspAT/AST	aminotransferaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
AZA	azatiopryna
BSG	British Society of Gastroenterology
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CRP	białko C-reaktywne
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis)
CUR	współczynnik użyteczności kosztów (ang. cost - utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FAS	analiza całej populacji (ang. full analysis set)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FNCCG	French national consensus clinical guideline
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
GRKK	Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii
HBS	antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ILD	śródmiąższowa choroba płuc (ang. interstitial lung disease)

JPG	jednorodna grupa pacjentów
IV	postać dożylna
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, 981)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	The National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OB	Odczyn Biernackiego
OW	oddział wojewódzki
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PL	program lekowy
PML	postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
QALY	długość życia skorygowana o jakość (z ang. quality-adjusted life year)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RMP	plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RTG	radiografia
SC	postać podskórna
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TNFα	antagonista czynnika martwicy nowotworów
TORONTO	The Toronto Consensus
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
WED	wedolizumab
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	15
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	17
3.2. Problem zdrowotny	18
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	21
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	23
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	23
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	28
3.5. Refundowane technologie medyczne	32
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	32
4. Ocena analizy klinicznej	33
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	33
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	34
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	38
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	39
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	41
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	41
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	41
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	50
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	61
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	61

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	62
4.3.	Komentarz Agencji	66
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	68
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	68
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	68
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	69
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	71
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	71
5.2.2.	Wyniki analizy kosztów-użyteczności	72
5.2.3.	Wyniki analizy progowej	73
5.2.4.	Wyniki analizy wrażliwości	74
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	76
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	76
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	77
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	78
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	79
5.4.	Komentarz Agencji	80
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	82
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	82
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	82
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	83
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	86
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	88
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	89
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	91
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	93
6.4.	Komentarz Agencji	93
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	95
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	96
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	98
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	100
11.	Kluczowe informacje i wnioski	101
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	108
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	112
14.	Źródła.....	113
15.	Załączniki.....	116

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 13.10.2021 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1688.2021.14.PTO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 pkt. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Entyvio, vedolizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 108 mg, 2, wstrzyk., kod EAN: 07038319122857
- we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
-

Podmiot odpowiedzialny:

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dania

Wnioskodawca:

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Warszawa, ul. Prosta, 68,
00-838, Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13.10.2021 r., znak PLR.4500.1688.2021.14.PTO (data wpływu do AOTMiT 13.11.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Entyvio, vedolizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 108 mg, 2, wstrzyk., kod EAN: 07038319122857

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego „Wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 04.11.2021, znak OT.4231.50.2021.AW.8. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 19.11.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKCYJNA] Entyvio® (wedolizumab) w postaci podskórnej (roztwór do wstrzykiwań) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Analiza problemu decyzyjnego. MAHTA Sp. z o.o., wersja 1.2, Warszawa 16.11.2021 r.
- [REDAKCYJNA] Entyvio® (wedolizumab) w postaci podskórnej (roztwór do wstrzykiwań) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Analiza kliniczna. MAHTA Sp. z o.o., wersja 1.2, Warszawa 16.11.2021 r.
- [REDAKCYJNA] Entyvio® (wedolizumab) w postaci podskórnej (roztwór do wstrzykiwań) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Analiza ekonomiczna. MAHTA Sp. z o.o., wersja 1.2, Warszawa 16.11.2021 r.
- [REDAKCYJNA] Entyvio® (wedolizumab) w postaci podskórnej (roztwór do wstrzykiwań) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. MAHTA Sp. z o.o., wersja 1.2, Warszawa 2021 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Entyvio (wedolizumab) przesłane pismem z dnia 18.11.2021 r.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie* – kod EAN	Entyvio, roztwór do wstrzykiwań, 108 mg, 2, we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym, kod EAN: 07038319122857
Kod ATC	Kod ATC: L04AA33 Grupa farmakoterapeutyczna: środki immunosupresyjne, selektywne środki immunosupresyjne
Substancja czynna	wedolizumab
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego: „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ICD-10 K51)”
Dawkowanie	<p>Leczenie produktem leczniczym Entyvio powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub choroby Leśniowskiego-Crohna.</p> <p><u>Dawkowanie we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna</u></p> <p>Zalecany schemat dawkowania wedolizumabu podawanego podskórnie jako leczenia podtrzymującego, po co najmniej 2 infuzjach dożylnych, to 108 mg podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie. Pierwszą dawkę podskórną należy podać zamiast następnej zaplanowanej dawki dożylniej, a następnie podawać co 2 tygodnie.</p> <p>Brak wystarczających danych do ustalenia czy pacjenci, u których występuje zmniejszenie odpowiedzi na leczenie podtrzymujące wedolizumabem, odnieśliby korzyść ze zwiększenia częstości dawkowania.</p> <p>Brak danych dotyczących zmiany leczenia pacjentów z wedolizumabu podawanego podskórnie na wedolizumab podawany dożylnie w okresie leczenia podtrzymującego.</p> <p>U pacjentów, którzy zareagowali na leczenie wedolizumabem, można zmniejszyć dawkę i (lub) odstawić kortykosteroidy zgodnie z przyjętym standardem opieki.</p>
Droga podania	<p>Podskórna</p> <p>Jeśli lekarz uzna to za właściwe, po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie prawidłowej techniki podawania podskórnego, pacjent lub jego opiekun może podawać wedolizumab podskórnie samodzielnie. W odpowiedniej ulotce dla pacjenta podano wyczerpujące instrukcje dotyczące podawania leku przy użyciu ampułko-strzykawki lub półautomatycznego wstrzykiwacza napelnionego.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Wedolizumab jest selektywnym wobec jelit biologicznym produktem immunosupresyjnym. Jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się swoiście z integryną alfa-4-beta-7 ($\alpha 4\beta 7$), 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 $\alpha E\beta 7$.</p> <p>Integryna $\alpha 4\beta 7$ ulega ekspresji na dowolnej populacji pomocniczych limfocytów T pamięci, które preferencyjnie migrują do przewodu pokarmowego i wywołują stan zapalny charakterystyczny dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna. Obie te choroby są przewlekłymi chorobami zapalnymi przewodu pokarmowego o podłożu immunologicznym. Wedolizumab zmniejsza stan zapalny przewodu pokarmowego u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna. Hamowanie interakcji integryny $\alpha 4\beta 7$ z MAdCAM-1 przez wedolizumab zapobiega przeniesieniu pomocniczych limfocytów T pamięci, wychwytywanych w jelitach przez śródbłonek naczyń, do tkanki mięsistej w małych naczyniach i powoduje odwracalne, 3-krotne zwiększenie liczby tych komórek we krwi obwodowej. Mysi prekursor wedolizumabu łagodził stan zapalny przewodu pokarmowego w zapaleniu jelita grubego u tamaryny białoczonej, stanowiącym model wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p>

*dopuszczone do obrotu są też inne prezentacje leku Entyvio: 108 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce oraz 300 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fio ka
Źródło: ChPL Entyvio (data dostępu 22.11.2021)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego – Entyvio

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Entyvio, roztwór do wstrzykiwań, 108 mg, 2, we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym, EU/1/14/923/006 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 maja 2014, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</u> Produkt 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 α). <u>Choroba Leśniowskiego-Crohna</u> Produkt Entyvio jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów 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 α).
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Entyvio (data dostępu: 22.11.2021)

Skróty: EMA – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)

W podsumowaniu planu zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) dla produktu leczniczego Entyvio, oprócz rutynowych środków minimalizacji ryzyka, zwrócono uwagę na istotne zagrożenia, które wymagają użycia specjalnych metod w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania zagrożenia, aby zapewnić bezpieczne przyjmowanie produktu leczniczego. Wśród istotnych zidentyfikowanych zagrożeń, dla których istnieją dostateczne dowody potwierdzające ich związek ze stosowaniem wnioskowanego produktu leczniczego wymieniono reakcje związane z infuzją (w tym reakcje nadwrażliwości), a także infekcje górnych dróg oddechowych. Wśród potencjalnych zagrożeń, w przypadku których ich związek ze stosowaniem leku Entyvio nie został jeszcze ustalony i wymaga dalszej oceny, wymienia się infekcje (zakażenia przewodu pokarmowego i zakażenia ogólnoustrojowe, przed którymi jelito stanowi barierę obronną; inne ciężkie zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne, takie jak postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia – PML), nowotwory złośliwe i uszkodzenie wątroby. Wśród brakujących informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Entyvio, które należy zgromadzić, wymieniono stosowanie leku u kobiet w ciąży i podczas laktacji, a także dane na temat długoterminowego bezpieczeństwa.

W ChPL Entyvio w zakresie warunków lub ograniczeń dotyczących bezpieczeństwa i skutecznego stosowania produktu leczniczego wyszczególniono dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka, w których wskazano, że przed wprowadzeniem Entyvio do obrotu podmiot odpowiedzialny zapewni wszystkim lekarzom, którzy będą przepisywać/stosować produkt Entyvio następujące elementy:

- charakterystyka Produktu Leczniczego i ulotka dla pacjenta;
- materiały edukacyjne dla lekarza;
- karta Ostrzeżeń dla Pacjenta, gdy leczenie wedolizumabem jest rozpoczynane po raz pierwszy (produktem Entyvio 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji).

Materiały edukacyjne dla lekarza powinny zawierać następujące kluczowe informacje:

- należy wziąć pod uwagę pełny wywiad lekarski pacjenta, włącznie ze stosowaniem jakichkolwiek leków biologicznych w przeszłości lub aktualnie;
- nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu produktu Entyvio u pacjentów leczonych uprzednio natalizumabem. Biorąc pod uwagę znane ryzyko wystąpienia PML u pacjentów z uprzednią ekspozycją na natalizumab, lekarze powinni zwykle odczekać 12 tygodni od podania ostatniej dawki natalizumabu przed rozpoczęciem leczenia produktem Entyvio;
- pacjentów leczonych produktem Entyvio należy obserwować pod kątem wystąpienia nowych lub zaostrzenia istniejących przedmiotowych lub podmiotowych objawów neurologicznych, takich jak wymienione poniżej:

- postępujące osłabienie jednej strony ciała lub niezgrabny chód,
- zaburzenia widzenia,
- zaburzenia myślenia, pamięci i orientacji, prowadzące do splątania i zmian osobowości;
- w przypadku każdego pacjenta, u którego dojdzie do wystąpienia nowych lub pogorszenia istniejących przedmiotowych lub podmiotowych objawów wskazujących na PML, należy rozważyć skierowanie takiego pacjenta do ośrodka neurologicznego z odpowiednim wyposażeniem umożliwiającym rozpoznanie PML.

W ostatniej aktualizacji ChPL Entyvio z dnia 16 lipca 2021 r., w aneksie IV dotyczącym wniosków naukowych i podstaw zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, uwzględniono okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczący substancji wedolizumab. Na prośbę Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) działającego w ramach EMA, w aktualnym raporcie podmiot odpowiedzialny przeprowadził zbiorczy przegląd przypadków śródmiąższowej choroby płuc (ang. interstitial lung disease, ILD). Zgromadzone dane porównano z odnotowanymi przypadkami ILD z przedostatniej oceny okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUSA) i tym samym zaobserwowano znaczny wzrost przypadków ILD (87 przypadków przez 11 lat w porównaniu z 47 przypadkami w ostatnim rocznym okresie sprawozdawczym).

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji wedolizumab, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego substancję czynną wedolizumab pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych. Komitet CHMP zaleca również zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Entyvio.

W HPI (Highlights of Prescribing Information) Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration) zarejestrowana postać wedolizumabu dotyczy stosowania wyłącznie w formie dożylniej u dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub choroby Leśniowskiego-Crohna, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF α)¹.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia produktem leczniczym Entyvio w formie podskórnej nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Jednakże warto podkreślić, że Agencja trzykrotnie oceniła zasadność wydania zgody na refundację leku Entyvio do podawania dożylnego we wskazaniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego będącym również wnioskowanym wskazaniem dla leku Entyvio w niniejszej analizie.

Pierwsza ocena była przeprowadzona w 2017 r. i dotyczyła objęcia refundacją produktu leczniczego Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN 5909991138202 w ramach programu lekowego „Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali za niezasadne finansowanie wedolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego.

W wyniku ówczesnej oceny lek ten jest obecnie finansowany (na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 21 października 2021 r.) w ramach programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” u chorych z ciężką postacią choroby, a czas leczenia wedolizumabem w w/w programie jest ograniczony do maksymalnie 54 tygodni od podania pierwszej dawki.

Ponowna ocena leku Entyvio dotyczyła leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ICD10: K51.8) u pacjentów pediatrycznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji pozytywne zaopiniowali zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab).

W 2020 r. przeprowadzono kolejną ocenę, która dotyczyła analogicznej prezentacji leku Entyvio jak we wcześniejszych zleceniach w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. Zapisy uzgodnionego programu lekowego uwzględniały zniesienie ograniczenia czasowego terapii wedolizumabem, pozostawiając lekarzom decyzję, co do łącznego czasu leczenia w programie, a także zmieniały warunek kwalifikacji według skali Mayo z >6 pkt. na ≥ 6 pkt. Zarówno Rada

¹ Highlights of Prescribing Information Entyvio FDA: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125476s000lbl.pdf

Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali za niezasadne finansowanie wedolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego. Należy jednak podkreślić, że zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji pozytywnie zaopiniowali dodanie zaproponowanych we wniosku refundacyjnym zmian co do aktualnie finansowanego programu lekowego B.55, związanych z doprecyzowaniem kryterium kwalifikacji przy wykorzystaniu skali Mayo oraz długości czasu leczenia w ramach istniejącego programu lekowego B.55. Prezes Agencji odnosząc się do wprowadzenia powyższych zmian udzielił rekomendacji pod warunkiem uwzględnienia w zapisach programu konieczności oceny zasadności kontynuacji leczenia wedolizumabem co najmniej raz na 12 miesięcy oraz obniżenia kosztów terapii.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły stanowisk RP i rekomendacji Prezesa dotyczące terapii dożylnych lekiem Entyvio (wedolizumab).

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące terapii dożylnych lekiem Entyvio (wedolizumab)

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP i/lub Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2017 z dnia 24.07.2017 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN 5909991138202, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN 5909991138202, w ramach obecnie finansowanego programu lekowego B55: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” i stosowanie go u pacjentów z ciężką postacią WZJG w drugiej linii leczenia biologicznego, czyli w przypadkach nieskuteczności leczenia hamującego TNFalfa, w ramach osobnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem uwzględnienia poniższych uwag do kryteriów kwalifikacji do leczenia wedolizumabem w ramach programu lekowego oraz obniżenia ceny leku. Rada Przejrzystości uważa propozycję instrumentu dzielenia ryzyka za niewystarczającą.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 47/2017 z dnia 28.07.2017 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol, w ramach programu lekowego „Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska (główne argumenty):</u></p> <p>W ramach analizy klinicznej wyniki dla porównania wedolizumab vs. inflixymab dla okresu indukcji wskazują na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianymi technologiami. Natomiast dla okresu indukcji i leczenia podtrzymującego wykazano istotną statystycznie wyższość terapii wedolizumabem. Mimo tego, należy mieć na uwadze, że wyniki analizy pochodzą z porównania pośredniego, które obciążone jest niepewnością wnioskowania (...)</p> <p>W zakresie analizy ekonomicznej dla porównania wedolizumab vs. inflixymab wnioskowana technologia okazała się nieefektywna kosztowo (...)</p> <p>Analiza wpływu na budżet wskazuje na wyższe wydatki płatnika publicznego po objęciu refundacją wnioskowanej technologii medycznej (w obydwu grupach chorych) (...)</p> <p>W odniesieniu do porównania wedolizumabu do leczenia standardowego należy wskazać, że w ocenie Prezesa Agencji należy rozważyć możliwość finansowania wnioskowanej technologii w populacji po niepowodzeniu terapii biologicznej (jako trzecia linia leczenia) (...)</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 383/2017 z dnia 28.11.2017 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Entyvio (wedolizumab) we wskazaniu: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.8) u pacjentów pediatrycznych.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska (główne argumenty):</u></p> <p>Dostępne w literaturze dane dotyczące skuteczności wedolizumabu są ograniczone, jednakże rosnąca ilość doniesień wskazuje, że stosowanie tego leku w populacji pediatrycznej z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, w tym także w grupie z nieskutecznością antagonistów TNFα, może być zasadne.</p> <p>Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa wedolizumabu w populacji pediatrycznej wskazują na dobrą tolerancję leczenia (...)</p> <p>Produkt leczniczy Entyvio został zarejestrowany m.in. 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 (TNFα). Należy podkreślić, że wnioskowane wskazanie nie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym (populacja pediatryczna vs osoby dorosłe). Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie została jeszcze oceniona.</p>
<p>Opinia AOTMiT nr 8/2017 z dnia 01.12.2017 r.</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Entyvio (wedolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg we wskazaniu wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.8) u pacjentów pediatrycznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP i/lub Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p><u>Uzasadnienie stanowiska (główne argumenty):</u></p> <p>W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii odnaleziono 4 badania oceniające skuteczność wedolizumabu w terapii dzieci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Wyniki badań wskazują, że stosowanie wedolizumabu u większości pacjentów prowadzi do remisji choroby. Należy jednak zwrócić uwagę na ograniczenia przedstawionych danych z uwagi na małą liczbę włączonych pacjentów oraz brak pełnotekstowych publikacji.</p> <p>Wytyczne kliniczne nie odnoszą się bezpośrednio do wnioskowanej technologii (...)</p> <p>Warto jednak wskazać, że wytyczne kliniczne (m.in. European Crohn's and Colitis Organisation, National Institute for Health and Care Excellence, Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne, American Gastroenterological Association) dotyczące populacji dorosłych z WZJG w swoich zapisach wymieniają jako opcję terapeutyczną również wedolizumab.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78/2020 z dnia 26.10.2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN 5909991138202, w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie zmian związanych z doprecyzowaniem kryterium kwalifikacji przy wykorzystaniu skali Mayo oraz długości czasu leczenia w ramach istniejącego programu lekowego B.55.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 78/2020 z dnia 30.10.2020 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Entyvio, wedolizumab, w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.</p> <p>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.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska (główne argumenty):</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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)”.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa „1176.0, Wedolizumab”

Proponowany instrument dzielenia ryzyka	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> [Redacted]
--	--

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

W tabeli poniżej przedstawiono treść wnioskowanego programu lekowego z zawężeniem do fragmentów odnoszących się do terapii wedolizumabem.

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)
Kryteria kwalifikacji do leczenia w programie	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]

	<p>[Redacted text]</p>
<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Kryteria wykluczenia z programu</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Dawkowanie</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Badania przy kwalifikacji</p>	<p>[Redacted text]</p>

	[Redacted]
Monitorowanie leczenia	[Redacted]
Monitorowanie programu	[Redacted]

Skróty: 6-MP – 6-merkaptopuryna; AlAT – aminotransferaza alaninowa; antygen AspAT – aminotransferaza asparaginianowa; AZA – azatiopryna; CRP – białko C-reaktywne; HBS – antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; EKG – elektrokardiografia; HCV – wirus zapalenia wątroby typu C, HIV – ludzki wirus niedoboru odporności; JGP – jednorodna grupa pacjentów; OW – oddział wojewódzki; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; RTG – radiografia; SMPT – System Monitorowania Programów Terapeutycznych; WZJG – wrzodzące zapalenie jelita grubego

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Entyvio (wedolizumab) definiowane jest przez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem programu lekowego „Leczenie wrzodzącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. Niniejszy wniosek dotyczy uwzględnienia podskórnej drogi podania leku Entyvio w leczeniu podtrzymującym w ramach istniejącego programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego (WZJG)(ICD-10 K51)”.

Dodatkowo, oprócz wprowadzenia formy podskórnej wedolizumabu we wnioskowanym programie, zmiany dotyczą również dotychczasowego warunku kwalifikacji według skali Mayo z >6 pkt. na ≥6 pkt. oraz zniesienia ograniczenia czasowego terapii wedolizumabem, pozostawiając lekarzom decyzję co do łącznego czasu leczenia w programie.

Należy zauważyć, że powyższe zmiany, o które wnosi wnioskodawca w ramach niniejszego wniosku refundacyjnego, były już przedmiotem oceny wcześniejszego wniosku związanego z refundacją leku Entyvio do podawania dożylnego w ramach programu lekowego leczenia wrzodzącego zapalenia jelita grubego. Prezes Agencji Technologii Medycznych i Taryfikacji pozytywnie zaopiniował wówczas dodanie powyższych zmian do aktualnie finansowanego programu lekowego B.55 pod warunkiem uwzględnienia w zapisach programu konieczności oceny zasadności kontynuacji leczenia wedolizumabem co najmniej raz na 12 miesięcy, co także zostało uwzględnione we wnioskowanym projekcie programu lekowego.

W aktualnym obwieszczeniu MZ z dnia 21 października 2021 r. w treści istniejącego programu lekowego B.55 w leczeniu WZJG nie uwzględniono rekomendowanych przez Prezesa AOTMiT propozycji zmian, jednak uzyskano informację o trwającym jednocześnie odrębnym procesie zniesienia ograniczenia czasowego terapii wedolizumabem w programie lekowym B.55. Zgodnie z powyższym, analitycy Agencji uznali, że wnioskowane wskazanie jest szersze niż to w ramach, którego dostępny jest obecnie wedolizumab, biorąc pod uwagę zmianę dotychczasowego warunku kwalifikacji według skali Mayo z >6 pkt. na ≥6 pkt.

Do aktualnego programu lekowego kwalifikowani są pacjenci z ciężką postacią WZJG. Należy jednak przy tym podkreślić, że w przypadku subpopulacji pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe dodatkowym kryterium kwalifikacji jest wynik w skali Mayo >6pkt, co wskazuje na możliwość kwalifikowania chorych z umiarkowanym do ciężkiego nasileniem choroby (zgodnie z interpretacją skali Mayo). W przypadku pozostałych subpopulacji, czyli chorych z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do terapii standardowej, aktualny program lekowy nie odnosi się do skali Mayo. Jak wskazał wnioskodawca (rozd. 3.7.2. APD), sformułowanie

„ciężka postać” w aktualnym programie lekowym nie jest definiowane, w związku z czym nie jest pewne według jakiej skali jest oceniane. Zdaniem analityków Agencji powyższy zapis kryteriów kwalifikacji pozwala na zastosowanie we wszystkich subpopulacjach ogólnego warunku włączenia do programu, tj. ciężkiej postaci choroby.

W związku z wcześniejszą oceną wedolizumabu, która obejmowała chorych z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG, wnioskodawca wyjaśnił, że pacjenci z umiarkowanym nasileniem WZJG już obecnie kwalifikują się do programu lekowego. W poprzedniej opinii analityków Agencji wskazano, że zmiana warunku kwalifikacji według skali Mayo z >6 pkt. na ≥6 pkt., analogiczna jak w aktualnie uzgodnionym programie lekowym, umożliwi leczenie wedolizumabem wszystkim subpopulacjom z umiarkowaną postacią choroby (tj. pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe, nietolerujących leczenia standardowego oraz mających przeciwwskazania do takiego leczenia) – w ramach aktualnej oceny powyższe podejście również wydaje się być zasadne.

Biorąc pod uwagę powyższe, wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Entyvio dotyczącym leczenia WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Lek Entyvio ma być objęty refundacją w ramach programu lekowego. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest zakwalifikowanie produktu leczniczego Entyvio w ocenianym wskazaniu do istniejącej grupy limitowej 1176.0, Wedolizumab. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ na dzień 25 listopada 2021 r. objęty refundacją we wnioskowanym wskazaniu jest już lek o tej samej nazwie międzynarodowej, który wykazuje podobną skuteczność w porównaniu do wnioskowanego produktu – Entyvio® (w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji).

Należy zauważyć, że przyjęte założenie jest także zgodne z zapisami art. 15 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ lek Entyvio podawany we wlewie dożylnym i obecnie refundowany w grupie limitowej 1176.0 Wedolizumab wykazuje podobny efekt zdrowotny pomimo innej drogi podania względem wnioskowanej technologii.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Analicyści nie zgłaszają uwag względem proponowanej ceny i instrumentu dzielenia ryzyka.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja i etiologia

W międzynarodowej klasyfikacji rozpoznań ICD-10 wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest klasyfikowane pod kodem: K51.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) jest rozlanym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń.

WZJG należy wraz z chorobą Leśniowskiego-Crohna do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit o niewyjaśnionej etiologii. W etiopatogenezie tych chorób uczestniczą następujące czynniki:

- Genetyczne: rodzinne występowanie WZJG w 6-7% przypadków; zidentyfikowano kilka genów podatności na zachorowanie oraz miejsca 163 polimorfizmów w genomie.
- Środowiskowe: flora bakteryjna jelit w nieswoistych chorobach zapalnych jelit różni się ilościowo i jakościowo od tej u osób zdrowych, szczególną rolę mogą odgrywać niektóre szczepy *E. coli* i *Bacteroides vulgatus*; osoby u których wycięto wyrostek robaczkowy przed 20 rokiem życia rzadziej chorują na WZJG.
- Immunologiczne: występuje wzmożona aktywacja limfocytów T o fenotypie CD4+ co powoduje zwiększone ilości cytokin, od których zależy dalszy przebieg odpowiedzi immunologicznej; u chorych na WZJG dominuje subpopulacja komórek Th2 produkujących interleukiny (IL) 4,5,6 i 10 odpowiedzialne za humoralny typ odpowiedzi ze zwiększoną syntezą przeciwciał; dokładny mechanizm uszkodzeń tkankowych w nieswoistych zapaleniach jelit nie jest wyjaśniony; główną rolę patogenetyczną przypisuje się obecnie cytokinom prozapalnym (TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL-12), które są w przewodzie w stosunku

do cytokin o działaniu przeciwnym (IL-1ra, IL-4, IL-10, IL-13); ostatnie badania wskazują na udział także IL-23 oraz komórek Th17; TNF- α ma zasadnicze znaczenie w inicjowaniu stanu zapalnego jelita, bierze też udział w stymulacji produkcji enzymów, które uczestniczą w uszkodzeniu śluzówki jelitowej.

Możliwe, że powstawanie choroby indukowane jest zachodzącymi reakcjami pomiędzy tymi czynnikami, niektóre źródła podają, że brane pod uwagę są również czynniki alergiczne oraz zakażenia wirusowe.

Źródło: Szczeklik 2021, Moćko 2016

Obraz kliniczny i klasyfikacja

WZJG jest chorobą przewlekłą, przebiegającą najczęściej pod postacią ostrych rzutów trwających kilka tygodni do kilku miesięcy, przedzielonych okresami pełnej remisji. Często trudno uchwycić przyczyny nawrotów, mogą nimi być: stres psychiczny, zmiany w sposobie odżywiania, leki przeciwbólowe (zwłaszcza NSLPZ), zakażenia jelitowe oraz innych narządów leczone antybiotykami (*C. difficile* i wirusem cytomegalii).

Choroba objawia się najczęściej biegunką, której towarzyszy również świeża krew. Do pozostałych symptomów chorobowych zalicza się: bóle brzucha, gorączkę, odwodnienie, niedożywienie oraz niedokrwistość.

W aktywnym zapaleniu całej okrężnicy krwawienie jest znaczne, a liczba wypróżnień może sięgać 20/dobę. U chorych ze zmianami ograniczonymi do odbytnicy rytm wypróżnień może być prawidłowy, a nawet występuje zaparcie (jedynym objawem choroby jest wówczas krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego).

W cięższych przypadkach mogą być obecne cechy odwodnienia, tachykardia, obrzęki oraz rozlana lub miejscowa bolesność uciskowa jamy brzusznej, a także gorączka.

Klasyfikacja

Wyróżnia się trzy postacie WZJG w zależności od rozległości zmian zapalnych w jelicie grubym – klasyfikacja zaproponowana w 2005 roku podczas Światowego Kongresu Gastroenterologii w Montrealu:

- E1: zapalenie odbytnicy (proksymalna granica zmian nie przekracza zagięcia odbytniczo-esiczego);
- E2: postać lewostronna/dystalna WZJG (zmieniony jest dalszy odcinek jelita grubego, ale zmiany nie przekraczają zagięcia śledzionowego okrężnicy);
- E3 – postać rozległa (zmiany sięgają proksymalnie poza zagięcie śledzionowe okrężnicy, czasem obejmując nawet całe jelito grube a niekiedy mogą sięgać dalszego odcinka jelita krętego).

Podczas ww. Kongresu zaprezentowano także ogólną klasyfikację WZJG w zależności od ciężkości rzutu choroby, według tego podziału wyróżniamy:

- remisja kliniczna (S0) – brak objawów WZJG;
- WZJG o łagodnym nasileniu (S1) – rzut łagodny, ≤ 4 stolców na dobę (z krwią lub bez), brak ogólnych objawów ogólnoustrojowych, wartość OB (Odczyn Biernackiego) prawidłowa;
- WZJG o umiarkowanym nasileniu (S2) – rzut umiarkowany, >4 stolców dziennie, minimalnie nasilone objawy ogólnoustrojowe;
- WZJG o ciężkim nasileniu (S3) – rzut ciężki, >6 stolców z krwią na dobę, poza tym gorączka, tachykardia, anemia lub podwyższone OB.

W celu ułatwienia oraz ujednoczenia oceny aktywności klinicznej WZJG stworzono szereg skal ułatwiających prawidłowe sklasyfikowanie objawów choroby. Spośród wielu proponowanych klasyfikacji zmodyfikowana skala Mayo (inaczej nazywaną skalą Schroedera) oprócz kryteriów klinicznych uwzględnia także badanie endoskopowe i jest coraz powszechniej używana do oceny aktywności zmian zapalnych bony śluzowej jelita grubego we WZJG.

Tabela 6. Skala aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego według Mayo (Mayo Scoring System for Assessment of Ulcerative Colitis Activity)

Punktacja	0	1	2	3
Częstość wypróżnień	prawidłowa	1–2 wypróżnienia na dobę ponad normę	3–4 wypróżnienia na dobę ponad normę	≥5 wypróżnień na dobę ponad normę
Krwawienie z odbytu	brak	pasma krwi w kale mniej niż w połowie wypróżnień	krwawienie w kale obecne w większości wypróżnień	biernie krwawienie z odbytu
Endoskopowy obraz aktywności zmian zapalnych	norma lub zmiany nieaktywne: • dobrze widoczna siatka naczyniowa	zmiany zapalne o małym nasileniu: • przekrwienie błony śluzowej • zatarta/słabo widoczna siatka naczyniowa	zmiany zapalne o średnim nasileniu: • obrzęk i przekrwienie błony śluzowej • nieobecna siatka naczyniowa • krwawienie kontaktowe • nadżerki	zmiany zapalne o dużym nasileniu: • krwawienie spontaniczne • owrzodzenia
Ogólna ocena lekarza prowadzącego	norma	łagodny przebieg choroby	średnio ciężki przebieg choroby	ciężki przebieg choroby
Interpretacja: • 0 – remisja choroby • 1–4 – łagodna postać choroby • 5–8 – choroba o średniej aktywności • 9–12 – ciężki rzut WZJG				

Źródło: Szczeklik 2021, Moćko 2016, Glinkowski 2018, GRKK 2013, Szczepanek MP 2018

Epidemiologia

WZJG występuje na całym świecie, przy czym znacznie częściej w rozwiniętych krajach Europy oraz Ameryki Północnej. Wskaźnik zapadalności w Europie wynosi ok. 10/100 000 mieszkańców/rok. Większość przypadków WZJG jest diagnozowana u nastolatków lub u młodych dorosłych, szczyt zachorowalności przypada na wiek 20-40 lat.

Brak jest jednoznacznych danych określających wielkość populacji chorych z WZJG w Polsce, w raporcie IZWOZ 2017 podano, że liczba chorych w Polsce wynosi około 35-40 tys. W raporcie zwrócono uwagę, iż wg starszych danych wskaźniki zapadalności w Polsce są niższe niż w krajach Europy Zachodniej, niemniej obserwuje się wyraźne narastanie częstości zachorowań na nieswoiste choroby zapalne – w latach 2013-2015 odnotowano coroczny wzrost liczby pacjentów z rozpoznaniem K51 (wrzodziejące zapalenie jelita grubego) o blisko 20% wymagających opieki szpitalnej.

Źródło: Szczeklik 2021, EPAR Entyvio 2020, IZWOZ 2017

Rokowanie

Rokowanie co do przewidywanej długości życia jest dobre i podobne jak w populacji ogólnej, wśród chorych na WZJG umieralność jest nieznacznie wyższa niż w populacji ogólnej. Należy jednak podkreślić, że WZJG pozostaje poważną chorobą o niekiedy trudnym do przewidzenia przebiegu i niepewnym rokowaniu.

Choroba ma cięższy przebieg, a nawroty są częstsze u młodszych chorych (< 40 r.ż.), a także u tych, u których pierwszy rzut był ciężki lub zmiany obejmowały całą okrężnicę. U około 10-30% chorych z zajęciem całej okrężnicy dochodzi do proktokolektomii. Rokowanie co do wyleczenia (bez proktokolektomii) jest niepomyślne.

Do powikłań jelitowych zalicza się polipowatość zapalną (najczęstsza, ok. 13% chorych), ostre rozdęcie okrężnicy (ok. 3% chorych), rak jelita grubego, będący odległym skutkiem choroby (u ok. 2% chorych po 10 latach trwania WZJG i u 8% chorych po 20 latach). Do innych powikłań jelitowych należą: perforacja okrężnicy, krwotok z jelita grubego, zwężenia jelita, przetoki, ropnie i szczeliny. Ponadto w chorobach zapalnych jelit często występują objawy pozajelitowe dotyczące skóry, stawów oraz oczu. Dodatkowo towarzyszyć im mogą rzadkie choroby autoimmunologiczne (spondyloartropatia, powikłania ze strony wątroby i dróg żółciowych).

Źródło: Szczeklik 2021

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W trakcie prac nad AWA analitycy Agencji uzyskali dane z bazy NFZ dotyczące liczby pacjentów stosujących wedolizumab refundowany w ramach programu lekowego B.55 w leczeniu WZJG. Zgodnie z uzyskanymi danymi łączna liczba osób (unikalne numery PESEL) stosujących wedolizumab wyniosła 146 w 2018 r., 541 w 2019 r., 730 w 2020 r. oraz 552 w I połowie 2021 r. Liczebność pacjentów w ciągu ostatnich trzech lat rosła stopniowo, w 2019 r. odnotowano 73% wzrost liczby pacjentów względem danych sprawozdanych w roku 2018. W 2020 r. przyrost liczby leczonych w programie był znacznie mniejszy w porównaniu do roku wcześniejszego (przyrost na poziomie ok. 26%), co również mogło przełożyć się na mniejszą liczbę nowych pacjentów rozpoczynających po raz pierwszy leczenie wedolizumabem – 408 nowowłączanych pacjentów w 2019 r. vs 366 nowowłączanych pacjentów w 2020 r. Powyższy rozkład liczebności populacji wnioskowanej, szczególnie od 2020 r., może być spowodowany niepewną sytuacją związaną z kwalifikacją pacjentów do programów lekowych w wyniku pandemii COVID-19.

Tabela 7. Dane NFZ w zakresie liczebności populacji wnioskowanej

Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) leczonych w ramach PL B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG)”	Rok			
	2018	2019	2020	2021*
Liczba pacjentów stosujących WED	146	541	730	552
Liczba nowowłączanych pacjentów rozpoczynający leczenie WED po raz pierwszy	146	408	366	185

*dane dotyczące I połowy roku
Skróty: WED – wedolizumab

W ramach pracy nad zleceniem otrzymano trzy opinie eksperckie. Dr hab. Elżbieta Poniewierka, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie gastroenterologii, wskazała na podstawie szacunków własnych bazujących na danych pacjentów leczonych w klinice, że ok. 30% pacjentów z WZJG wymagałoby leczenia biologicznego, a aktualnie leczonych jest ok. 10%. Odpowiedzi prof. dr hab. Jarosława Reguły, Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii, oraz prof. dr hab. Grażyny Rydzewskiej przedstawiono w tabeli poniżej Tabela 8.

Tabela 8. Liczebność populacji w ocenie ekspertów klinicznych

Wskazanie	Obecna liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	
Prof. dr hab. Jarosław Reguła, Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii					
Chorzy od 18 r.ż. z rozpoznaną ciężką postacią WZJG, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane	z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) (ocena ≥ 6 punktów w skali Mayo)	Odsetek leczonych w ramach programu wynosi w Polsce 1,6% (czyli 1174 w 2020 r.) W innych krajach jest to 3-5%.	Okolo 1/3	Praca zespołu Kliniki oraz MZ „Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Poland 2009-2020: nationwide data” złożona do druku w czasopiśmie	
	nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA)	Według danych odsetkowych to powinno być 3-5% spośród wszystkich chorych w 2020)	Wszystkich nowych zachorowań jest okolo 4300. Liczba nowych przypadków leczonych biologicznie to okolo 160 (różnica leczonych między 2020 a 2019).	Nie wiadomo jaki odsetek zdecydowałby się na wersję podskórną leku zamiast dożyłnej.	Treatment patterns for biologics in ulcerative colitis and Crohn's disease: a Danish Nationwide Register Study from 2003 to 2015
	mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-	1-2% wszystkich chorych w 2020)			-

Wskazanie		Obecna liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
	merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA)				
Prof. dr hab. Grażyna Rydzewska					
Chorzy od 18 r.ż. z rozpoznaną ciężką postacią WZJG, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane	z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) (ocena ≥ 6 punktów w skali Mayo)	2000	Brak danych	Okolo 30% w pierwszej linii, okolo 55% w drugiej linii. Wprowadzenie postaci podskórnej nie zmieni ilości chorych ani kosztów leczenia.	Szacunki własne oraz dane NFZ
	nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA)	700			
	mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA)	700			

*szczegółowe charakterystyka opisana kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego

Ponadto w ankiecie zapytano również o możliwość kwalifikowania do programu pacjentów z umiarkowaną postacią WZJG w kontekście skali Mayo zawartej w kryteriach włączenia oraz o to jak zmiana kryterium kwalifikacji w skali Mayo z >6 pkt. na ≥ 6 pkt wpłynie na liczebność populacji w programie. Odpowiedzi przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Odpowiedzi ekspertów na pytania związane z kryterium włączenia pacjentów do programu lekowego leczenia WZJG

Pytanie	Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Dr hab. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzka w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. Grażyna Rydzewska
Czy zapis programu lekowego leczenia WZJG w zakresie kryterium włączania pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie (w obecnym programie ocena >6 pkt. w skali Mayo, we wnioskowanym programie ocena ≥ 6 pkt w skali Mayo) w rzeczywistości umożliwi włączanie do programu również pacjentów z umiarkowaną postacią WZJG?	<i>Różnica między proponowaną zmianą a obecną wersją programu to tylko 1 punkt. Pacjenci z umiarkowaną postacią WZJG to grupa z punktacją 6, 7 lub 8 punktów w skali Mayo. 9-12 punktów to grupa z nasiloną aktywnością choroby. W proponowanej wersji programu leczenie będzie można zaoferować nieco większej niż dotychczas grupie pacjentów z umiarkowaną postacią choroby.</i>	Tak.	Tak, spełniających inne kryteria włączenia.
Proszę wskazać w jakim stopniu zmiana kryterium włączania pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe z oceny >6 pkt. na ≥ 6 pkt w skali Mayo wpłynie na liczebność populacji kwalifikowanej do programu w skali roku.	<i>Populacja kwalifikowana do programu może wzrosnąć o kilkanaście procent.</i>	Wzrost ok. 20%.	Okolo 10%.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 25.11.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej. Z uwagi na specyfikę analizowanego problemu decyzyjnego, tj. wnioskowane wprowadzenie do refundacji nowej postaci obecnie stosowanej i refundowanej terapii podtrzymującej WZJG wedolizumabem, w wytycznych poszukiwano zaleceń dotyczących drogi podania/postaci terapii wedolizumabem we wnioskowanym wskazaniu.

Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG) (<http://www.ptg-e.org.pl/>);
- europejskie:
 - Europejska Organizacja Choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego (ECCO) (<https://www.ecco-ibd.eu/>);
- brytyjskie:
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);
 - Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne (BSG) (<https://www.bsg.org.uk/>);
- amerykańskie:
 - Amerykańskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne (AGA) (<https://gastro.org/>);
 - Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne (ACG) (<https://gi.org/>);
- światowe:
 - Światowa Organizacja Gastroenterologiczna (WGO) (<https://www.worldgastroenterology.org/>).

Korzystano również z wyszukiwarki google. Na potrzeby niniejszego raportu opisano 10 dokumentów, w tym 1 wytyczne polskie. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd zaleceń dotyczących drogi podania terapii wedolizumabem u chorych na WZJG

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendacje dotyczące drogi podania terapii wedolizumabem
Rekomendacje polskie	
GRKK 2015	<p><u>Nowe leki w nieswoistym zapaleniu jelit:</u></p> <p>Wedolizumab – zalecany w leczeniu chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym i ciężkim, w przypadku braku skuteczności lub braku tolerancji leczenia standardowe oraz/lub leczenia inhibitorami TNF-alfa.</p> <ul style="list-style-type: none"> • należy ocenić odpowiedź na leczenie po 10 tyg. od jego rozpoczęcia; • leczenie podtrzymujące należy prowadzić w przypadku skuteczności terapii na etapie indukcji remisji; • dopuszcza się zwiększenie częstości podawania w leku (co 4 tygodnie), w przypadku wystąpienia utraty skuteczności w fazie leczenia podtrzymującego. <p>W wyn ku analizy dostępności oraz kosztu leczenia WED w Polsce zdaniem panelu ekspertów lek powinien być stosowany u chorych z udokumentowanym niepowodzeniem leczenia lub nietolerancją zarówno leczenia standardowego, jak i inhibitorami-TNF-alfa.</p> <p>Brak zaleceń dotyczących postaci/drogi podania zalecanych terapii wedolizumabem.</p> <p><u>Nie przedstawiono poziomów dowodów i siły zaleceń.</u></p> <p><i>Wytyczne stanowią uzupełnienie opublikowanych wcześniej Wytycznych Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2013 r. i byłego Konsultanta Krajowego w Gastroenterologii dotyczące postępowania z chorymi na chorobę Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego*.</i></p>
Rekomendacje zagraniczne	
ECCO 2017	<p><u>WZJG odporne na steroidy podawane dożylnie:</u></p> <p>Pacjenci z chorobą steroidozależną powinni być leczeni tiopuryną [EL2], anty-TNF [EL1] (najlepiej w skojarzeniu z tiopurynami, przynajmniej dla infl ksymabu [EL2]), wedolizumabem [EL2], lub metotreksatem [EL2]. W przypadku niepowodzenia leczenia, należy rozważyć drugą linię leczenia z wykorzystaniem alternatywnych przeciwciał anty-TNF [EL4], wedolizumabu [EL2] lub zabiegu kolektomii [EL5].</p> <p><u>WZJG odporne na steroidy podawane doustnie:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendacje dotyczące drogi podania terapii wedolizumabem
	<p>Umiarkowana postać choroby odpornej na doustnie podawane steroidy powinna być leczona zarówno steroidami podawanymi dożylnie [EL4] lub anti-TNF [EL1] (najlepiej w skojarzeniu z tiopurynami, przynajmniej dla infliksymabu [EL2]), wedolizumabem [EL2] lub takrolimusem [EL2]. Opcją może być także terapia drugiej linii obejmująca inne leki biologiczne z grupy anti-TNF [EL4] lub wedolizumab [EL2]. Kolektomia również powinna być rozważana.</p> <p><u>WZJG oporna na leczenie immunomodulujące:</u> Pacjenci z umiarkowanym WZJG oporni na tiopuryny powinni być leczeni anti-TNF [EL1] (najlepiej w skojarzeniu z tiopurynami, przynajmniej dla infliksymabu [EL2]), lub wedolizumab [EL2]. W przypadku niepowodzenia leczenia należy rozważyć inne leki anti-TNF [EL4] lub wedolizumab [EL2], a kolektomia zalecana, jeśli dalsza terapia nie przynosi wyraźnych korzyści klinicznych [EL5].</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące remisję WZJG:</u> Stopniowa eskalacja terapii podtrzymującej obejmuje zwiększanie dawki doustnej/doodbytniczej aminosalicylanów [E1], dodanie tiopuryn [EL2] i terapii anti-TNF lub wedolizumabu [EL1].</p> <p>Anti-TNF lub wedolizumab mogą być stosowane w ramach pierwszej linii leczenia biologicznego. Wedolizumab jest skuteczny w leczeniu pacjentów po niepowodzeniu terapii anti-TNF [EL2]. Terapia podtrzymująca z zastosowaniem wedolizumabu jest podejściem właściwym u pacjentów odpowiadających na ten lek [EL2].</p> <p>W świetle ograniczonych dowodów, nie można wydać rekomendacji dla czasu trwania leczenia z zastosowaniem azatiopryny, anti-TNFα lub wedolizumabu, przy czym wydłużone stosowanie tych leków może być konieczne [EL4].</p> <p>Brak zaleceń dotyczących postaci/drogi podania zalecanych terapii wedolizumabem.</p> <p><u>Stopnie dowodów naukowych:</u> <i>W wytycznych wzięto pod uwagę systemy klasyfikacji stosowane przez Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) z 2011 r.:</i> <i>EL1 – przeglądy systematyczne badań RCT;</i> <i>EL2 – badania RCT;</i> <i>EL3 – nierandomizowane kontrolowane badania kohortowe i badania follow-up;</i> <i>EL4 – opisy serii przypadków, badania kliniczno-kontrolne;</i> <i>EL5 – wnioskowanie w oparciu o mechanizm działania leku.</i></p>
FNCCG 2016	<p><u>Umiarkowana/ciężka czynna postać WZJG:</u> Przeciwwskazania, nietolerancja lub oporność na leczenie kortykosteroidami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaleca się zastosowanie anti-TNF; • w przypadku pierwotnego braku odpowiedzi na anti-TNF – wedolizumab; • w przypadku utraty odpowiedzi na anti-TNF: rozważyć zastosowanie wedolizumabu, zmianę na inny lek z grupy anti-TNF lub optymalizację dotychczasowego leczenia, w zależności od poziomu i obecności przeciwciał anti-TNF. <p>Brak zaleceń dotyczących postaci/drogi podania zalecanych terapii wedolizumabem.</p> <p><i>Konsensus został wypracowany przez panel ekspertów z różnych organizacji zawodowych z doświadczeniem w leczeniu WZJG na podstawie zaleceń Europejskiej Organizacji ds. Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego ostatnich przeglądów literatury naukowej oraz dyskusji opracowanych przez Komitet. Wykorzystano przykłady przypadków klinicznych, dla których istnieją ograniczone dane oparte na dowodach z badań klinicznych. Dwie grupy robocze zaproponowały i przeprowadziły głosowanie nad algorytmami leczenia, które zostały następnie omówione w celu osiągnięcia konsensusu.</i></p>
DGVS 2019	<p><u>Wytyczne dotyczące utrzymania remisji w pierwotnie niepowikłanym wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego:</u> Jeśli wystąpi nawrót WZJG podczas leczenia podtrzymującego, należy rozważyć u pacjenta opcję eskalacji terapii. Przy wyborze odpowiedniej strategii eskalacji należy wziąć pod uwagę wcześniejsze terapie, a także wsze kie nietolerancje i choroby współistniejące.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opcje stopniowej eskalacji leczenia w celu utrzymania remisji to zwiększenie dawki doustnej/odbytniczej terapii skojarzonej mesalazyną (poziom dowodów: I, kategoria rekomendacji: A), terapia anti-TNF (poziom dowodów: I, kategoria rekomendacji: A), leczenie wedolizumabem (poziom dowodów: I, kategoria rekomendacji: A) lub leczenie tiopurynami (poziom dowodów: II, kategoria rekomendacji: B). <p>Klasyfikacja stopnia konsensusu dla powyższych zaleceń: silny konsensus.</p> <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego zależnego od steroidów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z steroidozależnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego powinni być leczeni tiopuryną (poziom dowodów: II) lub przeciwciałami TNF (poziom dowodów: I) (w przypadku infliksymabu, ewentualnie w połączeniu z tiopuryną – poziom dowodów: II lub wedolizumabem – poziom dowodów: II). <p>Kategoria rekomendacji dla powyższych zaleceń: B, klasyfikacja stopnia konsensusu dla powyższych zaleceń: silny konsensus.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z łagodnym lub umiarkowanym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy nie reagują odpowiednio na leczenie tiopuryną, powinni być leczeni przeciwciałami TNF (poziom dowodów I) (w przypadku infliksymabu, prawdopodobnie w połączeniu z tiopuryną – poziom dowodów: II lub wedolizumabem – poziom dowodów: II).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendacje dotyczące drogi podania terapii wedolizumabem
	<p>Kategoria rekomendacji dla powyższych zaleceń: B, klasyfikacja stopnia konsensusu dla powyższych zaleceń: silny konsensus.</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z pierwotnym brakiem odpowiedzi na leczenie przeciwciałami przeciwko TNF powinni być leczeni wedolizumabem (poziom dowodów: II, kategoria rekomendacji: B) lub inhibitorami kalcyneuryny (poziom dowodów: III, kategoria rekomendacji: B). Pacjenci z umiarkowanym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego z wtórnym brakiem odpowiedzi na terapię przeciwciałami przeciwko TNF powinni być leczeni alternatywnymi przeciwciałami przeciwko TNF (poziom dowodów: IV, kategoria rekomendacji: B) lub wedolizumabem (poziom dowodów: II, kategoria rekomendacji: B) lub inhibitorami kalcyneuryny (poziom dowodów: III, kategoria rekomendacji: B, klasyfikacja stopnia konsensusu: silny konsensus). <p>Kasyfikacja stopnia konsensusu dla powyższych zaleceń: silny konsensus.</p> <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia podtrzymującego remisję u pacjentów z progresją choroby w powłokowym wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie indukcyjne wedolizumabem, zaleca się leczenie podtrzymujące wedolizumabem (poziom dowodów: I., kategoria rekomendacji: A, klasyfikacja stopnia konsensusu: silny konsensus). Ze względu na brak dowodów nie można sformułować zaleceń dotyczących czasu trwania leczenia podtrzymującego tiopurynami, przeciwciałami przeciwko TNF i wedolizumabem. Często jednak konieczna będzie długotrwała kontynuacja leczenia podtrzymującego (konsensus ekspertów, klasyfikacja stopnia konsensusu: mocny konsensus). Podczas terapii tiopurynami, przeciwciałami TNF i wedolizumabem zaleca się monitorowanie leczenia powyższymi lekami, jeśli jest to konieczne do wsparcia podejmowania decyzji klinicznych (konsensus ekspertów, otwarta rekomendacja, klasyfikacja stopnia konsensusu: mocny konsensus). <p>Brak zaleceń dotyczących postaci/drogi podania zalecanych terapii wedolizumabem.</p> <p><u>Stopnie dowodów naukowych:</u></p> <p><i>W wytycznych wzięto pod uwagę systemy klasyfikacji stosowane przez Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) z 2011 r.:</i></p> <p><i>Wysoka (klasa I) – przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych;</i></p> <p><i>Umiarkowana (klasa II) – randomizowane badania kliniczne;</i></p> <p><i>Niska/bardzo niska (klasa III, IV, V) – nierandomizowane kontrolowane badania kohortowe i badania follow-up, opis przypadku, opis serii przypadków lub badanie kliniczno-kontrolne z grupą historyczną, wnioskowanie oparte na mechanizmie działania leku.</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>A – silna rekomendacja;</i></p> <p><i>B – rekomendacja;</i></p> <p><i>C – podejście neutralne;</i></p> <p><u>Klasyfikacja stopnia konsensusu DGVS:</u></p> <p><i>silny konsensus – zgoda konsensusu w >95%;</i></p> <p><i>konsensus – zgoda konsensusu >75-95%;</i></p> <p><i>zgoda większości – zgoda konsensusu >50-75%;</i></p> <p><i>brak konsensusu – zgoda konsensusu <50%.</i></p>
BSG 2019	<p><u>Pacjenci, którzy stali się zależni od kortykosteroidów lub oporni na leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> eskalacja leczenia tiopuryną (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości); terapia anty-TNF (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości); wedolizumab (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości); tofacytynib (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości); <p>Zaleca się stosowanie wedolizumabu lub tofacytynibu w celu indukcji i podtrzymania remisji WZJG u chorych, u których odnotowano niepowodzenie terapii inhibitorami TNF-alfa (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>Brak zaleceń dotyczących postaci/drogi podania zalecanych terapii wedolizumabem.</p> <p><i>Siłę dowodów przedstawiono w oparciu o klasyfikację The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).</i></p> <p><u>Klasyfikacja rekomendacji:</u></p> <p><i>Silne – autorzy są przekonani, że korzystne (niekorzystne) efekty interwencji istotnie przeważają nad efektami niekorzystnymi (korzystnymi); dostępne są w tym zakresie dowody, które są odpowiednio wysokiej jakości.</i></p> <p><i>Warunkowe – choć dane przemawiają za stosowaniem interwencji, autorzy nie są pewni istotnej przewagi interwencji, czy to z powodu niewielkich różnic efektów, braku danych czy niskiej ich jakości.</i></p> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p><i>Bardzo niska - rzeczywisty efekt prawdopodobnie znacznie różni się od szacowanego efektu,</i></p> <p><i>Niska - rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od szacowanego efektu,</i></p> <p><i>Umiarkowana - autorzy uważają, że rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do szacowanego efektu,</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendacje dotyczące drogi podania terapii wedolizumabem
	<i>Wysoka - autorzy mają duże przekonanie, że rzeczywisty efekt jest podobny do efektu szacowanego</i>
NICE 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Wedolizumab jest rekomendowany (w zakresie wskazań rejestracyjnych) jako opcja w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej postaci aktywnego WZJG u pacjentów dorosłych. • Wedolizumab powinien być podawany do momentu aż przestanie działać bądź niezbędna jest interwencja chirurgiczna. W 12 miesiącu od momentu leczenia pacjenci powinni być ponownie oceniani, aby określić zasadność dalszego leczenia. Leczenie powinno być kontynuowane ty ko w przypadku jednoznacznych dowodów na utrzymujące się korzyści kliniczne z leczenia. • W przypadku osób z pełną remisją w 12 miesiącu terapii należy rozważyć przerwanie wedolizumabu, a następnie wznowienie leczenia w przypadku wystąpienia nawrotu. • Pacjenci kontynuujący terapię wedolizumabem powinni być ponownie oceniani przynajmniej co 12 miesięcy, aby określić czy zasadne jest dalsze leczenie wedolizumabem. <p>Brak zaleceń dotyczących postaci/drogi podania zalecanych terapii wedolizumabem.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> <i>W dokumencie NICE zalecenia opatrzone są słowem „offer”. Według przyjętej metodyki, NICE używa słowa „offer”, kiedy jest pewne, że dla zdecydowanej większości pacjentów interwencja czyni więcej pożytku niż zła i jest kosztowo-efektywna.</i></p>
AGA 2020	<p><u>Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rekomenduje się rozpoczęcie leczenia infliksymabem, adalimumabem, golimumabem, wedolizumabem, tofacynibem lub ustekinumabem zamiast niepodjęcia żadnego leczenia (silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów). • U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie na WZJG, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami biologicznymi sugeruje się stosowanie infliksymabu lub wedolizumabu zamiast adalimumabu w celu indukcji remisji (warunkowa rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów). • W celu indukcji remisji u chorych w aktywnej fazie choroby sugeruje się zastosowanie inhibitorów TNF-α, wedolizumabu lub ustekinumabu lub tofacynbu w monoterapii bardziej niż zastosowanie tiopuryny w monoterapii (rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów). • U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie z umiarkowanym i ciężkim wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego sugeruje się łączenie antagonistów TNFα, wedolizumabu lub ustekinumabu z lekami z grupy tiopuryny lub metotreksatem, zamiast monoterapii biologicznej (rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów). <p>Brak zaleceń dotyczących postaci/drogi podania zalecanych terapii wedolizumabem.</p> <p><i>Siłę dowodów przedstawiono w oparciu o klasyfikację The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).</i></p> <p><u>Klasyfikacja rekomendacji:</u> <i>Silne – autorzy są przekonani, że korzystne (niekorzystne) efekty interwencji istotnie przeważają nad efektami niekorzystnymi (korzystnymi); dostępne są w tym zakresie dowody, które są odpowiednio wysokiej jakości.</i> <i>Warunkowe – choć dane przemawiają za stosowaniu interwencji, autorzy nie są pewni istotnej przewagi interwencji, czy to z powodu niewielkich różnic efektów, braku danych czy niskiej ich jakości.</i></p> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u> <i>Bardzo niska - rzeczywisty efekt prawdopodobnie znacznie różni się od szacowanego efektu,</i> <i>Niska - rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od szacowanego efektu,</i> <i>Umiarkowana - autorzy uważają, że rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do szacowanego efektu,</i> <i>Wysoka - autorzy mają duże przekonanie, że rzeczywisty efekt jest podobny do efektu szacowanego</i></p>
ACG 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Chorym z aktywną postacią WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się leczenie wedolizumabem w celu indukcji remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). • Chorym z aktywną postacią WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono nieskuteczność terapii inhibitorami TNF-alfa zaleca się leczenie wedolizumabem w celu indukcji remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). • Zaleca się kontynuowanie leczenia wedolizumabem w celu utrzymania remisji u chorych z aktywną postacią WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w remisji po indukcji wedolizumabem (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). • U chorych hospitalizowanych w wyniku ostrego zaostrzenia WZJG o ciężkim nasileniu, u których uzyskano remisję po leczeniu cyklosporyną, sugeruje się utrzymanie remisji przy użyciu wedolizumabu (rekomendacja warunkowa, dowody bardzo niskiej jakości). <p>Obecnie zwraca się uwagę na korzystniejszy profil bezpieczeństwa wedolizumabu odnośnie niższego ryzyka występowania zakażeń, względem leków działających ogólnoustrojowo. Wpisuje się to w strategię terapeutyczną wskazywaną w najnowszych wytycznych ACG 2019, polegającą na zapewnieniu dostępu w pierwszej kolejności do terapii lekami działającymi selektywnie, aktywnymi wyłącznie w obrębie zmian chorobowych w jelitach, przed lekami o działaniu ogólnoustrojowym.</p> <p>Na etapie publikacji amerykańskich wytycznych wskazywano na ograniczenie siły powyższego zalecenia ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących terapię selektywną z terapią o działaniu systemowym w zakresie oceny skuteczności (endoskopowej oraz klinicznej). Należy jednak podkreślić, że powyższe ograniczenie nie jest już aktualne, ponieważ w międzyczasie opublikowano wyniki badania VARSITY bezpośrednio porównującego wedolizumab (terapię selektywną) z adalimumabem (terapią ogólnoustrojową) w ramach którego</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendacje dotyczące drogi podania terapii wedolizumabem
	<p>wykazano istotną przewagę WED w zakresie kluczowych punktów końcowych, tj. remisji klinicznej oraz wygojenia błony śluzowej.</p> <p>Już na etapie publikacji wytycznych (tj. przed publikacją wyników badania VARSITY) autorzy jednoznacznie wskazywali, iż w niektórych grupach chorych (np. u starszych chorych czy też u chorych z wysokim ryzykiem występowania zakażeń) uzasadnione jest zastosowanie selektywnej terapii, jaką jest wedolizumab, przed wdrożeniem inhibitorów TNF-alfa lub leków z grupy inhibitorów kinaz janusowych (tofacytynib).</p> <p>Brak zaleceń dotyczących postaci/drogi podania zalecanych terapii wedolizumabem.</p> <p><u>Klasyfikacja rekomendacji i jakość dowodów naukowych:</u></p> <p><i>silna rekomendacja – korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i/lub brak działania;</i></p> <p><i>rekomendacja warunkowa – niepewność dotycząca stosunku korzyści do potencjalnego ryzyka;</i></p> <p><i>dowody wysokiej jakości – na podstawie badań randomizowanych, przekonanie autorów o słuszności oceny efektu;</i></p> <p><i>dowody umiarkowanej jakości – na podstawie badań randomizowanych, umiarkowane zaufanie do oceny efektu, dalsze badania prawdopodobnie miałyby wpływ na pewność tej oceny;</i></p> <p><i>dowody niskiej jakości – na podstawie badań obserwacyjnych, dalsze badania prawdopodobnie miałyby istotny wpływ na zaufanie do oszacowania oceny i prawdopodobnie zmienią ten szacunek;</i></p> <p><i>dowody bardzo niskiej jakości – na podstawie badań obserwacyjnych, bardzo małe zaufanie do oceny efektu i faktyczny efekt może być zasadniczo różny obecnego;</i></p>
TORONTO 2015	<ul style="list-style-type: none"> • W celu indukcji całkowitej remisji wolnej od stosowania kortykosteroidów u chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy przestali reagować na leczenie kortykosteroidami, tiopurynami lub inhibitorami TNF-alfa zaleca się stosowanie wedolizumabu (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). • Zaleca się, aby pacjenci z WZJG byli oceniani w kierunku braku odpowiedzi objawowej na terapię indukującą wedolizumabem w 8-14 tygodniu w celu określenia potrzeby modyfikacji terapii (silna rekomendacja, dowody o bardzo niskiej jakości). • W przypadku pacjentów z WZJG, którzy odpowiadają na terapię wedolizumabem, zaleca się kontynuowanie leczenia tym lekiem w celu utrzymania całkowitej remisji wolnej od stosowania kortykosteroidów (silna rekomendacja, dowody o umiarkowanej jakości). • W przypadku pacjentów z pierwotnym brakiem odpowiedzi na terapię anti-TNF zaleca się zmianę leku na wedolizumab bardziej niż zmianę na inny lek z grupy anti-TNF w celu indukcji całkowitej remisji wolnej od stosowania kortykosteroidów (silna rekomendacja, dowody o bardzo niskiej jakości). • W przypadku pacjentów z wtórnym brakiem odpowiedzi na terapię anti-TNF zaleca się zmianę leku na inny z grupy anti-TNF lub wedolizumab w oparciu o wyniki terapeutycznego monitoringu leków w celu indukcji całkowitej remisji wolnej od stosowania kortykosteroidów (silna rekomendacja, dowody o bardzo niskiej jakości). <p>Brak zaleceń dotyczących postaci/drogi podania zalecanych terapii wedolizumabem.</p> <p><i>Siłę dowodów przedstawiono w oparciu o klasyfikację The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).</i></p> <p><u>Klasyfikacja rekomendacji:</u></p> <p><i>Silne – autorzy są przekonani, że korzystne (niekorzystne) efekty interwencji istotnie przeważają nad efektami niekorzystnymi (korzystnymi); dostępne są w tym zakresie dowody, które są odpowiednio wysokiej jakości.</i></p> <p><i>Warunkowe – choć dane przemawiają za stosowaniem interwencji, autorzy nie są pewni istotnej przewagi interwencji, czy to z powodu niewielkich różnic efektów, braku danych czy niskiej ich jakości.</i></p> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p><i>Bardzo niska - rzeczywisty efekt prawdopodobnie znacznie różni się od szacowanego efektu,</i></p> <p><i>Niska - rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od szacowanego efektu,</i></p> <p><i>Umiarkowana - autorzy uważają, że rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do szacowanego efektu,</i></p> <p><i>Wysoka - autorzy mają duże przekonanie, że rzeczywisty efekt jest podobny do efektu szacowanego</i></p>
WGO 2015	<p><u>Chorzy na WZJG (postać rozległa) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, uzależnieni lub oporni na kortykosteroidy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapią zalecaną jest azatiopryna lub 6-MP – w przypadku niepowodzenia leczenia azatiopryną, należy rozważyć anti-TNFα lub wedolizumabem w monoterapii. <p><u>Średnie zasoby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli remisja nie została uzyskana po terapii 5-ASA, należy rozważyć azatioprynę lub 6-MP/AZA. W przypadku niepowodzenia terapii azatiopryną należy rozważyć anti-TNF lub wedolizumab. <p><u>Szeroki dostęp do zasobów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infliksymab lub wedolizumab podawane dożylnie, lub Humira (adalimumab) lub golimumab podawane podskórnym stanowią opcje dla pacjentów przyjmowanych ambulatoryjnie z chorobą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim • Azatiopryna lub 6-MP – w przypadku niepowodzenia leczenia azatiopryną, należy rozważyć anti-TNFα lub wedolizumab. • W przypadku niepowodzenia leczenia anti-TNF zaleca się terapię wedolizumabem. <p><i>Nie przedstawiono poziomów dowodów i siły zaleceń.</i></p>

*wytyczne powstały przed pierwszą rejestracją wedolizumabu i nie odnoszą się do terapii powyższą substancją czynną, w związku z tym odstąpiono od ich przedstawienia w niniejszym rozdziale

Skróty: 6-MP – 6-merkaptopuryna; ACG – American College of Gastroenterology; AGA – American Gastroenterological Association; anti-TNF – leki z grupy przeciwciał przeciw TNF (czynnik martwicy nowotworów, ang. tumor necrosis factor); AZA – azatiopryna; BSG – British Society of Gastroenterology; DGVS – Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselekrankheiten; ECCO – European Crohn's and Colitis Organisation; FNCCG – French national consensus clinical guideline; GRKK – Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; RCT – randomizowane badania kliniczne; TORONTO – The Toronto Consensus; WED – wedolizumab; WGO – World Gastroenterology Organisation; WZJG – wrzodziejące zapalenie jelita grubego

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 anti-TNF oraz wedolizumabu. Według wytycznych europejskich (ECCO 2017) pacjenci z chorobą steroidozależną powinni być leczeni tiopuryną, anti-TNF (najlepiej w skojarzeniu z tiopurynami, przynajmniej dla infliksymabu) lub wedolizumabem, natomiast w przypadku niepowodzenia leczenia powyższymi lekami należy rozważyć inne leki anti-TNF lub wedolizumab, a kolektomia zalecana, jeśli dalsza terapia nie przynosi wyraźnych korzyści klinicznych. Leki anti-TNF lub wedolizumab mogą być stosowane także w ramach pierwszej linii leczenia biologicznego. W leczeniu pacjentów po niepowodzeniu terapii anti-TNF wytyczne zalecają stosowanie wedolizumabu, natomiast w brytyjskich wytycznych (BSG 2019) terapią opcjonalną może być także tofacynib. U pacjentów z pierwotnym brakiem odpowiedzi na leczenie przeciwciałami przeciwko TNF również zaleca się leczenie wedolizumabem.

W przypadku terapii podtrzymującej ogólnie rzecz ujmując najbardziej preferowaną przez wytyczne opcją jest kontynuacja skutecznego leczenia indukcyjnego. Jeśli wystąpi nawrót WZJG podczas leczenia podtrzymującego, należy rozważyć u pacjenta opcję eskalacji terapii w celu utrzymania remisji, m.in.: zwiększenie dawki doustnej/odbytniczej terapii skojarzonej mesalazyną, terapia anti-TNF, leczenie wedolizumabem lub leczenie tiopurynami. Terapia podtrzymująca z zastosowaniem wedolizumabu jest podejściem właściwym u pacjentów odpowiadających na ten lek, jednak w świetle ograniczonych dowodów, nie można wydać rekomendacji dla czasu trwania leczenia podtrzymującego wedolizumabem, przy czym wydłużone stosowanie tego leku może być konieczne. 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 wytycznych ACG 2019 podkreśla się korzystniejszy profil bezpieczeństwa wedolizumabu odnośnie niższego ryzyka występowania zakażeń, względem leków działających ogólnoustrojowo, dlatego strategia terapeutyczna wskazywana w powyższych wytycznych uwzględnia w pierwszej kolejności terapię lekami działającymi selektywnie, aktywnymi wyłącznie w obrębie zmian chorobowych w jelitach, przed lekami o działaniu ogólnoustrojowym. Wpisuje się to w opublikowane wyniki badania VARSITY bezpośrednio porównującego wedolizumab (terapię selektywną) z adalimumabem (terapią ogólnoustrojową), w ramach którego wykazano istotną przewagę wedolizumabu w zakresie kluczowych punktów końcowych, tj. remisji klinicznej oraz wygojenia błony śluzowej. Terapia wedolizumabem przed wdrożeniem inhibitorów TNF-alfa lub leków z grupy inhibitorów kinaz janusowych (tofacynib) jest szczególnie zalecana u starszych chorych czy też u chorych z wysokim ryzykiem występowania zakażeń.

W odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do analizowanego produktu leczniczego, nie wskazywano również właściwej, zalecanej ani preferowanej drogi podania terapii wedolizumabem. Należy jednak zaznaczyć, że wytyczne powstały przed rejestracją wedolizumabu podawanego podskórnie.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano trzy opinie. W tabeli poniżej przedstawiono odpowiedzi na pytania dotyczące aktualnie stosowanych leków w populacji docelowej i zmian w rynku po objęciu refundacją leku Entyvio.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Interwencje stosowane obecnie	Odsetek stosujących aktualnie	Odsetek stosujących w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii	Uzasadnienie/referencja bibliograficzna
Prof. dr hab. Jarosław Reguła, Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii			
Terapie stosowane w ramach programu lekowego:			
Wedolizumab do stosowania dożylnego	40%	50%*	Dane z NFZ na temat procentowego udziału poszczególnych terapii
Infliksymab do stosowania dożylnego	40%	30%	

Tofacetynyb do stosowania doustnego	10%	10%	w programie lekowym, dane z przeszłości
Terapie stosowane poza programem lekowym:			
Badania kliniczne Mesalazyna, sulfasalazyna, steroidy Azatiopryna, 6-merjaptopryna	-	-	-
Dr hab. Elżbieta Poniewierka, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie gastroenterologii			
Terapie stosowane w ramach programu lekowego:			
Wedolizumab do stosowania dożylnego	5-10%	wzrost o 20%	-
Inflixymab do stosowania dożylnego	5-10%	-	-
Tofacetynyb do stosowania doustnego	5%	-	-
Prof. dr hab. Grażyna Rydzewska			
Terapie stosowane w ramach programu lekowego:			
Wedolizumab do stosowania dożylnego	I linia leczenia 30% II linia leczenia 55%	30%	Wytyczne ECCO ChPL leków
Inflixymab do stosowania dożylnego	I linia leczenia 60% II linia leczenia 20%	60%	
Tofacetynyb do stosowania doustnego	I linia leczenia 10% II linia leczenia 25%	10%	

*w ocenie analityków Agencji podany odsetek odnosi się do obu postaci wedolizumabu tj. podskórnej i dożylnej

Ponadto ekspertów zapytano o terapię wedolizumabem w postaci dożylnej stosowaną w programie lekowym leczenia WZJG oraz o zmiany jakie zajdą w programie lekowym po objęciu refundacją leku Entyvio. Szczegółowe pytania przedstawiono poniżej.

Tabela 12. Odpowiedzi ekspertów klinicznych w zakresie funkcjonowania programu lekowego leczenia WZJG

Pytanie	Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Dr hab. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzka w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. Grażyna Rydzewska
Sytuacja obecna			
Proszę wskazać jaki odsetek pacjentów leczonych wedolizumabem podawanym dożylnie stosuje w praktyce klinicznej w fazie leczenia podtrzymującego dawkowanie leku raz na 4 tygodnie?	25-30%	10-20%	15-20%
Czy pacjenci leczeni wedolizumabem w ramach programu leczenia WZJG, którzy uzyskali remisję i zakończyli 54-tygodniowy okres leczenia w programie, są ponownie do niego włączani w przypadku nawrotu choroby? Jeśli tak, proszę podać jaki jest to odsetek osób i czy u wszystkich zostanie zastosowany wedolizumab?	<i>Ponad 50%. Jeśli odpowiedź była dobra (remisja endoskopowa), to wraca się do tego samego leku.</i>	<i>Tak. Dość duży odsetek – 70-80% (gdy uzyskujemy poprawę po wedo).</i>	<i>Pacjenci oczywiście są ponownie włączani do leczenia wedolizumabem, jeśli odpowiedzieli na to leczenie podczas pierwszej terapii. Nie mam danych dotyczących tylko wedolizumabu, natomiast nawroty w ciągu roku mogą dotyczyć nawet co czwartego chorego (...)</i>
Czy chorzy powracający na leczenie wedolizumabem po remisji (pacjenci, którzy po przekroczeniu maksymalnego czasu leczenia wedolizumabem zgodnego z zapisami obecnego Programu lekowego WZJG przerwali terapię i doznali nawrotu choroby) ponownie będą odpowiadać na te leczenie? Jeśli nie, proszę określić odsetek pacjentów,	<i>Pacjenci, którzy w trakcie leczenia weszli w remisję i musieli odstawić lek ze względów administracyjnych a następnie mają nawrót choroby – mają bardzo dobrą odpowiedź na to powtórne leczenie. Akurat wedolizumab nie jest immunogeny (w przeciwieństwie np. do infliximabu) i jego podawanie</i>	<i>Wydaje się, że pacjenci powinni odpowiadać na powtórne leczenie wedolizumabem ale mamy zbyt krótkie obserwacje dotyczące tego leku więc odpowiedź nie jest wiążąca.</i>	<i>Większość pacjentów, którzy odpowiedzieli na pierwsze leczenie, odpowiedzą też na kolejne.</i>

którzy nie odpowiadają na ponowną terapię wedolizumabem.	<i>nie generuje przeciwciał przeciwko leкови.</i> <i>To oznacza, że jeśli wedolizumab poprzednio wywołał remisję – to wywoła ją ponownie przy nawrocie choroby i przy ponownym włączeniu leku. Można powiedzieć w 100%.</i>		
Sytuacja po wprowadzeniu do programu leku Entyvio			
Czy objęcie refundacją wedolizumabu stosowanego podskórnie może spowodować zmniejszenie częstości stosowania infl ksymbabu podawanego dożylnie lub tofacytynibu stosowanego doustnie, w ramach programu lekowego leczenia WZJG?	<i>W niewielkim stopniu. Każdy z tych leków ma inny mechanizm działania, inne tempo działania, inne działania niepożądane, co oznacza, że inną docelową grupę pacjentów, dla których będzie on pierwszym wyborem.</i>	<i>Trudno jest na to pytanie odpowiedzieć, gdyż zależy to od reakcji pacjenta na leczenie.</i>	<i>Nie wydaje mi się, wprowadzenie wedolizumabu podskórnego nie zmieni ilości chorych kwalifikowanych do leczenia wedolizumabem dożylnym, ponieważ leczenie indukcyjne i tak stosowane jest dożylnie (zgodnie z ChPL), natomiast po odpowiedzi – w takim procesie jak dotychczas, tutaj również nic się nie zmieni, stosować będzie można leczenie podskórne w domu, co zmniejszy konieczność wizyt w szpitalu w celu wlewow i ograniczy koszty leczenia a także będzie wygodniejsze dla pacjenta.</i>
Proszę wskazać jaki odsetek pacjentów stosujących wedolizumab podskórnie i wedolizumab dożylnie skorzysta w praktyce z możliwości rozpoczęcia terapii podtrzymującej już po dwóch dawkach leczenia indukcyjnego?	<i>Myślę, że początkowo niewielu, Lekarze będą chcieli nabrać doświadczenia u pacjentów, którzy są już w remisji, w trakcie leczenia podtrzymującego.</i>	<i>Niewielki odsetek.</i>	<i>Raczej niewielki, to trudno jest oszacować, w praktyce klinicznej w większości oceniamy odpowiedź po 3 a nawet 4 dawkach – i myślę, że 80-90% pacjentów nadal będzie tak leczona. Podanie wedolizumabu podskórnego już po drugiej dożylniej dawce indukcyjnej jest oczywiście możliwe zgodnie z ChPL, natomiast w naszym programie restrykcyjne kryteria wejścia sprawiają, że jest to grupa najcięższych chorych i raczej wymagających dłuższej indukcji remisji.</i>
Proszę wskazać po jakim czasie od rozpoczęcia leczenia podtrzymującego wedolizumabem do podania podskórnego będzie on przepisywany do samodzielnego stosowania przez pacjentów i jak często konieczne będzie odbycie wizyty lekarskiej w programie w celu preskrypcji leku? (...)	<i>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.</i> <i>Pacjentów będziemy oglądać co 8-12 tygodni początkowo; potem być może rzadziej – jest to możliwe.</i>	<i>Brak doświadczeń w tym zakresie.</i>	<i>Wskazany 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).</i>

Ekspertów zapytano również o zmiany systemowe, które mogą przynieść korzyść pacjentom z populacji docelowej oraz dodatkowe zagrożenia i korzyści, które będą się wiązać z objęciem refundacją leku Entyvio. Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 13. Odpowiedzi ekspertów klinicznych w kontekście zmian systemowych i ryzyka związanego z objęciem refundacją leku Entyvio

Pytanie	Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Dr hab. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzka w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. Grażyna Rydzewska
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia w ocenianym wskazaniu?	<i>Niejednakowy dostęp pacjentów do leczenia w różnych regionach kraju, duże różnice w liczbie leczonych pacjentów między województwami. Ograniczony czas leczenia w ramach programu.</i>	<i>Ograniczenia finansowe. Częste hospitalizacje w celu podania leku i badań kontrolnych.</i>	<i>Najważniejszym problemem jest brak możliwości kontynuacji leczenia – jest ono odstawiane po roku, kiedy najczęściej pacjent właśnie wchodzi w remisję. Dodatkowo brak postaci podskórnej jakiegokolwiek leku w ramach programu to ciągłe wizyty w szpitalu, co generuje wyższy koszt opieki medycznej.</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<i>Uproszczenie możliwości stosowania innowacyjnych terapii (duże obciążenia administracyjne związane z prowadzeniem programów lekowych). Zniesienie ograniczenia czasu leczenia w ramach programu.</i>	<i>Wprowadzenie kompleksowej opieki nad pacjentem z WZJG.</i>	<i>Wydłużenie leczenia do decyzji lekarza. Zmiana kryteriów wejścia – wycofanie konieczności braku odpowiedzi lub nietolerancji cyklosporyny i azatiopryny, podobnie jak jest to w programie leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna.</i>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii w omawianym wskazaniu.	<i>W przypadku zaniku odpowiedzi na leczeniu podskórnym – niepewność, czy zmienić lek, czy spróbować wrócić do leczenia dożylnego.</i>	-	<i>Nie widzę problemów, przejście na leczenie podskórne po uzyskanej indukcji leczeniem dożylnym tylko ułatwia leczenie i obniża jego koszty.</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii w omawianym wskazaniu?	<i>Nie widzę.</i>	<i>Nie.</i>	<i>Nie widzę możliwości nadużyć, forma podskórna jest stosowana w przypadku adalimumabu i nie generuje większych problemów.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Młodszy, aktywni zawodowo, w trakcie nauki.</i>	<i>Osoby starsze, steroidozależność i oporność, z przeszłością onkologiczną, z ryzykiem infekcji.</i>	<i>Wydaje się, że wszyscy pacjenci którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną z zastosowaniem wedolizumabu dożylnego mogą odnieść korzyść ze stosowania preparatu podskórnego w leczeniu podtrzymującym. Jest to standard leczenia w wielu krajach europejskich, tym bardziej, że z powodu zmniejszenia kosztów „obsługi” medycznej programu, a podobnego kosztu leku, wydaje się być opcją tańszą dla budżetu.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Z badań wynika, że około połowa pacjentów, którzy mają wybór, w takiej sytuacji wybiera leczenie podskórne. Najczęstsze powody takiej decyzji to obawa przed brakiem wizyt kontrolnych, brak fachowej pomocy przy wykonywaniu iniekcji, oraz chęć utrzymania kontaktów z innymi chorymi w szpitalu.</i>	<i>Ciężki rzut WZJG.</i>	<i>Nie, jedynie u chorych, u których możemy spodziewać się zupełnego braku współpracy postać dożylna z kontrolą przyjęcia leku w ośrodku leczenia biologicznego, może być bardziej optymalna. To jest jednak margines naszej populacji pacjentów z NCHZJ.</i>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, pacjenci objęci wskazaniem wnioskowanym mają już dostęp do refundowanej terapii wedolizumabem w ramach programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji dożylnych:

- 1 produkt leczniczy zawierający wedolizumab: Entyvio.

Ponadto w ramach programu lekowego B.55 dostępna jest terapia infliksymabem w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji dożylnych lub tofacytynibem w postaci doustnych tabletek powlekanych:

- 4 produkty lecznicze zawierające infliksymab: Flixabi, Remsima, Besponsa, Zessly
- 2 produkty lecznicze zawierające tofacytynib: Xeljanz 5 mg, Xeljanz 10 mg

W przypadku terapii WZJG w ramach wyżej wymienionego programu, kryteria kwalifikacji do leczenia wedolizumabem lub infliksymabem lub tofacytynibem różnią się jedynie wiekiem włączanych pacjentów:

- wedolizumab i tofacytynib stosuje się u chorych w wieku od 18. roku życia;
- do terapii infliksymabem mogą zostać włączeni chorzy w wieku 6 lat i powyżej.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Entyvio, w którym substancją czynną jest wedolizumab podawany podskórnie, wskazał terapię wedolizumabem stosowanym dożylnie.

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • wedolizumab do podawania dożylnego – w ramach etapu leczenia podtrzymującego, identycznie jak wnioskowana interwencja stosowana wyłącznie w leczeniu podtrzymującym 	<p><i>Leczenie wedolizumabem (w infuzji dożylniej) jest obecnie finansowane w ramach Programu lekowego B.55. Niniejszy wniosek dotyczy uwzględnienia podskórnej drogi podania leku w ramach istniejącego programu lekowego.</i></p> <p><i>Populację docelową w niniejszym wniosku stanowią chorzy leczeni wedolizumabem w ramach obowiązującego programu lekowego.</i></p> <p><i>W Programie lekowym B.55 finansowany jest również infliksymab i tofacytynib. Niemniej jednak nie stanowią one odpowiedniego komparatora dla WED stosowanego podskórnie, ponieważ zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego Entyvio® schemat terapeutyczny w przypadku stosowania postaci podskórnej obejmuje podanie dożylnie leku w indukcji remisji, a następnie podanie podskórne w ramach leczenia podtrzymującego. Tym samym w warunkach praktyki klinicznej wybór pomiędzy terapiami będzie dotyczył kontynuacji terapii wedolizumabem w postaci dożylniej lub jej zmiana na postać podskórną.</i></p>	<p>Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do wyboru komparatora.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy. Wartości istotne statystycznie (IS) zaznaczono pogrubioną czcionką.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Entyvio, preparatu zawierającego wedolizumab w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych (SC, ang. subcutaneous), w populacji dorosłych chorych z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF α).

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Dorośli chorzy z rozpoznaną umiarkowaną lub ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:</p> <ul style="list-style-type: none"> z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną lub nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6 merkaptopuryną lub azatiopryną, lub z przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami i 6 merkaptopuryną lub azatiopryną. 	<ul style="list-style-type: none"> Populacja niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego uprzednio nieleczeni. Populacje obejmujące inne grupy etniczne, nieuwzględniające rasy kaukaskiej.
Interwencja	<p>Wedolizumab podawany podskórnie jako leczenie podtrzymujące, po co najmniej 2 infuzjach dożylnych, w dawce 108 mg podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie. Pierwszą dawkę podskórną należy podać zamiast następnej zaplanowanej dawki dożylnej, a następnie podawać co 2 tygodnie.</p> <p>Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Inna niż wymieniona.
Komparatory	<p>Wedolizumab 300 mg podawany we wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 2. i tygodniu 6. (indukcja), a następnie co 8 tygodni (leczenie podtrzymujące).</p> <p>Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Niezgodne z założeniami.
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź kliniczna; remisja kliniczna; wygojenie błony śluzowej; jakość życia; profil bezpieczeństwa. <p>Ocena leczenia podtrzymującego zostanie przeprowadzona dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.</p>	<p>Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założeniami.</p>
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). 	<ul style="list-style-type: none"> Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków,

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) • Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie 	<ul style="list-style-type: none"> • opracowania pogładowe
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • Publikacje pełnotekstowe • Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy. • Ze względu na fakt, że WED s.c. jest stosowany wyłącznie w leczeniu podtrzymującym do analizy włączano jedynie badania, w których przedstawiono wyniki dla leczenia podtrzymującego. • publikacje w języku polskim i angielskim 	<ul style="list-style-type: none"> • Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście • Publikacje w językach innych niż polski lub angielski. • Publikacje dotyczące wyłącznie indukcyj.

Skróty: ChPL – charakterystyka produktu leczniczego

Dodatkowo, w kolejnym etapie na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) poszukiwano dowodów naukowych spełniających powyższe kryteria odnośnie dodatkowych wyników skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych, związanych z punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności i bezpieczeństwa, nieocenianych w innych publikacjach dla włączonego badania lub ocenianych dla dłuższego okresu obserwacji.

Następnie, w dodatkowych bazach poszukiwano publikacje dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Wyszukiwanie oparto na schemacie PICO jak w wyszukiwaniu głównym, z tym, że poszukiwane punkty końcowe dotyczyły wyłącznie profilu bezpieczeństwa.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania baz Medline (PubMed), EMBASE oraz Cochrane Library.

Dodatkowo przeszukano następujące bazy dodatkowe: EMA, FDA, URPLW MiPB, ADRReports, WHO UMC, National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 11 maja 2021 r., a datę ukończenia analizy 28 czerwca 2021 r. W odpowiedzi na prośbę Agencji o uzupełnienie analiz w związku z niespełnieniem wymagań minimalnych², wnioskodawca dołączył dodatkowo jeden przegląd systematyczny Bhandari 2021 (nie sprecyzowano czy wykonano aktualizację wyszukiwania).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i komparatora w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono cztery prace wtórne: przeglądy systematyczne (Bhandari 2021, Jairath 2021, CADTH 2020, D'Amico 2020) spełniające przyjęte kryteria populacji i interwencji oraz dwa badania pierwotne:

- badanie VISIBLE I (publikacja Sandborn 2020, dokument EMA 2020, VISIBLE_protokół, ab. konf. Sandborn 2019, przegląd CADTH 2020) – badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo WED s.c., WED i.v. i PLC;
- badanie VISIBLE OLE (ab. konf. Vermeire 2020, dokument EMA 2020) – badanie jednoramienne, otwarte, fazy IIIb stanowiące przedłużenie badania VISIBLE I.

² Pismo z dnia 4 listopada 2021 r.

W ramach przeglądu zidentyfikowano również jedno badanie umożliwiające wykonanie porównania pośredniego przez wspólną referencję:

- badanie GEMINI I (publikacje Feagan 2013, Feagan 2017a, Feagan 2017b, Sandborn 2019, dokument EMA 2014) – badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy III porównujące skuteczność i bezpieczeństwo WED i.v. oraz PLC.

Wnioskodawca odnalazł 4 przeglądy systematyczne spełniające kryterium populacji i interwencji: Bhandari 2021, Jairath 2021, CADTH 2020 oraz D'Amico 2020.

W AKL wnioskodawcy podano, iż dane dla wedolizumabu podawanego podskórnie pochodzą wyłącznie z badania VISIBLE I. Wyniki przeglądów systematycznych są zbieżne z wynikami badania VISIBLE I przedstawionymi w rozdziale 3.12. oraz 3.16. AKL wnioskodawcy oraz w rozdziale 4.2.1.1. niniejszego raportu.

Szczegółowy opis odnalezionych przeglądów systematycznych znajduje się w rozdziale 7.5 (charakterystyka) oraz 7.6 (ocena jakości) AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano skróconą charakterystykę badań VISIBLE I, VISIBLE ONE oraz GEMINI I przedstawioną w AKL wnioskodawcy. Szerszy opis badań pierwotnych włączonych do analizy znajduje się w AKL wnioskodawcy w rozdziale 7.7.

Tabela 16. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
VISIBLE I [CADTH 2020, Sandborn 2020, VISIBLE I protocol] <u>Źródło finansowania:</u> Takeda	<p>Typ badania: wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne III fazy z randomizacją, podwójnie zaślepienie, typu double dummy,</p> <p>Interwencja: wedolizumab do wstrzyknięć podskórnych w fazie podtrzymującej;</p> <p>Indukcja: WED 300 mg i.v. w tyg. 0. oraz 2.</p> <p>Leczenie podtrzymujące (od 6. do 50. tyg.): WED s.c. 108 mg co 2 tyg. (Q2W) + PLC i.v. co 8 tyg. (Q8W) (aby uzyskać zaślepienie double dummy)</p> <p>Komparator:</p> <p>Indukcja: WED 300 mg i.v. w tyg. 0. oraz 2.</p> <p>Leczenie podtrzymujące (od 6. do 50. tyg.): PLC s.c. co 2 tyg. + PLC i.v. co 8 tyg. (Q8W) (aby uzyskać zaślepienie double dummy)</p> <p>Leczenie wspomagające (w grupie interwencji i w grupie komparatora): aminosalicylany (mesalamina), leki immunosupresyjne (azatiopryna) oraz gl kokortykosteroidy.</p> <p>Okres obserwacji (dostępne dane): 52 tygodnie (w tym 6 tyg. indukcji).</p> <p>Liczba pacjentów (leczenie podtrzymujące; chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie w 6 tyg.): Grupa badana WED s.c.: N=106 WED i.v.: N=54 Grupa kontrolna PLC: N=56</p>	<p>Dorośli chorzy na WZJG (aktywna postać choroby) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p><u>Kryteria włączenia (główne):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 18-80 r.ż.; • rozpoznanie aktywnego WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego postawione co najmniej 6 miesięcy przed kwalifikacją do badania na podstawie dowodów klinicznych i endoskopowych oraz potwierdzone raportem histopatologicznym; • wynik w skali Mayo 6-12 punktów, ocena endoskopowa w podskali Mayo ≥ 2 w ciągu 10 dni przed pierwszą dawką badanego leku; • zmiany chorobowe występujące na odcinku wynoszącym co najmniej 15 cm i rozciągające się proksymalnie do odbytu; • niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na co najmniej 1 inny lek, należący do grupy kortykosteroidów, immunomodulatorów lub anti-TNF; <p><u>Kryteria wykluczenia (główne):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ropień w jamie brzusznej, toksyczne rozdęcie okrężnicy, rozległa resekcja okrężnicy, częściowa lub całkowita kolektomia, ileostomia, kolostomia lub znane stałe objawowe zwężenie jelita polipy gruczolakowate okrężnicy, które nie zostały usunięte, dysplazja błony śluzowej okrężnicy; 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna; <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wygojenie błony śluzowej; • trwała remisja kliniczna; • trwała odpowiedź kliniczna; • remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów; <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna wg zmodyfikowanej skali Mayo (w tym remisja kliniczna podczas $\geq 80\%$ wizyt i wizyty w 52 tyg.); • remisja endoskopowa; • remisja histologiczna; • minimalna aktywność histologiczna; • stężenie kalprotektyny w kale; • średnia zmiana dawki kortykosteroidów; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • podejrzewane lub potwierdzone rozpoznanie zapalenia jelit Crohna, nieokreślonego zapalenia okrężnicy, niedokrwiennego zapalenia okrężnicy, popromiennego zapalenia okrężnicy, choroby uchyłkowej związanej z zapaleniem okrężnicy lub m kroskopowego zapalenia okrężnicy; • obecnie wymagana lub przewiduje się, że będzie wymagana interwencja chirurgiczna w przypadku WZJG w trakcie badania; • stosowanie jakichkolwiek terapii antyintegrynowych, przeciwciał przeciwko MAdCAM-1 lub rytuksymabu w wywiadzie; • stosowanie jakichkolwiek leków biologicznych w ciągu 60 dni lub 5 okresów półtrwania badania przesiewowego; • stosowanie jakichkolwiek leków niebiologicznych, takich jak cyklosporyna, takrolimus, talidomid, metotreksat lub tofacytynib, w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania badania przesiewowego; • aktywne zakażenie rozpoznane w okresie badań przesiewowych lub klinicznie znaczące w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym lub trwające przewlekłe zakażenie; • zakażenie C. difficile lub innym patogenem jelitowym 28 dni przed pierwszą dawką badanego leku; • przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C ; • wrodzony lub nabyty niedobór odporności • zastosowanie miejscowe (doodbytnicze) leczenie kwasem 5-aminosalicylowym (5-ASA) lub wlewami / czopkami kortykosteroidowymi w ciągu 2 tygodni od podania pierwszej dawki badanego leku; • przyjęcie żywej szczepionki w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym; 	
<p>VISIBLE OLE (EMA 2020) <u>Źródło finansowania:</u> Takeda</p>	<p>Typ badania: wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne fazy IIIb prowadzone w trybie otwartym</p> <p>Interwencja: wedolizumab podawany podskórnie w dawce 108 mg. Kohorta A: 108 mg Q2W kohorta B: 108 mg QW</p> <p>Okres obserwacji: badanie trwające, z okresem obserwacji maksymalnie do 5 lat, część danych przedstawiono dla analizy okresowej dla daty odcięcia 31 maja 2018 r.</p>	<p>Kryteria włączenia (główne):</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 18-80 r.ż.; • wcześniejszy udział w badaniu VISIBLE 1 lub VISIBLE 2 (możliwe było włączenie chorych, którzy wycofali się na wczesnym etapie z badania VISIBLE 1 lub VISIBLE 2, z powodu niepowodzenia leczenia w fazie podtrzymania (tj. na podstawie nasilenia choroby lub konieczności zastosowania leków doraźnych od 14 tygodnia terapii); 	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Liczba pacjentów</p> <p>Uczestnictwo w trwającym badaniu VISIBLE OLE:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacja całkowita: N=287 pacjenci stosujący WED s.c. w fazie podtrzymania w ramach badania VISIBLE 1, a następnie WED s.c. w badaniu VISIBLE OLE: N=73 	<ul style="list-style-type: none"> dobra tolerancja na badany lek według opinii badacza; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> interwencja chirurgiczna związana z WZJG lub ChLC w trakcie lub po udziale w badaniu VISIBLE 1 lub VISIBLE 2 lub istnienie prawdopodobieństwa, że w dowolnym momencie w trakcie badania VISIBLE OLE chory będzie wymagał interwencji chirurgicznej z powodu nieswoistego zapalenia jelit; przewlekłe lub ciężkie zakażenie lub jakiegokolwiek nowe, niestabilne lub niekontrolowane zaburzenia sercowo-naczyniowe, płucne, wątrobowe, nerkowe, żołądkowo-jelitowe, moczowo-płciowe, hematologiczne, koagulacyjne, immunologiczne, endokrynologiczne / metaboliczne, neurologiczne, onkologiczne lub inne schorzenia powstałe podczas lub po wcześniejszych badaniach na WED, które zdaniem badacza mogłyby wpływać na wyniki badania lub zagrozić bezpieczeństwu chorego; wycofanie się z badania VISIBLE 1 lub VISIBLE 2 z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z badanym lekiem; wcześniejsze stosowanie zatwierdzonych lub badanych terapii, w tym: antyintegryny lub przeciwciał przeciwko MAdCAM1 lub rytuksymabu; wszelkie żywe szczepienia w ciągu 30 dni przed podaniem WED s.c.; nowotwory złośliwe w wywiadzie, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnokomórkowego skóry bez przerzutów, płaskonabłonkowego raka skóry, który był odpowiednio leczony i który nie nawrócił przez co najmniej 1 rok przed włączeniem do badania oraz rak szyjki macicy in situ, który był odpowiednio leczony i który nie nawrócił przez co najmniej 3 lata przed włączeniem do badania. wszelkie poważne zaburzenia neurologiczne, w tym udar, stwardnienie rozsiane, guz mózgu lub choroby neurodegeneracyjnej z demielinacją; 	
<p>GEMINI I [Sandborn 2019, Feagan 2017a, Feagan 2013, EMA 2014] <u>Źródło finansowania:</u> Millennium Pharmaceuticals</p>	<p>Typ badania: wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, podwójnie zaślepienie.</p> <p>Interwencja:</p> <p>Indukcja remisji:</p> <p>kohorta 1 (faza zaślepienia), kohorta 2 (faza niez zaślepienia): wedolizumab w dawce 300 mg i.v. w tygodniu 0. oraz 2. – ocena po 6 tygodniach</p> <p>Leczenie podtrzymujące (od 6. do 50. tygodnia):</p> <p>wedolizumab w dawce 300 mg i.v. co 8 tygodni (placebo podawane co drugą dawkę WED., dla zachowania zaślepienia);</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 18-80 lat; aktywna postać WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rozpoznana co najmniej 6 miesięcy przed kwalifikacją do badania; wynik w skali Mayo 6-12 punktów, ocena endoskopowa w podskali Mayo ≥ 2 w czasie 7 dni przed rozpoczęciem leczenia; zmiany chorobowe występujące na odcinku wynoszącym co najmniej 15 cm od brzoju odbytu; udokumentowane wystąpienie w ciągu 5 lat poprzedzających kwalifikację do badania 	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <p>Leczenie podtrzymujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> jakość życia; remisja kliniczna; trwała remisja kliniczna; remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów; trwała odpowiedź kliniczna; wygojenie błony śluzowej; profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Chorzy, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej na leczenie wedolizumabem w 6. tygodniu otrzymywali dalej wedolizumab (300 mg co 4 tygodnie) przez cały okres obserwacji (52 tygodnie).</p> <p>Komparator: <u>Indukcja remisji:</u> Interwencja kontrolna (kohorta 1): placebo i.v. w tygodniu 0. oraz 2. – ocena po 6 tygodniach.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u> Interwencja kontrolna: placebo i.v. co 4 tygodnie.</p> <p>Chorzy przyjmujący placebo z kohorty 1, kontynuowali terapię placebo przez cały okres obserwacji.</p> <p>Okres obserwacji: 52 tygodnie</p>	<p>niepowodzenia (brak wystarczającej odpowiedzi klinicznej, utrata odpowiedzi klinicznej lub wystąpienie nieakceptowalnych działań niepożądanych) co najmniej jednej z terapii wskazanych poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • glikokortykosteroidy; • leki immunosupresyjne (azatiopryna $\geq 1,5$ mg/kg, 6-merkaptopuryna $\geq 0,75$ mg/kg); • inh bitory TNF-alfa (infliksymab). <p>W ośrodkach w USA włączano chorych, jeśli wystąpiło u nich niepowodzenie leczenia lekami immunosupresyjnymi lub inhibitorami TNF-alfa; chorzy po niepowodzeniu leczenia jedynie glikokortykosteroidami nie byli włączani.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie inhibitorów TNF-alfa w ciągu 60 dni poprzedzających włączenie do badania; • stosowanie cyklosporyny, talidomidu lub leków będących w fazie badań w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania; • wcześniejsza terapia wedolizumabem, natalizumabem, efalizumabem lub rytuksymabem; • toksyczne rozdęcie okrężnicy; ropień w jamie brzusznej, objawowe zwężenie okrężnicy, stomia, przebyta kolektomia; • zwiększone ryzyko pow kłań zakaźnych (np. w wyn ku przebytego w ostatnim czasie zakażenia ropnego, obecności patogenów jelitowych w badaniu kału, aktywnej lub utajonej gruźlicy, niedoborów odporności, zapalenia wątroby typu B lub C lub przyjęcia żywej szczepionki); • klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych; • ciąża lub karmienie piersią; • niestabilna lub niepoddająca się kontroli choroba; • wysokie prawdopodobieństwo konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego; • dysplazja lub gruczolak okrężnicy; • nowotwór złośliwy. 	

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań włączonych do przeglądu za pomocą narzędzia oceny ryzyka błędów systematycznych Cochrane Collaboration. Wyniki oceny wnioskodawcy przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration przedstawiono w tabeli poniżej.

Zdaniem analityków Agencji badanie VISIBLE I jest badaniem dobrze zaprojektowanym, z niskim ryzykiem błędów w procesie randomizacji, prawidłowym zaślepieniem, odpowiednią analizą statystyczną w oparciu o założenia ITT. Jedynym ograniczeniem badania jest mała próba badana, która była wystarczająca aby ocenić statystycznie pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe, ale badanie nie miało mocy statystycznej, aby wnioskować w zakresie analizy podgrup. W fazie podtrzymującej odnotowano sporą utratę pacjentów, zwłaszcza w grupie

placebo, głównie z powodu braku odpowiedzi na leczenie. Utrata pacjentów mogła zafałszować wnioskowanie w podgrupach. Jednakże, utraconych pacjentów traktowano jako „nieodpowiadających na leczenie”, a analiza wrażliwości przeprowadzona dla brakujących danych pozwoliła uzyskać wyniki zgodne z analizą podstawową, co pozwala przypuszczać, że ryzyko błędu nie jest wysokie.

Analitycy Agencji ocenili badanie GEMINI I jako badanie prawidłowo zaprojektowane, z niskim ryzykiem błędu. Podobnie jak w przypadku badania VISIBLE I, badanie nie miało wystarczającej mocy statystycznej, aby ocenić skuteczność wedolizumabu podawanego dożylnie w podgrupach chorych: u pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorem TNF-alfa oraz u pacjentów, u których leczenie inhibitorem TNF-alfa nie powiodło się.

Tabela 17. Ocena jakości badań przeprowadzona przez wnioskodawcę przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration

Domena	Badanie VISIBLE I	Badanie GEMINI I
Selection bias (Procedura randomizacji)	Niskie	Niskie
Selection bias (Utajnienie randomizacji)	Niskie	Niskie
Performance bias (Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego)	Niskie	Niskie
Detection bias (Zaślepienie oceny wyników)	Niskie	Niskie
Attrition bias (Niekompletność wyników)	Niskie	Niskie
Reporting bias (Selektywna prezentacja wyników)	Niskie	Niskie
Other bias (Inne czynniki)	Niskie	Niskie

Ograniczenia badań według wnioskodawcy (rozdział 4 AKL wnioskodawcy):

- *jak wskazują autorzy publikacji Sandborn 2020 ograniczeniem w badaniu VISIBLE I była mniejsza liczebność populacji niż w badaniu GEMINI I, w którym oceniano skuteczność WED i.v. Ograniczenie to mogło się przyczynić do braku istotności statystycznej w przypadku niektórych drugorzędowych punktów końcowych w badaniu VISIBLE I np. remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów czy trwałej remisji klinicznej, dla których obserwowano numeryczną przewagę WED s.c. nad PLC;*
- *badanie VISIBLE OLE jest badaniem trwającym, niezakończonym;*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- w badaniu VISIBLE I ekspozycja na interwencję była wyższa w grupach otrzymujących wedolizumab niż w grupie otrzymującej placebo, niezależnie od tego, czy mierzono ją jako całkowitą liczbę wykonanych iniekcji, czy jako ekspozycja liczona w dniach podczas badania. Niższa ekspozycja w grupie placebo zdaje się odzwierciedlać pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu na wczesnym etapie. [CADTH 2020]
- Projekt badania GEMINI I zakładał, że w fazie podtrzymującej grupa badana nie była wystarczająco duża lub okres obserwacji nie był wystarczająco długi, aby oszacować ryzyko rzadziej spotykanych zdarzeń niepożądanych, częstość występowania ciężkich, oportunistycznych lub jelitowych zakażeń wedolizumabem nie różniła się istotnie od częstości występowania placebo i nie zaobserwowano zależności dawka-odpowiedź. [Feagan 2013]

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia badań według wnioskodawcy (rozdział 4 AKL wnioskodawcy):

- *brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo WED s.c. z WED i.v. w populacji docelowej, przy czym przeprowadzono porównanie pośrednie w oparciu o wysokiej jakości badania randomizowane. Badania te cechowały się również wysoką homogenicznością;*

- *nie odnaleziono spełniających kryteria włączenia badań obserwacyjnych dla WED s.c. stosowanego w docelowej populacji chorych, przez co niemożliwa była ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. Należy przy tym pokreślić, iż stosowanie WED w postaci podskórnej jest terapią zarejestrowaną stosunkowo niedawno. Ponadto wiadomym jest, iż wyniki badań klinicznych dla wedolizumabu i.v. pokrywają się z wynikami przedstawionymi w badaniach obserwacyjnych, a nawet pozwalają przypuszczać, że skuteczność wedolizumabu i.v. w praktyce klinicznej jest wyższa niż udowodniona w badaniach klinicznych [AKL Entyvio® 2017]. Z uwagi na fakt, że skuteczność i bezpieczeństwo WED s.c. jest zbieżne z WED i.v., można ekstrapolować ww. wniosek na WED s.c., iż skuteczność i bezpieczeństwo praktyczne postaci podskórnej będzie zbliżone do wyników z badań klinicznych;*
- *nie odnaleziono badań oceniających wpływ WED s.c. na przeżycie chorych, niemniej jednak w ramach analizy bezpieczeństwa oceniano częstość występowania zgonów. Zbiorcza analiza wyników z badania VISIBLE I oraz VISIBLE OLE wykazała brak zgonów w czasie leczenia wedolizumabem;*
- *część danych w analizie odczytano z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi pewne ryzyko niepewności co do ich dokładności.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W AKL wnioskodawcy przedstawiono wynik porównania pośredniego wyników uzyskanych w badaniu VISIBLE I oraz w badaniu GEMINI I. W obu badaniach do wyznaczenia zmiany wyniku względem wartości początkowych zastosowano analizę kowariancji, jednakże w inny sposób przedstawiono różnice pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną – w badaniu VISIBLE I różnica średnich została obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LSMD), a w badaniu GEMINI I jako różnica średnich (MD).
- W badaniu VISIBLE I pacjenci byli randomizowani do jednego z trzech ramion interwencji: wedolizumab podawany podskórnie, wedolizumab podawany dożylnie lub placebo. Projekt badania zakładał wykonanie porównania wedolizumabu podawanego podskórnie z placebo. Jednakże, mając do dyspozycji dane pacjentów stosujących wedolizumab podawany podskórnie oraz wedolizumab podawany dożylnie, można by wykonać analizę statystyczną w zakresie najważniejszych punktów końcowych. Analiza taka wiązałaby się z pewnymi ograniczeniami, jednakże zastosowana przez wnioskodawcę metoda porównań pośrednich wyników pochodzących z dwóch różnych badań klinicznych również wiąże się z ograniczeniami.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach niniejszej AKL przedstawiono poniżej wyniki porównania pośredniego dotyczącego skuteczności wedolizumabu w postaci podskórnej (WED s.c.) vs wedolizumabu w postaci dożylniej (WED i.v.). Dodatkowo przedstawiono wyniki kontynuacji leczenia WED s.c. na podstawie badania VISIBLE OLE. Ponadto zaprezentowano także zestawienie wyników WED s.c. i WED i.v. na podstawie badania VISIBLE I. Wyniki porównania bezpośredniego wedolizumabu podawanego podskórnie z placebo znajdują się w AKL wnioskodawcy.

Porównanie pośrednie

WED s.c. vs WED i.v. na podstawie badań GEMINI I oraz VISIBLE I

Jakość życia

- **Zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ**

W AKL wnioskodawcy przedstawiono wynik porównania pośredniego wyników uzyskanych w badaniu VISIBLE I oraz w badaniu GEMINI I. W obu badaniach do wyznaczenia zmiany wyniku względem wartości początkowych zastosowano analizę kowariancji, jednakże w inny sposób przedstawiono różnice pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną – w badaniu VISIBLE I różnica średnich została obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LSMD), a w badaniu GEMINI I jako różnica średnich (MD). Wnioskodawca podaje, że na podstawie opisów przedstawionych w publikacjach nie można stwierdzić czy sposób obliczania różnicy (MD/LSMD) między grupami może faworyzować którąś z rozpatrywanych terapii.

Wynik wykonanego porównania pośredniego wedolizumabu podawanego podskórnie z wedolizumabem podawanym dożylnie wskazuje na IS różnice na korzyść wedolizumabu podawanego podskórnie w zakresie: zmiany całkowitego wyniku uzyskanego w kwestionariuszu IBDQ względem wartości początkowych (MD=22,80, 95% CI: (6,61; 38,99)), a także zmiany wyniku w domenie objawów jelitowych (MD=6,30, 95% CI: (0,97; 11,63)), funkcjonowania emocjonalnego (MD=8,50, 95% CI: (2,44; 14,56)) oraz funkcjonowania społecznego (MD=4,90, 95% CI: (1,85; 7,95)) w kwestionariuszu IBDQ względem wartości początkowych.

Wnioskodawca nie załączył kwestionariusza IBDQ, ani nie zinterpretował, czy przedstawione wyniki są istotne klinicznie. Analitykom Agencji udało się odnaleźć informację, że u pacjentów z przewlekłą, zapalną chorobą jelit minimalną różnicę kliniczną stanowi całkowita zmiana liczby punktów o ≥ 30 punktów lub o ≥ 15 punktów w porównaniu z placebo [CADTH 2020]. Na tej podstawie można przyjąć, że różnice pomiędzy grupami, pomimo że były istotne statystycznie, nie były istotne klinicznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej. Różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 18. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ w porównaniu z wartością początkową

Punkt końcowy	VISIBLE I (Sandborn 2020)					GEMINI I (Feagan 2017a)					Porównanie pośrednie
	WED s.c.		PLC		LSMD* (95% CI)	WED i.v.		PLC		MD* (95% CI)	MD (95% CI)
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana całkowitego wyniku wg IBDQ względem wartości początkowych [pkt]	b/d	106	b/d	56	43,9 (30,6; 57,1)	48,4 (3,4)	122	27,3 (3,3)	126	21,1 (11,8; 30,4)	22,80 (6,61; 38,99)
Zmiana wyniku w zakresie objawów jelitowych wg IBDQ względem wartości początkowych [pkt]	b/d	106	b/d	56	14,9 (10,6; 19,2)	17,1 (1,1)	122	8,5 (1,1)	126	8,6 (5,5; 11,8)	6,30 (0,97; 11,63)
Zmiana wyniku w zakresie funkcjonowania emocjonalnego wg IBDQ względem wartości początkowych [pkt]	b/d	106	b/d	56	15,6 (10,7; 20,6)	16,2 (1,3)	122	9,1 (1,2)	126	7,1 (3,6; 10,6)	8,50 (2,44; 14,56)
Zmiana wyniku w zakresie funkcjonowania społecznego wg IBDQ względem wartości początkowych [pkt]	b/d	106	b/d	56	7,5 (5,0; 10,0)	7,9 (0,7)	122	5,2 (0,6)	126	2,6 (0,9; 4,4)	4,90 (1,85; 7,95)

*skorygowana zmiana wyniku oceniana metodą LOCF (ang. last observation carried forward – ekstrapolacja ostatniej obserwacji)

• Zmiana wyniku kwestionariusz EQ-5D-VAS

Wyniki przeprowadzonego przez wnioskodawcę porównania pośredniego wskazują na istotną statystycznie różnicę w zakresie zmiany wyniku kwestionariusza EQ-5D-VAS względem wartości początkowej na korzyść pacjentów leczonych wedolizumabem podskórnym (MD=8,30, 95% CI: (0,16; 16,44)).

Wnioskodawca nie załączył kwestionariusza EQ-5D-VAS, a nie zinterpretował, czy otrzymany wynik był istotny klinicznie. Analitykom Agencji nie udało się odnaleźć interpretacji wyników dla populacji pacjentów z przewlekłą zapalną chorobą jelit, a jedynie ogólną informację, że za poprawę w zakresie jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-VAS uznaje się wynik 10,9 punktów, a wynik indeksu (ang. index score) o wartości 0,5. Uzyskanie wyniku -14,4 punktów, a wyniku indeksu -0,067 wskazuje na pogorszenie jakości życia. [CADTH 2020].

Interpretując zatem uzyskane wyniki, różnica jakości życia pomiędzy badanymi grupami była istotna statystycznie na korzyść wedolizumabu podawanego podskórnym, ale nie była istotna klinicznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-VAS w porównaniu z wartością początkową

Punkt końcowy	VISIBLE I (Sandborn 2020)					GEMINI I (Feagan 2017a)					Porównanie pośrednie
	WED s.c.		PLC		LSMD* (95% CI)	WED i.v.		PLC		MD* (95% CI)	MD (95% CI)
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana całkowitego wyniku wg EQ-5D-VAS względem wartości początkowych [pkt]	b/d	106	b/d	56	17,6 (11,0; 24,3)	19,0 (1,7)	122	9,7 (1,7)	126	9,3 (4,6; 14,0)	8,30 (0,16; 16,44)

Punkty końcowe związane z remisją kliniczną

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki wykonanego przez wnioskodawcę porównania pośredniego w zakresie punktów końcowych z remisją kliniczną: remisja kliniczna, trwała remisja kliniczna, remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów. Różnica pomiędzy wedolizumabem podawanym podskórnie, a wedolizumabem podawanym dożylnie w zakresie ww. punktów końcowych nie była istotna statystycznie, w populacji ogólnej, ani w analizowanych podgrupach.

Tabela 20. Inne istotne klinicznie punkty końcowe – porównanie pośrednie wedolizumabu w postaci podskórnej z wedolizumabem w postaci dożylnej, po okresie obserwacji 52 tyg.

Punkt końcowy	Populacja	VISIBLE I (Sandborn 2020)			GEMINI I (Feagan 2013)			Porównanie pośrednie
		WED s.c. n (%) / N	placebo n (%) / N	RD (95% CI)	WED i.v. n (%) / N	placebo n (%) / N	RD (95% CI)	RD (95% CI)
Remisja kliniczna	Populacja ogólna	49 (46,2) / 106	8 (14,3) / 56	0,323 (0,197; 0,450)	51 (41,8) / 122	20 (15,9) / 126	0,261 (0,149; 0,372)	0,062 (-0,11; 0,23)
	Chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa	36 (53,7) / 67	7 (18,9) / 37	0,321 (0,152; 0,490)	33 (45,8) / 72	15 (19,0) / 79	0,266 (0,118; 0,414)	0,055 (-0,17; 0,28)
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa	13 (33,3) / 39	1 (5,3) / 19	0,281 (0,013; 0,529)	16 (37,2) / 43	2 (5,3) / 38	0,278 (0,106; 0,450)	0,0030 (-0,31; 0,31)
Trwała remisja kliniczna	Populacja ogólna	16 (15,1) / 106	3 (5,4) / 56	0,097 (-0,066; 0,257)	25 (20,5) / 122	11 (8,7) / 126	0,118 (0,031; 0,205)	-0,021 (-0,20; 0,16)
	Chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa	15 (22,4) / 67	3 (8,1) / 37	0,143 (-0,059; 0,335)	16 (22,2) / 72	10 (12,7) / 79	0,092 (-0,027; 0,210)	0,051 (-0,18; 0,28)
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa	1 (2,6) / 39	0 (0,0) / 19	0,026 (-0,243; 0,292)	9 (20,9) / 43	1 (2,6) / 38	0,150 (0,012; 0,287)	-0,12 (-0,42; 0,18)
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	Populacja ogólna	13 (28,9) / 45	2 (8,3) / 24	0,206 (-0,045; 0,437)	22 (31,4) / 70	10 (13,9) / 72	0,176 (0,039; 0,313)	0,030 (-0,25; 0,31)
	Chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa	7 (30,4) / 23	1 (8,3) / 12	0,221 (-0,138; 0,533)	14 (35,9) / 39	8 (18,6) / 43	0,170 (-0,020; 0,360)	0,051 (-0,33; 0,44)
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa	6 (27,3) / 22	1 (8,3) / 12	0,189 (-0,162; 0,521)	6 (23,1) / 26	1 (4,3) / 23	0,157 (-0,031; 0,345)	0,032 (-0,36; 0,42)

Trwała odpowiedź kliniczna

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki wykonanego przez wnioskodawcę porównania pośredniego w zakresie trwałej odpowiedzi klinicznej. Różnica pomiędzy wedolizumabem podawanym podskórnie, a wedolizumabem podawanym dożylnie nie była istotna statystycznie, w populacji ogólnej, ani w analizowanych podgrupach.

Tabela 21. Trwała odpowiedź kliniczna - porównanie pośrednie wedolizumabu w postaci podskórnej z wedolizumabem w postaci dożylniej, po okresie obserwacji 52 tyg.

Punkt końcowy	Populacja	VISIBLE I (Sandborn 2020)			GEMINI I (Feagan 2013)			Porównanie pośrednie
		WED s.c. n (%) / N	placebo n (%) / N	RD (95% CI)	WED i.v. n (%) / N	placebo n (%) / N	RD (95% CI)	RD (95% CI)
Trwała odpowiedź kliniczna	Populacja ogólna	68 (64,2) / 106	16 (28,6) / 56	0,361 (0,212; 0,509)	69 (56,6) / 122	30 (23,8) / 126	0,328 (0,208; 0,447)	0,033 (-0,16; 0,22)
	Chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa	42 (62,7) / 67	13 (35,1) / 37	0,258 (0,065; 0,450)	47 (65,3) / 72	21 (26,6) / 79	0,382 (0,226; 0,538)	-0,12 (-0,37; 0,12)
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa	26 (66,7) / 39	3 (15,8) / 19	0,509 (0,249; 0,727)	20 (46,5) / 43	6 (15,8) / 38	0,268 (0,074; 0,462)	0,24 (-0,07; 0,55)

Wygojenie błony śluzowej

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki wykonanego przez wnioskodawcę porównania pośredniego w zakresie wygojenia błony śluzowej. Różnica pomiędzy wedolizumabem podawanym podskórnie, a wedolizumabem podawanym dożylnie nie była istotna statystycznie, w populacji ogólnej, ani w analizowanych podgrupach.

Tabela 22. Trwała odpowiedź kliniczna - porównanie pośrednie wedolizumabu w postaci podskórnej z wedolizumabem w postaci dożylniej, po okresie obserwacji 52 tyg.

Punkt końcowy	Populacja	VISIBLE I (Sandborn 2020)			GEMINI I (Feagan 2013)			Porównanie pośrednie
		WED s.c. n (%) / N	placebo n (%) / N	RD (95% CI)	WED i.v. n (%) / N	placebo n (%) / N	RD (95% CI)	RD (95% CI)
Wygojenie błony śluzowej	Populacja ogólna	60 (56,6) / 106	12 (21,4) / 56	0,357 (0,221; 0,493)	63 (51,6) / 122	25 (19,8) / 126	0,320 (0,203; 0,438)	0,037 (-0,14; 0,22)
	Chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa	42 (62,7) / 67	11 (29,7) / 37	0,312 (0,127; 0,497)	43 (59,7) / 72	19 (24,1) / 79	0,354 (0,198; 0,511)	-0,042 (-0,28; 0,20)
	Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa	18 (46,2) / 39	1 (5,3) / 19	0,409 (0,147; 0,641)	18 (41,9) / 43	3 (7,9) / 38	0,298 (0,116; 0,481)	0,11 (-0,20; 0,42)

Skuteczność kontynuacji leczenia wedolizumabem do podawania podskórnie

Skuteczność kontynuacji leczenia wedolizumabem do podawania podskórnie została przedstawiona na podstawie badania *VISIBLE ONE*. Wnioskodawca w AKL przedstawił wyniki dla pacjentów:

- zrandomizowanych w ramach badania *VISIBLE I* do grupy WED s.c., którzy ukończyli badanie i zostali włączeni do badania *VISIBLE OLE* (ang. randomized completer subjects);
- chorych niezrandomizowanych, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tyg. (ang. nonrandomized week 14 responder) – chorzy, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej w 6. tygodniu badania *VISIBLE I*, mogli otrzymać 3 dawkę WED w czasie indukcji, a następnie po uzyskaniu odpowiedzi w 14. tyg. mogli zostać włączeni do badania *VISIBLE OLE*.

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono uzyskane wyniki. Różnice istotne statystycznie zostały przedstawione pogrubioną czcionką.

Jakość życia

- **Średnia liczba punktów uzyskana w kwestionariuszu IBDQ**

Wnioskodawca nie załączył kwestionariusza IBDQ, ani nie zinterpretował, czy przedstawione wyniki są istotne klinicznie. Analitykom Agencji udało się odnaleźć informację, że u pacjentów z przewlekłą, zapalną chorobą jelit minimalną różnicę kliniczną stanowi całkowita zmiana liczby punktów o ≥ 30 punktów lub o ≥ 15 punktów w porównaniu z placebo [CADTH 2020].

W podgrupie chorych kontynuujących terapię wedolizumabem podawanym podskórnie po zakończeniu badania *VISIBLE I* (koniec badania w 52 tyg), jakość życia mierzona kwestionariuszem IBDQ obniżyła się średnio o 8,32 punkty³.

W podgrupie chorych niezrandomizowanych do badania *VISIBLE I*, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tyg. i zostali włączeni do badania *VISIBLE OLE*, obserwowano początkowy wzrost jakości życia (średnia zmiana o 21,34 punkty pomiędzy tygodniem 14. a 62.). W 110 tygodniu obserwacji jakość życia mierzona kwestionariuszem IBDQ spadła średnio o 4,74 punkty⁴.

Zdaniem wnioskodawcy, powyższe wyniki wskazują na utrzymywanie się jakości życia chorych podczas długookresowego stosowania WED. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 23. Średnia liczba punktów uzyskana w kwestionariuszu IBDQ w badaniu *VISIBLE OLE*

Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji	Liczba chorych (N)	Średnia liczba punktów (SD)
Średni wyn k wg IBDQ [pkt]	Chorzy zrandomizowani, którzy ukończyli badanie <i>VISIBLE I</i> -	0 tyg.	68	120,00 (32,619)
		52 tyg.*	69	198,00 (18,762)
		100 tyg.	69	189,66 (31,890)
	Chorzy niezrandomizowani do badania <i>VISIBLE I</i> , którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tyg. - Średni wyn k wg IBDQ [pkt]	0 tyg.	106	112,08 (33,460)
		14 tyg.**	107	142,24 (39,435)
		62 tyg.**	107	163,58 (39,952)
		110 tyg.	107	158,84 (42,973)

*52 tyg. obserwacji odpowiada 52 tyg. badania *VISIBLE I* (zakończenie leczenia) oraz 0 tyg. badania *VISIBLE OLE* (rozpoczęcie badania tj. przyjęcie pierwszej dawki leku).

**w 14 tyg. obserwacji chorzy rozpoczęli otwartą część badania *VISIBLE OLE* tj. przyjęli pierwszą dawkę WED s.c. Q2W

³ Obliczenia własne analityków Agencji na podstawie danych z tabeli, z uwagi na nieprawidłowe obliczenia wnioskodawcy.

⁴ Obliczenia własne analityków Agencji na podstawie danych z tabeli, z uwagi na nieprawidłowe obliczenia wnioskodawcy.

Punkty końcowe związane z remisją kliniczną

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki uzyskane w badaniu *VISIBLE OLE* w zakresie częstości występowania remisji klinicznej oraz częstości występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów.

Remisja kliniczna wystąpiła u 58% pacjentów, którzy ukończyli badanie *VISIBLE I* oraz u 31% pacjentów niezrandomizowanych w badaniu *VISIBLE I*, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tyg.

Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów, w tych samych podgrupach chorych wystąpiła odpowiednio u 70% oraz 25% osób. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 24. Punkty końcowe związane z remisją kliniczną w badaniu *VISIBLE OLE*

Punkt końcowy (źródło danych)	Populacja	Okres obserwacji (łącznie okres obserwacji w ramach badania <i>VISIBLE I</i> oraz jego przedłużenia tj. <i>VISIBLE OLE</i>)	N / N	% pacjentów
Remisja kliniczna (EMA 2020)	Chorzy zrandomizowani, którzy ukończyli badanie <i>VISIBLE I</i>	116 tyg.**	brak danych (wynik odczytany z wykresu przez wnioskodawcę)	58,0%
	Chorzy niezrandomizowani w badaniu <i>VISIBLE I</i> , którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tyg.	118 tyg.**	brak danych (wynik odczytany z wykresu przez wnioskodawcę)	30,8%
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów (Vermeire 2020)	Chorzy zrandomizowani, którzy ukończyli badanie <i>VISIBLE I</i>	108 tyg.*	14/ 20	70%
	Chorzy niezrandomizowani w badaniu <i>VISIBLE I</i> , którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tyg.	110 tyg.*	11/ 44	25%

W ramach uzupełnienia złożonych analiz, wnioskodawca przedstawił zestawienie wyników uzyskanych w badaniu VISIBLE I dla grupy otrzymującej wedolizumab do podawania podskórnie oraz dla grupy otrzymującej wedolizumab podawany dożylnie. Wnioskodawca nie poddawał wyników analizie statystycznej.

W rozdziale 4.2.2.1 niniejszej analizy w ramach dodatkowych informacji przedstawiono wyniki analizy porównawczej WED s.c. vs WED i.v. opublikowane przez Australijską Agencję PBAC.

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników dla wedolizumabu w postaci podskórnej i wedolizumabu w postaci dożylnej na podstawie badania RCT VISIBLE I.

Zestawienie wyników na podstawie badania VISIBLE I

WED s.c. vs WED i.v.

W badaniu VISIBLE I oceniano skuteczność WED s.c., WED i.v. i PLC. Zgodnie z CADTH 2020 badanie to nie zostało zaprojektowane w celu testowania hipotezy non-inferiority w odniesieniu do WED s.c. i WED i.v. (tzn. hipotezy mówiącej, że oceniana technologia nie jest gorsza niż porównywana). Testowanie statystyczne zostało przeprowadzone jedynie dla porównania WED s.c. i PLC. Poniższe zestawienie wyników należy traktować jako dodatkowe dane uzupełniające.

Zaprezentowane wyniki dotyczą populacji ogólnej – FAS (full analysis set) obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku zgodnie z przydziałem leczenia oraz w przypadku skuteczności w podgrupach - pacjenci wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa, pacjenci po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa i pacjenci z remisją kliniczną w 6. tygodniu (trwała remisja kliniczna).

Poniżej przedstawiono wybrane punkty końcowe, pozostałe znajdują się w AKL wnioskodawcy.

Jakość życia

W ramach oceny jakości życia w badaniu VISIBLE I analizowano wyniki z 3 kwestionariuszy: IBDQ, EQ-5D oraz WPAI-UC.

Tabela 25. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ, EQ-5D i WPAI-UC w porównaniu z wartością początkową na podstawie badania VISIBLE I (CADTH 2020)

Populacja	OBS	WED s.c.		WED i.v.	
		LSM (SE) / Średnia (SD)*	N	LSM (SE) / Średnia (SD)*	N
Zmiana całkowitego wyniku wg IBDQ względem wartości początkowych [pkt]					
Ogółem	52 tyg.	65,33 (3,93)	105	58,60 (5,50)	54
Zmiana dla wyniku indeksu EQ-5D [pkt]					
Ogółem	52 tyg.	0,141 (0,201)	86	0,143 (0,195)	43
Zmiana całkowitego wyniku wg WPAI-UC względem wartości początkowych [pkt]					
Ogółem	52 tyg.	-39,5 (30,87)	86	-39,3 (29,79)	43

*LSM (SE) w przypadku kwestionariusza IBDQ, Średnia SD w przypadku kwestionariusza EQ5D i WPAI-UC

Zmiana całkowitego wyniku wg IBDQ względem wartości początkowych wyniosła w grupie WED s.c. 65,33 pkt., a w grupie WED i.v. 58,6 pkt. Średnia zmiana dla wyniku indeksu EQ-5D w porównaniu z wartością początkową wyniosła w grupie WED s.c. 0,141 pkt., a w grupie WED i.v. 0,143 pkt. Natomiast średnia zmiana (poprawa) wyniku wg WPAI-UC względem wartości początkowych wyniosła w grupie WED s.c. -39,5 pkt., a w grupie WED i.v. -39,3 pkt.

Remisja kliniczna (I-rzędowy punkt końcowy)

Tabela 26. Częstość występowania remisji klinicznej na podstawie badania VISIBLE I (Sandborn 2020)

Populacja	OBS	WED s.c.		WED i.v.	
		n (%)	N	n (%)	N
Remisja kliniczna[^]					
Ogółem	52 tyg.	49 (46,2)	106	23 (42,6)	54
Pacjenci wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa		36 (53,7)	67	17 (53,1)	32

Populacja	OBS	WED s.c.		WED i.v.	
		n (%)	N	n (%)	N
Pacjenci po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa		13 (33,3)	39	6 (27,3)	22
Remisja kliniczna podczas $\geq 80\%$ wizyt (w tym w tyg. 52) wg zmodyfikowanej skali Mayo^{^^^}					
Ogółem	52 tyg.	59 (55,7)	106	25 (46,3)	54
Remisja kliniczna wg zmodyfikowanej skali Mayo – definicja 1*					
Ogółem	52 tyg.	42 (39,6)	106	19 (35,2)	54
Remisja kliniczna wg zmodyfikowanej skali Mayo – definicja 2**					
Ogółem	52 tyg.	47 (44,3)	106	22 (40,7)	54
Remisja kliniczna wg zmodyfikowanej skali Mayo – definicja 3***					
Ogółem	52 tyg.	49 (46,2)	106	22 (40,7)	54

*wynik w domenie częstości oddawania stolca=0, krwawień z odbytu=0, endoskopowej=0 lub 1 (skala zmodyfikowana tak, że wartość 1 w domenie endoskopowej nie obejmuje kruchości śluzówki); **wynik w domenie częstości oddawania stolca=0 lub 1 lub zmiana o ≥ 1 względem wartości początkowej, wynik w domenie krwawień z odbytu=0, endoskopowej=0 lub 1 (skala zmodyfikowana tak, że wartość 1 w domenie endoskopowej nie obejmuje kruchości śluzówki); ***remisja kliniczna zgodna z definicją 1 lub definicją 2; ^całkowity wynik w skali Mayo wynoszący ≤ 2 i brak indywidualnego wyniku w którejkolwiek z domen >1 ; ^^na podstawie wartości podanej przez autorów publikacji; ^^w dokumencie EMA 2020 przedstawiono informację, że pomiaru remisji klinicznej podczas $\geq 80\%$ dokonano w oparciu o zmodyfikowaną skalę Mayo. Remisję kliniczną zdefiniowano jako wynik w częściowej skali Mayo ≤ 2 oraz żadna pojedyncza kategoria nie przyjmuje wartości >1 (z wykluczeniem oceny endoskopowej).

Remisję kliniczną odnotowano w populacji ogólnej u 46,2% pacjentów stosujących WED s.c. i 42,6% pacjentów stosujących WED i.v. W przypadku remisji klinicznej podczas $\geq 80\%$ wizyt (w tym w tyg. 52) wg zmodyfikowanej skali Mayo także zaobserwowano częstsze występowanie w grupie WED s.c. 55,7% niż w grupie WED i.v. 46,3%.

W podgrupie pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa remisję kliniczną odnotowano u 53,7% pacjentów w grupie WED s.c. i u 53,1% WED i.v. Natomiast w podgrupie pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa remisję kliniczną zarejestrowano u 33,3% pacjentów w grupie WED s.c. i u 27,3% WED i.v.

Wygojenie błony śluzowej

Tabela 27. Częstość występowania wygojenia błony śluzowej na podstawie badania VISIBLE I (EMA 2020, Sandborn 2020)

Populacja	OBS	WED s.c.		WED i.v.	
		n (%)	N	n (%)	N
Wygojenie błony śluzowej (wynik w domenie endoskopowej wg skali Mayo ≤ 1)					
Ogółem		60 (56,6)	106	29 (53,7)	54
Pacjenci wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa	52 tyg.	42 (62,7)	67	19 (59,4)	32
Pacjenci po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa		18 (46,2)	39	10 (45,5)	22

Wygojenie błony śluzowej odnotowano w populacji ogólnej u 56,6% pacjentów stosujących WED s.c. i u 53,7% stosujących WED i.v.

W podgrupie pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa wygojenie błony śluzowej odnotowano u 62,7% pacjentów w grupie WED s.c. i u 59,4% WED i.v. Natomiast w podgrupie pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa wygojenie błony śluzowej zarejestrowano u 46,2% pacjentów w grupie WED s.c. i u 45,5% WED i.v.

Trwała remisja kliniczna**Tabela 28. Częstość występowania trwałej remisji klinicznej na podstawie badania VISIBLE I (EMA 2020, Sandborn 2020)**

Populacja	OBS	WED s.c.		WED i.v.	
		n (%)	N	n (%)	N
Trwała remisja kliniczna*					
Ogółem	52 tyg.	16 (15,1)	106	9 (16,7)	54
Pacjenci z remisją kliniczną w 6. tyg.		14 (29,8)	47	8 (33,3)	24
Pacjenci wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa		15 (22,4)	67	8 (25,0)	32
Pacjenci po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa		1 (2,6)	39	1 (4,5)	22

*definiowana jako remisja w 6. i 52 tyg.

Trwałą remisję odnotowano w populacji ogólnej u 15,1% pacjentów z grupy WED s.c. i u 16,7% z grupy WED i.v.

W podgrupie pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa trwałą remisję kliniczną odnotowano u 22,4% pacjentów w grupie WED s.c. i u 25% WED i.v. W podgrupie pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa trwałą remisję kliniczną zarejestrowano u 2,6% pacjentów w grupie WED s.c. i u 4,5% WED i.v. Natomiast u pacjentów z remisją kliniczną w 6. tygodniu trwałą remisję kliniczną odnotowano u 29,8% WED s.c. i 33,3% WED i.v.

Trwała odpowiedź kliniczna**Tabela 29. Częstość występowania trwałej odpowiedzi klinicznej na podstawie badania VISIBLE I (EMA 2020, Sandborn 2020)**

Populacja	OBS	WED s.c.		WED i.v.	
		n (%)	N	n (%)	N
Trwała odpowiedź kliniczna					
Ogółem	52 tyg.	68 (64,2)	106	39 (72,2)	54
Pacjenci wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa		42 (62,7)	67	25 (78,1)	32
Pacjenci po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa		26 (66,7)	39	14 (63,6)	22

W badaniu VISIBLE I trwałą odpowiedź kliniczną zaobserwowano w populacji ogólnej u 64,2% pacjentów stosujących WED s.c. i u 72,2% pacjentów stosujących WED i.v.

W podgrupie pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa trwałą odpowiedź kliniczną odnotowano u 62,7% pacjentów w grupie WED s.c. i u 78,1% WED i.v. Natomiast w podgrupie pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa trwałą odpowiedź kliniczną zarejestrowano u 66,7% pacjentów w grupie WED s.c. i u 63,6% WED i.v.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące bezpieczeństwa terapii produktem leczniczym Entyvio oraz komparatorem, czyli wedolizumabem w postaci dożylniej.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie badania VISIBLE I (WED s.c., WED i.v., PLC) oraz GEMINI I (WED i.v. vs PLC). Wnioskodawca w celu porównania pośredniego uwzględnił zdarzenia niepożądane z głównych kategorii zdarzeń tj. zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem itp., a także zdarzenia specjalnego zainteresowania (AESI) wg klasyfikacji układów i narządów (SOC). Zdarzenia specjalnego zainteresowania w badaniach GEMINI I i VISIBLE I zostały wybrane na podstawie mechanizmu działania WED, przewidywanego ryzyka związanego z ekspozycją na lek oraz znanych chorób współistniejących u chorych z chorobą zapalną jelit.

W dokumencie EMA 2014 wskazano, że zdarzenia AESI w badaniu GEMINI I obejmowały zdarzenia niepożądane związane z iniekcją, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, nowotwory złośliwe, zaburzenia układu nerwowego (PML) oraz AE związane z infuzją. Z kolei zgodnie z protokołem badania VISIBLE I do AESI należały: reakcje nadwrażliwości (w tym reakcje w miejscu wstrzyknięcia), ciężkie zakażenia, nowotwory, uszkodzenie wątroby oraz PML. Dla wymienionych wyżej AESI przeprowadzono porównanie pośrednie, o ile takie porównanie było wykonalne.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla okresu obserwacji 52 tygodnie.

Oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego Entyvio dokonano względem następujących punktów końcowych: zgon, ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym związane z leczeniem) oraz zdarzenia niepożądane (w tym związane z leczeniem oraz AESI).

Poniższe wyniki dotyczą jedynie porównania wedolizumabu w postaci podskórnej z wedolizumabem w postaci dożylniej. Wyniki z badania VISIBLE I zawierające porównanie WED s.c. vs PLC znajdują się w AKL wnioskodawcy.

Porównanie pośrednie

WED s.c. vs WED i.v. na podstawie badań GEMINI I oraz VISIBLE I

Zgony

Tabela 30. Częstość występowania zgonów

VISIBLE I				GEMINI I						Wynik porównania pośredniego	
WED s.c.		PLC		OR/RD (95% CI)	WED i.v.		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zgon											
0 (0,0)	106	0 (0,0)	56	NA	0 (0,0)	122	0 (0,0)	12 6	NA	NA	NIE
				RD=0,00 (-0,03; 0,03)					RD=0,00 (-0,02; 0,02)	RD=0,00 (-0,036; 0,036)	

NA – OR niemożliwe do obliczenia

W trakcie trwania badań VISIBLE I i GEMINI I nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane (ogółem)

Tabela 31. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych ogółem

VISIBLE I				GEMINI I						Wynik porównania pośredniego	
WED s.c.		PLC		OR/RD (95% CI)	WED i.v.		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem											
10 (9,4)	106	6 (10,7)	56	OR=0,87 (0,30; 2,53)	10 (8,2)	122	20 (15,9)	12 6	OR=0,47 (0,21; 1,06)	OR=1,85 (0,49; 7,06)	NIE

				RD=-0,01 (-0,11; 0,09)					RD=-0,08 (-0,16; 0,004)	RD=0,070 (-0,059; 0,20)	
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem											
1 (0,9)	106	0 (0,0)	56	OR=4,61 (0,07; 284,13)	3 (2,5)	122	4 (3,2)	12 6	OR=0,77 (0,17; 3,51)	OR=5,99 (0,072; 498,27)	NIE
				RD=-0,01 (-0,02; 0,04)					RD=-0,01 (-0,05; 0,03)	RD=0,020 (-0,030; 0,070)	
Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzącego do przerwania leczenia											
1 (0,9)	106	1 (1,8)	56	OR=0,52 (0,03; 8,54)	2 (1,6)	122	7 (5,6)	12 6	OR=0,28 (0,06; 1,39)	OR=1,86 (0,073; 47,10)	NIE
				RD=-0,01 (-0,05; 0,03)					RD=-0,04 (-0,09; 0,01)	RD=0,030 (-0,034; 0,094)	
Zdarzenia niepożądane ogółem											
69 (65,1)	106	43 (76,8)	56	OR=0,56 (0,27; 1,18)	100 (82,0)	122	106 (84,1)	12 6	OR=0,86 (0,44; 1,67)	OR=0,65 (0,24; 1,76)	NIE
				RD=-0,12 (-0,26; 0,03)					RD=-0,02 (-0,12; 0,07)	RD=-0,10 (-0,27; 0,073)	
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem											
28 (26,4)	106	10 (17,9)	56	OR=1,65 (0,74; 3,71)	37 (30,3)	122	40 (31,7)	12 6	OR=0,94 (0,55; 1,60)	OR=1,76 (0,67; 4,62)	NIE
				RD=0,09 (-0,05; 0,22)					RD=-0,01 (-0,13; 0,10)	RD=0,10 (-0,077; 0,28)	
Zdarzenia niepożądane prowadzącego do przerwania leczenia											
5 (4,7)	106	5 (8,9)	56	OR=0,50 (0,14; 1,82)	7 (5,7)	122	15 (11,9)	12 6	OR=0,45 (0,18; 1,15)	OR=1,11 (0,23; 5,41)	NIE

Zgodnie z porównaniem pośrednim, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy WED s.c. i WED i.v. w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych ogółem (w tym związane z leczeniem), zdarzenia te występowały z porównywalną częstością w obu grupach.

Zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (SOC)

Tabela 32. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wg klasyfikacji układów i narządów (SOC)

Punkt końcowy	VISIBLE I					GEMINI I					Wynik porównania pośredniego	
	WED s.c.		PLC		OR/RD (95% CI)	WED i.v.		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze												
Zakażenia ogółem	39 (36,8)	106	20 (35,7)	56	OR=1,05 (0,53; 2,06)	87 (71,3)	122	89 (70,6)	126	OR=1,03 (0,60; 1,79)	OR=1,02 (0,43; 2,44)	NIE
					RD=0,01 (-0,14; 0,17)					RD=0,01 (-0,11; 0,12)		
Zapalenie nosogardzieli	11 (10,4)	106	11 (19,6)	56	OR=0,47 (0,19; 1,17)	19 (15,6)	122	15 (11,9)	126	OR=1,37 (0,66; 2,83)	OR=0,34 (0,11; 1,10)	NIE
					RD=-0,09 (-0,21; 0,03)					RD=0,04 (-0,05; 0,12)		
Zakażenie górnych dróg oddechowych	10 (9,4)	106	1 (1,8)	56	OR=5,73 (0,71; 45,96)	12 (9,8)	122	13 (10,3)	126	OR=0,95 (0,41; 2,17)	OR=6,03 (0,64; 56,96)	NIE
					RD=0,08 (0,01; 0,14)					RD=-0,005 (-0,08; 0,07)		
Zapalenie zatok	1 (0,9)	106	3 (5,4)	56	OR=0,17 (0,02; 1,66)	2 (1,6)	122	6 (4,8)	126	OR=0,33 (0,07; 1,68)	OR=0,52 (0,034; 7,83)	NIE
					RD=-0,04 (-0,11; 0,02)					RD=-0,03 (-0,07; 0,01)		
Zakażenie dróg moczowych	0 (0,0)	106	2 (3,6)	56	OR=0,05 (0,003; 1,01)	5 (4,1)	122	6 (4,8)	126	OR=0,85 (0,25; 2,88)	OR=0,059 (0,0025; 1,38)	NIE
					RD=-0,04 (-0,09; 0,02)					RD=-0,01 (-0,06; 0,04)		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)												
Nowotwór złośliwy	0 (0,0)	106	0 (0,0)	56	NA	1 (0,8)	122	2 (1,6)	126	OR=0,51 (0,05; 5,72)	NA	NIE
					RD=0,00 (-0,03; 0,03)					RD=-0,01 (-0,03; 0,02)		
Zaburzenia układu nerwowego												
PML	0 (0,0)	106	0 (0,0)	56	NA	0 (0,0)	122	0 (0,0)	126	NA	NA	NIE

					RD=0,00 (-0,03; 0,03)					RD=0,00 (-0,02; 0,02)	RD=0,00 (-0,036; 0,036)	
Zaburzenia żołądka i jelit												
Zwiększenie aktywności WZJG	15 (14,2)	106	18 (32,1)	56	OR=0,35 (0,16; 0,76)	15 (12,3)	122	29 (23,0)	126	OR=0,47 (0,24; 0,93)	OR=0,74 (0,27; 2,09)	NIE
					RD=-0,18 (-0,32; -0,04)					RD=-0,11 (-0,20; -0,01)	RD=-0,070 (-0,24; 0,10)	

NA – OR niemożliwe do obliczenia, PML – postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia

W przypadku zdarzeń niepożądanych zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (SOC) w tym zakażeń ogółem, zapalenia nosogardzieli, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia zatok, zakażenia dróg moczowych, nowotworów złośliwych oraz zwiększenia aktywności WZJG stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic między grupami.

Bezpieczeństwo kontynuacji leczenia wedolizumabem do podawania podskórnie

Długookresowa ocena wedolizumabu została przeprowadzona na podstawie wyników z badania VISIBLE I oraz VISIBLE OLE (fazy przedłużonej badania VISIBLE I).

W ramach analizy bezpieczeństwa długookresowego możliwe było wykorzystanie jedynie wyników łącznych (w dokumencie EMA określone jako analiza pool 1), zebranych podczas leczenia podtrzymującego w czasie badania VISIBLE I oraz przedłużenia tego badania tj. badanie VISIBLE OLE. Do zbiorczej analizy włączono 303 pacjentów z WZJG, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę WED s.c.

Mediana czasu ekspozycji na WED s.c. wynosiła 433,0 dni (127-899). Odsetek chorych z ekspozycją na WED s.c. trwającą ≥ 6 , ≥ 12 , ≥ 18 oraz ≥ 24 miesiące wyniósł odpowiednio 88,8%, 63,7%, 22,4% oraz 4,3%. Z kolei medianę liczby dawek WED s.c. określono jako 23,0 (min.; maks.: 1; 88).

W dokumencie EMA 2020 wskazano dwie daty odcięcia, raport okresowy z badania klinicznego VISIBLE OLE, oparty jest o dane z datą odcięcia 31 maja 2018 r., natomiast podmiot odpowiedzialny przedstawił tymczasową aktualizację u chorych na WZJG do okresu zbierania danych (ang. data lock point) z dnia 17 maja 2019 r., nie podano dokładnego okresu obserwacji dla okresowej analizy bezpieczeństwa.

Profil bezpieczeństwa ogółem

Tabela 33. Profil bezpieczeństwa na podstawie analizy zbiorczej (analiza pool 1 na podstawie EMA 2020)

Punkt końcowy	WED s.c.	
	n (%)	N
Zgon		
Zgon	0 (0,0)	303
Ciężkie zdarzenia niepożądane		
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem	31 (10,2)	303
Zdarzenia niepożądane		
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem	77 (25,4)	303
TEAE ogółem	185 (61,1)	303
TEAE o łagodnym stopniu nasilenia	96* (31,7)	303
TEAE o umiarkowanym stopniu nasilenia	73* (24,1)	303
TEAE o ciężkim stopniu nasilenia	16* (5,3)	303
AESI ogółem	127 (41,9)	303

*wartość n obliczono na podstawie odsetka podanego w publikacji

W ramach długookresowej analizy nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem zarejestrowano u 10,2% pacjentów, natomiast zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem u 25,4% pacjentów stosujących WED s.c. Ogółem zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia wystąpiły u 61,1% pacjentów, a zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) u 41,9% pacjentów.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wg klasyfikacji SOC

Tabela 34. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem na podstawie analizy zbiorczej (analiza pool 1 na podstawie EMA 2020)

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	WED	
		n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zapalenie nosogardzieli	Dowolny	5 (1,7)	303
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Dowolny	3 (1,0)	303
Zaburzenia układu nerwowego			
Ból głowy	Dowolny	3 (1,0)	303
Zaburzenia żołądka i jelit			

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	WED	
		n (%)	N
Wrzodzące zapalenie jelita grubego*	Dowolny	15 (5,0)	303
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Ból stawów	Dowolny	3 (1,0)	303
Ból kończyny	Dowolny	3 (1,0)	303
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Dowolny	9 (3,0)	303
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	Dowolny	8 (2,6)	303
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	Dowolny	4 (1,3)	303
Świąd w miejscu wstrzyknięcia	Dowolny	3 (1,0)	303
Świąd	Dowolny	3 (1,0)	303
Gorączka	Dowolny	3 (1,0)	303

*zwiększenie aktywności choroby

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem WED s.c. to: zwiększenie aktywności choroby WZJG – 5%, reakcja w miejscu wstrzyknięcia – 3% oraz rumień w miejscu wstrzyknięcia – 2,6%.

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wg klasyfikacji SOC

Tabela 35. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie analizy zbiorczej (analiza pool 1 na podstawie EMA 2020)

Punkt końcowy	WED	
	n (%)	N
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	10 (3,3)	303
Niedokrwistość	10 (3,3)	303
Zaburzenia żołądka i jelit		
Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	16 (5,3)	303
Wrzodzące zapalenie jelita grubego*	14 (4,6)	303

*zwiększenie aktywności choroby

Najczęściej występującym ciężkim zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem WED s.c. były: zaburzenia żołądka i jelit ogółem – 5,3%, a z tej kategorii zwiększenie aktywności choroby WZJG – 4,6%.

Tabela 36. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie analizy zbiorczej (analiza pool 1 na podstawie EMA 2020)

Punkt końcowy*	Stopień nasilenia	WED	
		n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zakażenia ogółem - AESI	Dowolny	105 (34,7)	303
Zapalenie nosogardzieli - AESI	Dowolny	31 (10,2)	303
Zakażenie górnych dróg oddechowych - AESI	Dowolny	21 (6,9)	303
Grypa - AESI	Dowolny	9 (3,0)	303
Zapalenie żołądka i jelit - AESI	Dowolny	7 (2,3)	303
Zapalenie oskrzeli - AESI	Dowolny	6 (2,0)	303
Zapalenie gardła - AESI	Dowolny	6 (2,0)	303
Zapalenie otrzewnej	Ciężki	1 (0,3)	303
Zapalenie wyrostka robaczkowego	Ciężki	1 (0,3)	303

Punkt końcowy*	Stopień nasilenia	WED	
		n (%)	N
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			
Nowotwory ogółem - AESI	Dowolny	3 (1,0)	303
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niedokrwistość	Dowolny	20 (6,6)	303
	Ciężki	3 (1,0)	303
Zaburzenia układu immunologicznego			
Reakcje nadwrażliwości - AESI	Dowolny	40 (13,2)	303
Zaburzenia serca			
Tachykardia	Ciężki	1 (0,3)	303
Zaburzenia żołądka i jelit			
Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	Ciężki	10 (3,3)	303
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego**	Dowolny	42 (13,9)	303
	Ciężki	9 (3,0)	303
Ostra choroba jamy brzusznej	Ciężki	1 (0,3)	303
Perforacja jelita grubego	Ciężki	1 (0,3)	303
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Uszkodzenie wątroby - AESI	Dowolny	4 (1,3)	303
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia - AESI	Dowolny	23 (7,6)	303
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia - AESI	Dowolny	10 (3,3)	303
Rumień w miejscu wstrzyknięcia - AESI	Dowolny	8 (2,6)	303
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia - AESI	Dowolny	4 (1,3)	303
Świąd w miejscu wstrzyknięcia - AESI	Dowolny	3 (1,0)	303
Wysypka w miejscu wstrzyknięcia - AESI	Dowolny	2 (0,7)	303
Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia - AESI	Dowolny	1 (0,3)	303
Krwiak w miejscu wstrzyknięcia - AESI	Dowolny	1 (0,3)	303
Świąd - AESI	Dowolny	1 (0,3)	303
Rumień - AESI	Dowolny	1 (0,3)	303
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych			
Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	Ciężki	2 (0,7)	303
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Ciężki	1 (0,3)	303
Zwiększona aktywność transferazy gamma-glutamylowej	Ciężki	1 (0,3)	303
Zwiększona aktywność fosfatazy a kalicznej	Ciężki	1 (0,3)	303

*zdarzenia niepożądane (AE, ang. adverse events) w raporcie EMA 2020 opisywano jako zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. treatment emergent adverse events); wśród zgłaszanych TEAE część określono jako zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI, ang. adverse events of special interest); ** zwiększenie aktywności choroby

Zakażenia ogółem odnotowano u 34,7% pacjentów leczonych WED s.c. i tym samym było to najczęściej występujące zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI).

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem o dowolnym stopniu nasilenia były: zwiększenie aktywności choroby WZJG – 13,9%, zapalenie nosogardzieli – 10,2%, zakażenie górnych dróg oddechowych – 6,9% oraz niedokrwistość – 6,6%.

Natomiast najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem o ciężkim stopniu nasilenia były: zwiększenie aktywności choroby WZJG – 3%, niedokrwistość – 1% oraz wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej – 0,7%.

W ramach uzupełnienia złożonych analiz, wnioskodawca przedstawił zestawienie wyników uzyskanych w badaniu VISIBLE I dla grupy otrzymującej wedolizumab do podawania podskórnie oraz dla grupy otrzymującej wedolizumab podawany dożylnie. Wnioskodawca nie poddawał wyników analizie statystycznej.

W rozdziale 4.2.2.1 niniejszej analizy w ramach dodatkowych informacji przedstawiono wyniki analizy porównawczej WED s.c. vs WED i.v. opublikowane przez Australijską Agencję PBAC.

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników dla wedolizumabu w postaci podskórnej i wedolizumabu w postaci dożylnej na podstawie badania RCT VISIBLE I.

Zestawienie wyników na podstawie badania VISIBLE I

WED s.c. vs WED i.v.

Poniżej przedstawiono wybrane punkty końcowe dot. bezpieczeństwa, pozostałe znajdują się w AKL wnioskodawcy.

Profil bezpieczeństwa ogółem

Tabela 37. Profil bezpieczeństwa na podstawie badania VISIBLE I (okres obserwacji 52 tyg.)

Punkt końcowy	WED s.c.		WED i.v.	
	n (%)	N	n (%)	N
Zgon				
Zgon	0 (0,0)	106	0 (0,0)	54
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
Ciężkie AE ogółem	10 (9,4)	106	7 (13,0)	54
Ciężkie AE związane z leczeniem	1 (0,9)	106	1 (1,9)	54
Ciężkie AE niezwiązane z leczeniem	9 (8,5)	106	6 (11,1)	54
Ciężkie AE prowadzące do przerwania leczenia [#]	1 (0,9)	106	2 (3,7)	54
Zdarzenia niepożądane				
AE ogółem	69 (65,1)	106	41 (75,9)	54
AE ogółem (z puli AE występujących najczęściej)	43 (40,6)	106	31 (57,4)	54
AE związane z leczeniem	28 (26,4)	106	9 (16,7)	54
AE niezwiązane z leczeniem	41 (38,7)	106	32 (59,3)	54
AE prowadzące do przerwania leczenia [#]	5 (4,7)	106	2 (3,7)	54
AE o łagodnym stopniu nasilenia	27 (25,5)	106	17 (31,5)	54
AE o umiarkowanym stopniu nasilenia	36 (34,0)	106	23 (42,6)	54
AE o ciężkim stopniu nasilenia	6 (5,7)	106	1 (1,9)	54

[#] - zgodnie z informacją wskazaną w dokumencie CADTH 2020 najczęstszym AE prowadzącym do przerwania leczenia było WZJG, AE – zdarzenia niepożądane

W badaniu VISIBLE I nie odnotowano zgonu zarówno w grupie WED s.c. jak i WED i.v.

U pacjentów leczonych WED i.v. raportowano częściej niż w grupie WED s.c.: ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem – 13% vs 9,4%, ciężkie AE związane z leczeniem - 1,9% vs 0,9%, ciężkie AE niezwiązane z leczeniem - 11,1% vs 8,5% oraz ciężkie AE prowadzące do przerwania leczenia - 3,7% vs 0,9%.

Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 65,1% chorych w grupie WED s.c. i 75,9% chorych w grupie WED i.v. Większość zdarzeń niepożądanych określono jako zdarzenia o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zarejestrowano u 26,4% pacjentów stosujących WED s.c. i 16,7% WED i.v. Natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania do leczenia odnotowano u 4,7% pacjentów z grupy WED s.c. oraz 3,7% pacjentów z grupy WED i.v.

Zdarzenia niepożądane**Tabela 38. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania VISIBLE I (okres obserwacji 52 tyg.)**

Punkt końcowy	WED s.c.		WED i.v.	
	n (%)	N	n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Ciężkie zakażenia ogółem*	3 (2,8)	106	0 (0,0)	54
Ropień odbytu	1 (0,9)	106	0 (0,0)	54
Zapalenie otrzewnej	1 (0,9)	106	0 (0,0)	54
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
Nowotwór złośliwy - AESI	0 (0,0)	106	0 (0,0)	54
Zaburzenia układu immunologicznego				
Nadwrażliwość [#] – AESI	0 (0,0)	106	0 (0,0)	54
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
Uszkodzenie wątroby - AESI	0 (0,0)	106	0 (0,0)	54
Zaburzenia żołądka i jelit				
Zaburzenia żołądka i jelit ogółem**	4 (3,8) [#]	106	1 (1,9) ^{Błąd! Nie zdefiniowano z akładki.}	54

* - na podstawie CADTH 2020, ** - na podstawie EMA 2020, # - obejmowała reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISR) lub reakcje związane z infekcją, ^{##} - liczba n obliczona na podstawie odsetka wskazanego w publikacji, AESI - zdarzenia specjalnego zainteresowania (adverse event of special interest)

Najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane to zaburzenia żołądka i jelit ogółem, w grupie WED s.c. 3,8% pacjentów, a w grupie WED i.v. 1,9%. W trakcie trwania badania nie odnotowano w żadnej grupie ciężkich zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania tzn. nowotworu złośliwego, nadwrażliwości czy uszkodzenia wątroby.

Tabela 39. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania VISIBLE I (okres obserwacji 52 tyg.)

Punkt końcowy	WED s.c.		WED i.v.	
	n (%)	N	n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	21 (19,8)	106	15 (27,8)	54
Zakażenia ogółem	39 (36,8) [#]	106	20 (37,0) [#]	54
Zapalenie nosogardzieli	11 (10,4)	106	10 (18,5)	54
Zakażenie górnych dróg oddechowych	10 (9,4)	106	2 (3,7)	54
Zakażenie jamy brzusznej i przewodu pokarmowego	5 (4,7)	106	2 (3,7)	54
Zapalenie płuc**	3 (2,8) [#]	106	1 (1,9)	54
Zapalenie żołądka i jelit	2 (1,9)	106	2 (3,7)	54
Ropień odbytu	2 (1,9) ^{##}	106	0 (0,0)	54
Zapalenie zatok	1 (0,9)	106	0 (0,0)	54
Zapalenie otrzewnej	1 (0,9)	106	0 (0,0)	54
Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	1 (0,9)	106	0 (0,0)	54
Zakażenie wirusowe przewodu pokarmowego	1 (0,9)	106	0 (0,0)	54
Zakażenie dróg moczowych	0 (0,0)	106	4 (7,4)	54
Zapalenie żołądka i jelit wywołane rotawirusem	0 (0,0)	106	0 (0,0)	54

Punkt końcowy	WED s.c.		WED i.v.	
	n (%)	N	n (%)	N
Zakażenie <i>Campylobacter</i>	0 (0,0)	106	1 (1,9)	54
Zakażenie <i>Clostridium difficile</i>	0 (0,0)	106	0 (0,0)	54
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
Nowotwór złośliwy*	0 (0,0)	106	1 (1,9)	54
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	6 (5,7)	106	5 (9,3)	54
Niedokrwistość	6 (5,7)	106	5 (9,3)	54
Zaburzenia układu immunologicznego				
Reakcje nadwrażliwości ^a	16 (15,1)	106	7 (13,0)	54
Nadwrażliwość ^b - AESI ^{C**}	6 ^d (5,7)	106	0 (0,0)	54
Wstrząs anafilaktyczny	0 (0,0)	106	0 (0,0)	54
Zaburzenia psychiczne				
Zaburzenia psychiczne ogółem	1 (0,9)	106	3 (5,6)	54
Bezsenna	1 (0,9)	106	3 (5,6)	54
Zaburzenia układu nerwowego				
Zaburzenia układu nerwowego ogółem	9 (8,5)	106	0 (0,0)	54
Ból głowy	9 (8,5)	106	0 (0,0)	54
Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia - AESI	0 (0,0)	106	0 (0,0)	54
Zaburzenia serca				
MACE – ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe*	0 (0,0)	106	0 (0,0)	54
Zaburzenia naczyniowe				
Zakrzepica ^{e*}	1 (0,9)	106	1 (1,9)	54
Zaburzenia żołądka i jelit				
Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	15 (14,2)	106	6 (11,1)	54
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego ^f	15 (14,2)	106	6 (11,1)	54
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	1 (0,9)	106	3 (5,6)	54
Wysypka	1 (0,9)	106	3 (5,6)	54
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	6 (5,7)	106	4 (7,4)	54
Ból stawów	6 (5,7)	106	4 (7,4)	54
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
AE związane z iniekcją	11 (10,4) ^g	106	1 (1,9)	54
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	5 (4,7)	106	0 (0,0)	54
Wysypka w miejscu wstrzyknięcia	2 (1,9)	106	0 (0,0)	54
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	2 (1,9)	106	0 (0,0)	54
Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia	1 (0,9)	106	0 (0,0)	54
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	1 (0,9)	106	0 (0,0)	54

Punkt końcowy	WED s.c.		WED i.v.	
	n (%)	N	n (%)	N
Krwik w miejscu wstrzyknięcia	1 (0,9)	106	0 (0,0)	54
Świąd w miejscu wstrzyknięcia	0 (0,0)	106	1 (1,9)	54
Świąd	1 (0,9)	106	0 (0,0)	54
Rumień	1 (0,9)	106	0 (0,0)	54
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych				
Zaburzenia w wyn kach badań diagnostycznych ogółem	2 (1,9)	106	5 (9,3)	54
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	1 (0,9)	106	3 (5,6)	54
Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	1 (0,9)	106	3 (5,6)	54

* - na podstawie CADTH 2020, ** - na podstawie EMA 2020, # - liczba n obliczona na podstawie odsetka wskazanego w publikacji, ## - u 2 chorych stwierdzono zakażenie o nasileniu ciężkim tj. ropień odbytu oraz zapalenie otrzewnej. Zdarzenia te nie skutkowały przerwaniem leczenia oraz nie były związane z leczeniem [EMA 2020], a - w dokumencie EMA 2020 opisano jako zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, obejmujące stany wstrząsu anafilaktycznego / anafilaktoidalnego, obrzęk naczynioruchowy i nadwrażliwość (zgodnie z definicją wg słownika MedDRA), b - obejmowała reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISR) lub reakcje związane z infuzją, c - w dokumencie EMA 2020 opisano jako zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z leczeniem (ang. treatment-related TEAEs). Żaden przypadek nadwrażliwości nie był ciężki, d - w dokumencie EMA 2020 wskazano, że związane z leczeniem TEAE zgłoszono u 6 chorych leczonych WED s.c., w tym 2 chorych (1,9%) z wysypką i świądem w miejscu wstrzyknięcia oraz po jednym chorym (0,9%) z obrzękiem obwodowym, wypryskiem, rumieniem i pokrzywką, e - jakiegokolwiek typu, f - zwiększenie aktywności choroby, g - większość chorych, u których wystąpiła ISR (ang. *injection site reactions* – reakcja w miejscu wstrzyknięcia) doświadczyło od 1 do 4 ISR po wstrzyknięciach WED s.c. (2 chorych doświadczyło 1 ISR, 4 chorych doświadczyło po 2 ISR, 1 pacjent doświadczył 3 ISR, a 1 chory doświadczył 4 ISR).

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym były: zakażenia ogółem, które odnotowano u 36,8% pacjentów leczonych WED s.c. i u 37% z grupy WED i.v.; zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (WED s.c. 19,8% vs WED i.v. 27,8%); reakcje nadwrażliwości (WED s.c. 15,1% vs WED i.v. 13%); zwiększenie aktywności choroby WZJG (WED s.c. 14,2% vs WED i.v. 11,1%) oraz zaburzenia żołądka i jelit ogółem (WED s.c. 14,2% vs WED i.v. 11,1%). W przypadku zdarzeń specjalnego zainteresowania (AESI) jedynie wystąpiła nadwrażliwość w grupie WED s.c. u 5,7% pacjentów, a w grupie WED i.v. u żadnego. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISR) wystąpiły częściej w grupie WED s.c. niż WED i.v. (4,7% vs 0,0%). Żadne zdarzenie ISR nie skutkowało przerwaniem leczenia czy zmianą dawki leku.

Ogólnie profil bezpieczeństwa w przypadku obu postaci wedolizumabu określono jako zbieżny.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie

WED s.c. vs WED i.v. na podstawie badania VISIBLE I [PBAC 2020]

Poniżej przedstawiono wyniki analizy porównawczej opublikowanej przez Australijską Agencję PBAC [PBAC 2020]. Autorzy raportu PBAC zwracają uwagę, że badanie VISIBLE I było zaprojektowane, aby ocenić skuteczność wedolizumabu podawanego podskórnie względem placebo, natomiast grupa otrzymująca wedolizumab podawany dożylnie została włączona jako aktywny komparator. Wyniki porównania z placebo wskazują na wyższą skuteczność wedolizumabu podawanego podskórnie w zakresie remisji klinicznej (pierwszorzędowego punktu końcowego) w porównaniu z placebo w 52 tyg. obserwacji: RR=3,24, 95%CI (1,65, 6,35).

Skuteczność

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy porównawczej wedolizumabu podawanego podskórnie z wedolizumabem podawanym dożylnie w zakresie skuteczności klinicznej na podstawie danych pochodzących z badania VISIBLE I. Nie zaobserwowano IS różnic pomiędzy wedolizumabem podawanym podskórnie, a wedolizumabem podawanym dożylnie, w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (remisja kliniczna), jak i drugorzędowych punktów końcowych (trwała remisja kliniczna, remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów, trwała odpowiedź kliniczna, wygojenie błony śluzowej).

Autorzy raportu PBAC wskazują również na brak różnic w zakresie punktów końcowych raportowanych przez pacjentów, jednakże wyniki te nie zostały przedstawione w raporcie.

Tabela 40. Porównanie bezpośrednie wedolizumabu w postaci podskórnej z wedolizumabem w postaci dożylnej po okresie obserwacji 52 tyg. w badaniu VISIBLE I - skuteczność [PBAC 2020]

Punkt końcowy	WED s.c. N=106	WED i.v. N=54	Wynik porównania WED s.c. versus WED i.v.	
			RR (95%CI)	RD (95% CI)
Remisja kliniczna, n (%) (I-rz. pkt końc.)	49 (46,2)	23 (42,6)	1,09 (0,75; 1,57) p = 0,67	0,04 (-0,13; 0,20) p = 0,66
Trwała remisja kliniczna, n (%)	16 (15,1)	9 (16,7)	0,91 (0,43; 1,91) p = 0,80	-0,02 (-0,14; 0,10) p = 0,80
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów, n (%)	N = 45 13 (28,9)	N = 21 6 (28,6)	1,01 (0,45; 2,29) p = 0,98	0,00 (-0,23; 0,24) p = 0,98
Trwała odpowiedź kliniczna, n (%)	68 (64,2)	39 (72,2)	0,89 (0,71; 1,10) p = 0,29	-0,08 (-0,23; 0,07) p = 0,29
Wygojenie błony śluzowej, n (%)	60 (56,6)	29 (53,7)	1,05 (0,78; 1,42) p = 0,73	0,03 (-0,13; 0,19) p = 0,73

Bezpieczeństwo

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy porównawczej wedolizumabu podawanego podskórnie z wedolizumabem podawanym dożylnie w zakresie bezpieczeństwa na podstawie danych pochodzących z badania VISIBLE I. Nie zaobserwowano IS różnic pomiędzy wedolizumabem podawanym podskórnie, a wedolizumabem podawanym dożylnie, w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Autorzy badania podnoszą, że przy interpretacji wyników należy mieć na uwadze, że badanie VISIBLE I nie miało mocy statystycznej wystarczającej do wykrycia różnicy pomiędzy grupą stosującą wedolizumab podawany podskórnie a grupą stosującą wedolizumab podawany dożylnie.

Tabela 41. Porównanie bezpośrednio wedolizumabu w postaci podskórnej z wedolizumabem w postaci dożylniej po okresie obserwacji 52 tyg. w badaniu VISIBLE I - bezpieczeństwo [PBAC 2020]

Zdarzenie niepożądane, n (%)	WED s.c. N=106	WED i.v. N=54	Wynik porównania WED s.c. versus WED i.v.		
			RR (95%CI)	RD (95% CI)	OR (95%CI)
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	69 (65,1)	41 (75,9)	0,86 (0,70, 1,05) p = 0,14	-0,11 (-0,25, 0,04) p = 0,15	0,59 (0,28, 1,24) p = 0,16
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	28 (26,4)	9 (16,7)	1,58 (0,81, 3,12) p = 0,18	0,10 (-0,03, 0,23) p = 0,14	1,79 (0,78, 4,14) p = 0,17
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	5 (4,7)	2 (3,7)	1,27 (0,26, 6,35) p = 0,77	0,01 (-0,05, 0,07) p = 0,76	1,29 (0,24, 6,86) p = 0,77
Ciężkie zdarzenia niepożądane	10 (9,4)	7 (13,0)	0,73 (0,29, 1,81) p = 0,49	-0,04 (-0,14, 0,07) p = 0,51	0,70 (0,25, 1,95) p = 0,50
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	1 (0,9)	1 (1,9)	0,51 (0,03, 7,99) p = 0,63	-0,01 (-0,05, 0,03) p = 0,66	0,50 (0,03, 8,2) p = 0,63
Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,9)	2 (3,7)	0,25 (0,02, 2,75) p = 0,26	-0,03 (-0,08, 0,03) p = 0,31	0,25 (0,02, 2,79) p = 0,2
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESIs)					
Zakażenia	39 (36,8)	20 (37,0)	0,99 (0,65, 1,52) p = 0,98	-0,00 (-0,16, 0,16) p = 0,98	0,99 (0,50, 1,95) p = 0,9
Nadwrażliwość związana z leczeniem*	16 (15,1)	7 (13,0)	1,16 (0,51, 2,66) p = 0,72	0,02 (-0,09, 0,13) p = 0,71	1,19 (0,46, 3,10) p = 0,72
Nowotwory	0	1 (1,9)	0,17 (0,01, 4,14) p = 0,28	-0,02 (-0,06, 0,03) p = 0,42	0,17 (0,01, 4,18) p = 0,28
Uszkodzenie wątroby	2 (1,9)	4 (7,4)	0,25 (0,05, 1,35) p = 0,11	-0,06 (-0,13, 0,02) p = 0,15	0,24 (0,04, 1,36) p = 0,11
Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia	0	0	-	-	-

* obejmowała: reakcje anafilaktyczne/anafilaktyczne stany wstrząsu, obrzęk naczyniuchowy i nadwrażliwość

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL

Przeciwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Entyvio jest: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą m.in.: kwas cytrynowy jednowodny, L-histydyna, L-argininy chlorowodorek, polisorbitat 80 oraz czynne ciężkie zakażenia, takie jak gruźlica (ang. TB) posocznica, cytomegalia, listerioza oraz zakażenia oportunistyczne, takie jak postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (ang. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości; większość tych reakcji miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

W razie reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji należy natychmiast przerwać podawanie wedolizumabu i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Zakażenia

Wedolizumab jest działającym selektywnie w obrębie jelit antagonistą integryny bez ogólnoustrojowego działania immunosupresyjnego.

Należy mieć świadomość potencjalnego zwiększenia ryzyka zakażeń oportunistycznych lub zakażeń, dla których jelito stanowi barierę obronną. Nie wolno rozpoczynać leczenia u pacjentów z czynnym, ciężkim zakażeniem do czasu opanowania zakażenia; należy rozważyć wstrzymanie leczenia u pacjentów, u których dojdzie do ciężkiego zakażenia podczas długotrwałego leczenia wedolizumabem. Należy zachować ostrożność przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu wedolizumabu u pacjentów z opanowanym, przewlekłym ciężkim zakażeniem lub nawracającymi ciężkimi zakażeniami w wywiadzie. Przed, podczas i po zakończeniu leczenia pacjentów należy dokładnie obserwować, czy występują u nich zakażenia. Wedolizumab jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną gruźlicą. Przed rozpoczęciem leczenia wedolizumabem pacjenci muszą przejść badanie przesiewowe wykluczające gruźlicę zgodnie z lokalnie przyjętą praktyką. W razie rozpoznania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia wedolizumabem należy wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwgruźlicze zgodnie z miejscowymi wytycznymi. W przypadku pacjentów, u których rozpoznano gruźlicę podczas leczenia wedolizumabem należy przerwać leczenie wedolizumabem do czasu ustąpienia zakażenia gruźliczego.

Niektórzy antagoniści integryny i niektóre ogólnoustrojowe środki immunosupresyjne związane są z występowaniem postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (ang. PML, progressive multifocal leukoencephalopathy), rzadkiego i często prowadzącego do zgonu zakażenia oportunistycznego wywołanego przez wirusa Johna Cunninghama (ang. JC virus). Wedolizumab, wiążąc się z integryną $\alpha 4\beta 7$ występującą na powierzchni limfocytów związanych z jelitem wywiera działanie immunosupresyjne specyficzne dla jelita. Nie zaobserwowano ogólnoustrojowego działania immunosupresyjnego u zdrowych ochotników, jednakże działanie produktu na ogólnoustrojową czynność układu odpornościowego u pacjentów z chorobą zapalną jelit jest nieznane.

Personel medyczny powinien obserwować pacjentów leczonych wedolizumabem pod kątem pojawienia się nowych lub nasilenia przedmiotowych i podmiotowych objawów neurologicznych określonych w materiałach informacyjnych i rozważyć konsultację neurologiczną w razie ich wystąpienia. W razie podejrzenia PML należy wstrzymać leczenie wedolizumabem, a w razie jego potwierdzenia należy zaprzestać leczenia.

Nowotwory złośliwe

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone. Produkty o działaniu immunomodulującym mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego.

Wcześniejsze i jednoczesne stosowanie produktów biologicznych

Nie ma danych z badań klinicznych obejmujących stosowanie wedolizumabu u pacjentów leczonych wcześniej natalizumabem lub rituksymabem. Należy zachować ostrożność przy rozważaniu stosowania wedolizumabu u takich pacjentów.

Pacjenci z wcześniejszą ekspozycją na natalizumab powinni odczekać co najmniej 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia wedolizumabem, chyba że stan kliniczny pacjenta wymaga innego postępowania.

Nie ma danych z badań klinicznych dotyczących jednoczesnego stosowania wedolizumabu z biologicznymi produktami immunosupresyjnymi. W związku z tym nie zaleca się stosowania wedolizumabu w tej grupie pacjentów.

Żywe i doustne szczepionki

W badaniu kontrolowanym placebo z udziałem zdrowych ochotników pojedyncza dawka 750 mg wedolizumabu nie obniżyła wskaźników ochrony odpornościowej przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B u osób, które otrzymały domięśniowo 3 dawki rekombinowanego antygeny powierzchniowego zapalenia wątroby typu B. Pacjenci po ekspozycji na wedolizumab mieli mniejsze wskaźniki serokonwersji po otrzymaniu doustnej szczepionki przeciwko cholery zawierającej zabite bakterie. Wpływ na inne szczepionki doustne i donosowe jest nieznany. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia wedolizumabem wszyscy pacjenci uzupełnili pominięte szczepienia zgodnie z aktualnymi lokalnymi zaleceniami dotyczącymi szczepień. Pacjenci leczeni wedolizumabem mogą w dalszym ciągu otrzymywać szczepionki inne niż żywe. Nie ma danych na temat wtórnego przeniesienia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących wedolizumab. Podanie szczepionki przeciwko grypie powinno być wykonane przez wstrzyknięcie zgodnie z rutynową praktyką kliniczną. Inne żywe szczepionki mogą być podawane jednocześnie z wedolizumabem tylko wtedy, gdy korzyści będą zdecydowanie przeważać nad zagrożeniem.

Indukcja remisji choroby Leśniowskiego-Crohna

U niektórych pacjentów indukcja remisji choroby Leśniowskiego-Crohna może trwać do 14 tygodni. Przyczyny tego zjawiska nie są do końca znane i są prawdopodobnie związane z mechanizmem działania produktu. Należy wziąć to pod uwagę, zwłaszcza u pacjentów ze zdiagnozowaną wcześniej ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna nieleczonych wcześniej antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF α).

Analizy eksploracyjne podgrup pochodzące z badań klinicznych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna wskazują, że wedolizumab podawany pacjentom nieotrzymującym jednocześnie kortykosteroidów może być mniej skuteczny w indukcji remisji choroby Leśniowskiego-Crohna w porównaniu z pacjentami otrzymującymi już wcześniej kortykosteroidy (niezależnie od jednoczesnego stosowania immunomodulatorów).

Zawartość sodu

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia (takie jak zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, grypa i zapalenie zatok), ból głowy, nudności, gorączka, zmęczenie, kaszel, ból stawów.

Z wyjątkiem reakcji w miejscu wstrzyknięcia (po podaniu podskórnym) nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w ogólnym profilu bezpieczeństwa stosowania i działań niepożądanych u pacjentów, którzy otrzymywali wedolizumab podskórnie, w porównaniu do profilu bezpieczeństwa stosowania obserwowanego w badaniach klinicznych wedolizumabu podawanego dożylnie.

Informacje ze strony URPL, EMA i FDA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Entyvio opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Na stronie URPL nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Entyvio.

Na stronie FDA wnioskodawca odnalazł dokument dotyczący ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów z WZJG stosujących wedolizumab. Poniżej przedstawiono jedynie informacje o uszkodzeniu wątroby, ponieważ pozostałe kwestie znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego i zostały opisane powyżej.

Uszkodzenie wątroby

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki zwiększenia stężenia aminotransferaz i/lub bilirubiny u chorych stosujących wedolizumab. Jednoczesne zwiększenie stężenia aminotransferaz i bilirubiny bez występowania udowodnionej niedrożności uważane jest za czynnik wskazujący na uszkodzenie wątroby o ciężkim nasileniu, które może prowadzić do zgonu lub konieczności przeszczepienia wątroby. Należy przerwać stosowanie wedolizumabu u chorych z żółtaczką lub innym znaczącym uszkodzeniem wątroby.

Na stronie EMA odnaleziono 6 dokumentów PRAC dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego Entyvio. Poniżej przedstawiono skrótoowo informacje zawarte w dokumentach.

PRAC 2020

Po rozważeniu dostępnych dowodów z piśmiennictwa, systemu EudraVigilance oraz zbiorczego przeglądu przedstawionego przez podmiot odpowiedzialny, PRAC stwierdził, że obecnie nie ma wystarczających dowodów na istnienie związku między leczeniem wedolizumabem a rozwojem zespołu Evansa, autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej lub immunologicznej plamicy małopłytkowej. PRAC zgodził się, że dalsze działania regulacyjne nie są uzasadnione. Równocześnie w dokumencie wskazano, że podmiot odpowiedzialny powinien nadal monitorować przypadki powyższych jednostek chorobowych przypadki w ramach rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem.

PRAC 2018

W oparciu o ocenę raportu PSUR, PRAC uznała, że 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.

PRAC 2016

W dokumencie Komisja zaleca rozpatrzenie nowego zgłoszenia dotyczącego hepatotoksyczności wedolizumabu w trybie wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie, mającej wpływ na treść okresowego raportu dotyczącego bezpieczeństwa (PSUR).

PRAC 2016a

W dokumencie Komisja oceniła dokument PSUR dla wedolizumabu. Stosunek korzyści do ryzyka wedolizumabu pozostaje bez zmian w odniesieniu do poprzednich rekomendacji. Komisja zaleciła jednocześnie, aby podmiot odpowiedzialny w kolejnym dokumencie PSUR zaktualizował sekcję dotyczącą uszkodzenia wątroby, podkreślając, że stanowi ono ważne potencjalne ryzyko i szczegółowo opisał związane z tym zagadnieniem bezpieczeństwo stosowania leku. Ponadto, podmiot odpowiedzialny powinien opracować propozycję kwestionariusza stosowanego podczas badań klinicznych do raportowania zdarzeń występujących po wprowadzeniu leku do obrotu, pozwalającego na uzupełniającą ocenę występowania zaburzeń wątroby oraz zapalenia wątroby o podłożu autoimmunologicznym.

PRAC 2015

W dokumencie Komisja oceniła dokument PSUR dla wedolizumabu. Stosunek korzyści do ryzyka wedolizumabu jest korzystny. Komisja zaleciła jednocześnie, aby podmiot odpowiedzialny w kolejnym dokumencie PSUR zwiększył stopień ostrzeżenia odnoszącego się do reakcji nadwrażliwości oraz określił sposoby postępowania w przypadku wystąpienia ostrej reakcji nadwrażliwości (w tym anafilaksji) wywołanej podaniem wedolizumabu, m.in. przez zawarcie odpowiednich zaleceń dotyczących dawkowania i sposobu podania. Komisja zaleciła również dodanie do listy zdarzeń niepożądanych częste występowanie bólu kończyn.

Działania niepożądane na podstawie danych WHO

Przeszukano stronę internetową VigiAccess i odszukano listę działań niepożądanych wraz z liczbą ich występowania po zastosowaniu produktu leczniczego Entyvio. Najczęściej występowały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądka i jelit oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Liczba działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Entyvio wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	10 825
Zaburzenia żołądka i jelit	8147
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	6237
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	4958
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	3249
Zaburzenia układu nerwowego	3072
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2975
Badania diagnostyczne	2840

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1789
Procedury medyczne i chirurgiczne	1768
Zaburzenia naczyniowe	980
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	892
Zaburzenia psychiczne	806
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	803
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	737
Zaburzenia w obrębie oka	699
Zaburzenia serca	594
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	521
Zaburzenia układu immunologicznego	485
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	451
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	449
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	270
Zaburzenia ucha i błędnika	199
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. product issue)	146
Uwarunkowania społeczne	94
Zaburzenia endokrynologiczne	77
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	75

Źródło: <http://www.vigiaccess.org/> [data dostępu 02.12.2021 r.]

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Entyvio, preparatu zawierającego wedolizumab w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych, w populacji dorosłych chorych z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF α).

W procesie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych nie odnaleziono badań klinicznych zaprojektowanych tak, aby bezpośrednio porównać wedolizumab stosowany podskórnie z wedolizumabem podawanym dożylnie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa. Wnioskodawca zdecydował o przeprowadzeniu porównania pośredniego przez placebo, na podstawie badań porównujących wedolizumab podawany podskórnie z placebo (badanie VISIBLE I oraz trwające badanie dotyczące kontynuacji terapii VISIBLE OLE oraz wedolizumab podawany dożylnie z placebo (badanie GEMINI I).

Badanie VISIBLE I było wieloośrodkowym, kontrolowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym III fazy z randomizacją, podwójnie zaślepionym, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo wedolizumabu do wstrzyknięć podskórnych z placebo w fazie podtrzymującej leczenia, ponadto w badaniu aktywnym komparatorem był wedolizumab podawany dożylnie.

Badanie VISIBLE OLE jest nadal trwającym, wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniem klinicznym fazy IIIb prowadzonym w trybie otwartym, którego celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa kontynuacji leczenia wedolizumabem podawanym podskórnie (do badania włączano m.in. pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniu VISIBLE I).

Badanie GEMINI I było wieloośrodkowym, kontrolowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym III fazy z randomizacją, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo wedolizumabu do podawania dożylnie z placebo w fazie podtrzymującej leczenia.

Wyniki przeprowadzonego przez wnioskodawcę porównania pośredniego przez placebo wedolizumabu podawanego podskórnie z wedolizumabem podawanym dożylnie w zakresie jakości życia w populacji ogólnej wskazują na istotną statystycznie przewagę leczenia podskórnego w zakresie zmiany całkowitego wyniku uzyskanego w kwestionariuszu IBDQ względem wartości początkowych, a także zmiany wyniku w domenie objawów jelitowych, funkcjonowania emocjonalnego oraz funkcjonowania społecznego w kwestionariuszu IBDQ względem wartości początkowych, jednakże uzyskane różnice nie były istotne klinicznie.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują również na istotną statystycznie różnicę w zakresie zmiany wyniku kwestionariusza EQ-5D-VAS względem wartości początkowej na korzyść pacjentów leczonych wedolizumabem podskórnie, jednakże różnica pomiędzy terapiami nie miała znaczenia klinicznego.

W zakresie punktów końcowych związanych z remisją kliniczną: remisja kliniczna, trwała remisja kliniczna, remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów nie odnotowano IS różnic pomiędzy terapiami, podobnie jak w zakresie uzyskania trwałej odpowiedzi klinicznej i wygojenia błony śluzowej, ani w populacji ogólnej, ani w analizowanych podgrupach (chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa, chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa).

Skuteczność kontynuacji leczenia wedolizumabem do podawania podskórnie została przedstawiona na podstawie badania VISIBLE ONE. Wyniki zostały przedstawione dla pacjentów zrandomizowanych w ramach badania VISIBLE I do grupy WED s.c., którzy ukończyli badanie i zostali włączeni do badania VISIBLE OLE oraz dla chorych niezrandomizowanych, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tyg. (pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej w 6. tygodniu badania VISIBLE I, mogli otrzymać 3 dawkę WED w czasie indukcji, a następnie po uzyskaniu odpowiedzi w 14. tyg. mogli zostać włączeni do badania VISIBLE OLE). Jakość życia mierzona jako średnia liczba punktów uzyskana w kwestionariuszu IBDQ w dłuższym okresie obserwacji utrzymywała się na porównywalnym poziomie. Remisja kliniczna wystąpiła u 58% pacjentów, którzy ukończyli badanie VISIBLE I oraz u 31% pacjentów niezrandomizowanych w badaniu VISIBLE I, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tyg. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów, w tych samych podgrupach chorych wystąpiła odpowiednio u 70% oraz 25% osób.

W trakcie trwania badań VISIBLE I i GEMINI I nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego przez wnioskodawcę wskazują na brak IS różnic pomiędzy WED s.c. i WED i.v. w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych ogółem (w tym związanych z leczeniem), zdarzenia te występowały z porównywalną częstością w obu grupach. Nie odnotowano również IS różnic pomiędzy grupami w zakresie zakażeń ogółem, zapalenia nosogardzieli, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia zatok, zakażenia dróg moczowych, nowotworów złośliwych oraz zwiększenia aktywności WZJG.

Analizę długookresową przeprowadzono na podstawie badania VISIBLE ONE. Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem zarejestrowano u 10,2% pacjentów, natomiast zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem u 25,4% pacjentów stosujących WED s.c. Ogółem zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia wystąpiły u 61,1% pacjentów, a zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) u 41,9% pacjentów. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem WED s.c. to: zwiększenie aktywności choroby WZJG, reakcja w miejscu wstrzyknięcia oraz rumień w miejscu wstrzyknięcia.

W ramach uzupełnienia złożonych analiz, wnioskodawca przedstawił zestawienie wyników uzyskanych w badaniu VISIBLE I dla grupy otrzymującej wedolizumab do podawania podskórnie oraz dla grupy otrzymującej wedolizumab podawany dożylnie. Wnioskodawca nie poddawał wyników analizie statystycznej.

Analitycy Agencji odnaleźli wyniki analizy porównawczej opublikowane przez Australijską Agencję PBAC [PBAC 2020]. W zakresie skuteczności klinicznej nie zaobserwowano IS różnic pomiędzy wedolizumabem podawanym podskórnie a wedolizumabem podawanym dożylnie, w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (remisja kliniczna), jak i drugorzędowych punktów końcowych (trwała remisja kliniczna, remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów, trwała odpowiedź kliniczna, wygojenie błony śluzowej). Również w zakresie bezpieczeństwa nie zaobserwowano IS różnic pomiędzy terapiami w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Autorzy raportu PBAC 2020 wskazują również na brak różnic w zakresie punktów końcowych raportowanych przez pacjentów, jednakże wyniki porównania nie zostały przedstawione w raporcie. Przy interpretacji wyników analizy przygotowanej przez PBAC należy mieć na uwadze, że badanie VISIBLE I nie miało mocy statystycznej wystarczającej do wykrycia różnic pomiędzy grupą stosującą wedolizumab podawany podskórnie a grupą stosującą wedolizumab podawany dożylnie.

Wnioskodawca odnalazł 4 przeglądy systematyczne spełniające kryterium populacji i interwencji: Bhandari 2021, Jairath 2021, CADTH 2020 oraz D'Amico 2020. Dane dla wedolizumabu podawanego podskórnie pochodzą wyłącznie z badania VISIBLE I, a wyniki przeglądów systematycznych są zbieżne z wynikami badania VISIBLE I omówionymi wcześniej.

Wśród głównych ograniczeń analizy wymienić należy brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo WED s.c. z WED i.v. w populacji docelowej oraz brak badań obserwacyjnych dotyczących stosowania WED s.c. Porównanie pośrednie przez placebo obarczone jest ryzykiem błędu, podobnie jak porównanie bezpośrednio wyników badania VISIBLE I wykonane przez PBAC.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab), w postaci podskórnej (SC, ang. *subcutaneous*) we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG).

Technika analityczna

Jako główną technikę, analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Ze względu na wykazanie różnic w zakresie jakości życia między technologią wnioskowaną a komparatorem, przedstawiono również oszacowania przy zastosowaniu analizy kosztów-użyteczności (CUA) – dalej jako scenariusz dodatkowy (zgodnie z rozdziałem 5.4)

Porównywane interwencje

Za komparator dla terapii lekiem Entyvio podawanym podskórnie (WED s.c.) uznano Entyvio podawany we wlewie dożylnym (WED i.v.), stosowany w schemacie zgodnym z ChPL Entyvio, tj.:

- terapia indukcyjna – 3 dawki dożylnie - w tygodniu 0., 2. i 6.
- terapia podtrzymująca - dawkowanie dożylnie co 8 tygodni.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Z uwagi na niewielkie w stosunku do płatnika koszty ponoszone przez pacjentów w trakcie terapii, w szczególności brak współpłacenia pacjentów za oceniane interwencje, uznano że perspektywa wspólna płatnika i pacjentów jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Przyjęto dożywny horyzont analizy - 60 lat (przy założeniu, że średnia wieku osoby rozpoczynającej leczenie wynosi ok. 40 lat; rok = 365,25 dni).

Model

Wnioskodawca przedstawił model stworzony *de novo* z użyciem programu Microsoft Excel. Do modelowania przebiegu choroby zastosowano model Markowa z niejednorodną macierzą przejść (ze względu na różne prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie po leczeniu indukującym i leczeniu podtrzymującym).

Założenia modelu:

- 1) Wyliczenia w modelu przeprowadzono osobno dla poszczególnych grup pacjentów ze względu na różnice w wynikach zdrowotnych (chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym tzn. subpopulacja po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF α).
- 2) W modelu równolegle modelowano stosowanie terapii wnioskowanej (WED s.c.) i komparatora (WED i.v.); wyniki zestawiono w formie tabelarycznej.
- 3) W ramach modelu przyjęto cykle o długości:
 - 6 tygodni (pierwszy cykl – faza indukcyjna);
 - 8 tygodni (kolejne cykle – faza podtrzymująca).
- 4) Wszyscy chorzy wchodzi do modelu rozpoczynając leczenie w fazie indukcyjnej (WED i.v.). W 14 tygodniu analizy następuje ocena odpowiedzi na leczenie. Następnie grupa interwencji rozpoczyna

stosowanie WED s.c. co 2 tygodnie (4 razy na cykl) natomiast grupa komparatora stosuje w dalszym ciągu WED i.v. (1 raz na cykl). W przypadku braku odpowiedzi na leczenie ścieżka pacjenta nie jest dalej modelowana (następuje wyjście z modelu, osoba nie generuje kosztu różnicującego).

- 5) Chory leczony jest tak długo, jak długo wykazuje odpowiedź na leczenie (zgodnie z zaproponowanym programem lekowym)

Ze względu na rodzaj stosowanych technologii (leczenie indukujące i podtrzymujące) oraz [redacted])

nie zastosowano korekty połowy cyklu.

W modelu dla ramienia komparatora uwzględniono również możliwość stosowania WED i.v. co 4 tygodnie (zgodnie z ChPL "U pacjentów, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstości dawkowania do 300 mg wedolizumabu podawanego dożylnie co 4 tygodnie.") poprzez oszacowanie odsetka populacji zgodnie z danymi wnioskodawcy.

W ramach obliczeń kosztów leczenia przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów na poziomie 5% natomiast dla efektów zdrowotnych roczna stopa dyskontowania wyniosła 3,5%.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji docelowej

Populację docelową stanowią osoby dorosłe z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF α), spełniający kryteria włączenia do leczenia wedolizumabem w ramach Programu Lekowego B.55.

Czas trwania leczenia

Zgodnie z proponowanym brzmieniem programu lekowego "Leczenie podtrzymujące wedolizumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Łączny czas leczenia pacjenta wedolizumabem zależy od decyzji lekarza. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona do 14 tygodnia od rozpoczęcia terapii a następnie co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o wskaźnik Mayo score.". W modelu przyjęto, że pacjenci stosują WED s.c. do czasu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie lub momentu zgonu.

Skuteczność kliniczna

Z uwagi na wyniki analizy klinicznej wskazującej na porównywalną skuteczność kliniczną i porównywalny profil bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem WED s.c. i WED i.v., w analizie ekonomicznej nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa terapii.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty dawek porównywanych interwencji (WED s.c. vs WED i.v),
- koszty podania leków (dożylnego i podskórnego).

W analizie nie uwzględniono kosztów diagnostyki i monitorowania (wskazano na brak różnic w porównaniu z WED i.v. zgodnie z proponowanym brzmieniem programu lekowego – przyp. Analityków) ponoszonych przez pacjentów, kosztów pośrednich oraz kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. Różnice w kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęto jako statystycznie nieistotne i pomijalne.

[redacted]

Charakterystykę cenową produktów leczniczych Entyvio, zgodną z wnioskiem refundacyjnym, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Charakterystyka cenowa produktów Entyvio

Prezentacja leku Entyvio	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	Limit finansowania [PLN]	WDS [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Dawkowanie poszczególnych postaci leku przyjęte w modelu można odnaleźć w AE wnioskodawcy na stronie 26. Koszt podania WED we wlewie dożylnym wyznaczono na podstawie *Zarządzenia programy lekowej* w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” lub „hospitalizacja związana z wykonaniem programu”, których koszt jest taki sam i wynosi 486,72 PLN. W ramach podania podskórnego przyjęto natomiast koszt podania WED rozliczany w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”, który wynosi 108,16 PLN.

Biorąc pod uwagę formę podania oraz rekomendację z Komunikatu MZ z dnia 13 marca 2020 r. założono, że koszt świadczenia ambulatoryjnego będzie związany z wydaniem leku i będzie rozliczany raz na 24 tygodnie (raz na 3 cykle).

Założono, iż koszt diagnostyki oraz kwalifikacji do programu lekowego nie jest kosztem różnicującym względem komparatora.

Tabela 44. Zestawienie danych wejściowych w analizie podstawowej modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry modelu		
Horyzont czasowy (cykle)	389	Założenie
Okres podania dawek indukcyjnych leku Entyvio® (tygodnie)	6	ChPL Entyvio
Częstotliwość podawania leku Entyvio® i.v. w podtrzymaniu (tygodnie)	8	
Częstotliwość podawania leku Entyvio® s.c. w podtrzymaniu (tygodnie)	2	
Długość pierwszego cyklu w modelu (tygodnie)	6	
Długość kolejnych cykli w modelu (tygodnie)	8	Założenie
Średni wiek wejścia do modelu (lata)	40,3	Feagan 2017a
Odsetek mężczyzn	57,0%	Feagan 2017a
Ryzyko zgonu chorych odpowiadających na leczenie względem populacji generalnej	1,0	Założenie wnioskodawcy
Ryzyko zgonu chorych nieodpowiadających na leczenie względem populacji generalnej	1,9	Button 2010
Odsetek chorych w remisji spośród odpowiadających na leczenie	85,9%	Amiot 2019
Użyteczność chorych odpowiadających na leczenie (EQ-5D)	0,82	Punekar 2010 – dane przeważone zgodne z danymi populacyjnymi z publikacji Amiot 2019
Użyteczność chorych nieodpowiadających na leczenie (EQ-5D)	0,42	Punekar 2010
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba dawek indukcyjnych WED i.v.	3	ChPL Entyvio, projekt programu lekowego WZJG
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)		
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie WED (w populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym) w 1. cyklu	39,0%	Feagan 2017a, EMA 2020

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie WED (w populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym) w cyklu leczenia podtrzymującego (do 54 tygodnia))	87,5%	Feagan 2017a, Sandborn 2020
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie WED (w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego) w 1. cyklu	53,1%	Feagan 2017a, EMA 2020
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie WED (w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego) w cyklu leczenia podtrzymującego (do 54 tygodnia)	92,9%	Feagan 2017a, Sandborn 2020
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie WED w cyklu leczenia podtrzymującego (po 54 tygodniu)	98,1%	Amiot 2019, Biemans 2019
Parametry kosztowe		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt podania leku we wlewie dożylnym (PLN)	486,72	162/2020/DGL
Koszt podskórnego podania leku (PLN)*	108,16	

* koszt został włączony do analizy jako koszt wydania leków, rozliczany co 24 tygodnie (3 cykle)

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analiza główna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Zgodnie z oszacowaniami analizy podstawowej wnioskodawcy w wariancie z RSS stosowanie terapii lekiem Entyvio w podaniu dożylnym (indukcja) i podskórnym (podtrzymanie)

[redacted] w przypadku populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, natomiast w przypadku populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym [redacted]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy z perspektywy NFZ

Wyszczególnienie	Koszt terapii wnioskowanej (WED i.v. + WED s.c.) [PLN] z RSS / bez RSS	Koszt terapii komparatorem (WED i.v.) [PLN]	Różnica kosztów [PLN] z RSS / bez RSS
Populacja po niepowodzeniu leczenia standardowego			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		
Populacja po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		

5.2.2. Wyniki analizy kosztów-użyteczności

W związku z wykazaniem istotnych statystycznie różnic w zakresie poprawy jakości życia wg kwestionariusza IBDQ w 52 tyg. terapii dla WED s.c. względem WED i.v. przeprowadzono dodatkowo analizę kosztów-użyteczności (CUA) w celu przedstawienia inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) dla analizowanego problemu decyzyjnego.

Dane z kwestionariusza zostały przeliczone z zastosowaniem funkcji mapującej na skalę EQ-5D zgodnie ze wzorem (Buxton 2007):

$$EQ - 5D = 0,03043 + 0,0043 IBDQ$$

W tabeli przedstawiono współczynniki użyteczności dla poszczególnych grup chorych z WZJG.

Tabela 46. Zestawienie stanów użyteczności zdrowia przyjęte w CUA

Grupa chorych	Jakość życia w skali IBDQ	Użyteczność (EQ-5D)
przed leczeniem WED	124,5	0,5658
leczeni WED i.v.	172,9	0,7739
leczeni WED s.c	195,7	0,8719

Wyniki analizy przedstawiono w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika (tożsamej ze wspólną) w podziale na populację po niepowodzeniu leczenia standardowego i populację po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym. Poniżej przedstawiono wyniki dla wariantu z zastosowaniem instrumentu podziału ryzyka (RSS) natomiast wyniki bez RSS przedstawiono w AE wnioskodawcy na stronie 40.

Tabela 47. Oszacowania wyników CUA z perspektywy płatnika publicznego dla populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego z RSS

Wyszczególnienie	Technologia wnioskowana	Komparator

Tabela 48. Oszacowania wyników CUA z perspektywy płatnika publicznego dla populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym z RSS

Wyszczególnienie	Technologia wnioskowana	Komparator

Zgodnie z powyżej przedstawionymi danymi, koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) [redacted]

5.2.3. Wyniki analizy progowej

W związku z wynikami AKL, z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych leku Entyvio podawanego podskórnie, w których wykazano wyższość leku nad refundowanym komparatorem, w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Analiza minimalizacji kosztów

Należy wskazać, iż cena wynikająca z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji „*musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej (...) dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania*”.

Z uwagi na to, iż podstawowa analiza ekonomiczna przeprowadzona została w postaci analizy minimalizacji kosztów, ceny progowe szacowano w taki sposób, aby różnica między kosztem stosowania ocenianej interwencji a kosztem stosowania technologii opcjonalnej była równa zero, co jest zgodne z §5 ust. 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie progowych urzędowych cen zbytu (UCZ) dla poszczególnych podgrup w przypadku analizy minimalizacji kosztów.

Tabela 49. Progowe urzędowe ceny zbytu dla analizy podstawowej (CMA) z perspektywy NFZ.

Wyszczególnienie	Progowe UCZ* [PLN]	
	wariant z RSS	wariant bez RSS
Populacja po niepowodzeniu leczenia standardowego		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* W analizach przedstawiono ceny zbytu netto (CZN). Wartości te zostały powiększone o obowiązującą stawkę VAT (8%)

Przytoczone wyżej ceny progowe [REDACTED]

Analiza kosztów-użyteczności

Zgodnie z ustawą o refundacji (art. 35 ust. 5 pkt. 4), w przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu (zdefiniowanego jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca) określonego zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa GUS. Obecnie wartość progu opłacalności w Polsce wynosi 166 758 PLN.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie progowych cen zbytu netto dla poszczególnych podgrup w przypadku analizy kosztów-użyteczności.

Tabela 50. Progowe ceny zbytu netto dla analizy kosztów-użyteczności (CUA) z perspektywy NFZ.

Wyszczególnienie	Progowe CZN [PLN]	
	wariant z RSS	wariant bez RSS
Populacja po niepowodzeniu leczenia standardowego		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.2.4. Wyniki analizy wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości w obu analizowanych populacjach, testując zmiany parametrów przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 51. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości oraz analizie scenariuszy wnioskodawcy

Oznaczenie scenariusza	Parametr podlegający zmianie	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Opis źródła wartości w analizie wrażliwości
1	Stopa dyskonta kosztów	5%	0%	Wytyczne HTA AOTMiT
2	Horyzont czasowy (cykle)	389	7	Założenie zgodne z długością aktualnego PL B.55 (54 tyg. leczenia z zastosowaniem wedolizumabu)
3			20	Założenie zgodne z długością badania klinicznego, którego wyniki uwzględniono w oszacowaniu parametrów skuteczności długookresowej wedolizumabu
4			65	10-letni horyzont czasowy analizy
5	Średni wiek wejścia do modelu (lata)	40,3	39,7	Minimalny średni wiek notowany w poszczególnych podgrupach badania Feagan 2017
6			41,8	Maksymalny średni wiek notowany w poszczególnych podgrupach badania Feagan 2017
7	Odsetek mężczyzn	57,0%	53,1%	Minimalny odsetek mężczyzn notowany w poszczególnych podgrupach badania Feagan 2017
8			61,8%	Maksymalny odsetek mężczyzn notowany w poszczególnych podgrupach badania Feagan 2017
9	Ryzyko zgonu chorych nieodpowiadających na leczenie względem populacji generalnej	1,9	1,0	Przyjęto śmiertelność na poziomie populacji generalnej
10				
11	Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie WED w cyklu leczenia podtrzymującego (po 54 tygodniu)	98,1%	97,0%	Założenie na podstawie badania Biemans 2019
12	Koszt podania leku we wlewie dożylnym (PLN)	486,72	108,16	Wartości zgodne zarządzeniem 162/2020/DGL
13	Źródło danych demograficznych do modelu	badanie GEMINI I	badanie VISIBLE I	Publikacje Feagan 2017 i Sandborn 2020
14	Korekta połowy cyklu	NIE	TAK	Założenie
15	Źródło parametrów klinicznych do modelu	badanie GEMINI I	badanie VISIBLE I	Feagan 2017, Sandborn 2020, EMA 2020
16	Liczba dawek indukcyjnych WED	3 dawki	2 dawki	Projekt programu lekowego WZJG, ChPL Entyvio

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kosztów w konsekwencji zmienności parametrów (dla ich wartości skrajnych) w wariancie z RSS. Wartości bez RSS przedstawiono w AE wnioskodawcy, str. 41

Tabela 52. Zestawienie zmienności kosztu całkowitego w zależności od przyjętych parametrów skrajnych

Technologia wnioskowana		Komparator	
Wartości z analizy podstawowej	Zakres zmienności (wartość minimalna / maksymalna)	Wartości z analizy podstawowej	Zakres zmienności (wartość minimalna / maksymalna)
Populacja po niepowodzeniu leczenia standardowego			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		[redacted]
Populacja po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		[redacted]

Poniżej przedstawiono również wyniki analizy wrażliwości w wariancie z RSS dla populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym i niepowodzeniu leczenia standardowego. Wyniki analizy wrażliwości w wariancie bez RSS można odnaleźć w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdziale 11.

Tabela 53. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ

Wariant analizy (nr scenariusza)	WED s.c. vs WED i.v. po PL			WED s.c. vs WED i.v. po BSC		
	Koszty inkrementalne [PLN]	Zmiana procentowa*	Progowa UCZ [PLN]	Koszty inkrementalne [PLN]	Zmiana procentowa*	Progowa UCZ [PLN]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
9	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
11	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
13	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
14	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
15	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* obliczenia własne Agencji

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 54. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Zgodnie z przedstawionym wnioskiem refundacyjnym populacja włączana do programu będzie szersza (Mayo \geq 6) w porównaniu z aktualnie brzmiącą treścią programu B.55 (Mayo $>$ 6). Zmiana ta nie będzie istotnie różnicująca między oszacowaniami w AE, natomiast będzie miała wpływ na wartości uzyskane w BIA
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	?	Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał analizę minimalizacji kosztów. Analiza kosztów użyteczności została przedstawiona jako analiza dodatkowa, ponieważ w jednym badaniu stwierdzono wyższą jakość życia u osób stosujących technologię podskórną w porównaniu ze stosowaniem technologii dożylniej. Z uwagi na wyniki AKL wybór techniki analitycznej w ocenie analityków Agencji jest prawidłowy.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W ramach przeglądu systematycznego wykazano, metodą pośrednią, brak istotnych różnic między technologią wnioskowaną a wybranym komparatorem w zakresie skuteczności terapii.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Zgodnie z problemem zdrowotnym objawy WZJG mogą występować przez całe życie. W ramach analizy scenariuszy przetestowano również krótsze horyzonty czasu leczenia.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	W ramach obliczeń kosztów leczenia przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów na poziomie 5%, natomiast efektów zdrowotnych w wysokości 3,5%
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	NIE	Dane dot. użyteczności stanów zdrowia pozyskano z publikacji Puneekar 2010 – dane te zostały przeważone względem populacji objętej analizą. Nie przeprowadzono pełnego przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia dla analizy kosztów-użyteczności.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie, nd – nie dotyczy

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 14 AE wnioskodawcy):

- W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować

niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy.

- W ramach przeprowadzonego w Analizie klinicznej porównania pośredniego nie wykazano statystycznie istotnych różnic w skuteczności pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem. W związku z tym przyjęto, że prawdopodobieństwa uzyskania oraz utrzymywania odpowiedzi na leczenie będą takie same zarówno dla wedolizumabu podawanego podskórnym, jak i wedolizumabu w formie podania dożylnego. W analizie podstawowej do oszacowania parametrów skuteczności wedolizumabu w pierwszym roku leczenia wykorzystano dane z badania GEMINI I, w którym przedstawiono wyniki skuteczności WED w obu analizowanych populacjach zarówno dla fazy leczenia indukcyjnego jak i podtrzymującego.
- W ramach modelu uwzględniono szereg założeń porządkujących, które wymieniono w rozdziale 7.1 [AE wnioskodawcy – przyp. analityków]. Biorąc pod uwagę objawy oraz progresywny charakter choroby założono, że leczenie chorego powinno trwać przez całe życie. W związku z tym w analizie ekonomicznej przyjęto dożywny horyzont czasowy, który technicznie określono na około 60 lat. Pomimo przyjętej długości horyzontu czasowego w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie WED dalsze ścieżki leczenia chorego nie były analizowane w ramach modelu. Taki pacjent nie generuje bowiem różniącego kosztu pomiędzy ramieniem interwencji oraz ramieniem komparatora.

Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości. Wnioskodawca wskazał, że „Ze względu na wybór techniki analitycznej minimalizacji kosztów odstąpiono od przeprowadzania wielokierunkowej analizy wrażliwości.”. Ze względu na przedstawienie oszacowań dla analizy kosztów-użyteczności zasadnym wydaje się przedstawienie tego typu oszacowań. W związku z dodatkowym charakterem, jaki pełni CUA w niniejszym raporcie, ograniczenie to nie wpływa na wnioskowanie dotyczące ocenianej technologii.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- nie wskazano

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W analizie dla celów modelowania przeżycia zastosowano tablice przeżycia z 2019 roku (aktualne na dzień złożenia wniosku). W trakcie aktualizacji analiz (wersja 1.2, 16.11.2021) dane te nie zostały zweryfikowane z tablicami opublikowanymi na 2020 rok (data publikacji 26.07.2021). Analitycy przeprowadzili dodatkowe obliczenia własne związane z powyższą zmianą, wyniki i ocenę wpływu zastosowanego zestawu danych przedstawiono w rozdziale 5.3.4.
- Wartości w zakresie użyteczności stanów zdrowia, wykorzystane do oszacowania inkrementalnej różnicy stanu zdrowia, wykazane zostały w kwestionariuszu odmiennym niż EQ-5D (IBDQ) w ramach porównania pośredniego przeprowadzonego między WED s.c. i WED i.v., pomimo dostępności wyników dla skali EQ-5D. Przeprowadzone w sposób zbiorczy mapowanie użyteczności ze skali IBDQ na EQ-5D przeprowadzono bez oceny heterogeniczności wyników uzyskanych w poszczególnych domenach skali IBDQ (przedstawiono jedynie surowe wyniki przed mapowaniem), natomiast model wykorzystany do mapowania pochodził z opracowania dla choroby Leśniowskiego-Crohna (Buxton 2007), a nie WZJG, co dodatkowo obciąża wnioskowanie przedstawione w tej analizie. W ramach ww. publikacji wskazano, że minimalna zmiana wskaźnika istotna z perspektywy klinicznej wynosi 16 dla wyniku łącznego i 0,5 dla poszczególnych pytań. Zgodnie z publikacją Sandborn 2020 średnia różnica mierzona metodą najmniejszych kwadratów (*least squares mean* - LSM) pomiędzy WED s.c. a WED i.v. w porównaniu z placebo wyniosła odpowiednio 43,9 i 37,1 (różnica 6,8). W ramach publikacji Vermeire 2019, będącej abstraktem konferencyjnym (publikacja zgodna z PICO wnioskodawcy) wskazano, iż w 52 tygodniu średnia wartość w skali IBDQ wyniosła odpowiednio 135,2, 180,7 oraz 170,7 dla PLC, WED s.c. oraz WED i.v., a średnia różnica między wartością początkową a końcową dla WED s.c. i WED i.v. wyniosła odpowiednio +65,3 oraz +58,6. Zgodnie z przytoczoną wyżej miarą istotności klinicznej, różnice pomiędzy wynikami dla WED s.c. oraz WED i.v. nie są klinicznie istotnie różne. Dodatkowy wariant analizy kosztów-użyteczności, przy zastosowaniu użyteczności pochodzących z kwestionariusza EQ-5D, przedstawiono w sekcji 5.3.4, natomiast dodatkowy komentarz w rozdziale 5.4.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował, że modele zostały poddane walidacji wewnętrznej poprzez wprowadzenie wartości zerowych i skrajnych dla kluczowych parametrów modelu, ich oczekiwany wpływ na ostateczne wyniki modelu (w szczególności koszty inkrementalne). Analizowano również stałość łącznej liczby populacji w ocenianym modelu względem poszczególnych stanów. Wskazano, iż walidacja wewnętrzna przyniosła skutki zbieżne z oczekiwanymi w relacji do analizy podstawowej.

Walidacja zewnętrzna

Dane pochodzące z modelowania porównano z publikacjami empirycznymi. Przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej Peyrin-Biroulet 2019, stanowiącej przegląd systematyczny badań w których oceniono skuteczność leczenia podtrzymującego WED w leczeniu dorosłych pacjentów z WZJG.

W publikacji wskazano, iż częstość występowania utraty odpowiedzi na leczenie podtrzymujące WED po skutecznym leczeniu indukcyjnym wynosi ok. 39,8 przypadków na 100 osobolat obserwacji. Średni czas obserwacji na pacjenta wyniósł ok. 9,3 miesiąca. Wynik ten skonfrontowany został z odsetkami przedstawionymi w analizach wnioskodawcy (ok. 37% chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego i ok. 57% po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym traci odpowiedź na leczenie w 52 tygodniu oceny [odpowiednio ok. 26% i 43% po 38 tyg. – ok. 9 miesięcy – przypis analityków Agencji], wyniki w formie graficznej przedstawiono w AE wnioskodawcy str. 56-57).

Przedstawione powyżej dane wskazują, iż przeprowadzone modelowanie w dobrym stopniu odzwierciedla wyniki przedstawione w ramach badań klinicznych.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego. Odnaleziono jedną publikację – opracowanie *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH 2020_PER) dotyczące oceny ekonomicznej stosowania wedolizumabu podawanego podskórnym w porównaniu z innymi technologiami biologicznymi (adalimumab, infliksymab biopodobny, golimumab, wedolizumab stosowany dożylnie) lub leczeniem konwencjonalnym (mesalazyna, azatiopryna, prednizolon) u dorosłych z umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią WZJG (Mayo ≥ 6 pkt), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję terapii konwencjonalnej (nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-alfa) lub leczenia z wykorzystaniem inhibitora TNF-alfa. Przedstawiono analizę kosztów-użyteczności o dożywotnim (63 lat) horyzoncie czasowym, przyjmując jako parametry oszacowania wynikające z przeprowadzonej metaanalizy sieciowej.

Struktura modelu obejmowała drzewo decyzyjne (w fazie indukcji – odpowiedź kliniczna lub jej brak) oraz model Markowa (w fazie podtrzymującej, z założeniem czasu trwania cyklu terapii = 1 rok). Osoby, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie (definiowaną jako redukcja wyniku w skali Mayo o przynajmniej 3 punkty oraz o przynajmniej 30% względem wartości początkowej z obniżeniem wyniku podskali RBS o przynajmniej 1 punkt lub osiągnięciem wyniku w podskali całkowitej RBS o wartości 0 lub 1) po fazie indukcji po 10 tygodniach) mogły kontynuować terapię, natomiast osoby bez odpowiedzi mogły zostać poddane operacji (całkowita kolektomia, zespolenie jelito kręte-odbyt).

Analizę przeprowadzono z zastosowaniem modelu probabilistycznego (10 tys. iteracji metodą Monte Carlo). CADTH uznał wyniki za niewiarygodne ze względu na niestabilność współczynników efektywności kosztowej (szerokie przedziały wiarygodności [*credible intervals*] przedstawione w metaanalizie sieciowej, brak transparentności w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym, niewłączenie części publikacji do przeglądu, brak analizy heterogeniczności [CADTH 2020]), w związku z czym agencja CADTH przeprowadziła deterministyczną analizę wrażliwości.

Ograniczeniem wnioskowania na podstawie przytoczonego wyżej badania jest odmienny zestaw założeń, m.in.:

- przyjęte w analizie komparatory;
- zastosowana technika analityczna;
- zestaw parametrów wejściowych (przyjęte na podstawie metaanalizy sieciowej);
- kształt ścieżki terapeutycznej (wyłącznie leczenie biologiczne/konwencjonalne vs pełna ścieżka leczenia wraz z chirurgią).

Dodatkowo należy wskazać, iż wpływ na oszacowania przedstawione w analizie CADTH 2020 ma również standard opieki nad pacjentami z WZJG w Kanadzie.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Alternatywne wartości tablic trwania życia

Korzystając z modelu wnioskodawcy analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowy wariant analizy, modelując dane dla nowszych danych dotyczących śmiertelności osób w populacji generalnej, które zostały opublikowane w raporcie *Trwanie życia w 2020 roku* (GUS 2021).

Uwzględnienie powyższych danych nie wpłynęło na wnioskowanie z przedstawionej analizy dla wariantu podstawowego.

Tabela 55. Wyniki wariantu Agencji z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS

Wariant analizy	WED s.c. vs WED i.v. po PL		WED s.c. vs WED i.v. po BSC	
	Koszty inkrementalne [PLN]	Progowa UCZ [PLN]	Koszty inkrementalne [PLN]	Progowa UCZ [PLN]

Tabela 56. Wyniki wariantu Agencji z perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS

Wariant analizy	WED s.c. vs WED i.v. po PL		WED s.c. vs WED i.v. po BSC	
	Koszty inkrementalne [PLN]	Progowa UCZ [PLN]	Koszty inkrementalne [PLN]	Progowa UCZ [PLN]

Alternatywne wartości QALY

W ograniczeniach dot. danych (rozdział 5.3.3) oraz komentarzu Agencji (rozdział 5.4) przytoczono niepewności związane z oszacowaniem dotyczącym lat życia skorygowanych stanem zdrowia (QALY) przyjętymi dla analizy kosztów-użyteczności. Poniżej przedstawiono dane dotyczące jakości życia na podstawie publikacji Sandborn 2020 oraz Vermeire 2019. Obliczone różnice w QALY są zbieżne dla obu publikacji, dlatego dalej będą traktowane jako wspólne.

Tabela 57. Wartość użyteczności przyjęta dla analizy kosztów-użyteczności na podstawie skali EQ-5D wg publikacji Sandborn 2020 i Feagan 2017b

Wyszczególnienie	Wartość*	Źródło
Użyteczność przed rozpoczęciem leczenia	0,546	Feagan 2017b (wartość dla populacji placebo)
Użyteczność w 52 tyg. – WED i.v.	0,677	Sandborn 2020 (wartość dla populacji WED i.v. vs placebo)
Użyteczność w 52 tyg. – WED s.c.	0,722	Sandborn 2020 (wartość dla populacji WED s.c. vs placebo)

* Wartość Feagan 2017b – wartość surowa odczytana z badania (tak jak wnioskodawca) dla placebo, ponieważ wartości z Sandborn są przeważone względem oszacowań dla placebo. Wartości Sandborn 2020 – wartość przed rozpoczęciem leczenia z Feagan skorygowana o średnie przyrosty wartości użyteczności przedstawione w publikacji Sandborn 2020 – tabela 8 z suplementu

Poniżej przedstawiono obliczenia własne przeprowadzone z zastosowaniem modelu wnioskodawcy przy wykorzystaniu powyżej przyjętych oszacowań dotyczących mnożników jakościowych. Wartości przedstawiono dla wariantu uwzględniającego instrument podziału ryzyka (RSS).

Tabela 58. Oszacowania wyników CUA z perspektywy płatnika publicznego dla populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego z RSS (obliczenia Agencji)

Wyszczególnienie	Technologia wnioskowana	Komparator

Tabela 59. Oszacowania wyników CUA z perspektywy płatnika publicznego dla populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym z RSS (obliczenia Agencji)

Wyszczególnienie	Technologia wnioskowana	Komparator

Zgodnie z powyższymi obliczeniami,

Cena progowa, tj. cena zbytu netto, przy której koszt stosowania substancji jest równy przyjętemu progowi opłacalności wynosi dla poszczególnych populacji:

5.4. Komentarz Agencji

Zgodnie z oszacowaniami analizy podstawowej wnioskodawcy w wariantcie z RSS stosowanie terapii lekiem Entyvio w podaniu dożylnym (indukcja) i podskórnym (podtrzymanie) w przypadku populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, natomiast w przypadku populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym

Dużą niepewnością cechują się wyniki analizy modelowane w długim horyzoncie czasu. Nieznane jest rzeczywiste kształtowanie się odpowiedzi na leczenie w tak rozległym okresie, dodatkowo należy wziąć pod uwagę możliwość zmiany leczenia i powrotu do schematu terapeutycznego w różnych okresach życia (zgodnie z proponowanym programem lekowym).

Z dużą ostrożnością należy podchodzić do analizy oszacowań przedstawionych w analizie kosztów-użyteczności. Wartości w zakresie użyteczności stanów zdrowia, wykorzystane do oszacowania inkrementalnej różnicy stanu zdrowia, wykazane zostały w kwestionariuszu odmiennym niż EQ-5D (IBDQ) w ramach porównania pośredniego przeprowadzonego między WED s.c. i WED i.v., pomimo dostępności wyników dla skali EQ-5D. Dodatkowo, przeprowadzone w sposób zbiorczy mapowanie użyteczności ze skali IBDQ na EQ-5D przeprowadzono bez oceny heterogeniczności wyników uzyskanych w poszczególnych domenach skali IBDQ (przedstawiono jedynie surowe wyniki przed mapowaniem), natomiast model wykorzystany do mapowania pochodził z opracowania dla choroby Leśniowskiego-Crohna (Buxton 2007), a nie WZJG, co dodatkowo obciąża wnioskowanie przedstawione w tej analizie. W ramach ww. publikacji wskazano, że minimalna zmiana wskaźnika istotna z perspektywy klinicznej wynosi 16 dla wyniku łącznego i 0,5 dla poszczególnych pytań. Zgodnie z publikacją Sandborn 2020 średnia różnica mierzona metodą najmniejszych kwadratów pomiędzy WED s.c. a WED i.v. w porównaniu z placebo wyniosła odpowiednio 43,9 i 37,1 (różnica 6,8). W ramach publikacji Vermeire 2019, będącej abstraktem konferencyjnym (publikacja zgodna z PICO wnioskodawcy) wskazano, iż w 52 tygodniu średnia wartość w skali IBDQ wyniosła odpowiednio 135,2, 180,7 oraz 170,7 dla PLC, WED s.c. oraz WED i.v. a średnia różnica między wartością początkową a końcową dla WED s.c. i WED i.v. wyniosła

odpowiednio +65,3 oraz +58,6. Zgodnie z przytoczoną wyżej miarą istotności klinicznej, różnice pomiędzy wynikami dla WED s.c. oraz WED i.v. nie są klinicznie istotnie różne.

Dodatkowo, na podstawie publikacji Malinowski i Kawalec 2016, w której przeprowadzono przeгляд systematyczny z metaanalizą użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i osób z WZJG, metody inne niż bezpośrednie (*time-trade off, standard gamble*) oraz EQ-5D mogą być obciążone błędem, dlatego należy korzystać z nich w przypadku braku ww. miar. Autorzy w powyższej publikacji nie dokonywali samodzielnego mapowania użyteczności stanów zdrowia ze względu na brak dostępu do danych źródłowych oraz niepewność związaną z samym mapowaniem.

W związku z powyższymi ograniczeniami, oszacowania analizy kosztów-użyteczności przedstawione w niniejszym raporcie powinny mieć charakter dodatkowy względem analizy minimalizacji kosztów.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem przeprowadzonej analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab) do wstrzykiwań podskórnych stosowanego w ramach proponowanego programu lekowego: „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) ICD-10 K51)”. W ramach AWB wnioskodawcy oceniono również etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego – NFZ)
- oraz dodatkowo z perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (od 1 marca 2022 r. do końca lutego 2024 r.).

Populacja

Do leczenia wedolizumabem podskórnym zgodnie z zapisami kryteriów włączenia wnioskowanego programu lekowego, będą kwalifikować się pacjenci dorośli (≥ 18 r.ż.) z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

- z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), (ocena ≥ 6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 r.ż.)
- nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub
- mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym produkt Entyvio w postaci podskórnej nie jest refundowany w populacji docelowej ze scenariuszem nowym, w którym założono, że terapia podskórna produktem Entyvio będzie finansowana ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego.

Struktura i zmiana w rynku

Scenariusz istniejący obrazuje aktualny stan, w którym w rozważanym wskazaniu stosowany jest schemat terapii wedolizumabem w podaniu dożylnym (WED i.v.) refundowany ze środków publicznych w ramach istniejącego programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG)(ICD-10 K51)”. Po skutecznej fazie indukcji WED i.v. założono, że w scenariuszu istniejącym chorzy kontynuują terapię WED i.v., natomiast w scenariuszu nowym przechodzą na wnioskowany produkt leczniczy (WED s.c.). W związku z tym w scenariuszu nowym założono, że wprowadzenie WED s.c. w ramach programu lekowego leczenia WZJG spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych wynikające z zastąpienia dotychczas stosowanego schematu leczenia podtrzymującego za pomocą WED i.v. przez wnioskowaną technologię medyczną.

Warianty analizy

Wnioskodawca przedstawił następujące warianty AWB: podstawowy (najbardziej prawdopodobny), minimalny i maksymalny, które oparto o kluczowe założenia związane z szacowaną na kolejne lata wielkością populacji docelowej.

Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie wpływ na wyniki. Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych, która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

Model

Model wpływu na budżet przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2016. W analizie wpływu na budżet wykorzystano obliczenia i założenia analizy ekonomicznej – wykorzystano strukturę modelu Markowa, opis modelowania przedstawiono w rozdziale 7. AE wnioskodawcy.

W analizie wpływu na budżet uwzględniono, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie a kwalifikacja do leczenia WED odbywa się płynnie w ciągu całego roku (liczba chorych rozpoczynających leczenie WED jest równa we wszystkich cyklach tego roku).

Założono, że cały koszt z danego cyklu modelu jest naliczany na jego początku. Choremu, który rozpocznie terapię WED w pierwszym miesiącu horyzontu czasowego (w marcu 2022 r.), przypisany zostanie koszt odpowiadający 2 latom leczenia (niezdyskontowany), przy czym w pierwszym roku analizy przypisany zostanie koszt pierwszych 7 cykli modelu (od cyklu 0. do 6.), a w drugim roku koszt kolejnych 7 cykli modelu (od cyklu 7. do 13.).

W zależności od scenariusza analizy (stosowanie komparatora lub interwencji wnioskowanej) oraz subpopulacji (populacja po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym oraz populacja po niepowodzeniu leczenia standardowego), do której należy chory, choremu przypisywany jest odpowiedni koszt generowany przez model.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wskazania określone we wniosku refundacyjnym dla wnioskowanego produktu leczniczego definiowane są przez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem projektu programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) ICD-10 K51”.

W pierwszej kolejności oszacowano liczbę pacjentów którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę WED i.v. w ramach aktualnego programu lekowego WZJG na podstawie danych ze sprawozdań NFZ z lat 2018-2020.

Wnioskodawca w oszacowaniach uwzględnił również skuteczność leczenia indukcyjnego i podtrzymującego na podstawie parametrów klinicznych

Wartości parametrów klinicznych określono zgodnie z metodyką przyjętą w analizie ekonomicznej, dlatego też skuteczność leczenia indukcyjnego i podtrzymującego uwzględnione w ramach analizy ekonomicznej opisane w rozdziale 5.1.2. dotyczą również analizy wpływu na budżet.

Szczegółowy opis założeń wnioskodawcy dotyczący oszacowań populacyjnych w horyzoncie czasowym analizy zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 60. Zestawienie parametrów wykorzystanych do oszacowania liczebności populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może zostać zastosowana – wariant podstawowy

Parametr	Odsetek pacjentów	Liczba pacjentów	Źródło
Populacja wskazana we wniosku			
Roczna liczba pacjentów leczonych WED i.v. (co najmniej 1 dawką) w ramach programu leczenia WZJG w latach 2018*-2020	-	2018: 142, 2019: 539, 2020: 730	Dane ze sprawozdań NFZ
		■	
		■	
Horyzont analizy	1 rok		2 rok
	■		■
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana			
		■	
		■	
Horyzont analizy	1 rok		2 rok
	■		■
	■	■	
	■	■	

Parametr	Odsetek pacjentów	Liczba pacjentów	Źródło
[REDACTED]	53,1%	[REDACTED]	Analiza ekonomiczna: Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie WED w 1. cyklu
[REDACTED]	39,0%	[REDACTED]	
Horyzont analizy	1 rok		2 rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	92,9%	[REDACTED]	Analiza ekonomiczna: Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie WED do 54 tyg.
[REDACTED]	87,5%	[REDACTED]	
Horyzont analizy	1 rok		2 rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*wprowadzenie refundacji wedolizumabu dożylnego w leczeniu WZJG w ramach programu lekowego B.55 od 1 maja 2018 r.

**chorzy, którzy po przekroczeniu maksymalnego czasu leczenia wedolizumabem zgodnego z zapisami obecnego Programu lekowego WZJG, w stanie remisji przeszli na terapię z wykorzystaniem leczenia standardowego i po pewnym czasie doznali nawrotu choroby

^populacja wcześniej nieleczona inhibitorami TNF-alfa

^^populacja po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa

^^^średnia w skali roku

Skróty: PL – program lekowy; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; WED i.v. – wedolizumab dożylny; WED s.c. – wedolizumab podskórny

Koszty

Koszty określono zgodnie z metodyką przyjętą w analizie ekonomicznej, dlatego też kategorie kosztów uwzględnione w ramach analizy ekonomicznej opisane w rozdziale 5.1.2 dotyczą również analizy wpływu na budżet.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem całkowitych kosztów różniących zdefiniowanych jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne i mające wpływ na wynik końcowy analizy. W analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- koszt ocenianej technologii medycznej, koszty substancji czynnych stosowanych jako technologie opcjonalne,
- koszt podania/przepisania leków.

Szczegóły podano w tabeli poniżej.

Tabela 61. Podsumowanie uwzględnionych kosztów

Kategoria kosztów			Całkowite koszty [PLN]	
Koszt leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria kosztów			Całkowite koszty [PLN]	
Koszt podania leków	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu		486,72	
	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu		108,16	

*podana cena stanowi cenę zbytu netto (CZN) za opakowanie

Skróty: RSS – instrument dzielenia ryzyka; WED I.V – wedolizumab dożylny; WED S.C.– wedolizumab podskórny

Koszt leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych, kwalifikacji do programu lekowego i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego uznano za nieróżniące i nie były ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

Inne założenia

- [Redacted]

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 62. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja*	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (min-max)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci rozpoczynający leczenie wnioskowaną technologią (min-max)		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię (min-max)		

* właściwe oszacowania populacyjne wykonywane w przypadku ustawienia wariantu bez RSS

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, aktualne wydatki budżetowe ponoszone przez płatnika publicznego na leczenie pacjentów z WZJG [Redacted]

Tabela 63. Zestawienie parametrów wykorzystanych do oszacowania aktualnych wydatków budżetowych na refundację komparatora

[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Skróty: PL – program lekowy; WED i.v. – wedolizumab dożylny

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Entyvio s.c. w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z łącznej populacji docelowej, przy uwzględnieniu proponowanego RSS, [redacted] w kolejnych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do refundacji (03.2022-02.2024). Wydatki płatnika publicznego na finansowanie terapii lekiem Entyvio s.c. w pierwszych dwóch latach refundacji przy uwzględnieniu proponowanego RSS w łącznej populacji docelowej, wyniosą odpowiednio [redacted]. Szczegóły oszacowań wnioskodawcy zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 64. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia dla analizy zbiorczej i w podziale na chorych po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym oraz leczeniu standardowym – wariant podstawowy, z RSS

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*obliczenia własne Agencji dla subpopulacji

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Entyvio s.c. w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z łącznej populacji docelowej, w przypadku nieuwzględnienia proponowanego RSS, [redacted] w kolejnych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do refundacji (03.2022-02.2024). Wydatki płatnika publicznego na finansowanie terapii lekiem Entyvio s.c. w pierwszych dwóch latach refundacji, w przypadku nieuwzględnienia RSS w łącznej populacji docelowej, wyniosą odpowiednio [redacted]. Szczegóły oszacowań wnioskodawcy zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 65. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia dla analizy zbiorczej i w podziale na chorych po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym oraz leczeniu standardowym – wariant podstawowy, bez RSS

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*obliczenia własne Agencji dla subpopulacji

Dodatkowo, poniżej przedstawiono wyniki AWB w wariancie minimalnym i maksymalnym w zestawieniu z wariantem podstawowym z RSS dla populacji łącznej. Wyniki wariantów skrajnych w wariancie bez RSS można odnaleźć w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy w rozdziale 2.8.2., Tabela 11.

Tabela 66. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia dla analizy zbiorczej (obie subpopulacje) w wariancie minimalnym i maksymalnym z uwzględnieniem RSS – wydatki inkrementalne i koszt refundacji leku Entyvio s.c.


Wyniki analizy w wariancie minimalnym i maksymalnym z wynikami analizy podstawowej. Stosowanie leku Entyvio s.c. wiązało się z dodatkowymi wydatkami. W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Entyvio s.c. w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z łącznej populacji docelowej z uwzględnieniem proponowanego RSS w wariancie minimalnym i w wariancie maksymalnym w kolejnych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do refundacji (03.2022-02.2024).

Wyniki AWB przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego, które uznano za tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 67. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Komentarz dot. liczebności populacji zawarto w rozdziale 6.3.1. „Ocena modelu Wnioskodawcy”.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Brak uwag
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Brak uwag
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca w swoich analizach założył, że w przypadku pozytywnej decyzji o objęciu refundacją, wnioskowany produkt Entyvio do podawania podskórnego w leczeniu

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		podtrzymującym przejmie 100% udział w rynku przyjętego komparatora, tj. Entyvio do podawania dożylnego. Biorąc pod uwagę zapisy wnioskowanego programu lekowego umożliwiającego kontynuację terapii Entyvio do podawania dożylnego w ramach leczenia podtrzymującego w populacji docelowej, powyższe założenie wnioskodawcy o 100% przejęciu rynku przez wnioskowaną technologię jest niepewne.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Wnioskowany lek nie jest aktualnie refundowany. Biorąc pod uwagę zapisy wnioskowanego programu lekowego i możliwość rozpoczęcia schematu leczenia podtrzymującego kontynuując terapię wedolizumabem w formie dożylniej w populacji docelowej, szacowanie populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana oraz założeń o przyszłej sprzedaży leku jest ograniczone. Należy przy tym zwrócić uwagę, że oszacowania populacyjne wnioskodawcy oparto na rzeczywistych danych pochodzących ze sprawozdań NFZ w zakresie liczby leczonych wedolizumabem w ramach istniejącego programu lekowego. Wartości liczbowe ekstrahowane przez wnioskodawcę ze sprawozdań NFZ były zbliżone do danych NFZ pozyskanych w trakcie prac analitycznych.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	 Zdeklarowana przez wnioskodawcę wiekość dostaw Entyvio s.c. w przypadku objęcia refundacją pokryje zapotrzebowanie zgodnie z oszacowaniem AWB zarówno dla wariantu podstawowego, jak i wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego).
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji ?	TAK	Brak uwag
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione ?	TAK	Brak uwag
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przedstawił skrajne warianty AWB: (minimalny i maksymalny), które oparto o kluczowe założenia związane z szacowaną na kolejne lata wielkością populacji docelowej. AWB zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie wpływ na wyniki (przyjęcie wartości skrajnych i alternatywnych scenariuszy).

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie, (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 6 AWB wnioskodawcy):

- W związku z tym, że nie jest znana liczba chorych w remisji po leczeniu WED w programie lekowym, którzy mogą potencjalnie powrócić na leczenie wedolizumabem w horyzoncie czasowym analizy, w oszacowaniach wielkości populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przyjęto założenia obciążone niepewnością (opisane je w rozdziale 2.5.4.). Biorąc pod uwagę fakt, iż stanowią one ograniczenie analizy, różne warianty wielkości tej populacji oraz jej składowych zostały przetestowane w analizie wrażliwości.

Komentarz Agencji:

Liczbę chorych powracających na leczenie WED po remisji w I roku analizy wnioskodawca oszacował na poziomie

Agencja przychyliła się do ww. ograniczeń i zwraca uwagę na ich istotność w świetle interpretacji wyników AWB. Należy jednak podkreślić, że założenie wnioskodawcy jest [redacted] z opinią prof. Reguły, który wskazał, iż ponad połowa pacjentów leczonych WED w ramach programu leczenia WZJG z remisją, ponownie jest do niego włączana w przypadku nawrotu choroby. W opinii prof. Poniewierki odsetek pacjentów powracających na leczenie WED po remisji wynosi 70-80%, [redacted], jednak wyniki analizy wrażliwości przeprowadzone przez wnioskodawcę dla zakresu zmienności [redacted] liczebności populacji chorych powracających na leczenie WED po remisji w I i II roku analizy [redacted]

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:Liczebność populacji

- W oszacowaniach liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku wnioskodawca posłużył się danymi ze sprawozdań NFZ w zakresie liczby chorych leczonych WED w ramach istniejącego programu lekowego WZJG.B.55 za lata 2018-2020. [redacted]

Należy podkreślić, że najnowsze dane uzyskane przez analityków Agencji z bazy NFZ za I połowę 2021 r. wskazują na niewielkie spowolnienie przyrostu liczby chorych leczonych WED w programie lekowym B.55 względem okresu z lat wcześniejszych (552 chorych leczonych WED w I połowie 2021 r. przy 529 chorych w I połowie 2020 r.). Dodatkowo, przyrost liczby chorych leczonych WED między rokiem 2019 a 2020, [redacted] do przyrostu oszacowanego na podstawie uzyskanych danych NFZ wynoszącego 189 pacjentów. [redacted]

- W ramach szacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu objęcia jej refundacją, [redacted]

Biorąc pod uwagę zapis wnioskowanego programu lekowego, który umożliwi w każdym momencie zmianę leczenia podtrzymującego wedolizumabem z formy dożylną na podskórną, wnioskowany produkt leczniczy Entyvio s.c. można zastosować również u pacjentów w trakcie leczenia podtrzymującego Entyvio i.v. W związku z tym, w scenariuszu nowym AWB pominięto pulę pacjentów, którzy w momencie wprowadzania produktu Entyvio s.c. do refundacji (marzec 2022) kontynuują rozpoczęte wcześniej leczenie podtrzymujące Entyvio i.v. w programie leczenia WZJG. Tym samym pominięto fakt, że część pacjentów leczonych wedolizumabem w ramach obecnego programu lekowego WZJG, po wydaniu pozytywnej decyzji o objęciu refundacją postaci podskórnej, zmieni postać leku z zachowaniem ciągłości terapii.

- Dodatkowo, [redacted] wnioskodawca uwzględnił prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie indukcyjne wedolizumabem dożylnym na podstawie parametrów klinicznych z badania GEMINI I, porównującego skuteczność i bezpieczeństwo wedolizumabu dożylnego i placebo. [redacted]

Tym samym przyjęto w AWB wnioskodawcy,

że wcześniejsza odpowiedź na terapię wedolizumabem nie wpływa na odpowiedź w przypadku ponownego jej rozpoczęcia, nie wskazując przy tym żadnych dowodów naukowych.

[redacted] z opiniami uzyskanymi od prof. Reguły, prof. Poniewierki oraz prof. Rydzewskiej, którzy wskazali, że pacjenci powinni odpowiadać na powtórne leczenie wedolizumabem. Prof. Reguła w uzasadnieniu podkreślił, że wedolizumab nie należy do leków immunogennych i w związku z tym posiada zdolność do wywołania wtórnej remisji choroby przy ponownym podaniu leku. Należy jednak zwrócić uwagę na opinię dr hab. Poniewierki, która jednocześnie wskazała, iż powtórna odpowiedź na leczenie wedolizumabem nie jest poparta danymi z długoterminowej obserwacji. Z uwagi na powyższą uwagę eksperta oraz znaczny wpływ danych z badania klinicznego przy wyznaczaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne we wnioskowanym programie lekowym, [redacted]

- Zgodnie z przesłanym wraz z wnioskiem projektem programu lekowego, oprócz wprowadzenia formy podskórnej wedolizumabu, zmiana treści wnioskowanego programu lekowego dotyczy dotychczasowego warunku kwalifikacji pacjentów według skali Mayo z >6 pkt. na ≥6 pkt. Zdaniem analityków Agencji powyższy zapis kryteriów kwalifikacji pozwala na możliwość włączenia dodatkowo niewielkiej subpopulacji chorych z umiarkowanym nasileniem choroby, którzy uzyskali 6 pkt w skali Mayo, co mogłoby spowodować nieznaczny wzrost liczebności populacji wskazanej we wniosku w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją wedolizumabu podskórnego w scenariuszu nowym.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Celem oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na wynik końcowy analizy wpływu na budżet wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości wartości skrajnych (ang. extreme value analysis), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

Wnioskodawca przeprowadził ponadto analizę wrażliwości dla następujących parametrów, których wartości testowano również w analizie ekonomicznej:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Dokładny opis zmienności powyższych parametrów opisano w rozdziale 5.2.4 AWA, natomiast pozostałe założenia dla parametrów obarczonych niepewnością testowane przez wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości AWB opisano w tabeli poniżej.

Tabela 68. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

Skróty: Skróty: PL – program lekowy; WED I.V – wedolizumab dożylny

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariancie z RSS.

Najmniejsze i największe wartości uzyskane w danym roku analizy przedstawiono pogrubioną czcionką. Wyniki analizy wrażliwości w wariancie bez RSS można odnaleźć w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy w rozdziale 3., Tabela 13.

Wyniki analizy wrażliwości były z wynikami analizy podstawowej. Stosowanie leku Entyvio s.c. wiązało się z

Tabela 69. Wyniki analizy wrażliwości dla analizy zbiorczej (obie subpopulacje) z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ – wydatki inkrementalne

[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Biorąc pod uwagę zapis wnioskowanego programu lekowego, który umożliwia w każdym momencie zmianę leczenia podtrzymującego wedolizumabem z formy dożylniej na podskórną,

W ramach szacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu objęcia jej refundacją,

Tym samym pominięto fakt, że część pacjentów leczonych wedolizumabem w ramach obecnego programu lekowego WZJG, po wydaniu pozytywnej decyzji o objęciu refundacją postaci podskórnej, zmieni postać leku z zachowaniem ciągłości terapii.

Dodatkowo,


wnioskodawca uwzględnił prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie indukcyjne wedolizumabem dożylnym na podstawie parametrów klinicznych z badania GEMINI I, porównującego skuteczność i bezpieczeństwo wedolizumabu dożylnego i placebo.

z opiniami ekspertów, natomiast jednocześnie wskazano, iż powtórna odpowiedź na leczenie wedolizumabem nie jest poparta danymi z długoterminowej obserwacji. Z uwagi na powyższe oraz znaczny wpływ danych z badania klinicznego przy wyznaczaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne we wnioskowanym programie lekowym,

Zgodnie z przesłanym wraz z wnioskiem projektem programu lekowego, oprócz wprowadzenia formy podskórnej wedolizumabu, zmiana treści wnioskowanego programu lekowego dotyczy dotychczasowego warunku kwalifikacji pacjentów według skali Mayo z >6 pkt. na ≥ 6 pkt. Zdaniem analityków Agencji powyższy zapis kryteriów kwalifikacji pozwala na możliwość włączenia dodatkowo niewielkiej subpopulacji chorych z umiarkowanym nasileniem choroby, którzy uzyskali 6 pkt w skali Mayo, co mogłoby spowodować nieznaczny wzrost liczebności populacji wskazanej we wniosku w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją wedolizumabu podskórnego w scenariuszu nowym.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, przedstawionej przez wnioskodawcę



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Prof. dr hab. Jarosław Reguła, Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii, wskazał że przedstawienie przez niego uwag do przesłanej przez Agencję treści wnioskowanego programu lekowego może wprowadzić zamieszanie, gdyż zapisy w przesłanym dokumencie mogą już być nieaktualne z uwagi na kolejne wersje programu, które Pan Profesor miał przedstawiane, a które były zmodyfikowane względem treści przesłanej przez Agencję.

Natomiast dr hab. Elżbieta Poniewierka, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie gastroenterologii, wskazała, że nie ma uwag do proponowanej treści wnioskowanego programu lekowego.

Komentarze prof. dr hab. Grażyny Rydzewskiej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 70. Uwagi do proponowanej treści programu lekowego

Część programu	Komentarze prof. dr hab. Grażyny Rydzewskiej
Kryteria kwalifikacji do programu	<i>Podobne do obecnych, z naszej perspektywy powinny być złagodzone dla wszystkich leków (brak uzależnienia od leczenia cyklosporyną i azatiopryną).</i>
Kryteria wykluczające udział w programie	<i>Takie jak obecnie.</i>
Kryteria zakończenia udziału w programie	<i>ok</i>
Określenie czasu leczenia w programie	<i>Bezterminowo, w zależności od odpowiedzi chorego.</i>
Schemat dawkowania leku w programie	<i>Zgodny z ChPL.</i>
Badania przy kwalifikacji	<i>ok</i>
Monitorowanie leczenia	<i>Kalprotektyna 1x3 miesiące, w przypadku leków natyTNF monitorowanie stężenia leku i przeciwciał.</i>

Uwagi analityków Agencji do zapisów programu lekowego

Do aktualnego programu lekowego kwalifikowani są pacjenci z ciężką postacią WZJG. Należy jednak przy tym podkreślić, że w przypadku subpopulacji pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe dodatkowym kryterium kwalifikacji jest wynik w skali Mayo >6pkt, co wskazuje na możliwość kwalifikowania chorych z umiarkowanym do ciężkiego nasileniem choroby (zgodnie z interpretacją skali Mayo). W przypadku pozostałych subpopulacji, czyli chorych z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do terapii standardowej, aktualny program lekowy nie odnosi się do skali Mayo. Jak wskazał wnioskodawca (rozdz. 3.7.2. APD), sformułowanie „ciężka postać” w aktualnym programie lekowym nie jest definiowane, w związku z czym nie jest pewne według jakiej skali jest oceniane. Zdaniem analityków Agencji powyższy zapis kryteriów kwalifikacji pozwala na zastosowanie we wszystkich subpopulacjach ogólnego warunku włączenia do programu, tj. ciężkiej postaci choroby.

W związku z wcześniejszą oceną wedolizumabu, która obejmowała chorych z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG, wnioskodawca wyjaśnił, że pacjenci z umiarkowanym nasileniem WZJG już obecnie kwalifikują się do programu lekowego. W poprzedniej opinii analityków Agencji wskazano, że zmiana warunku kwalifikacji według skali Mayo z >6 pkt. na ≥6 pkt., analogiczna jak w aktualnie uzgodnionym programie lekowym, umożliwi leczenie wedolizumabem wszystkim subpopulacjom z umiarkowaną postacią choroby (tj. pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe, nietolerujących leczenia standardowego oraz mających przeciwwskazania do takiego leczenia) – w ramach aktualnej oceny powyższe podejście również wydaje się być zasadne.

Ponadto należy zwrócić uwagę, iż nazwa zaproponowanego programu lekowego tj. „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” nie jest tożsama z nazwą obecnie funkcjonującego programu lekowego zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ z dnia 21 października 2021 r. tj. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.

Dodatkowe uwagi

Należy zauważyć, że zmiany, o które wnosi wnioskodawca w ramach niniejszego wniosku refundacyjnego, były już przedmiotem oceny wcześniejszego wniosku związanego z refundacją leku Entyvio do podawania dożylnego w ramach programu lekowego leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Prezes Agencji Technologii

Medycznych i Taryfikacji pozytywnie zaopiniował wówczas dodanie zmian z niniejszego wniosku refundacyjnego do aktualnie finansowanego programu lekowego B.55 pod warunkiem uwzględnienia w zapisach programu konieczności oceny zasadności kontynuacji leczenia wedolizumabem co najmniej raz na 12 miesięcy, co także zostało uwzględnione we wnioskowanym projekcie programu lekowego.

W aktualnym obwieszczeniu MZ z dnia 21 października 2021 r. w treści istniejącego programu lekowego B.55 w leczeniu WZJG nie uwzględniono rekomendowanych przez Prezesa AOTMiT propozycji zmian, jednak uzyskano informację o trwającym jednocześnie odrębnym procesie zniesienia ograniczenia czasowego terapii wedolizumabem w programie lekowym B.55.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab) w postaci roztworu do wstrzykiwań we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 01.12.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Entyvio, vedolizumab.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne: 3 pozytywne i jedna pozytywna warunkowa. Na stronie walijskiej agencji HTA odnaleziono informację, że lek Entyvio jest wykluczony z oceny przez AWMSG zgodnie z kryteriami AWMSG dotyczącymi oceny leków.⁶ Na stronie irlandzkiej agencji HTA odnaleziono informację, że zaleca się przeprowadzenie pełnej HTA dla leku Entyvio do podań podskórnych w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności wedolizumabu w porównaniu z aktualnym standardem leczenia, z uwzględnieniem proponowanej ceny względem obecnie dostępnych terapii. Ponadto wskazano, że HSE zatwierdziła refundację Entyvio do podań podskórnych po poufnych negocjacjach cenowych w październiku 2021 r.⁷

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 71. Rekomendacje refundacyjne dla leku Entyvio (wedolizumab) w postaci roztworu do wstrzykiwań

Organizacja, rok	Rozpatrywane wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2020	Terapia dorosłych pacjentów z czynnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia standardowego lub infliksymabu (antagonisty TNF-alfa)	Decyzja pozytywna warunkowa CADTH rekomenduje objęcie refundacją wedolizumabu do podań podskórnych w analizowanym wskazaniu, tylko jeśli spełnione są następujące warunki: 1. Refundacja na podobnych zasadach co postaci dożylniej 2. Terapię wedolizumabem podskórnym należy rozpoczynać wyłącznie u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną po leczeniu indukcyjnym wedolizumabem do podań dożylnych 300 mg 3. Koszt planu lekowego dla leczenia wedolizumabem do podań podskórnych nie powinien przekraczać kosztu planu lekowego dla najmniej kosztownego leku biologicznego obecnie refundowanego w leczeniu WZJG.
HAS 2020	Terapia dorosłych pacjentów z czynnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia standardowego lub antagonisty TNF-alfa (leczenie II lub III linii)	Decyzja pozytywna Komitet uważa, że korzyść kliniczna ze stosowania Entyvio 108 mg (wedolizumab) do podań podskórnych w ampułko-strzykawce i we wstrzykiwaczu jest istotna w analizowanym wskazaniu. Komitet wydał pozytywną opinię w sprawie włączenia Entyvio 108 mg (wedolizumab) do podań podskórnych na listę produktów leczniczych refundowanych w szpitalu i w obrocie detalicznym. Rekomendowany poziom refundacji to 65%. Podczas wydawania decyzji Komitet wziął pod uwagę: - wykazanie wyższości wedolizumabu do podań podskórnych nad placebo w zakresie remisji klinicznej w 52 tyg., u pacjentów z aktywnym, umiarkowanym do ciężkiego WZJG po niepowodzeniu leczenia terapią standardową lub antagonista TNF-alfa,

⁶ <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/vedolizumab-entyvio/>

⁷ <https://www.ncpe.ie/drugs/vedolizumab-entyvio-hta-id-20030/>

Organizacja, rok	Rozpatrywane wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>- dane farmakokinetyczne w zakresie porównania wedolizumabu do podań podskórnych z wedolizumabem do podań dożylnych,</p> <p>- profil bezpieczeństwa, który jest ogólnie zbliżony do profilu wedolizumabu do podań dożylnych, z wyjątkiem występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia po podaniu leku podskórnie,</p> <p>- brak długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pozwalających na potwierdzenie efektów z krótkiego okresu stosowania.</p> <p>Entyvio do podań podskórnych nie zapewnia klinicznej wartości dodanej w porównaniu z Entyvio do podań dożylnych w analizowanym wskazaniu.</p>
PBAC 2020	<p>Terapia pacjentów z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne VDZ IV (wedolizumab w postaci dożylny)</p>	<p>Decyzja pozytywna</p> <p>PBAC rekomenduje refundację wedolizumabu w postaci podskórnej w leczeniu pacjentów z WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim.</p> <p>We wniosku zaproponowano rozszerzenie obecnego specjalnego porozumienia cenowego (SPA - special pricing arrangement) dla WED i.v. na WED s.c.</p> <p>PBAC uznał, że istnieje kliniczna potrzeba skutecznych terapii w przypadku WZJG, a dostępność preparatu do podania podskórnego zapewni dodatkową, potencjalnie istotną dla pacjenta opcję terapii podtrzymującej.</p> <p>Zdaniem PBAC badanie VISIBLE 1 nie było zaprojektowane do wykrycia różnicy między WED s.c. i WED i.v., jednak uznał, że wyniki były zgodne z wnioskiem o braku różnicy. Komitet zauważył, że badanie umożliwiło porównanie między WED s.c. a PLC z WED i.v. jako aktywny komparator, a tym samym porównanie WED s.c. z WED i.v.</p>
SMC 2020	<p>Terapia dorosłych pacjentów z czynnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia standardowego lub antagonisty TNF-alfa</p>	<p>Decyzja pozytywna</p> <p>W dokumencie SMC wskazano, że produkt leczniczy Entyvio (wedolizumab) został zaakceptowany wcześniej w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji dożylny do stosowania w leczeniu dorosłych chorych z czynnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia standardowego lub antagonisty TNF-alfa (ocena SMC1045/15)</p> <p>SMC rekomenduje refundację w ramach NHSScotland wedolizumabu do podania podskórnego w tym samym wskazaniu.</p>

Skróty: CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, HAS - Haute Autorité de Santé, HTA – health technology assessment, NHS – The National Health Service, PAS – Patient Access Scheme, PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, SMC – Scottish Medicine Consortium, WZJG – wrzodziejące zapalenie jelita grubego

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 72. Warunki finansowania wnioskowanego leku Entyvio, roztwór do wstrzykiwań, 108 mg, ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy lek jest dostępny w obrocie	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■	■
Belgia	■	■	■	■
Bulgaria	■	■	■	■
Chorwacja	■	■	■	■
Cypr	■	■	■	■
Czechy	■	■	■	■
Dania	■	■	■	■
Estonia	■	■	■	■
Finlandia	■	■	■	■
Francja	■	■	■	■
Grecja	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■
Holandia	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■
Islandia	■	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■	■
Litwa	■	■	■	■
Luksemburg	■	■	■	■
Łotwa	■	■	■	■
Malta	■	■	■	■
Niemcy	■	■	■	■
Norwegia	■	■	■	■
Portugalia	■	■	■	■
Rumunia	■	■	■	■
Słowacja	■	■	■	■
Słowenia	■	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■	■
Szwecja	■	■	■	■
Węgry	■	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. Wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 07.12.2021 r.].

Źródło: Wniosek refundacyjny Entyvio

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę terapia produktem leczniczym Entyvio w postaci podskórnej

Minimalna cena zbytu netto wnioskowanego leku, w krajach w których lek jest dostępny, wynosiła
Proponowana CZN produktu Entyvio, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym,

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 13.10.2021 r., znak PLR.4500.1688.2021.14.PTO, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Entyvio, vedolizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 108 mg, 2, wstrzyk., w ramach programu lekowego (PL) „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. Zaproponowana cena zbytu netto (CZN) dawki 108 mg, 2, wstrzyk., wynosi

Lek będzie bezpłatny dla pacjentów.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Entyvio (wedolizumab) definiowane jest przez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. Niniejszy wniosek dotyczy uwzględnienia podskórnej drogi podania leku Entyvio w leczeniu podtrzymującym w ramach istniejącego programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.

Zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21 października 2021 r. dla pacjentów we wnioskowanych wskazaniach dostępna jest obecnie refundowana terapia preparatem Entyvio, jednakże dostępna w postaci dożylniej.

Terapia produktem leczniczym Entyvio w formie podskórnej nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Problem zdrowotny

W międzynarodowej klasyfikacji rozpoznań ICD-10 wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest klasyfikowane pod kodem: K51.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) jest rozlanym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń.

WZJG należy wraz z chorobą Leśniowskiego-Crohna do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit o niewyjaśnionej etiologii. W etiopatogenezie tych chorób uczestniczą następujące czynniki:

- Genetyczne: rodzinne występowanie WZJG w 6-7% przypadków; zidentyfikowano kilka genów podatności na zachorowanie oraz miejsca 163 polimorfizmów w genomie.
- Środowiskowe: flora bakteryjna jelit w nieswoistych chorobach zapalnych jelit różni się ilościowo i jakościowo od tej u osób zdrowych, szczególną rolę mogą odgrywać niektóre szczepy *E. coli* i *Bacteroides vulgatus*; osoby u których wycięto wyrostek robaczkowy przed 20 rokiem życia rzadziej chorują na WZJG.
- Immunologiczne: występuje wzmożona aktywacja limfocytów T o fenotypie CD4+ co powoduje zwiększone ilości cytokin, od których zależy dalszy przebieg odpowiedzi immunologicznej; u chorych na WZJG dominuje subpopulacja komórek Th2 produkujących interleukiny (IL) 4, 5, 6 i 10 odpowiedzialne za humoralny typ odpowiedzi ze zwiększoną syntezą przeciwciał; dokładny mechanizm uszkodzeń tkankowych w nieswoistych zapaleniach jelit nie jest wyjaśniony; główną rolę patogenetyczną przypisuje się obecnie cytokinom prozapalnym (TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL-12), które są w przewadze w stosunku do cytokin o działaniu przeciwnym (IL-1ra, IL-4, IL-10, IL-13); ostatnie badania wskazują na udział także IL-23 oraz komórek Th17; TNF- α ma zasadnicze znaczenie w inicjowaniu stanu zapalnego jelita, bierze też udział w stymulacji produkcji enzymów, które uczestniczą w uszkodzeniu śluzówki jelitowej.

WZJG jest chorobą przewlekłą, przebiegającą najczęściej pod postacią ostrych rzutów trwających kilka tygodni do kilku miesięcy, przedzielonych okresami pełnej remisji. Choroba objawia się najczęściej biegunką, której towarzyszy również świeża krew. Do pozostałych symptomów chorobowych zalicza się: bóle brzucha, gorączkę, odwodnienie, niedożywienie oraz niedokrwistość.

W celu ułatwienia oraz ujednoczenia oceny aktywności klinicznej WZJG stworzono szereg skal ułatwiających prawidłowe sklasyfikowanie objawów choroby. Spośród wielu proponowanych klasyfikacji zmodyfikowana skala

Mayo (inaczej nazywaną skalą Schroedera) oprócz kryteriów klinicznych uwzględnia także badanie endoskopowe i jest coraz powszechniej używana do oceny aktywności zmian zapalnych bony śluzowej jelita grubego we WZJG.

Brak jest jednoznacznych danych określających wielkość populacji chorych z WZJG w Polsce, w raporcie IZWOZ 2017 podano, że liczba chorych w Polsce wynosi około 35-40 tys. W raporcie zwrócono uwagę, iż wg starszych danych wskaźniki zapadalności w Polsce są niższe niż w krajach Europy Zachodniej, niemniej obserwuje się wyraźne narastanie częstości zachorowań na nieswoiste choroby zapalne – w latach 2013-2015 odnotowano coroczny wzrost liczby pacjentów z rozpoznaniem K51 (wrzodziejące zapalenie jelita grubego) o blisko 20% wymagających opieki szpitalnej.

Rokowanie co do przewidywanej długości życia jest dobre i podobne jak w populacji ogólnej, wśród chorych na WZJG umieralność jest nieznacznie wyższa niż w populacji ogólnej. Należy jednak podkreślić, że WZJG pozostaje poważną chorobą o niekiedy trudnym do przewidzenia przebiegu i niepewnym rokowaniu.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, pacjenci objęci wskazaniem wnioskowanym mają już dostęp do refundowanej terapii wedolizumabem w ramach programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji dożylnych. Ponadto w ramach programu lekowego B.55 dostępna jest terapia infliksymbemem w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji dożylnych lub tofacytynibem w postaci doustnych tabletek powlekanych.

Z uwagi na specyfikę analizowanego problemu decyzyjnego, tj. wnioskowane wprowadzenie do refundacji nowej postaci obecnie stosowanej i refundowanej terapii podtrzymującej wedolizumabem w leczeniu WZJG, w ocenie Agencji właściwym komparatorem będzie refundowana terapia tą samą substancją czynną (tj. wedolizumab do podawania dożylnego).

W odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do analizowanego produktu leczniczego, nie wskazywano również właściwej, zalecanej ani preferowanej drogi podania terapii wedolizumabem. Należy jednak zaznaczyć, że we wszystkich wytycznych odniesiono się w sposób ogólny do terapii wedolizumabem w leczeniu WZJG. 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 terapii podtrzymującej ogólnie rzecz ujmując najbardziej preferowaną przez wytyczne opcją jest kontynuacja skutecznego leczenia indukcyjnego.

Jako technologię alternatywną dla terapii lekiem Entyvio do podawania podskórnego wnioskodawca wybrał terapię lekiem Entyvio w ramach etapu leczenia podtrzymującego, identycznie jak wnioskowana interwencja stosowana wyłącznie w leczeniu podtrzymującym. W ocenie analityków Agencji wybór komparatora jest właściwy.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Entyvio, preparatu zawierającego wedolizumab w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych, w populacji dorosłych chorych z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF α).

W procesie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych nie odnaleziono badań klinicznych zaprojektowanych tak, aby bezpośrednio porównać wedolizumab stosowany podskórnym z wedolizumabem podawanym dożylnie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa. Wnioskodawca zdecydował o przeprowadzeniu porównania pośredniego przez placebo, na podstawie badań porównujących wedolizumab podawany podskórnym z placebo (badanie VISIBLE I oraz trwające badanie dotyczące kontynuacji terapii VISIBLE OLE oraz wedolizumab podawany dożylnie z placebo (badanie GEMINI I).

Badanie VISIBLE I było wielośrodkiem, kontrolowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym III fazy z randomizacją, podwójnie zaślepionym, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo wedolizumabu do wstrzyknięć podskórnych z placebo w fazie podtrzymującej leczenia, ponadto w badaniu aktywnym komparatorem był wedolizumab podawany dożylnie. Populację badaną stanowili dorośli chorzy z umiarkowanym do ciężkiego WZJG, interwencję badaną stanowił wedolizumab, podawany dożylnie w fazie indukcji w dawce 300 w tyg. 0. oraz 2., a następnie w leczeniu podtrzymującym (od 6. do 50. tyg.) podskórnym w dawce 108 mg co 2 tyg. (Q2W), dodatkowo co 8 tygodni podawano pacjentom dożylnie placebo, aby zachować zaślepienie typu double dummy. Okres obserwacji w badaniu VISIBLE I wyniósł 52 tygodnie (w tym 2 tygodnie fazy indukcyjnej). Liczebność grupy badanej (WED s.c.) wynosiła 106 pacjentów, grupy kontrolnej (placebo) 56 pacjentów, a aktywnego komparatora (WED i.v.) 54 chorych.

Badanie VISIBLE OLE jest nadal trwającym, wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniem klinicznym fazy IIIb prowadzonym w trybie otwartym, którego celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa kontynuacji leczenia wedolizumabem podawanym podskórnie (do badania włączano m. in. pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniu VISIBLE I). Okres obserwacji w badaniu VISIBLE OLE zaplanowano na maksymalnie do 5 lat, część danych przedstawiono dla analizy okresowej dla daty odcięcia 31 maja 2018 r. Populacja całkowita w badaniu VISIBLE OLE liczyła 287 osób, spośród nich 73 pacjentów stosowało WED s.c. w fazie podtrzymującej w ramach badania VISIBLE I, a następnie WED s.c. w badaniu VISIBLE OLE. Badaną interwencją stanowił wedolizumab podawany podskórnie w dawce 108 mg (kohorta A: 108 mg Q2W, kohorta B: 108 mg QW).

Badanie GEMINI I było wieloośrodkowym, kontrolowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym III fazy z randomizacją, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo wedolizumabu do podawania dożylnie z placebo w fazie podtrzymującej leczenia. Populację badaną stanowili dorośli chorzy z umiarkowanym do ciężkiego WZJG, badaną interwencją był wedolizumab podawany dożylnie w fazie indukcji w dawce 300 w tyg. 0. oraz 2., a następnie w leczeniu podtrzymującym (od 6. do 50. tyg.) dożylnie w dawce 300 mg co 8 tygodni (placebo podawane co drugą dawkę WED., dla zachowania zaślepienia). Chorzy, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej na leczenie wedolizumabem w 6. tygodniu otrzymywali dalej wedolizumab (300 mg co 4 tygodnie) przez cały okres obserwacji (52 tygodnie). Komparatorem w badaniu GEMINI I było placebo podawane w okresie indukcji dożylnie w tygodniu 0. oraz 2., a następnie w leczeniu podtrzymującym co 4 tygodnie.

Wyniki przeprowadzonego przez wnioskodawcę porównania pośredniego przez placebo wedolizumabu podawanego podskórnie z wedolizumabem podawanym dożylnie w zakresie jakości życia w populacji ogólnej wskazują na istotną statystycznie przewagę leczenia podskórnego w zakresie zmiany całkowitego wyniku uzyskanego w kwestionariuszu IBDQ względem wartości początkowych (MD=22,80, 95% CI: (6,61; 38,99)), a także zmiany wyniku w domenie objawów jelitowych (MD=6,30, 95% CI: (0,97; 11,63)), funkcjonowania emocjonalnego (MD=8,50, 95% CI: (2,44; 14,56)) oraz funkcjonowania społecznego (MD=4,90, 95% CI: (1,85; 7,95)) w kwestionariuszu IBDQ względem wartości początkowych. Wnioskodawca nie załączył kwestionariusza IBDQ, ani nie zinterpretował, czy przedstawione wyniki są istotne klinicznie. Analitykom Agencji udało się odnaleźć informację, że u pacjentów z przewlekłą, zapalną chorobą jelit minimalną różnicę kliniczną stanowi całkowita zmiana liczby punktów o ≥ 30 punktów lub o ≥ 15 punktów w porównaniu z placebo [CADTH 2020]. Na tej podstawie można przyjąć, że różnice pomiędzy grupami, pomimo że były istotne statystycznie, nie były istotne klinicznie.

Wyniki przeprowadzonego przez wnioskodawcę porównania pośredniego wskazują na istotną statystycznie różnicę w zakresie zmiany wyniku kwestionariusza EQ-5D-VAS względem wartości początkowej na korzyść pacjentów leczonych wedolizumabem podskórnie (MD=8,30, 95% CI: (0,16; 16,44)). Wnioskodawca nie załączył kwestionariusza EQ-5D-VAS, ani nie zinterpretował, czy otrzymany wynik był istotny klinicznie. Analitykom Agencji nie udało się odnaleźć interpretacji wyników dla populacji pacjentów z przewlekłą zapalną chorobą jelit, a jedynie ogólną informację, że za poprawę w zakresie jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-VAS uznaje się wynik 10,9 punktów, a wynik indeksu (ang. index score) o wartości 0,5. Uzyskanie wyniku -14,4 punktów, a wyniku indeksu -0,067 wskazuje na pogorszenie jakości życia. [CADTH 2020]. Interpretując zatem uzyskane wyniki, różnica jakości życia pomiędzy badanymi grupami była istotna statystycznie na korzyść wedolizumabu podawanego podskórnie, ale nie była istotna klinicznie.

W zakresie punktów końcowych związanych z remisją kliniczną: remisja kliniczna, trwała remisja kliniczna, remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów nie odnotowano IS różnic pomiędzy terapiami, podobnie jak w zakresie uzyskania trwałej odpowiedzi klinicznej i wygojenia błony śluzowej, ani w populacji ogólnej, ani w analizowanych podgrupach (chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami TNF-alfa, chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa).

Skuteczność kontynuacji leczenia wedolizumabem do podawania podskórnie została przedstawiona na podstawie badania VISIBLE ONE. Wyniki zostały przedstawione dla pacjentów zrandomizowanych w ramach badania VISIBLE I do grupy WED s.c., którzy ukończyli badanie i zostali włączeni do badania VISIBLE OLE oraz dla chorych niezrandomizowanych, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tyg. (pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej w 6. tygodniu badania VISIBLE I, mogli otrzymać 3 dawkę WED w czasie indukcji, a następnie po uzyskaniu odpowiedzi w 14. tyg. mogli zostać włączeni do badania VISIBLE OLE). Jakość życia mierzona jako średnia liczba punktów uzyskana w kwestionariuszu IBDQ w dłuższym okresie obserwacji utrzymywała się na porównywalnym poziomie (w podgrupie chorych kontynuujących terapię wedolizumabem podawanym podskórnie po zakończeniu badania VISIBLE I, jakość życia mierzona kwestionariuszem IBDQ obniżyła się średnio o 8,32 punkty, a w podgrupie chorych niezrandomizowanych do badania VISIBLE I, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tyg. i zostali włączeni do badania VISIBLE OLE, obserwowano początkowy wzrost jakości życia (średnia zmiana o 21,34 punkty pomiędzy tygodniem 14. a 62.), w 110 tygodniu obserwacji jakość życia mierzona kwestionariuszem IBDQ spadła średnio o 4,74 punkty).

Remisja kliniczna wystąpiła u 58% pacjentów, którzy ukończyli badanie VISIBLE I oraz u 31% pacjentów niezrandomizowanych w badaniu VISIBLE I, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tyg. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów, w tych samych podgrupach chorych wystąpiła odpowiednio u 70% oraz 25% osób.

W ramach uzupełnienia złożonych analiz, wnioskodawca przedstawił zestawienie wyników uzyskanych w badaniu VISIBLE I dla grupy otrzymującej wedolizumab do podawania podskórnie oraz dla grupy otrzymującej wedolizumab podawany dożylnie. Wnioskodawca nie poddawał wyników analizie statystycznej.

Analizy Agencji odnalazły wyniki analizy porównawczej opublikowane przez Australijską Agencję PBAC [PBAC 2020]. W zakresie skuteczności klinicznej nie zaobserwowano IS różnic pomiędzy wedolizumabem podawanym podskórnie a wedolizumabem podawanym dożylnie, w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (remisja kliniczna), jak i drugorzędowych punktów końcowych (trwała remisja kliniczna, remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów, trwała odpowiedź kliniczna, wygojenie błony śluzowej). Również w zakresie bezpieczeństwa nie zaobserwowano IS różnic pomiędzy terapiami w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Autorzy raportu PBAC 2020 wskazują również na brak różnic w zakresie punktów końcowych raportowanych przez pacjentów, jednakże wyniki porównania nie zostały przedstawione w raporcie. Przy interpretacji wyników analizy przygotowanej przez PBAC należy mieć na uwadze, że badanie VISIBLE I nie miało mocy statystycznej wystarczającej do wykrycia różnic pomiędzy grupą stosującą wedolizumab podawany podskórnie a grupą stosującą wedolizumab podawany dożylnie.

Wnioskodawca odnalazł 4 przeglądy systematyczne spełniające kryterium populacji i interwencji: Bhandari 2021, Jairath 2021, CADTH 2020 oraz D'Amico 2020. Dane dla wedolizumabu podawanego podskórnie pochodzą wyłącznie z badania VISIBLE I, a wyniki przeglądów systematycznych są zbieżne z wynikami badania VISIBLE I.

Analiza bezpieczeństwa

W trakcie trwania badań VISIBLE I i GEMINI I nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego przez wnioskodawcę wskazują na brak IS różnic pomiędzy WED s.c. i WED i.v. w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych ogółem (w tym związanych z leczeniem), zdarzenia te występowały z porównywalną częstością w obu grupach. Nie odnotowano również IS różnic pomiędzy grupami w zakresie zakażeń ogółem, zapalenia nosogardzieli, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia zatok, zakażenia dróg moczowych, nowotworów złośliwych oraz zwiększenia aktywności WZJG.

Analizę długookresową przeprowadzono na podstawie badania VISIBLE OLE. Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia ogółem zarejestrowano u 10,2% pacjentów, natomiast zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem u 25,4% pacjentów stosujących WED s.c. Ogółem zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia wystąpiły u 61,1% pacjentów, a zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) u 41,9% pacjentów. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem WED s.c. to: zwiększenie aktywności choroby WZJG – 5%, reakcja w miejscu wstrzyknięcia – 3% oraz rumień w miejscu wstrzyknięcia – 2,6%.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów (CMA) – analiza podstawowa. Wyniki przedstawiono z perspektywy NFZ, uznając perspektywę wspólną (NFZ + pacjent) jako tożsamą. Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (60 lat). Wartości kosztów dyskontowano ze stopą 5% rocznie natomiast efekty zdrowotne – 3,5% rocznie. Zgodnie z przyjętą techniką, do analizy przyjęto wyłącznie koszty różnicujące terapię wnioskowaną (WED s.c.) i komparator (WED i.v.) – koszt leku stosowanego dożylnie i podskórnie oraz koszty podawania poszczególnych leków.

Oszacowania przedstawiono dla dwóch populacji osobno – pacjentów chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz pacjentów po niepowodzeniu w programie lekowym.

Z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych leku Entyvio podawanego podskórnie, w których wykazano wyższość leku nad refundowanym komparatorem, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, w związku z czym skalkulowano ceny progowe w taki sposób, aby różnica między kosztem stosowania ocenianej interwencji a kosztem stosowania technologii opcjonalnej była równa zero,

co jest zgodne z §5 ust. 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych. Progowa urzędowa cena zbytu w przypadku populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego wynosi [redacted] oraz [redacted]. Dla populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym wartości te wynoszą odpowiednio [redacted] oraz [redacted].

Ponadto, ze względu na wykazanie w porównaniu pośrednim istotnych statystycznie różnic w zakresie jakości życia (kwestionariusz IBDQ), przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności (CUA).

Dane dot. współczynników użyteczności przedstawione w skali IBDQ zostały zmapowane na EQ-5D a następnie zastosowane w modelu wnioskodawcy. Wyniki oszacowań inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) przedstawiono w [redacted].

Zgodnie z ustawą o refundacji, w przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu (zdefiniowanego jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca) określonego zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa GUS. Obecnie wartość progu opłacalności w Polsce wynosi 166 758 PLN.

Progowa cena zbytu netto w przypadku populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego wynosi [redacted] oraz [redacted]. Dla populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym wartości te wynoszą odpowiednio [redacted] oraz [redacted].

Na oszacowania analizy wpływają pewne ograniczenia. Dużą niepewnością nacechowane są wyniki analizy modelowane w długim horyzoncie czasu. Nieznane jest rzeczywiste kształtowanie się odpowiedzi na leczenie w tak rozległym okresie, dodatkowo należy wziąć pod uwagę możliwość zmiany leczenia i powrotu do schematu terapeutycznego w różnych okresach życia (zgodnie z proponowanym programem lekowym). W modelowaniu przyjęto kilka założeń porządkujących, stosowano dodatkowo tablice trwania życia z 2019 roku. Aktualizacja danych na rok 2020 miała marginalny wpływ na oszacowania.

Dodatkowo w rozdziale 5.4 wskazano na ograniczenia związane z oszacowaniami współczynników użyteczności stanów zdrowia. Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne z alternatywnymi wartościami dla wariantu z RSS. W wyliczeniach przyjęto perspektywę NFZ (tożsamą ze wspólną). [redacted]

[redacted]. Ceny progowe zbytu netto oszacowane na podstawie wyżej przytoczonych wyników wynoszą odpowiednio:

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet wskazują, że przy podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla stosowania leku Entyvio s.c. (wedolizumab, do podań podskórnych) w ramach wnioskowanego programu lekowego leczenia WZJG, wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z łącznej populacji docelowej, przy uwzględnieniu proponowanego RSS, [redacted] w kolejnych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do refundacji (03.2022-02.2024). W przypadku nieuwzględnienia proponowanego RSS, decyzja o objęciu refundacją produktu Entyvio s.c. w ramach

wnioskowanego programu lekowego, spowoduje [redacted] w kolejnych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do refundacji.

Powyższe wyniki opierają się na oszacowaniach wielkości populacji docelowej, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

[redacted], w której zgodnie z przyjętą skutecznością leczenia indukcyjnego i podtrzymującego WED, różniącą składową są koszty leków (koszt ocenianej technologii medycznej i technologii opcjonalnej) oraz koszt podania leków między porównywanymi interwencjami.

Istotnym niepewnym parametrem analizy jest założenie dotyczące prognozowanej na kolejne lata wielkości populacji docelowej. Celem ograniczenia wpływu niepewności związanej z liczebnością populacji pacjentów, którzy otrzymają produkt Entyvio po wprowadzeniu jego refundacji, analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech równoległych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym,

Analiza wrażliwości przeprowadzona dla szeregu parametrów oraz analiza wariantów skrajnych [redacted]

Głównym dodatkowym ograniczeniem oszacowań przedstawionych przez wnioskodawcę jest prognozowanie oszacowań populacyjnych, [redacted]

Zmiana treści wnioskowanego programu lekowego związana z dotychczasowym warunkiem kwalifikacji pacjentów według skali Mayo z >6 pkt. na ≥6 pkt, zdaniem analityków Agencji pozwala na możliwość włączenia dodatkowo niewielkiej subpopulacji chorych z umiarkowanym nasileniem choroby, którzy uzyskali 6 pkt w skali Mayo, co mogłoby spowodować nieznaczny wzrost liczebności populacji wskazanej we wniosku w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją wedolizumabu podskórnego w scenariuszu nowym.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Prof. dr hab. Jarosław Reguła, Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii, wskazał że przedstawienie przez niego uwag do przesłanej przez Agencję treści wnioskowanego programu lekowego może wprowadzić zamieszanie, gdyż zapisy w przesłanym dokumencie mogą już być nieaktualne z uwagi na kolejne wersje programu, które Pan Profesor miał przedstawiane, a które były zmodyfikowane względem treści przesłanej przez Agencję.

Prof. dr hab. Grażyna Rydzewska odniosła się w swoich uwagach do określenia czasu leczenia w programie, żeby pacjenci byli leczeni bezterminowo, w zależności od odpowiedzi chorego.

Natomiast dr hab. Elżbieta Poniewierka, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie gastroenterologii, wskazała, że nie ma uwag do proponowanej treści wnioskowanego programu lekowego.

Uwagi analityków Agencji do zapisów programu lekowego

Do aktualnego programu lekowego kwalifikowani są pacjenci z ciężką postacią WZJG. Należy jednak przy tym podkreślić, że w przypadku subpopulacji pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe dodatkowym kryterium kwalifikacji jest wynik w skali Mayo >6pkt, co wskazuje na możliwość kwalifikowania chorych z umiarkowanym do ciężkiego nasileniem choroby (zgodnie z interpretacją skali Mayo). W przypadku pozostałych subpopulacji, czyli chorych z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do terapii standardowej, aktualny program lekowy nie odnosi się do skali Mayo. Jak wskazał wnioskodawca (rozd. 3.7.2. APD), sformułowanie „ciężka postać” w aktualnym programie lekowym nie jest definiowane, w związku z czym nie jest pewne według jakiej skali jest oceniane. Zdaniem analityków Agencji powyższy zapis kryteriów kwalifikacji pozwala na zastosowanie we wszystkich subpopulacjach ogólnego warunku włączenia do programu, tj. ciężkiej postaci choroby.

Należy zauważyć, że zmiany, o które wnosi wnioskodawca w ramach niniejszego wniosku refundacyjnego, były już przedmiotem oceny wcześniejszego wniosku związanego z refundacją leku Entyvio do podawania dożylnego w ramach programu lekowego leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Prezes Agencji

Technologii Medycznych i Taryfikacji pozytywnie zaopiniował wówczas dodanie zmian z niniejszego wniosku refundacyjnego do aktualnie finansowanego programu lekowego B.55 pod warunkiem uwzględnienia w zapisach programu konieczności oceny zasadności kontynuacji leczenia wedolizumabem co najmniej raz na 12 miesięcy, co także zostało uwzględnione we wnioskowanym projekcie programu lekowego.

W aktualnym obwieszczeniu MZ z dnia 21 października 2021 r. w treści istniejącego programu lekowego B.55 w leczeniu WZJG nie uwzględniono rekomendowanych przez Prezesa AOTMiT propozycji zmian, jednak uzyskano informację o trwającym jednocześnie odrębnym procesie zniesienia ograniczenia czasowego terapii wedolizumabem w programie lekowym B.55.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne: 3 pozytywne (HAS 2020, PBAC 2020, SMC 2020) i jedna pozytywna warunkowa (CADTH 2020).

CADTH rekomenduje refundację wedolizumabu do podań podskórnych jeśli zostaną spełnione trzy warunki: refundacja na podobnych zasadach co postaci dożylniej; terapię wedolizumabem podskórnym należy rozpoczynać wyłącznie u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną po leczeniu indukcyjnym wedolizumabem do podań dożylnych 300 mg oraz koszt planu lekowego dla leczenia wedolizumabem do podań podskórnych nie powinien przekraczać kosztu planu lekowego dla najmniej kosztownego leku biologicznego obecnie refundowanego w leczeniu WZJG. PBAC uznał, że istnieje kliniczna potrzeba skutecznych terapii w przypadku WZJG, a dostępność preparatu do podania podskórnego zapewni dodatkową, potencjalnie istotną dla pacjenta opcję terapii podtrzymującej. HAS uważa, że korzyść kliniczna ze stosowania Entyvio (wedolizumab) do podań podskórnych jest istotna w analizowanym wskazaniu, opierając się na badaniu RCT wykazującym wyższość wedolizumabu do podań podskórnych nad placebo w zakresie remisji klinicznej w 52 tyg.

Dodatkowo na stronie walijskiej agencji HTA odnaleziono informację, że lek Entyvio jest wykluczony z oceny przez AWMSG zgodnie z kryteriami AWMSG dotyczącymi oceny leków.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych


Zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji nie spełniały wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 73. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Aktualność analiz		
<p>1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> odnaleziono następujące zalecenia kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z WZJG, aktualne na dzień złożenia wniosku, których włączenie do analizy problemu decyzyjnego należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <i>Gastroenterology</i>. 2020 Jul;159(1):6-13.e6; • Kucharzik T, et al. Updated S3-Guideline Ulcerative Colitis. <i>German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS). Gastroenterol.</i> 2019 Feb;57(2):162-241; • Eliadou E, et al. New Zealand Society of Gastroenterology Guidelines for the Management of Refractory Ulcerative Colitis. <i>N Z Med J</i>. 2015 Oct 16;128(1423):63-76. <p>Dodatkowo proszę, aby przy opisie wytycznych klinicznych wskazać, które dokumenty i w jakim zakresie odnoszą się do drogi podania wedolizumabu.</p>	?	<p>Wnioskodawca uzupełnił informację dot. wedolizumabu w postaci podskórnej przy opisie wytycznych klinicznych.</p> <p>Wnioskodawca nie przedstawił publikacji dot. zaleceń klinicznych uzasadniając, że zgodnie z wytycznymi HTA, w APD przedstawiono postępowanie zalecane przez polskie, europejskie i amerykańskie towarzystwa gastroenterologiczne.</p>
Analiza kliniczna		
<p>1. Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3. pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	?	<p>Wnioskodawca przedstawił zestawienie wyników dla wedolizumabu podawanego podskórnie i wedolizumabu podawanego dożylnie z badania VISIBLE I, jednakże nie przeprowadzono analizy ilościowej wyników.</p> <p>Wnioskodawca nie przeprowadził analizy parametrów względnych w przedstawionym porównaniu pośrednim.</p> <p>Analiza kliniczna została uzupełniona o dodatkowe punkty końcowe (porównanie wedolizumabu podawanego podskórnie z placebo), które były opisane w raporcie CADTH 2020.</p>
W ramach analizy ekonomicznej		
<p>1. Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie, art. 25a pkt 14 lit. b i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt. 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w ramach analizy klinicznej wykazano istotną klinicznie przewagę wedolizumabu podawanego podskórnie względem wedolizumabu podawanego dożylnie w zakresie zmiany całkowitego</p>	TAK	<p>Przedstawiono analizę kosztów-żyteczności wraz z uzasadnieniem zastosowania analizy metodą minimalizacji kosztów.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>wyn ku wg IBDQ. Ponadto wykazano istotną statystycznie przewagę ocenianej 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.</p> <p>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 inh bitorami TNF alfa.</p>		
<p>2. Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3; (§ 5 ust. 2 pkt. 5 Rozporządzenia). Ponadto analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt. 6 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia danych, które posłużyły do obliczenia QALY. Ponadto w analizie nie opisano sposobu liczenia QALY co uniemożliwia weryfikację oszacowań.</p> <div style="background-color: yellow; width: 100%; height: 100px;"></div>	TAK	Przedstawiono uzasadnienie uzyskania wartości QALY oraz
<p>3. Jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5 ust. 8 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w ramach analizy ekonomicznej oszacowano wartość QALY, jednocześnie nie przeprowadzając przeglądu systematycznego w kierunku odnalezienia badań prezentujących wartości użyteczności stanów zdrowia.</p>	NIE	Wnioskodawca nie przedstawił przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. Argumentem było wskazanie na drugorzędność danych dla celów analizy kosztów-użyteczności ze względu na zastosowanie jako główną technikę analityczną analizy minimalizacji kosztów.
<p>4. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia) oraz oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5. ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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.</p> <p>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 dożylnych i podskórnych po podaniu 2 lub 3 dawek indukcyjnych, proszę o przeprowadzenie w analizie ekonomicznej wariantu alternatywnego, który uwzględni możliwość wprowadzenia</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił argumentację przemawiającą za przyjęciem takiego schematu postępowania. Przedstawiono również dodatkowy wariant analizy wrażliwości, w którym testowano zmianę liczby dawek podawanych pacjentom w ramach fazy indukcji remisji.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
leczenia podtrzymującego w formie dożyłnej i podskórnej u części pacjentów po 2 dawkach leczenia indukcyjnego.		
W ramach analizy wpływu na budżet		
<p>1. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy (§ 6. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p>	NIE	
<p>2. Analiza wpływu na budżet nie zawiera tabelarycznego zestawienia wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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.</p>	TAK	Dokładniejszy opis sposobu szacowania liczebności populacji, która będzie stosowała ocenianą interwencję wnioskodawca przedstawił w uzupełnieniu do raportu HTA.
<p>Uwaga dodatkowa do Analizy wpływu na budżet:</p> <p>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 przegrali 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</p>	?	Wnioskodawca nie wskazał danych potwierdzających założenie o braku wpływu wcześniejszej odpowiedzi na terapię wedolizumabem na odpowiedź w przypadku ponownego jej rozpoczęcia. Wnioskodawca nie uwzględnił w analizie także różnych prawdopodobieństw odpowiedzi na leczenie u pacjentów nowo włączanych do leczenia wedolizumabem i pacjentów powracających na terapię wedolizumabem. Wnioskodawca wskazuje na brak danych klinicznych dotyczących skuteczności ponownej terapii indukcyjnej z wykorzystaniem leku, którego skuteczne stosowanie w przeszłości przerywano i czekano na nawrót objawów choroby

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
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.		
Wskazanie źródeł danych		
<p>1. Analizy, o których mowa w § 1, nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie problemu decyzyjnego nie podano źródeł bibliograficznych m.in. dla PBAC 2020, CADTH 2020, HAS 2020. Proszę o uzupełnienie brakujących odniesień bibliograficznych.</p> <p>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 a inadequate responses, loss of response to, or were intolerant to either conventional therapy or infliximab, a tumor necrosis factor-alpha antagonist.</p>	TAK	Uzupełniono brakujące referencje.
<p>2. Analizy, o których mowa w § 1, nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> </p>	TAK	Uzupełniono brakujący plik.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Wszelkie ograniczenia i niezgodności analiz względem wytycznych HTA zawarto w poszczególnych rozdziałach niniejszej AWA.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

CADTH 2020	CADTH, Clinical Review Report: Vedolizumab (Entyvio SC): Takeda Canada Inc: Indication: For the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response, loss of response to, or were intolerant to either conventional therapy or infliximab, a tumor necrosis factor-alpha antagonist, Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 Jul. CADTH Common Drug Reviews.
EMA 2020	European Medicines Agency, Assessment report, Entyvio®, EMEA/H/C/002782/X/0040, 2020, 1-93
Feagan 2013	Feagan B.G., Rutgeerts P., Sands B.E. i in., Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis, <i>N Engl J Med</i> 2013, 369 (8): 699-710
Feagan 2017a	Feagan B.G., Rubin D.T., Danes S. i in., Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists, <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 2017, 15 (2): 229-239
Sandborn 2019	Sandborn W., Colombel J.-F., Panaccione R. i in., Deep Remission with vedolizumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: a GEMINI 1 post hoc analysis, <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2019, 172-181
Sandborn 2020	Sandborn W.J., Baert F., Danese S. i in., Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis, <i>Gastroenterology</i> 2020; 158(3):562-572.e12
Sandborn 2019 abstrakt	Sandborn W.J., Baert F., Danese S. i in., Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous formulation for ulcerative colitis: Results of the visible trial, <i>Gut</i> 2019; 68(Supplement 2):A60
VISIBLE I protokół	NCT02611830, A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study, with a Vedolizumab IV Reference Arm, to Evaluate the Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous as Maintenance Therapy in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis Who Achieved Clinical Response Following Open-Label Vedolizumab Intravenous Therapy, Takeda 2016

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ACG 2019	American College of Gastroenterology, ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults, <i>Am J Gastroenterol</i> 2019; 114: s. 384-413. https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2019/03000/ACG_Clinical_Guideline_Ulcerative_Colitis_in.10.aspx [data dostępu 26.11.2021]
AGA 2020	Feuerstein J.D., Isaacs K.L., Schneider Y. i in., AGA Clinical Practice Guidelines on the management of moderate to severe colitis, <i>Gastroenterology</i> 2020, 158: s. 1450-1461. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508520300184?via%3Dihub [data dostępu 25.11.2021]
BSG 2019	Lamb C.A., Kennedy N.A., Raine T. i in., British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults, <i>Gut</i> 2019, 68: s. 1-106. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6872448/ [data dostępu 25.11.2021]
CADTH 2020	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final), https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0635%20Entyvio%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20%E2%80%93%20May%2021%2C%202020_for%20posting.pdf
DGVS 2019	Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, I in., Updated S3-Guideline Ulcerative Colitis. German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS). <i>Gastroenterol</i> 2019; 57: s. 162-241. https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-0824-0861 [data dostępu 25.11.2021]
ECCO 2017	European Crohn's and Colitis Organisation, Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D., Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management, <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> , 2017, s. 1-24. https://academic.oup.com/ecco-icc/article/11/7/769/2962457 [data dostępu 24.11.2021]
FNCCG	Peyrin-Biroulet L., Bouhnik Y, Roblin X. i in., French national consensus clinical guidelines for the management of ulcerative colitis, http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.dld.2016.03.029 , To appear in: <i>Digestive and Liver Disease</i> , 2016.
GRKK 2015	Łodyga M, Eder P., Bartn k W., Gonciarz M. i in., New pharmaceuticals in inflammatory bowel disease, <i>Przegląd Gastroenterologiczny</i> 2015, 10 (2): 57-60. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4631272/ [data dostępu 25.11.2021]
GRKK 2013	Eder P., Łodyga M., Łykowska-Szuber L. i in., Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, <i>Przegląd Gastroenterologiczny</i> 2013, 8 (1): s. 1-20. https://pdfs.semanticscholar.org/6050/dec74d67754ef7e150d2cca88aed7c57bb1c.pdf [data dostępu 25.11.2021]
HAS 2020	Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY 16 SEPTEMBER 2020 The legally binding text is the original French opinion version, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/entyvio_16092020_summary_ct18606.pdf
NICE 2015	National Institute for Health and Care Excellence, Vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis [TA342], 2015. https://www.nice.org.uk/guidance/ta342 [data dostępu 25.11.2021]

PBAC 2020	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:BGdcmJPNkJAJ:https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/files/vedolizumab-psd-nov-2020.docx+&cd=10&hl=pl&ct=clnk&gl=pl
SMC 2020	The Scottish Medicines Consortium, vedolizumab 108mg solution for subcutaneous injection in pre-filled syringe or pre-filled pen (Entyvio®), https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5277/vedolizumab-entyvio-uc-abbreviated-final-july-2020-for-website.pdf
SMC 2015	Scottish Medicines Consortium, Vedolizumab 300 mg powder for concentrate for solution for infusion (Entyvio®), SMC No. (1045/15), 2015
TORONTO 2015	Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group 2015, Clinical Practice Guidelines for the Medical Management of Nonhospitalized Ulcerative Colitis: The Toronto Consensus, Gastroenterology 2015, 148: s. 1035–1058. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016508515003030?via%3DIihub [data dostępu 26.11.2021]
WGO 2015	Charles N, Bernstein, MD, Eliakim A, I in., World Gastroenterology Organisation, World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease, sierpień 2015 https://journals.lww.com/jcge/Fulltext/2016/11000/World_Gastroenterology_Organisation_Global.6.aspx [data dostępu 26.11.2021]
Pozostałe publikacje	
Amiot 2019	Amiot A, Serrero M, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X et al. Three-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multi-centre cohort study. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2019;50(1):40-53.
Biemans 2019	Biemans V, Woude C, Dijkstra G, Meulen-de Jong A, Oldenburg B, Boer N et al. Vedolizumab for Inflammatory Bowel Disease: Two-Year Results of the Initiative on Crohn and Colitis (ICC) Registry, A Nationwide Prospective Observational Cohort Study. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2019;107(5):1189-1199.
Buxton 2007	Buxton M, Lacey L, Feagan B, Niecko T, Miller D, Townsend R. Mapping from Disease-Specific Measures to Utility: An Analysis of the Relationships between the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire and Crohn's Disease Activity Index in Crohn's Disease and Measures of Utility. Value in Health. 2007;10(3):214-220.
CADTH 2020_PER	CADTH, Pharmacoeconomic Report: Vedolizumab (Entyvio SC) Takeda Canada Inc: Indication: For the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response, loss of response to, or were intolerant to either conventional therapy or infliximab, a tumor necrosis factor-alpha antagonist, Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2020, https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/sr0635-entyvio-pharmacoeconomic-review-report.pdf [dostęp: 07.12.2021]
ChPL Entyvio	Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu 22.11.2021]
Dane dostarczone przez wnioskodawcę	
EPAR Entyvio 2020	Public Assessment Report Published: 27.02.2020 r., EMA/220524/2020, Epidemiology, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/entyvio-h-c-2782-p46-0041-epar-assessment-report_en.pdf [data dostępu 24.11.2021]
FDA 2020	Food and Drug Administration, Entyvio® (vedolizumab), aktualizacja 03/2020, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125476s025s030lbl.pdf
Feagan 2017b	Feagan B, Patel H, Colombel J, Rubin D, James A, Mody R et al. Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomised GEMINI 1 trial. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2017;45(2):264-275.
Glinkowski 2018	Glinkowski S, i in., Wrzodziejące zapalenie jelita grubego – ocena aktywności choroby na podstawie współcześnie stosowanych skal, Nowa Medycyna 2018; 25(3), s. 123-137. http://www.czytelniamedyczna.pl/6443/wrzodziejace-zapalenie-jelita-grubego-ocena-aktywnosci-choroby-na-podstawie-wsp.html [data dostępu 23.11.2021]
GUS 2021	Główny Urząd Statystyczny (GUS). Trwanie życia w 2020 r. Warszawa 2021 https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5470/2/15/1/trwanie_zycia_w_2020_rok_u.pdf [dostęp: 07.12.2021]
IZWOZ 2017	Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Gastrologia: Analiza kosztów ekonomicznych i społecznych ze szczególnym uwzględnieniem choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, Warszawa 2017, 7-26. https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/Raport_-_Gastroenterologia_-_scalony.pdf [data dostępu 25.11.2021]
Kobayashi 2021	Kobayashi T, Ito H, Ashida T, Yokoyama T, Nagahori M, Inaba T et al. Efficacy and safety of a new vedolizumab subcutaneous formulation in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis. Intestinal Research. 2021;19(4):448-460.
Komunikat MZ	Komunikat Ministra Zdrowia dla podmiotów leczniczych realizujących umowy w rodzaju Leczenie szpitalne programu lekowe oraz Leczenie szpitalne – chemioterapia, a także dla pacjentów objętych tym leczeniem, https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-dla-podmiotow-leczniczych-realizujacych-umowy (dostęp: 07.12.2021 r.)

- Malinowski 2016** Malinowski K, Kawalec P. Health utility of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2016;16(4):441-453.
- Moćko 2016** Moćko P, i in., Choroby zapalne jelit jako problem zdrowia publicznego – przegląd piśmiennictwa. *Medycyna Rodzinna* 016; 19(4), s. 244-254. <http://www.czytelniamedyczna.pl/5852/choroby-zapalne-jelit-jako-problem-zdrowia-publicznego-przeglad-pismiennictwa.html> [data dostępu 22.11.2021]
- PRAC 2020** European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, Minutes of the meeting on 31 August – 03 September 2020, EMA/PRAC/698632/2020, https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-31-august-3-september-2020_en.pdf
- PRAC 2018** European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee Minutes of the meeting on 11-14 June 2018, EMA/PRAC/400242/2018, https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-june-2018_en.pdf
- PRAC 2017** European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, Minutes of the meeting on 27-30 November 2017, EMA/PRAC/64990/2018, https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2017_en.pdf
- PRAC 2016** European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC recommendations on signals, Adopted at the PRAC meeting of 10-13 May 2016, EMA/PRAC/313187/2016, https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-10-13-may-2016_en.pdf
- PRAC 2016a** European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, Minutes of the PRAC meeting on 6-9 June 2016, EMA/PRAC/460046/2016, https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-06-09-june-2016_en.pdf
- PRAC 2015** European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, Minutes of the meeting on 08-11 June 2015, EMA/PRAC/443961/2015, https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-june-2015_en.pdf
- Punekar 2010** Punekar Y, Hawkins N. Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis. *The European Journal of Health Economics*. 2010;11(1):67-76.
- Sprawozdania NFZ** Załączniki IV.3.2. do Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. – IV kwartał 2020 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52021iv.6555.html>
<http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62020iii.6527.html>
<http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32019iii.6478.html>
- Szczeklik 2021** Brzozowski T, i in., Choroby jelita grubego. W: red. Nauk. Gajewski P, Interna Szczeklika 2021, *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2021, s. 1080-1087.
- Szczepanek 2018** MP Szczepanek M. Klasyfikacja Mayo, *Medycyna Praktyczna* 2018. <https://www.mp.pl/gastrologia/skale/180898.klasyfikacja-mayo> [data dostępu 24.11.2021]
- Vermeire 2019** Vermeire S, Krznarić Ž, Kobayashi T, Chen J, Agboton C, Kisfalvi K et al. P374 Effects of subcutaneous vedolizumab on health-related quality of life and work productivity in patients with ulcerative colitis: results from the Phase 3 VISIBLE 1 trial. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019;13(Supplement_1):S292-S292.

15. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE] Entyvio® (wedolizumab) w postaci podskórnej (roztwór do wstrzykiwań) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Analiza problemu decyzyjnego. MAHTA Sp. z o.o., wersja 1.2, Warszawa 16.11.2021 r.
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE] Entyvio® (wedolizumab) w postaci podskórnej (roztwór do wstrzykiwań) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Analiza kliniczna. MAHTA Sp. z o.o., wersja 1.2, Warszawa 16.11.2021 r.
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE] Entyvio® (wedolizumab) w postaci podskórnej (roztwór do wstrzykiwań) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Analiza ekonomiczna. MAHTA Sp. z o.o., wersja 1.2, Warszawa 16.11.2021 r.
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE] Entyvio® (wedolizumab) w postaci podskórnej (roztwór do wstrzykiwań) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. MAHTA Sp. z o.o., wersja 1.2, Warszawa 2021 r.
- Załącznik 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla Entyvio (wedolizumab) przesłane pismem z dnia 18.11.2021 r.