

Rekomendacja nr 143/2021

z dnia 23 grudnia 2021 r.

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

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

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego leku Entyvio (wedolizumab) w ramach aktualnie finansowanego programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” pod warunkiem, że koszt leczenia wedolizumabem w postaci do podawania podskórnego nie będzie przekraczać kosztu leczenia lekiem biologicznym o najniższym koszcie z obecnie refundowanych w leczeniu WZJG.

Uzasadnienie rekomendacji

Niniejsza ocena dotyczy produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab) w postaci do podawania podskórnego. Analizowany wniosek, podobnie jak poprzednio oceniany, który odnosił się do postaci dożylnych wedolizumabu (Rekomendacja nr 78/2020), również dotyczy zniesienia ograniczenia czasowego terapii wedolizumabem, uwzględnienia w kryteriach włączenia do programu lekowego umiarkowanej postaci choroby oraz zmiany dotychczasowego warunku kwalifikacji według skali Mayo z >6 pkt. na ≥6 pkt. Wnioskowane zmiany zapisów programu zostały pozytywnie zaopiniowane we wspomnianej wyżej rekomendacji, pod warunkiem oceny zasadności kontynuacji leczenia wedolizumabem, co najmniej raz na 12 miesięcy oraz obniżenia kosztów terapii.

Przeprowadzony przegląd systematyczny nie dostarcza dowodów w postaci badań klinicznych bezpośrednio porównujących wedolizumab stosowany podskórnie (WED s.c.) z wedolizumabem podawanym dożylnie (WED i.v.). Natomiast analiza kliniczna, w oparciu o porównanie pośrednie, wykazała brak istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego leku względem komparatora.

Nie kwestionuje się wyboru komparatora. Najprawdopodobniej będzie to najczęściej zastępowana terapia. Nie można jednak wykluczyć, że w praktyce również inne terapie dożylnie będą zastępowane przez wedolizumab w postaci podskórnej.

Natomiast, mając na względzie brak podstaw do wnioskowania o występowaniu różnic w efektywności klinicznej terapii s.c. vs i.v., ocena ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem techniki minimalizacji kosztów. Oszacowano, że zastosowanie WED s.c. w leczeniu podtrzymującym prowadzi do [REDAKTOWANO] WZJG względem stosowania WED i.v., [REDAKTOWANO]

Brak różnic w efektywności klinicznej nie uzasadnia finansowania terapii s.c. po cenie [REDAKTOWANO] niż terapia i.v.

W sytuacji, gdy terapia s.c. miałyby wyłącznie zastępować terapię i.v. (bez różnic w pozostałych kategoriach kosztowych), należy spodziewać się [REDAKTOWANO], co nie jest uzasadnione ze względu na brak różnic w efektach zdrowotnych. Biorąc pod uwagę możliwość zmiany terapii infliksymabem lub tofacytynibem na leczenie wedolizumabem należy dążyć do obniżenia kosztu terapii wedolizumabem s.c. do kosztu najtańszej terapii stosowanej w programie (co proponuje się m.in. w rekomendacji CADTH).

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi zaleca się zastosowanie leków z grupy anty-TNF oraz wedolizumabu u chorych z umiarkowanym i ciężkim nasileniem choroby, u których leczenie standardowe okazało się nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania. W wytycznych nie wskazywano jednak właściwej, zalecanej ani preferowanej drogi podania wedolizumabu.

Wedolizumab s.c. ma być stosowany w fazie podtrzymującej, więc zaproponowane warunki instrumentu dzielenia ryzyka dotyczące [REDAKTOWANO]

Jednocześnie z uwagi wnioski płynące z analizy klinicznej i analizy ekonomicznej finansowanie terapii z zastosowaniem wedolizumabu w postaci podskórnej jest zasadne tylko i wyłącznie w sytuacji, gdy koszt leczenia wedolizumabem w postaci do podawania podskórnego nie będzie przekraczać kosztu leczenia lekiem biologicznym o najniższym koszcie z obecnie refundowanych w leczeniu WZJG.

Przedmiot wniosku

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

- Entyvio, wedolizumab, roztwór do wstrzykiwań, 108 mg, 2, wstrzyk., kod EAN: 07038319122857, proponowana cena zbytu netto: [REDAKTOWANO]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w istniejącej grupie limitowej: 1176.0, Wedolizumab.

Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Wrzodzące zapalenie jelita grubego (WZJG, ang. ulcerative colitis, kod ICD-10 K51) jest rozlanym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym

w części przypadków do powstania owrzodzeń. W WZJG zmiany chorobowe najczęściej rozpoczynają się w odbytnicy i esicy, skąd szerzą się w sposób ciągły, w zaawansowanych przypadkach zajmują całe jelito grube.

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

Najwięcej zachorowań na WZJG występuje pomiędzy 20 a 40 rokiem życia, około 15-20% przypadków rozpoczyna się u dzieci i młodzieży szkolnej. Zapadalność w Europie w populacji ogólnej wynosi 10/100 000 mieszkańców/rok, natomiast w Stanach Zjednoczonych 8,8/100 000 mieszkańców/rok. Brak jest jednoznacznych danych określających wielkość populacji chorych z WZJG w Polsce, na podstawie danych IZWOZ 2017 można oszacować liczbę chorych na około 35-40 tys.

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

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

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

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii uznano terapię wedolizumabem stosowanym dożylnie.

Nie kwestionuje się wyboru komparatora. Najprawdopodobniej będzie to zastępowana terapia. Nie można jednak wykluczyć, że w praktyce docelowo również inne terapie dożylnie będą zastępowane przez wedolizumab w postaci podskórnej.

Opis wnioskowanego świadczenia

Wedolizumab jest przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się swoiście z integryną $\alpha 4\beta 7$, która ulega preferencyjnej ekspresji na wychwytywanych w jelitach pomocniczych limfocytach T. Wedolizumab, wiążąc się z $\alpha 4\beta 7$ na odpowiednich limfocytach, hamuje ich przyleganie do cząsteczki adhezyjnej MAdCAM-1 (ang. mucosal addressin cell adhesion molecule-1), ale nie do cząsteczki adhezyjnej VCAM-1(ang. vascular cell adhesion molecule-1). MAdCAM-1 ulega ekspresji głównie na komórkach śródbłonna naczyń jelita i odgrywa zasadniczą rolę w zatrzymywaniu limfocytów T w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Entyvio jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów:

- z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF α).
- 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).

ChPL Entyvio nie precyzuje czasu trwania terapii.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Lek w postaci dożylny 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)”.

Oprócz wprowadzenia formy podskórnej wedolizumabu, w ramach niniejszego wniosku refundacyjnego wnosi się o zmiany dotychczasowego warunku kwalifikacji według skali Mayo z >6 pkt. na ≥ 6 pkt. oraz o zniesienie ograniczenia czasowego terapii wedolizumabem, pozostawiając lekarzom decyzję co do łącznego czasu leczenia w programie.

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. Rekomendacja była pozytywna dla dodania zmian z wniosku refundacyjnego do finansowanego ówczesnie programu lekowego B.55 pod warunkiem uwzględnienia w zapisach programu konieczności oceny zasadności kontynuacji leczenia wedolizumabem co najmniej raz na 12 miesięcy, co zostało uwzględnione we wnioskowanym projekcie programu lekowego.

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

Ponadto nazwa zaproponowanego programu lekowego tj. „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” nie jest tożsama z nazwą obecnie funkcjonującego programu lekowego czyli: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących wedolizumab stosowany podskórnie (WED s.c.) z wedolizumabem podawanym dożylnie (WED i.v.).

Do przeglądu systematycznego włączono trzy badania pierwotne:

- VISIBLE I – randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo WED i.v. (indukcja), WED s.c. (leczenie podtrzymujące) oraz PLC (publikacja

Sandborn 2020, dokument EMA 2020, VISIBLE_protokół, abstrakt Sandborn 2019, przegląd CADTH 2020);

- VISIBLE OLE – jednoramienne badanie otwarte fazy IIIb stanowiące przedłużenie badania VISIBLE I. (abstrakt Vermeire 2020, dokument EMA 2020).
- GEMINI I – randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo WED i.v. względem PLC (publikacje Feagan 2013, Feagan 2017a, Feagan 2017b, Sandborn 2019, dokument EMA 2014)

Przeprowadzono porównanie pośrednie wyników uzyskanych w badaniach VISIBLE I i GEMINI I.

Ponadto uwzględniono 4 przeglądy systematyczne: Bhandari 2021, Jairath 2021, CADTH 2020 oraz D'Amico 2020, w których dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wedolizumabu podawanego podskórnie pochodzą z badania VISIBLE I.

W badaniach oceniano m.in. następujące punkty końcowe:

- Remisja kliniczna
- Odpowiedź kliniczna
- Wygojenie błony śluzowej
- Ciężkie zdarzenia niepożądane
- Jakość życia

Ocenę wiarygodności badań VISIBLE I i GEMINI I przeprowadzono za pomocą narzędzia oceny ryzyka błędu systematycznego Cochrane Collaboration. W każdej z analizowanych domen ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie.

Skuteczność

Porównanie pośrednie WED s.c. vs WED i.v (VISIBLE I, GEMINI I)

- Jakość życia

Zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść wedolizumabu podawanego podskórnie w zakresie zmiany wyniku wg kwestionariusza IBDQ (MD=22,80, 95% CI: [6,61; 38,99]) oraz kwestionariusza EQ-5D-VAS (MD=8,30, 95% CI: [0,16; 16,44]).

Biorąc pod uwagę interpretację wyników zastosowanych kwestionariuszy uzyskane różnice nie są istotne klinicznie.

- Remisja kliniczna, trwała odpowiedź, wygojenie błony śluzowej

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wedolizumabem podawanym podskórnie, a wedolizumabem podawanym dożylnie w zakresie: trwałej odpowiedzi na leczenie, wygojenia błony śluzowej oraz punktów końcowych związanych z remisją choroby (remisja kliniczna, trwała remisja kliniczna, remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów).

Porównanie bezpośrednie WED s.c. vs PLC (VISIBLE I)

W grupie wedolizumabu podawanego podskórnie, częściej niż w grupie placebo, raportowano:

- remisję kliniczną: 46,2% vs 14,3%, RD = 0,323 (95% CI: 0,197; 0,450);
- wygojenie błony śluzowej: 56,6% vs 21,4%, RD = 0,357 (95% CI: 0,221; 0,493);
- trwałą odpowiedź na leczenie: 64,2% vs 28,6%, RD = 0,361 (95% CI: 0,212; 0,509).

Kontynuacja leczenia WED s.c. – badanie VISIBLE OLE

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 pkt.

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.), natomiast w 110 tygodniu obserwacji jakość życia mierzona kwestionariuszem IBDQ spadła średnio o 4,74 punkty.

Bezpieczeństwo

Porównanie pośrednie WED s.c. vs WED i.v (VISIBLE I, GEMINI I)

W badaniach VISIBLE I i GEMINI I, zarówno w grupie WED, jak i PLC nie odnotowano przypadków zgonu.

Nie wykazano znamienych różnic pomiędzy WED s.c. i WED i.v. w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych ogółem (w tym związanych z leczeniem) oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania wyszczególnionych wg klasyfikacji układów i narządów (tj. zakażeń ogółem, zapalenia nosogardzieli, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia zatok, zakażenia dróg moczowych, nowotworów złośliwych oraz zwiększenia aktywności WZJG).

Porównanie bezpośrednie WED s.c. vs PLC (VISIBLE I)

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między WED s.c. i PLC w zakresie występowania: zdarzeń niepożądanych (65,1% vs 76,8%), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (26,4% vs 17,9%), ciężkich zdarzeń niepożądanych (9,4% vs 10,7%), ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (0,9% vs 0,0%).

Długookresowa analiza bezpieczeństwa – badanie VISIBLE OLE

Ogółem zdarzenia niepożądane wystąpiły u 61,1% pacjentów, w tym 25,4% było związane z leczeniem WED s.c. (najczęstsze to: zwiększenie aktywności choroby WZJG – 5%, reakcja w miejscu wstrzyknięcia – 3% oraz rumień w miejscu wstrzyknięcia – 2,6%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane zareportowano u 10,2% pacjentów leczonych WED s.c.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

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

Uwzględniono ponadto dane pochodzące z FDA 2020, baz ADRReports 2021 i WHO UMC 2021 i komunikatów PRAC.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC określono jako spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie włączonych badań. Terapia wedolizumabem wiąże się z występowaniem zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń żołądka i jelit, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń układu nerwowego oraz urazów, zatruc i powikłań po zabiegach.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem wiarygodności przedstawionej analizy jest brak badań z randomizacją bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z wybranym komparatorem oraz brak badań obserwacyjnych dotyczących stosowania WED s.c.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 PLN/QALY (3 x 55 586 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Porównano produkt leczniczy Entyvio podawany podskórnie (WED s.c.) z produktem leczniczym Entyvio podawanym we wlewie dożylnym (WED i.v.), stosowanym w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL.

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).

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

Zgodnie z analizą podstawową stosowanie WED s.c. w miejsce leczenia WED i.v u pacjentów po niepowodzeniu terapii (standardowej, anty-TNFα)

- WED vs leczenie standardowe po niepowodzeniu terapii standardowej:

- WED vs leczenie standardowe po niepowodzeniu anty-TNF α :

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Wymienione ograniczenia analizy dotyczą przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności (CUA), która jest scenariuszem dodatkowym. Jako główną technikę analityczną w przedmiotowym wniosku należy uznać analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono obliczenia własne uwzględniające alternatywne założenia do analizy dodatkowej wnioskodawcy, tj. CUA, które wpływają na zmiany oszacowanych wartości ICUR [REDAKTOWANE]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.);

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

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

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

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

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia

wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej – NFZ oraz świadczeniobiorcy. Wyniki analizy z obu perspektyw były zbliżone.

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty leków i ich podania.

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

[redacted]

[redacted]

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją wedolizumabu stosowanego podskórnym, we wnioskowanym wskazaniu, wiązać się będzie:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej.

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy wpływu na budżet wynikają z niepewności oszacowań populacyjnych, będących wejściowymi danymi do analizy [redacted]

[redacted]

Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń własnych.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wedolizumab s.c. ma być stosowany w fazie podtrzymującej, więc zaproponowane warunki instrumenty dzielenia ryzyka dotyczące [redacted]

[redacted]

Uwagi do programu lekowego

Do aktualnego programu lekowego kwalifikowani są pacjenci z ciężką postacią WZJG. Należy jednak 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.

W poprzedniej ocenie programu lekowego dla Entyvio (Raport nr OT.4331.28.2020) 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)”.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania:

- Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii – GRKK 2015.
- National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2015/2019,
- American College of Gastroenterology - ACG 2019,
- British Society of Gastroenterology - BSG 2019,
- European Crohn's and Colitis Organisation - ECCO 2017/2018,
- French National Consensus Clinical Guideline - FNCCG 2016,
- Toronto Consensus - TC 2015,
- World Gastroenterology Organisation - WGO 2015.

- American Gastroenterological Association - AGA 2020,
- Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs - und Stoffwechselkrankheiten - DGVS 2019.

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

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

Wytyczne obok wedolizumabu wskazują także na możliwość zastosowania tofacytynibu, zarówno po leczeniu standardowym jak i anty-TNF. W przypadku terapii podtrzymującej najbardziej preferowaną opcją jest kontynuacja skutecznego leczenia indukcyjnego.

Większość wytycznych nie określa optymalnego czasu leczenia wedolizumabem. 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 nie wskazywano właściwej, zalecanej ani preferowanej drogi podania wedolizumabu.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 4 dokumenty wydane w 2020 roku przez HAS, SMC, CADTH i PBAC.

Rekomendacje były pozytywne dla refundacji wedolizumabu w postaci podskórnej w leczeniu pacjentów z WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim. Podkreślono, że Entyvio do podań podskórnych nie zapewnia klinicznej wartości dodanej w porównaniu z Entyvio do podań dożylnych w analizowanym wskazaniu (HAS) oraz, że istnieje kliniczna potrzeba skutecznych terapii w przypadku WZJG, a dostępność preparatu do podania podskórnego zapewni dodatkową opcję terapii podtrzymującej (PBAC).

W rekomendacji warunkowej zwrócono uwagę, że refundacja leku jest uzasadniona, ale na podobnych warunkach jak refundacja leku w postaci dożylniej. Ponadto terapię wedolizumabem podskórnym należy rozpoczynać wyłącznie u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną po leczeniu indukcyjnym wedolizumabem (do podań dożylnych 300 mg), a koszt planu leczenia wedolizumabem do podań podskórnych nie powinien przekraczać kosztu planu leczenia lekiem biologicznym o najniższym koszcie z obecnie refundowanych w leczeniu WZJG (CADTH).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.10.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1688.2021.14.PTO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 141/2021 z dnia 20 grudnia 2021 roku w sprawie oceny leku Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 141/2021 z dnia 20 grudnia 2021 roku w sprawie oceny leku Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”
2. Raport nr OT.4231.50.2021 Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”