MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: VEDOLIZUMABUM

INDICAȚIE: tratamentul pacienţilor adulţi cu boala Crohn, moderat până la sever activă, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranţă la tratamentul convenţional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNFα)

Data depunerii dosarului	**28.07.2022**
Numărul dosarului	**11202**

Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic prin adăugarea unui nou segment populațional

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Vedolizumabum

1.2. DC: Entyvio 108 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

1.3 Cod ATC: L04AA33

1.4 Data eliberării APP: 22 mai 2014

1.5. Deținătorul de APP: Takeda Pharma A/S, Danemarca

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	***soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut***
Concentraţie	*108 mg*
Calea de administrare	*subcutanat*
Mărimea ambalajului	*1 stilou injector (pen) preumplut care conţine 108 mg vedolizumab*

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 443 din 23.02.2022 :

Medicament	***Entyvio 108 mg***
Preţul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	***2069,67***
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	***2069,67***

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : *Entyvio este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu boala Crohn, moderat până la sever activă, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranţă la tratamentul convenţional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNFα).*

Precizare DETM

Reprezentantul legal al autorizației de punere pe piață, Takeda Pharmaceuticals SRL, a solicitat evaluarea medicamentului cu DCI Vedolizumabum și DC Entyvio 108 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, în vederea includerii în regim rambursat a unui nou segment populațional reprezentat de pacienții adulți cu boală Crohn moderat până la sever activă care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranţă la tratamentul convenţional **și care nu au fost tratați anterior cu antagoniști ai factorului alfa**

de necroză tumorală (TNFα), conform criteriilor de evaluare ale Tabelului nr.1 – Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate.

Doze şi mod de administrare

Tratamentul trebuie iniţiat şi supravegheat de medici specialişti cu experienţă în diagnosticul şi tratamentul colitei ulcerative sau al bolii Crohn. Pacienţii trebuie să primească prospectul.

Doze

Colită ulcerativă și boala Crohn

Schema de administrare subcutanată recomandată pentru vedolizumab ca tratament de întreținere, după cel puțin 2 perfuzii intravenoase, este de 108 mg administrat prin injecție subcutanată o dată la 2 săptămâni. Prima doză cu administrare subcutanată trebuie administrată la locul administrării următoarei doze programate prin perfuzie intravenoasă și la fiecare 2 săptămâni după aceea.

Pentru schema de administrare prin perfuzie intravenoasă, vezi pct. 4.2 din Entyvio 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă RCP.

Nu sunt disponibile suficiente date pentru a determina dacă pacienții care prezintă o descreștere a răspunsului la tratamentul de întreținere cu vedolizumab cu administrare subcutanată ar beneficia de o creștere a frecvenței de administrare.

Nu există date privind tranziția pacienților de la vedolizumab cu administrare subcutanată la vedolizumab prin perfuzie intravenoasă în timpul tratamentului de întreținere.

La pacienţii care au prezentat răspuns la tratamentul cu vedolizumab, se poate reduce doza de corticosteroizi şi/sau tratamentul cu corticosteroizi poate fi întrerupt, conform asistenţei medicale standard.

Reînceperea tratamentului și administrare (administrări) omise

Dacă tratamentul cu vedolizumab cu administrare subcutanată este întrerupt sau dacă un pacient omite o administrare (administrări) programată de vedolizumab cu administrare subcutanată, pacientul trebuie sfătuit să injecteze următoarea doză subcutanată cât mai curând posibil și apoi la fiecare 2 săptămâni după aceea. În studiile clinice, perioada de întrerupere a tratamentului s-a prelungit până la maxim 46 de săptămâni, fără înmulţirea evidentă a reacţiilor adverse sau a reacţiilor de la locul administrării injecției pe parcursul reluării tratamentului cu vedolizumab cu administrare subcutanată.

Mod de administrare

Entyvio soluție injectabilă (într-o seringă preumplută sau un stilou injector (pen) preumplut) este destinată exclusiv injecției subcutanate.

După instruirea corespunzătoare în vederea învățării tehnicii corecte de injecție subcutanată, un pacient sau un îngrijitor poate injecta vedolizumab subcutanat, dacă medicul său consideră că acest lucru este adecvat.

Instrucțiunile complete de administrare cu ajutorul seringii preumplute sau al stiloului injector (pen) preumplut sunt prezentate în prospectul respectiv.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici. Datele de farmacocinetică pe grupe de pacienţi nu au arătat niciun efect al vârstei.

Pacienţi cu insuficienţă renală sau hepatică

Vedolizumab nu a fost studiat la aceste grupe de pacienţi. Nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea vedolizumab la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Vedolizumabum este compensat pentru indicaţia de la punctul 1.9. în **20** de state membre ale Uniunii Europene.

Studiul clinic VISIBLE 2 – CD de evaluare a eficacității și siguranței DC Entyvio 108 mg cu administrare subcutanată

Studiul VISIBLE 2-CD a fost un studiu de superioritate, randomizat, dublu-orb, multicentric de fază III, care a comparat vedolizumab 108 mg cu administrare subcutanată (SC) ca tratament de întreținere cu placebo, la pacienții cu BC moderată până la severă, care au răspuns anterior la vedolizumab IV ca terapie de inducție.

Pacienții incluși au fost adulți cu boala Crohn confirmată prin endoscopie cu cel puțin 3 luni înainte de studiu, de formă moderată până la severă, care implică cel puțin ileonul și/sau colonul, care au prezentat eșec la cel puțin unul dintre următoarele tratamente: imunomodulatoare, corticosteroizi sau anti-TNFα (infliximab, adalimumab sau certolizumab). Randomizarea a fost stratificată în conformitate cu utilizarea corticosteroizilor orali, starea de remisiune clinică în săptămâna 6, expunerea anterioară la anti-TNFα sau imunomodulatoare.

Pacienții incluși au primit un tratament de inducție cu 2 injecții IV de vedolizumab 300 mg la interval de 2 săptămâni.

În săptămâna 6, pacienții cu răspuns clinic au fost randomizați într-unul dintre următoarele grupuri pentru o perioadă de 46 de săptămâni:

- vedolizumab SC: 108 mg, 1 injecție SC la fiecare 2 săptămâni,
- placebo SC la fiecare 2 săptămâni.

Pacienților tratați cu corticosteroizi la includere și cu răspuns clinic în săptămâna 6 le-au fost reduse treptat dozele de corticosteroizi. Pacienții au fost evaluați în săptămâna 52.

Obiectivul primar și obiectivele secundare prioritizate au fost analizate față de placebo în conformitate cu următoarele criterii:

1. procentul de pacienți în remisie clinică în săptămâna 52, definit printr-un scor CDAI ≤ 150 *(obiectiv primar).*

2. procentul de pacienți cu o îmbunătățire a răspunsului clinic, definit ca o scădere cu ≥ 100 de puncte a scorului CDAI în săptămâna 52, comparativ cu valoarea inițială (săptămâna 0).

3. procentul de pacienți tratați cu corticosteroizi la momentul inițial, care au întrerupt tratamentul cu corticosteroizi și sunt în remisie fără corticosteroizi în săptămâna 52.

4. procentul de pacienți care obțin remisiune clinică în săptămâna 52 din subgrupul de pacienți naivi la anti-TNFα.

Aceste obiective au fost evaluate la pacienți randomizați care au primit cel puțin o doză de tratament în timpul studiului („Setul complet de analiză").

Caracteristicile pacienților la includere

Un total de 644 de pacienți au fost incluși și tratați cu vedolizumab IV în faza de inducție a studiului, iar 412 pacienți cu răspuns clinic în săptămâna 6 au fost randomizați în faza de întreținere, astfel: 275 în grupul vedolizumab SC și 135 în grupul placebo. În faza de întreținere, 176 de pacienți (42,9%, 41,1% în grupul cu vedolizumab SC și 46,7% în grupul placebo) au întrerupt studiul prematur, în principal din cauza răspunsului clinic insuficient (38,4% în grupul cu vedolizumab SC și 31,9% în grupul placebo). Apariția unui eveniment advers a reprezentat 4,0% dintre întreruperile studiului în grupul cu vedolizumab SC și 8,9% dintre întreruperile studiului în grupul placebo.

În general, principalele caracteristici ale pacienților la includere au fost omogene între grupuri. Pacienții aveau în medie 37,5 ani, în principal bărbați (54,5%). Boala a fost moderată (scor CDAI ≤ 330) la 58,9% dintre pacienți și severă (scor CDAI > 330) la 41,1% dintre aceștia. Mai puțin de jumătate dintre pacienți (45,2%) au fost tratați cu corticosteroizi la includere. ***Procentul de pacienți naivi anti-TNFα a fost de 41,6%. În cazul pacienților tratați deja cu anti-TNFα (58,4%), la 51,3% tratamentul cu anti-TNFα a eșuat și la 7,1% tratamentul cu anti-TNFα nu a eșuat.***

Obiectiv primar - Pacienți cu eșec la tratamentul convențional sau la un anti-TNFα (analiza principală):

Procentul de pacienți în remisie clinică în săptămâna 52 a fost mai mare în grupul cu vedolizumab SC decât în grupul placebo: 48,0% față de 34,3%, adică o diferență de 13,7% (IC 95% = [3,8; 23,7]; p= 0,008).

Obiective secundare prioritizate

Superioritatea vedolizumab SC comparativ cu placebo nu a fost demonstrată în cazul primului obiectiv secundar stabilit, adică procentul de pacienți cu o îmbunătățire clinică în săptămâna 52: 52,0% față de 44,8%, adică o diferență de 7,3% (95% CI = [-3,0; 17,5], NS). În consecință, rezultatele pentru celelalte obiective secundare prioritizate nu pot fi analizate.

Analiza subgrupului (rezultate exploratorii)

Rezultatele subgrupului de pacienți care au prezentat eșec la tratamentul cu anti-TNFα sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabel 1: Rezultatele subgrupului de pacienți cu eșec la terapia anti-TNFα (studiul VISIBLE-2CD)

Rezultatele evaluate în săptămâna 52	**Placebo**	**Vedolizumab SC**
Pacienți cu eșec la terapia anti-TNFα		
Remisie clinică **N** **n(%)**	 59 17 (28,8)	 151 70 (46,4)
Ameliorarea răspunsului clinic **N** **n(%)**	 59 27 (45,8)	 151 74 (49,0)
Remisia cu întreruperea corticosteroizilor **N** **n(%)**	 20 3 (15,0)	 52 24 (46,2)

Rezultatele subgrupului de pacienții care nu au urmat un tratament anterior cu un antagonist TNFα, în săptămâna 52 a studiului, sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2. Rezultatele privind eficacitatea la pacienții care nu au urmat un tratament anterior cu un antagonist TNFα, în săptămâna 52 a studiului VISIBLE 2

Criteriu final	Placebo n = 63	Vedolizumab SC 108 mg o dată la 2 săptămâni n = 107	Diferența dintre tratamente (95% ÎÎ) Vedolizumab SC vs. Placebo
Remisie clinică	42,9%	48,6%	4,3 (-11,6, 20,3)
Răspuns clinic îmbunătățit	47,6%	54,2%	4,4 (-11,6, 20,3)
Remisie fără corticosteroizi**	18,2%	41,0%	22,8 (-3,2, 46,8)

** Pacienții care nu au urmat anterior un tratament cu un antagonist TNFα și care utilizau corticosteroizi cu administrare orală la momentul inițial au fost n = 22 pentru placebo și n = 39 pentru vedolizumab cu administrare subcutanată

Rezultatele de eficacitate în cazul tuturor subgrupurilor de pacienți, în săptămâna 52, sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3. Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 52 a studiului VISIBLE 2

Criteriu final*	Placebo† n = 134	Vedolizumab SC 108 mg o dată la 2 săptămâni n = 275	Diferența estimată‡ a tratamentului (95% IÎ) Vedolizumab SC vs. Placebo	Valoare P‡
Remisie clinică§	34,3%	48,0%	13,7 (3,8, 23,7)	p = 0,008
Răspuns clinic îmbunătățit#	44,8%	52,0%	7,3 (-3,0, 17,5)	p = 0,167 (NS)
Remisie fără corticosteroizi**	18,2%	45,3%	27,1 (11,9, 42,3)	p = 0,002‡‡
Remisie clinică la pacienții care nu au urmat un tratament anterior cu un antagonist TNFα††	42,9%	48,6%	4,3 (-11,6, 20,3)	p = 0,591‡‡

*Criteriile finale sunt prezentate în ordinea în care a fost efectuată testarea cu secvență fixă pentru controlul erorii de tip 1 la 5%
† Grupa cu placebo include subiecții care au primit vedolizumab intravenos în săptămâna 0 și în săptămâna 2 și au fost randomizați pentru a primi placebo din săptămâna 6 până în săptămâna 52.
‡ Estimarea diferenței de tratament și a valorii p pentru toate criteriile finale se bazează pe metoda Cochrane-Mantel-Haenszel
§Remisie clinică: scor CDAI ≤ 150, în săptămâna 52
#Răspuns clinic îmbunătățit: descreștere de ≥ 100 de puncte a scorului CDAI comparativ cu valoarea inițială (săptămâna 0), în săptămâna 52
** Remisie clinică fără corticosteroizi: pacienți care utilizau corticosteroizi orali la momentul inițial, care au întrerupt administrarea de corticosteroizi și s-au aflat în remisie clinică în săptămâna 52. Numerele pacienților care utilizau corticoizi cu administrare orală la momentul inițial au fost n = 44 pentru placebo și n = 95 pentru vedolizumab cu administrare subcutanată.
†† Remisie clinică (scor CDAI ≤ 150, în săptămâna 52) la pacienții care nu au urmat un tratament anterior cu un antagonist TNFα (n = 63 placebo; n = 107 vedolizumab cu administrare subcutanată
‡‡ valoare p nominală
NS = nesemnificativ (valoare p cu 2 capete > 0,05)

Astfel, superioritatea vedolizumab SC în comparație cu placebo nu a fost demonstrată pentru primul dintre cele trei obiective secundare stabilite la includere. În consecință, analiza celorlalte criterii nu a putut fi continuată (procent de pacienți tratați cu corticosteroizi la includere, care au întrerupt tratamentul cu corticosteroizi și au fost în remisie fără corticosteroizi în săptămâna 52 și procentul de pacienți care au obținut remisiune clinică în săptămâna 52 din subgrupul de pacienți naivi la TNFα).

Toleranță

După 52 de săptămâni de tratament, procentul de pacienți cu cel puțin un eveniment advers (EA) a fost de 73,5% în grupul cu vedolizumab 108 mg SC și de 76,1% în grupul placebo (inducție cu vedolizumab 300 mg IV în cele două grupuri). Aceste reacții adverse au fost considerate legate de tratament la 19,3% dintre pacienții din grupul cu vedolizumab SC și la 14,9% dintre pacienții din grupul placebo. Acestea au fost în principal infecții (3,6% față de 2,2% cu placebo), reacții la locul injectării (2,5% față de 0,7%), boala Crohn (2,2% față de 0,7%) și astenie sau oboseală (1,5% față de 0,7%).

O revizuire a managementului terapeutic al bolii Crohn - Ther Adv Gastroenterol 2022 (9)
(Aditi Kumar, Alexander Cole, Jonathan Segal, Philip Smith și Jimmy K. Limdi)

Terapiile anti-TNFα – imunogenitatea

Medicamentele anti-TNF sunt extrem de eficiente în managementul BC, însă eșecul la tratament este unul obișnuit în cazul acestor medicamente. Terapia anti-TNF personalizată în studiul bolii Crohn (PANTS), a avut ca scop identificarea clinică specifică și factorii farmacocinetici care au prezis non-răspunsurile primare. Analiza lor multivariată a demonstrat că singurul factor independent asociat cu non-răspuns primar a fost concentrația redusă a medicamentului în săptămâna 14 atât pentru infliximab, cât și pentru adalimumab. Pentru ambele medicamente, concentrațiile suboptime ale medicamentului în săptămâna 14 au prezis imunogenitatea, cu formarea de anticorpi antimedicament.

Pe scurt, terapiile anti-TNF au transformat îngrijirea pacienţilor cu IBD, redefinind percepțiile noastre despre controlul semnificativ al bolii, trecând de la controlul bolii la definiții mai reliefate, precum vindecarea mucoasei, remisia histologică și de durată și îmbunătățirea calității vieții (QoL). ***Chiar dacă terapiile cu agenții anti-TNFα au obținut rezultate de neatins până acum, a devenit evident faptul că nu sunt universal eficace, 30-50% dintre pacienți fiind non-responderi și cu pierdere ulterioară a răspunsului (imunogenitate sau intoleranță). De asemenea, există și riscul real de complicații infecțioase atribuite inhibării nespecifice a cascadei imunologice mediată de TNF.***

Terapiile biologice recente în curs de dezvoltare

Vedolizumab

Evoluția în înțelegerea implicării biologice a limfocitelor T care cauzează inflamația intestinului, a deschis calea pentru dezvoltarea mai multor agenți cu acțiune împotriva migrării limfocitelor T efectoare către mucoasa intestinală. În 2014, vedolizumab a fost introdus în armamentarul biologic.

Studiul GEMINI-2 a investigat eficacitatea vedolizumab în inducerea și menținerea remisiei la pacienții cu CD. Obiectivul principal a fost evaluarea remisiunii clinice (scor CDAI ≤ 150) în săptămâna 6.

Studiul a arătat că din cei 368 de pacienți randomizați, terapia de inducție cu vedolizumab a obținut rezultate superioare placebo, în ceea ce privește inducerea remisiei în săptămâna 6 (14,5% vs 6,8%; p = 0,02).

Astfel, până în săptămâna 52, pacienții care au avut un răspuns inițial la terapia de inducție au înregistrat rate mai mari de remisie clinică, răspuns CR100 și remisiune fără tratamentul cu glucocorticoizi, comparativ cu placebo (21,6%), când vedolizumab a fost administrat timp de 4 sau 8 săptămâni (36,4% și respectiv 39%; p = 0,004 și, respectiv, p < 0,001).

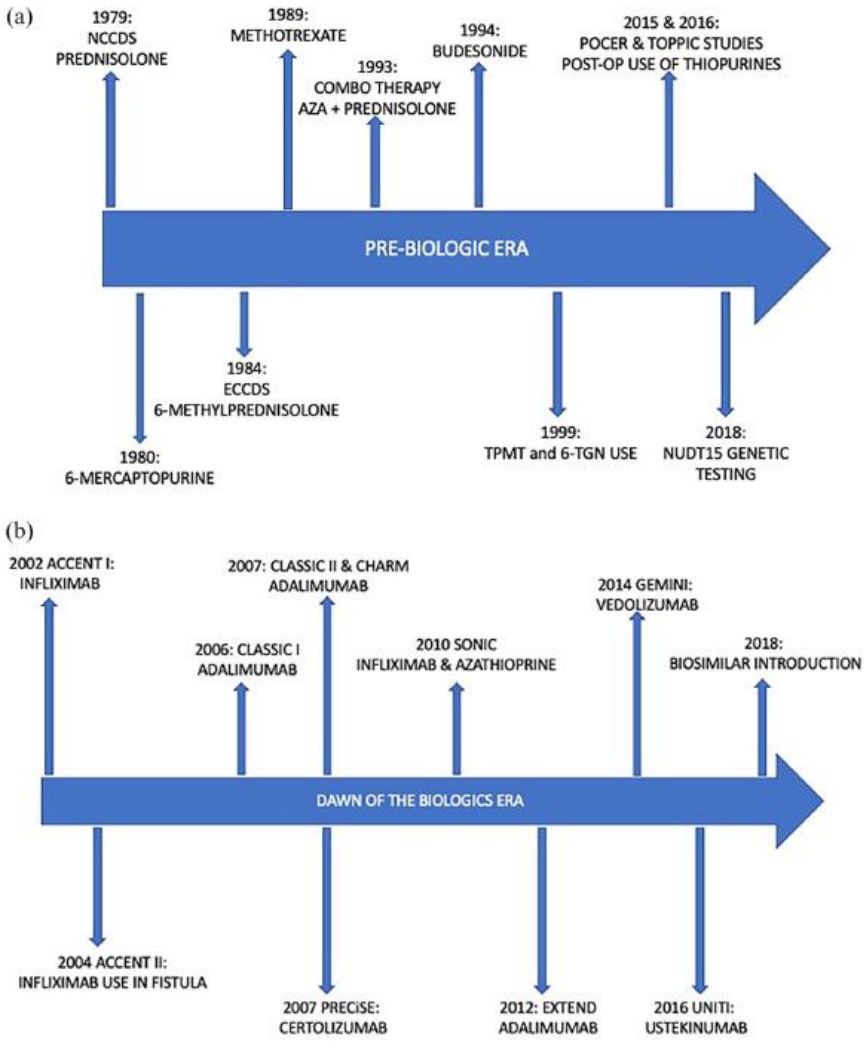

Figura 1. (a) Cronologia introducerii medicamentelor imunosupresoare înainte de utilizarea medicamentelor biologice. (b) Cronologia studiilor de referinţă care au introdus medicația biologică utilizată în prezent în tratamentul CD.

Efectul modest al terapiei de inducției cu vedolizumab în săptămâna 6 ar putea fi atribuit severității bolii populației de studiu, unde o proporție mare de pacienți au avut boală fistulizantă (37%), au suferit o procedură chirurgicală anterioară (42%), au înregistrat eșec la tratamentul anterior cu unul sau mai mulți antagoniști TNF (50%), sau eșec la tratamentul cu doi sau mai mulţi antagonişti TNF (30%).

Studiul GEMINI-3 s-a concentrat în special pe eficacitatea vedolizumabului în cazul eșecului anterior al terapiei cu anti-TNF. Rezultatele nu au arătat o diferență semnificativă între vedolizumab și placebo în săptămâna 6 (15,2% față de 12,1%, respectiv, p = 0,433), însă a existat un beneficiu modest în săptămâna 10 (26,6% vs 12,1% respectiv, p = 0,001). Preocuparea asupra incapacităţii vedolizumabului de a reduce remisiunea în săptămâna 6 și lipsa datelor de vindecare a mucoasei, nu oferă dovezi convingătoare pentru utilizarea sa în CD, însă trebuie luate în considerare anumite avertismente. Este posibil ca, momentul evaluării să fi fost factorul limitativ, după cum demonstrează

studiul Gemini-3, în care vedolizumab a fost superior placebo în cazul inducției la 10 săptămâni, însă nu în săptămâna 6, la pacienții cu eșec anterior la anti-TNF. Pentru menținerea remisiunii la 52 de săptămâni, vedolizumab a demonstrat superioritate față de placebo cu o magnitudine a efectului, în general similară cu cea observată în UC. ***Deși datele de inducție par mai puțin convingătoare, efectul clinic semnificativ obținut după 30 de săptămâni sugerează că vedolizumab este o opțiune adecvată pentru anumiți pacienți, la care utilizarea concomitentă a terapiilor asociate (cum ar fi co-inducţia cu corticosteroizi) este posibilă şi unde intervenția chirurgicală poate să nu fie opțiunea potrivită. De asemenea, poate fi o terapie biologică adecvată de primă linie la pacienții la care accentul principal este pus pe siguranța tratamentului, cum ar fi persoanele vârstnice.***

În plus, mai multe studii din practica clinică reală s-au derulat pentru a prezenta siguranţa şi eficacitatea vedolizumab în BC moderat-severă, sau la pacienții cu eșec la terapia convențională anterioară. ***Aceste studii au demonstrat că vedolizumab ar putea fi mai benefic la pacienţii biologic naivi şi la pacienții cu fenotip inflamator.***

Vedolizumab este în prezent autorizat atât pentru administrare intravenoasă, cât și pentru administrare subcutanată. ***Cel mai recent studiu, VISIBLE-2, a demonstrat că forma subcutanată poate menține, de asemenea, remisiunea clinică cu un profil de siguranţă similar administrării intravenoase, substanţele biologice cu administrare subcutanată fiind preferate atât de către pacienţi, cât şi de serviciile de sănătate***.

Ustekinumab

În 2016, ustekinumab a fost introdus ca fiind o altă opțiune terapeutică biologică la pacienții cu BC. Pentru a investiga eficacitatea sa în CD, au fost realizate două studii de inducție de 8 săptămâni controlate cu placebo (UNITI-1 și UNITI-2) și un studiu de menținere de 44 de săptămâni (IM-UNITI). Pacienții care au finalizat fie UNITI-1, fie UNITI-2, au putut fi înscriși ulterior în studiul de menținere IM-UNITI. Rezultatele celor trei studii au arătat o superioritate constantă a tratamentului cu ustekinumab față de placebo în inducerea și menținerea remisiunii la pacienții cu boală CD moderat până la sever activă.

În săptămâna 6, pacienții cărora li s-a administrat tratamentul cu ustekinumab intravenos în doză fie de 130 mg, fie de 6 mg/kg, au avut rate de răspuns semnificativ mai mari decât placebo (UNITI-1: 34,3% vs 33,7% față de 21,5% respectiv; $p < 0,003$, UNITI-2: 51,7%, 55,5% și respectiv 28,7%; $p < 0,001$). În săptămâna 44, pacienții care au primit doze de întreținere de ustekinumab la fiecare 8 sau 12 săptămâni, au avut mai multe șanse de a intra în remisie decât placebo (53,1% vs 48,8% vs, respectiv 35,9% ; $p < 0,05$). Aceste rezultatele s-au obținut indiferent de tratamentul anterior sau răspunsul la un antagonist TNF, iar beneficiul acestuia a fost demonstrat încă din săptămâna 3. Mai mult, rata evenimentelor adverse nu a fost semnificativ diferită față de placebo.

Ulterior, în 2016, atât FDA, cât și Comisia Europeană au aprobat utilizarea ustekinumab pentru tratamentul CD, la care terapiile anterioare au eșuat. De atunci, mai multe studii din practica clinică reală au confirmat profilul de eficacitate și siguranță al ustekinumab și eficacitatea sa în boala perianală și vindecarea fistulelor.

Terapiile viitoare

Timp de mai mulți ani, CD a fost gestionată inadecvat folosind steroizi, 5ASA, imunomodulatori și antibiotice. Introducerea agenților anti-TNF la sfârșitul anilor 1990 a creat o schimbare de paradigmă în managementul acestei boli cronice incurabile. Într-adevăr, aceasta a fost prima clasă de medicamente care a redus riscul de intervenție chirurgicală și spitalizare, mai ales dacă este utilizată la începutul evoluției bolii (Tabelul 4).

Terapia anti-TNF a înregistrat, însă, o listă întreagă de probleme, inclusiv rate ridicate a lipsei răspunsului primar și secundar și riscul de complicații pe termen lung. Odată cu apariția vedolizumabului și ustekinumabului, clinicienii au reușit să depășească aceste probleme. ***Cu toate acestea, agenții anti-TNF reprezintă încă tratamentul de primă linie pentru anumite grupuri de pacienți, incluzând boala fistulizantă, sarcina, copiii, recidivele postoperatorii și siguranța perioperatorie.*** În plus, în ciuda dezvoltării terapiilor biologice, există încă o rată mare de intervenții chirurgicale și recidive postoperatorii. În ultima decadă, a fost raportată o probabilitate a intervenției chirurgicale între 3% și 96% la 15 ani de la diagnostic, cu recidivă clinică și rate de reluare a intervențiilor chirurgicale de 50–60% și, respectiv, 28–45%. Ca urmare, există mai multe studii în curs de desfășurare, care investighează noi terapii biologice pentru tratamentul CD (Tabelul 5), susceptibile de a oferi o gamă mai mare de medicamente pentru tratamentul pacienților cu CD.

Tabel 4. Studiile de referință care au contribuit la definirea utilizării substanțelor biologice în managementul CD

Biologic agent	Study	Recruitment numbers	Treatment groups	Duration of study	Response/remission criteria	Limitations	Milestone achieved
Infliximab	Accent I	580	Infliximab (5 mg/kg OR 10 mg/kg) *vs* placebo	54 weeks	CDAI score of 70 or more from baseline and at least 25% reduction in total score (at week 2 and week 30)	Efficacy measured by clinical response (CDAI and IBDQ scores)	Infliximab can be used as maintenance treatment
	Accent II	306	Infliximab (5 mg/kg OR 10 mg/kg) *vs* placebo	54 weeks	50% reduction from baseline in number of draining fistulas at week 10 and 14	Fistula closure assessed by physical examination and symptom report rather than objective radiological evidence	Infliximab can be used to treat rectovaginal fistulas
	Sonic	508	Infliximab (5 mg/kg) and oral placebo, azathioprine (2.5 mg/kg) and intravenous placebo, infliximab (5 mg/kg) and azathioprine (2.5 mg/kg)	50 weeks	CDAI score < 150 points Mucosal healing defined as absence of mucosal ulceration at week 26 Corticosteroid-free remission: no budesonide of >6 mg/day or systemic steroids for minimum 3 weeks.	Unable to conclude if combination therapy is disease modifying No cost analysis	Combination therapy has greatest efficacy in corticosteroid-free remission, followed by infliximab monotherapy
Adalimumab	Classic I	299	Adalimumab (40 mg/20 mg, 80 mg/40 mg, 160 mg/80 mg) at week 0 and 2, *vs* placebo	4 weeks	Response: CR-70 or CR100 from week 0 in CDAI score Remission: CDAI < 150	Short duration. Efficacy measured by clinical response	High-dose induction of 160 mg/80 mg more efficacious in inducing remission
	Classic II	55	Adalimumab 40 mg every other week or weekly *vs* placebo	56 weeks		Small sample size unable to determine statistical significance Efficacy measured by clinical response	Adalimumab effective in maintaining remission
	Charm	854	Adalimumab (40 mg weekly or alternate weeks) *vs* placebo	56 weeks	Response: CR-70 at week 4 Remission: CDAI < 150 at weeks 26 and 56	Efficacy measured by clinical response	Weekly or alternate weekly dosing was equally effective in maintaining remission Can treat fistulas Effective in patients who are intolerant or lost response to infliximab
	Gain	325	Adalimumab (160 mg or 80 mg) at week 0 and 2 *vs* placebo	4 weeks	Response: CR-70/CR100 Remission: CDAI < 150, steroid discontinuation and fistula remission (absence of drainage)	Efficacy measured by clinical response. Short study duration	Adalimumab can be used as second option if previous anti-TNF treatment failed
	Extend	135	Adalimumab (40 mg) every other week *vs* placebo	52 weeks	Absence of mucosal ulceration at week 12	Mucosal healing not correlated with histology results	Adalimumab provides early and sustained mucosal healing

(Continued)

Biologic agent	Study	Recruitment numbers	Treatment groups	Duration of study	Response/remission criteria	Limitations	Milestone achieved
	Serene	514	Adalimumab (160 mg at week 1, 2, and 3) *vs* adalimumab (160 mg/80 mg at week 0 and 2) followed by 40 mg every other week.	12 weeks	CDAI < 150 at week 4 Decrease in SES-CD >50% from baseline at week 12		Ongoing study
Certolizumab pegol	Precise 1	662	Certolizumab (400 mg at weeks 0, 2, and 4) *vs* placebo followed by every month.	26 weeks	Response at week 6: CR100 Remission at week 26: CDAI < 150	Efficacy measured by clinical response	Certolizumab provides an early improvement in symptoms.
	Precise 2	668	After initial certolizumab (400 mg weeks 0, 2, and 4): 400 mg certolizumab *vs* placebo every month.	26 weeks		Efficacy measured by clinical response	Certolizumab effective in inducing remission.
Vedolizumab	Gemini 2	185	Vedolizumab 2 mg/kg, 0.5 mg/kg *vs* placebo at days 1 and 29.	180 days	Response at week 6: CR100 Remission at week 56: CDAI < 150	Efficacy measured by clinical response, small sample size in each arm of study.	Vedolizumab can provide induction and maintenance therapy.
	Gemini 3	315	Vedolizumab 300 mg *vs* placebo at weeks 0, 2, and 6	10 weeks	Remission at week 6: CDAI < 150	Short study duration, efficacy measured by clinical response.	Vedolizumab provides a modest benefit in inducing remission in patients who previously failed anti-TNF therapy
Ustekinumab	UNITI-1	741	Ustekinumab 130 mg *vs* 6 mg/kg *vs* placebo at week 0. All patients non-responses to anti-TNF therapy.	8 weeks	CR\100 or CDAI < 150 at week 6	Efficacy measured by clinical response	Effective induction of remission following previous non-response to anti-TNF therapy.
	UNITI-2	628	Ustekinumab 130 mg *vs* 6 mg/kg *vs* placebo at week 0. All patients failed immunosuppressants or glucocorticoid therapy.	8 weeks		Efficacy measured by clinical response	Effective induction of remission following previous immunosuppression or glucocorticoid failure.
	IM-UNITI	397	Ustekinumab 90 mg every 8 weeks *vs* 90 mg every 12 weeks *vs* placebo in patients who responded in UNIT-1/2.	44 weeks	CDAI < 150 at week 44	Efficacy measured by clinical response	Ustekinumab is an effective maintenance therapy.

Tabel 5. Terapii noi pentru gestionarea CD incluse, în prezent, în studii clinice în curs de desfășurare

Name	Mechanism of action	Route of administration	Trial phase	Trial name	Management	Results
Risankizumab[113]	Anti-IL23 antibody	SC	3	ADVANCE MOTIVATE	Moderate to severe CD	Superior to placebo, study ongoing
Mirikizumab[114]	IgG4 monoclonal antibody that binds to P19 subunit of IL23	IV	2–3	SERENITY (Phase-2 trial) VIVID (Phase-3 trial)	Moderate to severe CD	Ongoing
Etrolizumab[115] (RG7413)	Anti-integrin	SC	3	BERGAMOT	Moderate to severe CD	Ongoing
Ontamalimab[116] (SHP647)	Monoclonal IgG2 antibody against mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1)	SC	3	CARMEN	Moderate to severe CD	Ongoing
Filgotinib[117]	Janus kinase 1 (JAK1) selective inhibitor	Oral	3	FITZROY	Moderate to severe CD	Ongoing
Upadacitinib[118]	JAK1 selective inhibitor	Oral	2	CELEST	Moderate to severe refractory CD	Superior to placebo in inducing endoscopic improvement
Mesenchymal stem cells[119]	Adult allogeneic bone marrow derived mesenchymal stem cells	Injection	IB/IIA	—	Perianal fistulising CD	Study ongoing
Faecal microbial transplant (FMT)[120]	Microbial restoration	Via colonoscopy	3	—	CD HBI > 3	Currently not enough evidence for benefit
Stem cell transplant[121]	Autologous hematopoetic Stem Cell Transplantation (HSCT)	Injection	3	ASTIC	Refractory CD (treatment with >3 immunosuppressive or biologic agents and steroids)	No significant improvement and associated with significant toxicity. Study terminated prematurely

Advanced Age Is an Independent Risk Factor for Severe Infections and Mortality in Patients Given Anti–Tumor Necrosis Factor Therapy for Inflammatory Bowel Disease (MARIO COTTONE et al.), Clinical Gastroenterology and Hepatology 2011- studiu prospectiv (10)

Există puține date disponibile despre efectele terapiilor biologice la pacienții peste 65 de ani cu boală inflamatorie intestinală (IBD). Acest studiu a evaluat riscul și beneficiile terapiei cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (TNF) la acești pacienți. Au fost colectate date de la pacienții cu IBD tratată cu infliximab (n=2475) și adalimumab (n= 604) din 2000 până în 2009 din 16 centre.

La studiu au participat 16 centre de referință italiene, care au colectat prospectiv date privind tratamentul pacienților cu IBD cu agenți biologici, de la introducerea pe piață a acestor terapii. Nouăzeci și cinci de pacienți (3%) aveau mai mult de 65 de ani (52 de bărbați; 37 cu colită ulceroasă și 58 cu boala Crohn; 78 tratați cu infliximab și 17 cu adalimumab). Grupul de control a inclus 190 de pacienți cu vârsta de 65 de ani sau mai tineri care au fost tratați cu ambele medicamente biologice, cât și 190 de pacienți cu vârsta peste 65 de ani care au fost tratați cu alte medicamente. Obiectivele finale primare au inclus infecțiile severe, cancerul sau decesul.

Rezultate: Dintre pacienţii cu vârsta peste 65 de ani care au primit infliximab şi adalimumab, 11% au dezvoltat infecții severe, 3% au dezvoltat neoplasme, iar 10% au decedat. Nicio variabilă nu a fost asociată cu infecția severă sau decesul. Dintre pacienții din grupul de control cu vârstă mai mare de 65 ani, 0,5% au dezvoltat infecții severe, 2% au dezvoltat cancer, iar 2% au decedat. Dintre pacienții din grupul de control cu vârsta mai mică de 65 de ani, 2,6% au dezvoltat infecții severe, niciunul nu a dezvoltat tumori și 1% au decedat.

Concluzii: ***Pacienții cu vârsta peste 65 de ani tratați cu inhibitori TNF pentru IBD au o rată mare de infecții severe și mortalitate comparativ cu pacienții mai tineri, sau cu pacienții de aceeași vârstă care nu au administrat aceste terapii.*** Efectele agenților anti-TNF la pacienții vârstnici cu IBD ar trebui investigate mai amănunțit, deoarece aceşti pacienţi au o mortalitate mai mare legată de spitalizare decât pacienţii mai tineri.

Review: How to manage IBD in the 'elderly' (Jonathan P Segal et.al.), Pub Med Central, Frontline Gastroenterol 2020 (11)

Această revizuire și-a propus să discute despre epidemiologie, caracteristicile clinice și considerațiile de management la pacienții vârstnici cu IBD. ***Având în vedere faptul că, incidența bolii inflamatorii intestinale (IBD) crește și populația globală îmbătrânește, numărul persoanelor în vârstă care trăiesc cu această condiție va crește inevitabil.***

Este important de subliniat că, din studiile clinice sunt adesea excluși pacienții mai în vârstă, așadar, deciziile de tratament sunt frecvent pragmatice, extrapolate din o serie de surse de dovezi şi pot fi dictate în primul rând de preocupările legate de efectele adverse. Provocările cauzate de comorbidități, polifarmacie, consecințele nedorite

ale tratamentelor pe termen lung, nepotrivirea reală, deseori subestimată între vârsta cronologică și biologică, stau la baza managementului.

Epidemiologie: Majoritatea (65%) persoanelor în vârstă diagnosticate cu IBD, primesc acest diagnostic în jurul vârstei de 60 de ani, 25% la 70 de ani și până la 10% în deceniul al nouălea de viaţă.

Incidența colitei ulcerative (UC) și bolii Crohn (CD) cu debut la persoanele în vârstă variază de la 1,1/100 000 la 16,5/100 000 și, respectiv, de la 0/100 000 până la 18,9/100 000.

Pacienții în vârstă cu IBD prezintă un risc mai mare de spitalizare. Un studiu recent din SUA a raportat că 25% din totalul internărilor în spital datorate IBD, au fost la pacienţii cu vârsta peste 65 de ani. Pentru acești pacienți exista probabilitatea să fie malnutriți, anemici și hipovolemici, cu cerințe mai mari de transfuzie, care necesită mai mult timp de spitalizare postoperatorie. În plus, pacienții cu „debut în vârstă" al bolii IBD au un risc de 1,5 ori mai mare de mortalitate din toate cauzele, comparativ cu populația de fond.

Anti-TNF: acești agenți au un rol esențial în inducția și menținerea IBD moderată până la sever activă. Cu toate acestea, dovezile care susțin eficacitatea la pacienții vârstnici este conflictuală. Desai și colab. au demonstrat o scădere a ratei de răspuns la vârstnici, comparativ cu adulții mai tineri (61% vs 83% p=0,01), însă acest lucru nu a fost evident în cazul cohortei Leuven (79% vs 83%, p=0,64).

Există, totuși, dovezi clare pentru evenimentele adverse mai frecvente legate de anti-TNF. Un studiu italian a arătat că pacienții cu vârsta peste 60 de ani tratați cu anti-TNF prezintă un risc mai mare de infecții severe și mortalitate, comparativ cu pacienții mai tineri sau de vârstă medie fără tratament anti-TNF. Riscul de infecții este totuși mai mare la pacienții vârstnici tratați cu terapie combinată cu anti-TNF și un imunomodulator, conducând la rate mai mari de întrerupere. După cum s-a menționat anterior, terapia anti-TNF este contraindicată la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (clasa NYHA III/IV).

Analog, Organizația Europeană pentru Boala Crohn și Colita ulcerativă (ECCO) recomandă ca atunci când este utilizată, monoterapia este preferată față de terapia imunosupresoare bimodală la persoanele în vârstă.

Anti-integrinele (vedolizumab): Anti-integrinele precum vedolizumab sunt terapii relativ noi ce completează paradigma în evoluție în tratamentul IBD. Conform studiilor de referinţă GEMINI, eficacitatea și siguranța pare similară pentru toate grupele de vârstă. Pacienții peste 55 de ani care au fost repartizaţi în braţul de tratament cu vedolizumab au avut cea mai mică rată a infecțiilor severe și a spitalizării datorate efectelor secundare. De asemenea, nu au existat diferențe în malignitate sau decese între diferitele grupe de vârstă.

Un studiu retrospectiv recent, care a explorat siguranța și eficacitatea anti-TNF și vedozilumab la 131 pacienţi, a arătat că atât anti-TNF, cât și vedolizumab au prezentat siguranță și eficacitate similare la pacienţii vârstnici.

Studiile clinice prospective comparative între vedolizumab și alte medicamente biologice au fost finalizate și vor începe să influențeze poziționarea anti-integrinelor în algoritmii de tratament, în general, însă specificitatea lor intestinală și profilul excelent al evenimentelor adverse, le recomandă ca terapii la pacienții vârstnici cu IBD.

Ustekinumab: În urma finalizării studiului UNITI, acesta a fost aprobat pentru inducția și remiterea CD în 2017 în Regatul Unit. Cu toate că nu există studii care să-i compare direct eficacitatea şi efectele secundare pe grupe de vârstă, pe termen lung, datele de siguranță până în săptămâna 96 ale studiului IM-UNITI au arătat că ratele evenimentelor adverse grave și a infecțiilor sunt similare în brațul cu tratament activ și brațul placebo.

Într-o cohortă psoriazis (unde a fost utilizată o doză mai mică de ustekinumab), nu a fost demonstrat niciun risc crescut de evenimente adverse și infecții la pacienții vârstnici, în cazul a două studii retrospective cu un total de 46 de pacienți. Vor fi necesare date suplimentare pentru a asigura siguranța și eficacitatea acestui agent la populația vârstnică.

Concluzie: O multitudine de considerații stau la baza managementul tratamentului pacienților vârstnici cu IBD. Acestea includ modificări ale funcţiilor biologice legate de vârstă, impactul probabil al comorbidităților clinice şi al medicaţiei concomitente şi funcţiile locomotorii şi cognitive. Un management eficient trebuie, de asemenea, să ia în considerare potențiala deconectare între vârsta „cronologică” și „biologică”. Pragmatismul trebuie să sprijine considerentele de tratament. ***Astfel, un pacient “fragil” cu comorbidităţi și mobilitate limitată, poate prezenta la orice vârstă un risc mai mare de complicații în cazul unei intervenţii medicale sau chirurgicale, decât un pacient mai în vârstă, însă „în formă” și, în unele cazuri, boala moderată sau relativ asimptomatică, poate să nu necesite o terapie agresivă orientată pe controlul simptomelor. Cu toate acestea, mesajul nu este acela de „a subtrata”, ci de a recunoaște distincția dintre „în formă” versus „fragil”, luând în considerare posibilitatea unor efecte adverse mai accentuate și, ca urmare, stabilirea unor obiective realiste și adecvate de tratament în furnizarea terapiilor optime și personalizate pentru acest grup de pacienţi.***

Vedolizumab ca primă linie de terapie biologică pentru tratamentul colitei ulcerative și bolii Crohn - o revizuire sistematică cu meta-analiză, JCC 2022 (M. Attauabi et al.) (12)

Mai multe studii au indicat o eficacitate redusă a vedolizumab la pacienții cu colită ulceroasă (UC) și boala Crohn (CD) expuși anterior la terapiile biologice. Scopul acestui studiu a fost de a determina eficacitatea și siguranța vedolizumabului în cazul pacienților biologic naivi cu UC sau CD, comparativ cu pacienții biologic expuși.

Revizuirea sistematică și meta-analiza au fost efectuate conform recomandărilor Cochrane. Bazele de date PubMed, EMBASE și The Cochrane Library au fost cercetate de la crearea bazei de date până în decembrie 2020, pentru studii care au raportat orice rezultat de eficacitate sau siguranță în rândul pacienților biologic naivi cu UC sau CD, care au fost tratați cu vedolizumab.

Meta-analizele au fost efectuate folosind un model cu efecte aleatorii bazat pe metoda variației inverse. Calitatea metodologică a fost evaluată în conformitate cu liniile directoare ale Institutului Național pentru Sănătate și Excelență în Îngrijire (NICE).

Rezultate: Căutarea sistematică a identificat 79 de studii eligibile, inclusiv un total de 2.830 și, respectiv, 2.381 de pacienți bio-naivi cu CU și, respectiv, CD, comparativ cu 7.392 și, respectiv, 10.511 pacienți bio-expuși. Scorul mediu NOS a fost de 6,0 și 6,1 în UC și, respectiv, CD.

Meta-analiza a arătat că pacienții bio-naivi cu CU au obținut mai frecvent remisiune clinică în săptămâna 14 (raportul de risc (RR) = 1,27 [interval de încredere (IC) 95% 1,00, 1,62]) și în săptămâna 52 (RR = 1,25 [95%] CI 1,11, 1,42]), comparativ cu pacienții bio-expuși. Rezultate similare au fost găsite în ceea ce privește remisia clinică fără steroizi în săptămâna 52 (RR= 1,36 [95% CI 1,06, 1,76]). De asemenea, pacienții bio-naivi cu CD au avut mai multe șanse de obținere a remisiei clinice în săptămâna 52 (RR= 1,23 [95% CI 1,05, 1,43]), în timp ce remisiunea clinică în săptămâna 14 și remisiunea clinică fără steroizi nu au putut fi evaluate într-o meta-analiză.

Un model similar a fost observat în ceea ce privește obținerea remisiunii endoscopice în săptămâna 52 în CU (RR= 1,48 [95% CI 1,28, 1,72]), dar nu și în CD (RR = 1,48 [95% CI 0,82, 2,65]) (Tabelele 6 și 7).

Tabel 6. Rezultatele probabile obținute la pacienții cu UC bio-naivi comparativ cu pacienții bio-expuși

Table 1: Probability of outcomes among bio-naïve patients with ulcerative colitis as compared with bio-exposed patients

		Inverse variance random effect model Risk ratio (95 % confidence interval)	
		Observational studies	Interventional studies
Clinical response			
	Week 14	1.13 (95%CI 1.01 - 1.26), I^2=0%, p=0.03	
	Week 26	1.17 (95%CI 1.02 - 1.35), I^2=2%, p=0.03	
	Week 52	0.98 (95%CI 0.85 - 1.12), I^2=0%, p=0.74	
Clinical remission			
	Week 14	1.26 (95%CI 0.94 - 1.68), I^2=43%, p=0.12	
	Week 26	1.29 (95%CI 1.00 - 1.68), I^2=68%, p=0.05	
	Week 52	1.32 (95%CI 1.14 - 1.53), I^2=27%, p<0.01	
Steroid-free clinical remission			
	Week 26	1.28 (95%CI 0.90 - 1.81), I^2=0%, p=0.17	
	Week 52	1.25 (95%CI 0.90 - 1.75), I^2=1%, p=0.18	1.76 (95%CI 1.05 - 2.97), I^2=0%, p=0.03
Endoscopic remission			
	Week 14	1.60 (95%CI 1.31 - 1.94), I^2=4%, p<0.01	
	Week 26	1.50 (95%CI 1.04 - 2.17), I^2=0%, p<0.01	
	Week 52	1.55 (95%CI 1.16 - 2.07), I^2=49%, p<0.01	1.43 (95%CI 1.14 - 1.79), I^2=0%, p<0.01
Adverse events	Week 52	1.17 (95%CI 0.74 - 1.85), I^2=21%, p=0.50	
Serious adverse events	Week 52	0.29 (95%CI 0.09 - 0.95), I^2=0%, p=0.04	

În ceea ce privește toleranța, pacienții bio-naivi cu CU nu au prezentat nicio diferență în ceea ce privește ratele evenimentelor adverse comparativ cu pacienții bio-expuși (UC: RR = 0,96 [95% CI 0,70, 1,31]), dar au prezentat evenimente adverse semnificativ mai puțin grave (RR = 0,47). [95% CI 0,26, 0,82]). În conformitate cu aceasta,

pacienții cu CD au prezentat mai puține evenimente adverse (RR= 0,73 [95% 0,64, 0,83]) și evenimente adverse grave (RR= 0,54 [95% CI 0,34, 0,85]).

Tabel 7. Rezulatele probabile obținute la pacienții cu CD bio-naivi comparativ cu pacienții bio-expuși

Table 2: Probability of outcomes among bio-naïve patients with Crohn's disease as compared with bio-exposed patients

		Inverse variance random effect model Risk ratio (95 % confidence interval)	
		Observational studies	Interventional studies
Clinical response			
	Week 6		1.36 (95%CI 1.01 - 1.84), I^2=10%, p=0.05
	Week 10		1.29 (95%CI 0.85 - 1.94), I^2=70%, p=0.23
	Week 14	1.49 (95%CI 1.18 - 1.89), I^2=1%, p<0.01	
	Week 26	1.32 (95%CI 1.08 - 1.60), I^2=0%, p<0.01	
	Week 52		1.47 (95%CI 1.01 - 2.14), I^2=53%, p=0.04
Clinical remission			
	Week 14	2.11 (95%CI 1.56 - 2.85), I^2=0%, p<0.01	
	Week 26	1.60 (95%CI 1.30 - 1.95), I^2=0%, p<0.01	
	Week 52	1.28 (95%CI 0.80 - 2.06), I^2=58%, p=0.30	
Endoscopic remission			
	Week 26		2.31 (95%CI 1.42 - 3.76), I^2=0%, p<0.01
	Week 52		1.97 (95%CI 1.21 - 3.20), I^2=0%, p<0.01
Adverse events	Week 52	0.86 (95%CI 0.48 - 1.54), I^2=38%, p=0.62	
Serious adverse events	Week 52	0.45 (95%CI 0.14 - 1.43), I^2=0%, p=0.18	

Concluzii: ***Această meta-analiză sugerează că reducerea eficacității vedolizumabului după expunerea pacienților la alte medicamente biologice este semnificativă statistic și clinic***. Descoperirile acestui studiu se adaugă la dovezile existente, referitoare la adaptarea terapiilor biologice pentru pacienții cu CU și CD.

Răspuns rapid la terapia cu vedolizumab la pacienții biologic-naivi, cu boli inflamatorii intestinale (Brian G.Feagan et al.), Clinical Gastroenterology and Hepatology 2019 (13)

A fost efectuată o analiză post-hoc a datelor colectate din studiile randomizate, de fază 3, controlate, ale vedolizumab vs placebo la pacienții adulți cu UC (N [374) sau CD (N [784). S-au colectat date privind simptomele raportate de pacient (sângerare rectală și frecvența scaunelor pentru pacienții cu CU, dureri abdominale și frecvența scaunelor moi pentru pacienții cu CD) în săptămânile 2, 4 și 6 de tratament. S-au raportat modificări procentuale medii ale scorului față de valoarea inițială și ale proporțiilor de pacienții care au obținut scoruri predefinite. S-a efectuat analiza de regresie logistică multivariată, pentru a identifica factorii asociați cu un răspuns timpuriu (în săptămâna 2).

Rezultate: La pacienții cu UC (în general, sau naivi la terapia cu antagonişti TNF), un procent semnificativ mai mare al pacienților cărora li s-a administrat vedolizumab au atins scorul de simptome compozit predefinit în săptămânile 2, 4 și 6, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo. La pacienții cu CD care au fost naivi la antagoniștii TNF, un

procent semnificativ mai mare de pacienți cărora li s-a administrat vedolizumab au atins scorul predefinit în săptămânile 2 și 4, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo.

Dintre pacienții cu UC cărora li s-a administrat vedolizumab, 19,1% (per total) și 22,3% (naivi la antagoniștii TNF) au obținut un scor compus din sângerare rectală de valoare 0 și frecvența scaunelor ≤ 1 în săptămâna 2, comparativ cu 10% (în general) și 6,6% (naivi la antagoniștii TNF) dintre pacienţii care au primit placebo. Dintre pacienţii cu CD naivi la antagoniștii TNF, 15,0% dintre cei care au administrat vedolizumab au obținut un scor mediu zilnic compus din dureri abdominale ≤ 1 și frecvenţa scaunelor moi ≤ 3 în săptămâna 2 (comparativ cu 7,9% cărora li s-a administrat placebo) și 23,8% dintre cei cărora li s-a administrat vedolizumab au atins acest scor până în săptămâna 4 (comparativ cu 10,3% cărora li s-a administrat placebo). Figurile 2 şi 3 ilustrează aceste rezultate.

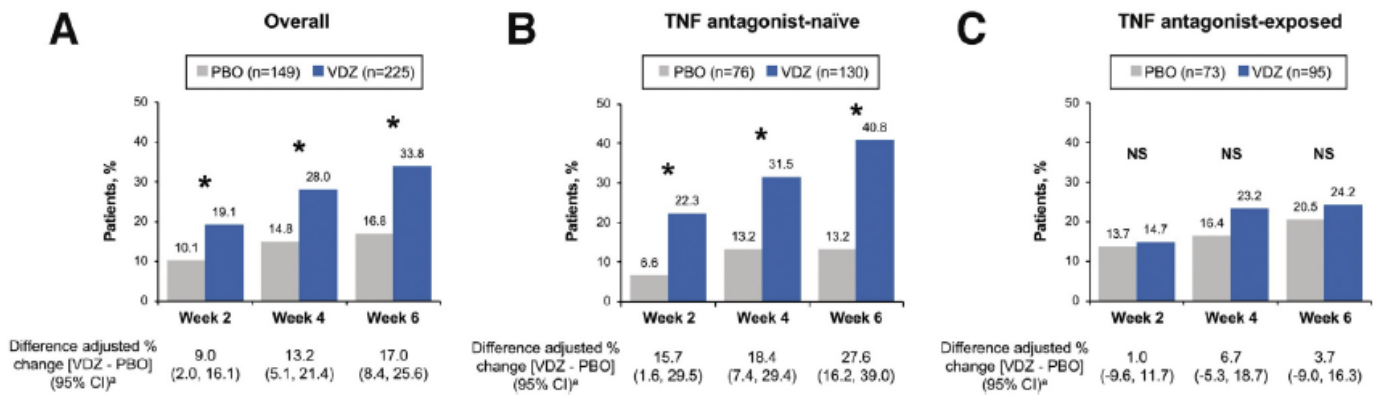

Figura 2. Proportion of patients with UC who achieved the composite score RBS ¼ 0 and SFS ≤ 1 in the overall ITT (A), TNF antagonist–naive (B), and TNF antagonist–exposed (C) populations. [a]Difference adjusted % change [VDZ - PBO] ¼ % of VDZ patients who achieved the indicated subscore –%of PBO patients who achieved the indicated subscore. Lower 95% CI limits > 0 indicate statistical significance at a nominal significance level of 0.05. *Statistical significance and nonsignificance. CI, confidence interval; NS, nonsignificance; PBO, placebo; RBS, rectal bleeding subscore; SFS, stool frequency subscore; VDZ, vedolizumab.

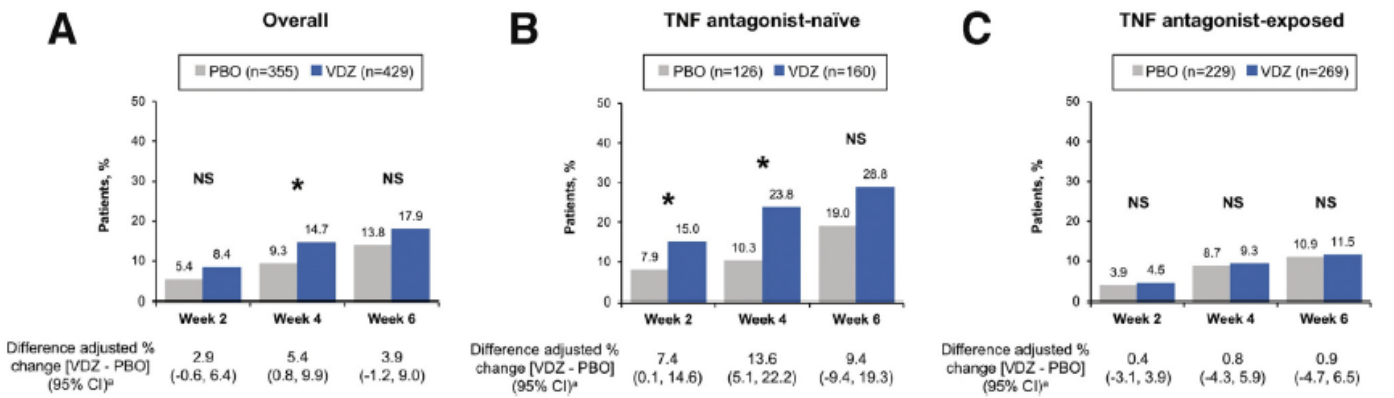

Figura 3. Proportion of patients with CD (GEMINI 2 and 3) who achieved the average daily composite score of APS ≤ 1 and LSFS ≤ 3 in the overall ITT (A), TNF antagonist–naive (B), and TNF antagonist–exposed (C) populations. [a]Difference adjusted % change [VDZ – PBO] ¼ % of VDZ patients who achieved the indicated subscore – % of PBO patients who achieved the indicated subscore. Lower 95% CI limits > 0 indicate statistical significance at a nominal significance level of 0.05. *Statistical significance and nonsignificance. APS, abdominal pain subscore; CI, confidence interval; LSFS, loose stool frequency subscore; NS, nonsignificance; PBO, placebo; VDZ, vedolizumab.

Concluzii***: Într-o analiză post-hoc a datelor din studiile clinice de fază 3, GEMINI 1,2 şi 3, vedolizumab a îmbunătățit semnificativ simptomele bolilor UC și CD raportate de pacienţi încă din săptămâna a 2-a de tratament, continuând până în săptămâna 6 – mai ales atunci când este administrat ca terapie biologică de primă linie***. ClinicalTrials.gov nr: NCT00783718, NCT00783692, NCT01224171.

Vedolizumab in Inflammatory Bowel Disease: West versus East, Inflamm Intest Dis 2021, Review Article (Prasanta Debnath Pravin M. Rathi)(15)

Vedolizumab în CD – recomandările ghidurilor

Ghidul clinic ACG (American Clinical Guideline): managementul bolii Crohn la pacienții adulți, 2018

BC activ moderată până la severă și dovezi obiective de boală activă:

(i) Vedolizumab cu sau fără imunomodulator trebuie luat în considerare pentru inducerea remisiunii simptomatice (recomandare solidă, nivel ridicat de dovezi),

(ii) Vedolizumab ar trebui să fie utilizat pentru menținerea remisiunii de CD indusă de vedolizumab (recomandare condiționată, nivel moderat de dovezi).

(iii) Ustekinumab trebuie administrat pacienţilor cu boala Crohn moderată până la severă care au eșuat la tratamentul anterior cu corticosteroizi, tiopurine, metotrexat, sau inhibitori anti-TNF, sau care nu au avut nicio expunere anterioară la inhibitori anti-TNF (recomandare puternică, nivel ridicat de dovezi)(17).

ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) 2020

(A) CD moderată până la severă, cu răspuns inadecvat la terapia convențională și/sau la terapia anti-TNF: ECCO recomandă vedolizumab pentru inducerea răspunsului și remisiei la acești pacienți (recomandare puternică, dovezi de calitate moderată),

(B) CD luminal activă moderată până la severă, la pacienții care au eșuat anterior la terapia anti-TNF:

ECCO sugerează, de asemenea, utilizarea fie a ustekinumab, fie a vedolizumab pentru tratament (recomandare slabă, dovezi de calitate foarte scăzută),

(C) Terapia de întreținere: ECCO recomandă vedolizumab pentru menținerea remisiunii clinice la pacienții cu BC moderată până la severă care au obținut remisie cu vedolizumab (recomandare puternică, dovezi de calitate moderată),

(D) CD și fistula perianală complexă: Dovezi insuficiente pentru a recomanda utilizarea vedolizumabului pentru vindecarea fistulei (recomandare slabă, dovezi de calitate scăzută)(20).

BSG (British Society of Gastroenterology), 2019

Pacienții refractari la terapia imunomodulatoare: BSG recomandă terapia biologică.

Alegerea între terapia anti-TNF, ustekinumab și vedolizumab trebuie făcută individualizat (recomandare puternică, dovezi de calitate foarte scăzută).

BSG recomandă vedolizumab atât în cazul pacienților naivi la anti-TNF, cât și în cazul eșecului la anti-TNF.

Terapie de inducție: recomandare puternică, dovezi de calitate moderată.

Terapie de întreținere: recomandare puternică, dovezi de înaltă calitate.

Trecerea terapiei anti-TNF la vedolizumab sau ustekinumab: Alegerea de utilizare poate fi făcută individualizat (recomandare slabă, dovezi de foarte slabă calitate).

Screeningul înainte de tratament și monitorizarea hemo-leucogramei în cazul terapiei cu vedolizumab ar trebui să urmeze recomandările pentru medicamentele anti-TNF, datorită datelor insuficiente de siguranță pe termen lung pentru a recomanda un algoritm alternativ (recomandare slabă, dovezi de calitate foarte scăzută) (19).

APAGE (Assian Pacific Association of Gatroenterology), 2016 **-** nicio recomandare cu privire la utilizarea vedolizumab în CD (18).

Review: Is There a Best First Line Biological/Small Molecule in IBD: Are We Ready for Sequencing?(Gustavo Drügg Hahn et al.), MDPI – Biomedicines 2022 (14)

Studii clinice comparative

Studiul VARSITY a comparat eficacitatea VDZ (vedolizumab) intravenos (IV) și VDZ subcutanat (SC) versus ADA (adalimumab) la pacienții cu UC moderată până la severă. Expunerea anterioară la un inhibitor al factorului de necroză tumorală, altul decât adalimumab, a fost permisă până la 25% dintre pacienți.

Creșterea dozei nu a fost permisă în niciunul dintre grupuri. A fost un total de 769 de pacienți (raport 1:1) în săptămâna 52, remisiunea clinică a fost observată într-un procent mai mare la pacienții din grupul cu vedolizumab decât din grupul cu adalimumab (31,3% vs. 22,5%; 95% CI: 2,5 - 15,0; p = 0,006), la fel ca ameliorarea endoscopică (39,7% vs. 27,7%; 95% CI, 5,3 - 18,5; p < 0,001). Remisiunea clinică fără corticosteroizi a avut loc la 12,6% dintre pacienții din grupul cu vedolizumab și la 21,8% din grupul cu adalimumab (IC 95%, -18,9 - 0,4).

Ratele de incidență ajustate ale infecțiilor în funcție de expunere au fost de 23,4 și 34,6 evenimente la 100 pacienți-ani cu vedolizumab și, respectiv, adalimumab, iar ratele de infecții grave corespunzătoare au fost de 1,6 și 2,2 evenimente la 100 pacienți-ani. **În concluzie, vedolizumab a fost superior adalimumab în ceea ce privește obținerea remisiunii clinice și îmbunătățirea endoscopică, dar nu remisia clinică fără corticosteroizi.**

Studiul SEAVUE a comparat eficacitatea și siguranța UST față de ADA pentru terapiile de inducție și întreținere în boala Crohn moderată până la severă. În total, 386 de pacienți au fost randomizați (raport 1:1) și în săptămâna 52, 65% dintre pacienții UST și 61% dintre pacienții ADA au obținut remisiunea clinică (p = 0,417). Remisia endoscopică și

remisiunea fără corticosteroizi a fost similară între cele două grupuri. Ratele infecțiilor au fost de 34% în grupul tratat cu UST și 40,4% în grupul tratat cu ADA și reacțiile adverse grave (SAE) au fost de 2,6% față de 7,2%; cu toate acestea, aceste date nu sunt semnificative statistic.

Studii din practica clinică reală a terapiilor biologice în boala Crohn

Mai multe studii din practica clinică reală au comparat eficacitatea și siguranța diferitelor substanțe biologice în CD. Cele mai multe studii existente au comparat infliximab cu adalimumab ca primă linie de terapie biologică în CD. Puține studii din practica reală au comparat anti-TNF cu vedolizumab sau ustekinumab la pacienții biologic naivi cu BC, având în vedere că aceste terapii biologice noi sunt utilizate, în general, la tratarea pacienților cu boală Crohn refractară la anti-TNF.

Infliximab (IFX) și adalimumab (ADA) s-au dovedit a avea o eficacitate comparabilă în tratamentul BC la pacienții biologic naivi în studii multiple. Într-un studiu retrospectiv ce a inclus 1284 de pacienți, 70% au fost biologic naivi, iar ratele de răspuns clinic la 6 și 24 de luni au fost comparabile între pacienții tratați cu IFX și ADA (IFX 72% și 45% față de ADA 64% și, respectiv 44%. Narula și colab. au raportat faptul că 362 de pacienți cu CD au avut rate similare de remisiune clinică (IFX 50,4% față de ADA 57,3%) și remisiune fără steroizi (IFX 44,3% față de ADA 53,7%) la 12 luni de tratament. În plus, nu există nicio diferență în ceea ce privește spitalizările legate de CD, chirurgia abdominală și infecțiile grave între terapia IFX și ADA.

În ceea ce priveşte o comparaţie între terapia cu vedolizumab și anti-TNF, un studiu retrospectiv care a comparat eficacitatea VDZ cu ADA a inclus 585 de pacienți cu CD, iar 57% dintre pacienţi au fost biologic naivi. Între grupuri, nu a existat nicio diferență între răspunsul clinic (54,0% VDZ vs. 69,1% ADA, p = 0,33) și vindecarea endoscopică (31,8% VDZ vs. 33,8% ADA, p = 0,85) în săptămâna 52.

Cu toate acestea, o altă cohortă a arătat că rezultatele obţinute cu VDZ au fost favorabile obținerii remisiunii clinice (HR 1,861, 95% CI 1,06–3,27) și remisiunii fără steroizi (HR 5,60, 95% CI 1,47–21,37), comparativ cu anti-TNF subcutanat, însă nu au fost semnificativ diferite între VDZ și IFX. Ratele SAE neinfecțioase (OR, 0,072, 95% CI 0,01–0,24), însă nu a infecțiilor grave (OR 1,183, 95%CI 0,78–1,79) au fost semnificativ mai mici cu VDZ decât anti-TNF.

O evaluare recentă din practica clinică reală, a menţinerii răspunsului terapeutic la 12 luni a demonstrat faptul că terapia cu ustekinumab (80%) a obţinut cel mai ridicat procent de eficacitate ca terapie de primă linie, urmată de VDZ 73,5%, IFX 68,1% și, respectiv, ADA 64,2% (p = 0,01).

Rezumatul studiilor selectate, de comparaţie a două substanțe biologice la pacienții naivi cu boala Crohn este prezentat în tabelul 8.

Tabelul 8. Rezumatul studiilor selectate din practica clinică reală de comparaţie a terapiilor biologice la pacienții biologic naivi cu boala Crohn luminală

Study (Year)	Biological Therapy	Nature of the Study	Studied Population	No. of Patients	Main Result
Cosnes et al. (2016) [27]	IFX vs. ADA	Single Center Retrospective Cohort	Caucasian Population	1284 (70% biologic-naïve) IFX (763) ADA (521)	Clinical response rates at 6 and 24 months: IFX 72% and 45% vs. ADA 64% and 44%, respectively.
Narula et al. (2016) [26]	IFX vs. ADA	Multicentric Retrospective Cohort	Caucasian Population	362 patients (251 IFX, 111 ADA)	At 12 months, clinical remission (IFX 50.4% vs. ADA 57.3%, $p = 0.48$) and steroid-free remission (IFX 44.3% vs. ADA 53.7%, $p = 0.16$).
Macaluso et al. (2019) [28]	IFX vs. ADA	Multicentric Retrospective Cohort	Caucasian Population	IFX (126) ADA (437)	At 12 weeks, steroid-free remission and clinical response (ADA 81.8% vs. IFX 77.6%, adjust OR: 1.23, 95% CI 0.63–2.44) At 1 year, ADA 69.2% vs. IFX 64.5 (adjust OR: 1.10, 95% CI 0.61–1.96)
Singh et al. (2018) [30]	IFX vs. ADA	Multicentric Retrospective Cohort	Caucasian Population	IFX (512) ADA (315)	No difference in CD-related hospitalization: HR 0.81 (95% CI 0.55–1.20), abdominal surgery: HR 1.24 (0.66–2.33) and Serious infections: HR 1.06 (0.26–4.21) over 2.3 year follow-up between IFX and ADA
Macaluso et al. (2021) [31]	VDZ vs. ADA	Multicentric Retrospective Cohort	Caucasian Population	585 (57% biologic-naïve, non specified in subgroups) VDZ (277) ADA (308)	A clinical response at week 12: 64.3% VDZ vs. 83.1% ADA, $p = 0.107$. At 52 weeks: 54.0% VDZ vs. 69.1% ADA (OR 0.77, 95% CI 0.45–1.31, $p = 0.336$). Endoscopic healing: 31.8% VDZ vs. 33.8%ADA, $p = 0.85$.
Bohm et al. (2020) [32]	VDZ vs. anti-TNFs (IFX, ADA, and CTZ)	Multicentric Retrospective Cohort	North American Population	VDZ (61) IFX (161), AZA/CTZ (130)	Clinical remission (HR 1.861, 95% CI 1.06–3.27) and steroid-free remission (HR 5.60, 1.47–21.37) favored VDZ over ADA/CTZ, no significantly different between VDZ and IFX. Rates of non-infectious SAEs (OR, 0.072, 0.01–0.24) but not serious infections (OR 1.18, 0.78–1.79) were significantly lower with VDZ vs. anti-TNF.
Ko et al. (2021) [33]	UST vs. VDZ vs. anti-TNF	Multicentric Retrospective Cohort	Australian Population	IFX (837) ADA (1069) VDZ (56) UST (61)	Rates of treatment persistence at 12 months, UST 80.0%, VDZ 73.5%, IFX 68.1% and ADA64.2% ($p = 0.01$)

Tabel 9. Rezumatul recomandărilor ghidurilor privind terapia biologică

Patologie	Ghiduri clinice	Prima linie de tratament	A 2-a linie de tratament
Boala Crohn	AGA 2021	Anti-TNF (IFX sau ADA) sau UST	• FX (dacă ADA a fost prima utilizare) • Non-răspuns anti-TNF primar: UST sau VDZ • Non-răspuns secundar anti-TNF: ADA sau UST sau VDZ
	ECCO 2020	Anti-TNF (IFX sau ADA sau CTZ) CD fistulizantă: IFX	• Non-răspuns anti-TNF: UST sau VDZ • CD fistulizantă: ADA (dacă nu răspunde la IFX)
	Canadian 2019 şi Toronto 2019	Anti-TNF (IFX sau ADA) CD fistulizantă: IFX sau ADA	• Non-răspuns anti-TNF: VDZ sau UST • CD fistulizantă: nicio recomandare
	AOCC şi APAGE 2020	Anti-TNF	Nicio recomandare

Evaluări internaționale HTA – ca titlu informativ

HAS – Franța

Avizul adoptat la data de 16 septembrie 2020 de către Comitetul de Transparență precizează următoarele: în tratamentul bolii Crohn active moderate până la severe, beneficiul clinic al ENTYVIO 108 mg (vedolizumab), soluție injectabilă în seringă preumplută și în stilou injector (pen) preumplut este:

- ***semnificativ*** la pacienții cu eșec (răspuns insuficient, pierderea răspunsului sau intoleranță) la tratamentul convențional (corticosteroizi sau imunosupresoare) și cel puțin un anti-TNF sau având contraindicații la aceste tratamente;

- ***insuficient*** pentru a justifica rambursarea cu privire la terapiile disponibile la ***pacienții naivi la anti-TNFα, în absența unui studiu comparativ versus anti-TNFα.***

Având în vedere:

- demonstrarea superiorității vedolizumabului pe cale subcutanată față de placebo în ceea ce privește remisiunea clinică în săptămâna 52, la pacienții cu boală Crohn activă moderată până la severă, cu eșec la tratamentul convențional sau anti-TNFα;

- datele farmacocinetice care compară vedolizumab pe cale subcutanată cu vedolizumab pe cale intravenoasă;

- un profil de siguranță general similar cu cel al vedolizumab pe cale intravenoasă, cu excepția apariției reacțiilor la locul injectării pe cale subcutanată;

- absența datelor de eficacitate și toleranță pe termen lung, care să permită confirmarea acestor date pe termen scurt,

ENTYVIO 108 mg (vedolizumab), soluție injectabilă în seringă preumplută și în stilou injector (pen) preumplut, nu oferă un beneficiu suplimentar (ASMR V) comparativ cu ENTYVIO 300 mg (vedolizumab) cu administrare intravenoasă în tratamentul Bolii Crohn activă moderată până la severă în linia a treia de tratament, la pacienții adulți cu eșec (răspuns insuficient, pierderea răspunsului, contraindicație sau intoleranță) al unui tratament convențional și a cel puțin unui anti-TNFα.

Locul medicamentului în strategia terapeutică:

ENTYVIO 108 mg (vedolizumab) pe cale subcutanată este o alternativă la vedolizumab administrat pe cale IV. Locul său în strategia de management al CD este identic cu cel al formulării IV. Acesta trebuie rezervat pentru ***tratamentul de linia a 3-a,*** și anume la pacienții cu eșec (răspuns insuficient, pierderea răspunsului, contraindicație sau intoleranță) la tratamentului convențional și la cel puțin un anti-TNFα. ***La pacienții naivi anti-TNFα (linia a 2-a de tratament, după eșecul tratamentelor convenționale), în absența comparației cu un anti-TNFα, locul acestui medicament în raport cu anti-TNFα nu poate fi specificat.***

NICE/SMC

Ghidul NICE publicat la data de 26 august 2015 a prezentat concluziile evaluării ***DC Entyvio 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă*** pentru indicația de la punctul 1.9.

Astfel, Vedolizumab este recomandat ca o opțiune pentru tratamentul bolii Crohn moderată până la severă numai dacă:

- un inhibitor TNF-alfa a eșuat (adică boala a răspuns inadecvat sau s-a pierdut răspunsul la tratament), sau
- un inhibitor TNF-alfa nu poate fi tolerat sau este contraindicat.

Vedolizumab este recomandat numai în cazul în care compania acordă discount-ul convenit în schema de acces a pacientului.

Vedolizumab trebuie administrat ca tratament planificat până când încetează să fie eficace, sau este necesară o intervenție chirurgicală, sau până la 12 luni după începerea tratamentului, luând în considerare perioada mai scurtă de tratament. La 12 luni pacienții trebuie reevaluați pentru a determina dacă tratamentul trebuie continuat. Tratamentul trebuie continuat numai dacă există dovezi clare de beneficiu clinic continuu. Pentru persoanele aflate în remisie completă la 12 luni, se va lua în considerare oprirea vedolizumabului, iar tratamentul se va relua dacă apare recidiva. Persoanele care continuă cu vedolizumab trebuie reevaluate cel puțin la fiecare 12 luni pentru a decide dacă continuarea tratamentului este justificată. Pacienții al căror tratament cu vedolizumab nu este recomandat în acest ghid NICE, dar au început tratamentul în cadrul NHS înainte ca acest ghid să fie publicat, pot continua tratamentul până când ei și clinicianul lor NHS consideră că este potrivit să fie întrerupt.

Conform avizului adoptat la data de 10 iulie 2020, ***SMC*** autorizează tratamentul cu ***Entyvio 108 mg (vedolizumab), soluție injectabilă în seringă preumplută și în stilou injector (pen) preumplut, cu restricții față de RCP***: pentru tratamentul pacienților adulți cu boala Crohn moderată până la severă care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au prezentat intoleranță la un antagonist TNFα, respectiv ca terapie de **linia a 3-a.**

IQWIG/GBA

Decizia G-BA publicată în data de 09.02.2015 face referire la rezultatul evaluării ***DC Entyvio 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă***, pentru indicația: *Entyvio este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu boala Crohn, moderat până la sever activă, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranţă la tratamentul convenţional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNFα).*

Delimitarea grupurilor de pacienți eligibile pentru tratament este următoarea:

-Pacienți cu boală Crohn activă moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, nu mai răspund, sau care sunt intoleranți la terapia convențională și

-Pacienți cu boală Crohn activă moderată până la severă care au avut un răspuns inadecvat, nu mai răspund sau sunt intoleranți la oricare dintre antagoniștii factorului de necroză tumorală alfa (TNFα).

Deciziile G-BA referitoare la beneficiul suplimentar al terapiei cu ***DC Entyvio 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă*** față de terapia de comparație adecvată**,** pentru cele 2 grupuri de pacienți delimitate sunt următoarele:

• Pacienți cu boală Crohn activă moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, nu mai răspund, sau care sunt intoleranți la terapia convențională.

Terapia de comparație adecvată: un antagonist al TNF-alfa (adalimumab sau infliximab)

Amploarea și probabilitatea beneficiului adiţional față de adalimumab: un beneficiu suplimentar nu este dovedit.

• Pacienții cu boală Crohn activă moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, nu mai răspund sau sunt intoleranți la un antagonist al factorului de necroză tumorală alfa (TNFα).

Terapia de comparație adecvată: un antagonist al TNF-alfa (adalimumab sau infliximab luând în considerare terapiile anterioare).

(Notă: Dacă terapia cu un antagonist al TNF-alfa (adalimumab sau infliximab) eșuează, este posibilă o ajustare a dozei sau trecerea la tratamentul cu un alt antagonist al TNF-alfa.)

Amploarea și probabilitatea beneficiului adiţional față de adalimumab: un beneficiu suplimentar nu este dovedit.

Menționăm faptul că IQWIG/G-BA nu au emis un raport de evaluare și o decizie pentru DC Entyvio 108 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut pentru indicația de la punctul 1.9.

Cererea solicitantului, respectiv ***evaluarea Entyvio 108 mg (vedolizumab) soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut*** de includere în regim rambursat a unui nou segment populațional se încadrează conform OMS 861/2014, în criteriile de evaluare conform:

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. Crt.	***Criterii***	***Detalii***
1	*Crearea adresabilităţii pentru pacienţi*	*Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianţa la tratament a unor categorii de pacienţi, segmente populaţionale sau stadii de boală.*
2	*Dovada compensării în ţările UE şi Marea Britanie*	*Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puţin trei state membre ale Uniunii Europene şi Marea Britanie şi menţinerea unei abordări unitare.*
3	*Analiza de impact financiar*	*Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.*

NOTĂ:

1. Pentru situaţiile de adăugare pentru o altă concentraţie sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiaşi indicaţii cu concentraţia sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situaţiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentraţia sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.

2. În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, ***pentru un segment sau grup populaţional nou****/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată,* ***trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 şi 2 din tabelul nr. 1,*** *iar pentru situaţia descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1."*

Concluzii

Pe baza rezultatelor studiilor clinice randomizate, a rezultatelor studiilor prospective şi a studiilor din practica clinică reală, a revizuirilor sistematice şi meta-analizelor, precum şi a recomandărilor ghidurilor internaţionale de mamagement şi tratament al bolii Crohn, se desprind următoarele concluzii:

• Chiar dacă terapiile cu **agenții anti-TNFα** au obținut rezultate de neatins până acum, a devenit evident faptul că nu sunt universal eficace, **30-50% dintre pacienți fiind non-responderi și cu pierdere ulterioară a răspunsului (imunogenitate sau intoleranță).** De asemenea, există și riscul real de complicații infecțioase pe termen lung, atribuite inhibării nespecifice a cascadei imunologice mediată de TNF, pacienții cu vârsta peste 65 de ani tratați cu inhibitorii TNF pentru IBD având o rată mare de infecții severe și mortalitate comparativ cu pacienții mai tineri, sau cu pacienții de aceeași vârstă care nu au administrat aceste terapii. Cu toate acestea, agenții anti-TNF reprezintă încă tratamentul de primă linie pentru anumite grupuri de pacienți, incluzând boala fistulizantă, sarcina, copiii, recidivele postoperatorii și siguranța perioperatorie.

• Cel mai recent studiu, VISIBLE-2, a demonstrat că vedolizumab cu administrare subcutanată poate menține, de asemenea, remisiunea clinică cu un profil de siguranţă similar administrării intravenoase, **substanţele biologice cu administrare subcutanată fiind preferate atât de către pacienţi, cât şi de serviciile de sănătate.**

• Studiile clinice prospective comparative între vedolizumab și alte medicamente biologice au fost finalizate și vor începe să influențeze poziționarea **anti-integrinelor** în algoritmii de tratament în general, însă specificitatea lor intestinală și profilul excelent al evenimentelor adverse, **le recomandă ca terapii la pacienţii vârstnici cu IBD**.

• Pentru pacienții cu BC la care remisia a fost indusă medical printr-o strategie bazată pe terapia cu un agent biologic, utilizarea aceluiași agent se recomandă pentru menţinerea remisiunii. **Există evidențe de înaltă calitate în favoarea acestei abordări pentru agenții anti-TNF, vedolizumab și ustekinumab.**

• O evaluare recentă din practica clinică reală, a menţinerii răspunsului terapeutic la 12 luni în tratamentul bolii Crohn, a demonstrat faptul că terapia cu ustekinumab (80%) a obţinut cel mai ridicat procent de eficacitate ca terapie biologică de primă linie, urmată de VDZ 73,5%, IFX 68,1% și, respectiv, ADA 64,2% (p = 0,01).

• Pe baza studiilor clinice de referință, a studiilor clinice comparative randomizate și a studiilor din practica clinică reală, precum şi a lipsei studiilor clinice randomizate de comparaţie directă între vedolizumab, anti-TNF şi ustekinumab la pacienţii biologic-naivi, **nu există suficiente dovezi pentru a sugera secvenţierea unei terapii biologice optime de primă linie sau de linie ulterioară de tratament**. Cu toate acestea, anumite scenarii, de exemplu, boala perianală, populația vârstnică, manifestările extraintestinale și sarcina pot influența alegerea terapiei biologice.

• Mai multe **studii din practica clinică reală** care s-au derulat pentru a prezenta siguranţa şi eficacitatea vedolizumab în BC moderat-severă, sau la pacienții cu eșec la terapia convențională anterioară **au demonstrat că vedolizumab ar putea fi mai benefic la pacienţii biologic naivi și la pacienții cu fenotip inflamator.**

3. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Vedolizumabum și DC ENTYVIO 108 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, pentru indicația terapeutică *„tratamentul pacienţilor adulţi cu boala Crohn, moderat până la sever activă, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranţă la tratamentul convenţional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNFα)”,* îndeplinește criteriile de modificare ale protocolului terapeutic pentru includerea unui nou segment populațional reprezentat de pacienții adulți cu boală Crohn moderat până la sever activă care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranţă la tratamentul convenţional **și care nu au fost tratați anterior cu antagoniști ai factorului alfa de necroză tumorală (TNFα).**

De asemenea, facem următoarea precizare: **compania TAKEDA PHARMA A/S Danemarca, deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă a medicamentului cu DC ENTYVIO 108 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut se angajează să ofere gratuit produsul ENTYVIO 300 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă, pentru perioada de inducţie a terapiei pacienţilor diagnosticaţi cu boala Crohn, în conformitate cu prevederile OUG 77/2011 pentru stabilirea unei contribuţii pentru finanţarea unor cheltuieli în domeniul sănătăţii.**

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru boala Crohn moderat până la sever activă, cu administrarea terapiei cu DC Entyvio (Vedolizumab) 108 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut ca tratament biologic de primă linie la pacienţii naivi la anti-TNFα, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranţă la tratamentul convenţional, pentru indicația *„tratamentul pacienţilor adulţi cu boala Crohn, moderat până la sever activă, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranţă la tratamentul convenţional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNFα)”.*

Referinţe bibliografice:

1. *HAS AVIS (1 (has-sante.fr))*
2. *NICE GUIDANCE (Vedolizumab for treating moderately to severely active Crohn's disease after prior therapy (nice.org.uk))*
3. *SMC ADVICE (06 March 2002 (scottishmedicines.org.uk))*
4. *G-BA DECIZIE (Beschluss (g-ba.de))*
5. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8859667/pdf/10.1177_17562848221078456.pdf*
6. *10.1177_17562848221078456.pdf (nih.gov)*
7. *A review of the therapeutic management of Crohn's disease - PMC (nih.gov)*
8. *EPAR VEDOLIZUMAB - Procedure No. EMEA/H/C/002782/X/0040(Entyvio, INN-vedolizumab (europa.eu))*
9. *A review of the therapeutic management of Crohn's disease (sagepub.com)*
10. *https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(10)00988-2/fulltext*
11. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7569512/*
12. *https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/16/Supplement_1/i483/6513066#google_vignette*
13. *https://www.cghjournal.org/article/s1542-3565(18)30558-5/pdf*
14. *https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35453498/*
15. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8015260/pdf/iid-0006-0001.pdf*
16. *https://www.gastroenterologyandhepatology.net/archives/april-2018/safety-and-positioning-of-vedolizumab-in-patients-with-inflammatory-bowel-disease/*
17. *https://journals.lww.com/ajg/pages/acg-clinical-guidelines.aspx*
18. *https://www.apage.org/practiceguidelines.html*
19. *British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults | Gut (bmj.com)*
20. *https://socgastro.org.br/novo/wp-content/uploads/2021/01/jjz180.pdf*

Raport finalizat in data de: 11.11.2022

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu