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

Solicitare DAPP de modificare a liniei de tratament: utilizarea DCI VEDOLIZUMABUM ca primă intenţie la iniţierea terapiei cu medicamente biologice în indicaţia Boala Crohn

Data depunerii dosarului	**19.04.2021**
Numărul dosarului	**7815**

Recomandăm menținerea liniei actuale de tratament la iniţierea terapiei cu agenţi biologici, conform protocolului terapeutic aprobat pentru boala Crohn

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 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

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: concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	*Pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă*
Concentraţie	*300 mg*
Calea de administrare	*intravenoasă*
Mărimea ambalajului	*Cutie x 1 flacon (20 ml) x 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă*

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1165 din 24.06.2020 :

Preţul cu amănuntul pe ambalaj	***7867.89 lei***
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	***393,39 lei***

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicaţii terapeutice :

<u>Boala Crohn</u>

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).

<u>Colită ulcerativă</u>

Entyvio este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu colită ulcerativă, 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).

Doza recomandată şi durata tratamentului :

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

Colită ulcerativă

Schema de administrare recomandată pentru vedolizumab intravenos este 300 mg administrate prin perfuzie intravenoasă în săptămânile 0, 2 şi 6 şi ulterior o dată la 8 săptămâni. Tratamentul la pacienţii cu colită ulcerativă trebuie oprit dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 10.

Unii pacienţi care au prezentat o diminuare a răspunsului la tratament pot avea beneficii în urma creşterii frecvenţei de administrare la 300 mg vedolizumab intravenos administrat o dată la 4 săptămâni.

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

Dacă tratamentul este întrerupt şi este necesară reînceperea tratamentului cu vedolizumab intravenos, poate fi luată în considerare posibilitatea administrării o dată la 4 săptămâni. În studiile clinice, perioada de întrerupere a tratamentului s-a prelungit până la maxim 1 an. Eficacitatea s-a reinstaurat, fără înmulţirea evidentă a reacţiilor adverse sau a reacţiilor legate de perfuzie pe parcursul reluării tratamentului cu vedolizumab.

Boala Crohn

Schema de administrare recomandată pentru vedolizumab intravenos este 300 mg administrate prin perfuzie intravenoasă în săptămânile 0, 2 şi 6 şi ulterior o dată la 8 săptămâni.

Pacienţii cu boala Crohn care nu au prezentat răspuns la tratament pot avea beneficii în urma unei doze de vedolizumab intravenos în săptămâna 10. La pacienţii care prezintă răspuns, tratamentul trebuie continuat o dată la 8 săptămâni începând cu săptămâna 14. La pacienţii cu boala Crohn tratamentul trebuie oprit dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 14.

Unii pacienţi care au prezentat o diminuare a răspunsului la tratament pot avea beneficii în urma creşterii frecvenţei de administrare la vedolizumab intravenos 300 mg administrat o dată la 4 săptămâni. 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

Dacă tratamentul este întrerupt şi este necesară reînceperea tratamentului cu vedolizumab intravenos, poate fi luată în considerare posibilitatea administrării o dată la 4 săptămâni. În studiile clinice, perioada de întrerupere a

tratamentului s-a prelungit până la maxim 1 an. Eficacitatea s-a reinstaurat, fără înmulţirea evidentă a reacţiilor adverse sau a reacţiilor legate de perfuzie pe parcursul reluării tratamentului cu vedolizumab.

Mod de administrare

Entyvio 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă este destinat exclusiv administrării intravenoase. Trebuie reconstituit şi ulterior diluat înainte de administrarea intravenoasă.

Entyvio 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă se administrează prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute. Pacienţii trebuie monitorizați în timpul și după perfuzie

Grupe speciale de pacienţi

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.

Conform HG 720 din 9 iulie 2008 republicată, sublista C, secțiunea C1 - DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din preţul de referinţă, grupul de boli G31 Imunosupresoare selective - G31a Boala cronică inflamatorie intestinală, menționează următoarele DCI-uri:

G31 Imunosupresoare selective		
G31a Boala cronică inflamatorie intestinală		
1.	Infliximabum**[1]	L04AB02
2.	Adalimumabum**[1]	L04AB04
3.	Vedolizumabum **[1]	L04AA33
4.	Ustekinumabum**[1] (concentraţia 90 mg)	L04AC05
5.	Tofacitinib**[1Ω]	L04AA29

Tratamentul se iniţiază de către medicul în specialitatea gastroenterologie şi medicină internă.

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 indicaţiile de la punctul 1.9. în ***20*** de state membre ale Uniunii Europene.

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

Ghidurile ECCO 2019 (European Crohn's and Colitis Organisation) privind terapia bolii Crohn: Tratamentul medical

Recomandările Ghidurilor ECCO pentru boala Crohn moderat – severă: inducerea remisiei

Recomandarea 1. Corticoizi sistemici

La pacienții cu boală Crohn activă, moderată până la severă, sugerăm utilizarea corticosteroizilor sistemici pentru inducerea răspunsului clinic și a remisiei (recomandare slabă, dovezi de calitate medie).

S-a raportat o eficiență a corticosteroizilor de două ori mai mare în inducerea remisiei clinice comparativ cu placebo în două studii clinice care au implicat 267 de pacienți [RR: 1,99; 95% CI: 1,51–2,64]. Frecvența reacțiilor adverse a fost de 5 ori mai mare la pacienții care au primit corticosteroizi comparativ cu placebo [31,8% vs 6,5%; RR: 4,89; 95% CI: 1,98–12,07].

Recomandarea 2. Imunosupresoare: Tiopurine

Recomandăm utilizarea tiopurinelor ca monoterapie pentru inducerea remisiei bolii Crohn luminale moderat-severe (recomandare slabă, dovezi de calitate foarte scăzută).

Evaluarea utilizării purinelor comparativ cu placebo, pentru inducerea remisiei clinice, a fost realizată în 5 studii clinice. Comparatorul activ a fost AZA (azatioprina) în patru dintre aceste studii, iar medicamentul activ a fost MP (mercaptopurina) în ultimul studiu. Majoritatea studiilor clinice a permis utilizarea concomitentă a corticosteroizilor. Analiza comună nu a evidențiat diferențe pentru inducerea remisiunii între tiopurine și placebo; 48% [95/197] în intervenția activă comparativ cu 37% [68/183] în grupul placebo au obţinut remisiune [RR: 1,23; 95% CI: 0,97–1,55]. Trei studii au raportat răspuns clinic, deși nu cu măsuri standardizate ale activității bolii. În aceste studii au fost utilizate diferite tipuri de evaluări globale ale medicilor, în ceea ce privește ameliorarea bolii (răspuns clinic). În total, 42,8% dintre pacienții care au primit tiopurine, comparativ cu 26,9% dintre cei care au primit placebo, au prezentat o îmbunătățire clinică. RR de obținere a răspunsului clinic a fost 1,87 [95% CI: 0,44–7,96]. Eterogenitatea ridicată [I^2 = 69%] și imprecizia cauzată de datele reduse și intervalele de încredere largi, au determinat o calitate a dovezilor foarte scăzută pentru acest rezultat.

Metotrexat

Eficacitatea MTX (Metotrexat) și a tiopurinelor a fost comparată în 3 studii mici și eterogene pentru inducerea remisiei în boala Crohn (BC). În aceste studii s-au folosit diferite doze și căi de administrare. Două studii au utilizat MTX oral în doze de 16 mg/săptămână și 12,5 mg/săptămână, iar într-un studiu MTX a fost administrat intravenos la 25 mg/săptămână. Toţi pacienţii au fost dependenţi de steroizi şi au primit steroizi sistemici la includere. Niciunul dintre studiile individuale sau analiza de grup nu a demonstrat o diferență semnificativă în probabilitatea obținerii remisiei [RR: 0,87; 95% CI: 0,70–1,09]. Deși riscul de reacții adverse este mai mare cu MTX, datele sunt foarte reduse și calitatea dovezilor este foarte scăzută pt ambele rezultate. În consecință, nu se poate face nicio recomandare.

Pe baza dovezilor actuale, nu s-a ajuns la un acord asupra unei recomandări pentru utilizarea MTX pentru inducerea remisiunii clinice la pacienții cu BC. Cu toate acestea, MTX poate fi considerat ca o opțiune pentru pacienții dependenți de steroizi cu boală moderată până la severă atunci când opțiunile alternative (inclusiv intervenția chirurgicală) nu pot fi utilizate.

Recomandarea 3. Anticorpi monoclonali

3.1. Recomandăm utilizarea inhibitorilor TNF (infliximab, adalimumab și certolizumab pegol) pentru a induce remisia la pacienții cu boala Crohn moderată pana la severă care nu au răspuns la terapia convenţională (recomandare solidă, dovezi de calitate medie).

Datele privind agenții anti-TNF versus placebo [infliximab, adalimumab și certolizumab pegol] din mai multe meta-analize ale studiilor clinice susțin eficacitatea lor pentru inducerea remisiei clinice [RR: 1,6; 95% CI: 1,17–2,36] și răspuns clinic [RR: 1,43; 95% CI: 1,17–1,73] la pacienţii care nu au obținut un răspuns adecvat sau au prezentat intoleranță la corticosteroizi și/sau imunosupresoare.

Datele referitoare la remisiile clinice au fost foarte eterogene [I^2 = 63%], iar datele referitoare la ameliorarea endoscopică au fost afectate de imprecizia ridicată datorată numărului redus de pacienți incluși în meta-analiză [n = 35]. Datele privind rezultatele răspunsului și remisiei raportate de pacient [PRO], îmbunătățirea biochimică și radiologică și calitatea vieții sunt insuficiente. Nu a existat nicio diferență în ceea ce privește efectele adverse (EA) [RR: 0,99; 95% CI: 0,90–1,08].

Alegerea agentului anti-TNF depinde de preferința pacientului, disponibilitate, cost și accesibilitate. Cu toate acestea, în cadrul unei meta-analize din 2015, compararea perechilor a arătat că infliximab cu AZA [OR: 3,1; 95% CI: 1,4–7,7] și monoterapia cu adalimumab [OR: 2,1; 95% CI: 1–4,6] au fost superioare certolizumab pegol pentru inducerea remisiei. Momentul introducerii agenților biologici este o chestiune de dezbatere. S-a sugerat că pacienții ce prezintă factori de prognostic slab [de ex. boală perianală fistulizantă, boală extinsă, ulcerații profunde, fenotip complicat] ar trebui să beneficieze de introducerea timpurie a anti-TNF pentru a obține un risc redus de intervenție chirurgicală, spitalizare sau dezvoltarea complicațiilor legate de boală. În plus, agenții anti-TNF ar putea fi mai eficienți dacă sunt introduși mai devreme [în primii 2 ani] în cursul bolii, deși aceste rezultate se bazează pe analizele post-hoc din studiile clinice.

3.2. Nu recomandăm utilizarea combinației adalimumab și tiopurine comparativ cu adalimumab în monoterapie pentru obținerea remisiei și răspunsului clinic (recomandare slabă, dovezi moderate).

Doar studiul clinic DIAMOND a evaluat utilizarea combinației adalimumab cu tiopurină comparativ cu adalimumab în monoterapie pentru inducerea remisiei clinice la pacienţii naivi la ambele terapii. În acest studiu, terapia combinată nu a fost superioară monoterapiei cu adalimumab pentru inducerea remisiunii clinice [RR: 0,95;

95% CI: 0,78–1,15]. Cu toate acestea, terapia combinată a fost asociată cu îmbunătățirea endoscopică în săptămâna 26 [RR: 1,32; 95% CI: 1,06–1,65], deși acest beneficiu a fost pierdut la sfârșitul unui an de zile.

3.3. Recomandăm terapia combinată cu o tiopurină atunci când se începe tratamentul cu infliximab pentru a induce remisia la pacienții cu boala Crohn moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat la terapia convențională (recomandare solidă, dovezi moderate).

Studiul clinic SONIC (studiul pacienţilor cu boala Crohn naivi la medicaţia biologică și imunomodulatoare) a comparat eficacitatea infliximab combinat cu AZA cu infliximab în monoterapie la pacienții naivi la ambele terapii, care nu au răspuns la steroizi sau mesalazină (5-ASA). Cu terapie combinată s-au obţinut rate mai mari de remisie clinică în săptămâna 26 comparativ cu infliximab în monoterapie [RR: 1,64; 95% CI: 1,07–2,53]. De asemenea, cu terapia combinată s-a obţinut o probabilitate mai mare de vindecare a mucoasei [RR: 1,82; 95% CI: 1,01–3,26].

Un scenariu întâlnit frecvent în practica clinică este eşecul pacienților la tratamentul cu tiopurine sau răspunsul inadecvat la acest tratament, situații în care este planificată terapia anti-TNF.

Niciun studiu clinic nu a realizat o comparaţie directă, în astfel de cazuri, în ceea ce priveşte posibilele beneficii suplimentare de eficacitate ale tratamentului de întreţinere cu combinaţia tiopurinei cu anti-TNF. O analiză post-hoc a studiilor clinice nu a demonstrat niciun beneficiu suplimentar al utilizării continue a terapiei cu imunomodulatoare după începerea tratamentului anti-TNF în acest context. Totuși, imunogenitatea ar trebui să fie luată în considerare și, în lipsa probelor directe, ar trebui realizată o abordare individualizată a tratamentului.

3.4. Recomandăm ustekinumab pentru inducerea remisiei la pacienții cu boala Crohn moderată pana la severă cu răspuns inadecvat la terapia convențională și/sau la terapia anti-TNF (recomandare solidă, dovezi de mare calitate).

O revizuire sistematică și o meta-analiză au reunit rezultatele studiilor clinice în care a fost evaluat ustekinumab comparativ cu placebo pentru inducerea remisiei la pacienții cu BC luminală activă moderată până la severă. Patru studii clinice care au implicat 1947 de pacienți tratați intravenos cu diferite doze de ustekinumab sau doze echivalente de placebo, au raportat inducția răspunsului clinic și inducția remisiei clinice în săptămâna 6. Datele respective au fost extrase și a fost efectuată o meta-analiză, obținând o RR a răspunsului clinic de 1,56 [95% CI:1,38–1,77] faţă de placebo – dovezi de mare calitate. RR de obținere a remisiei clinice a fost de 1,76 [95% CI:1.40–2.22] – dovezi de mare calitate.

Un substudiu endoscopic care a implicat 252 de pacienți cu BC a demonstrat că 47,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat ustekinumab au obținut o îmbunătățire endoscopică la 8 săptămâni, comparativ cu 29,9% dintre cei care au primit placebo [RR:1,60; 95% CI: 1,13–2,26] - calitatea dovezilor a fost moderată. Patru studii au raportat EA [2024 pacienți] sau EA grave [1947 pacienţi] după etapa de inducţie. RR combinate ale oricăror EA nu au fost semnificativ diferite între ustekinumab și placebo [62,0% vs 63,9%; RR: 0,96; 95% CI: 0,90–1,03]. În mod similar, RR

combinate al oricăror EA grave nu au fost semnificativ diferite între ustekinumab și placebo [5,2% vs 6,4%; RR: 0,79; 95% CI:0,54–1,15] - dovezi de mare calitate. Procentul de formare al anticorpilor antimedicament este scăzut (sub 5%).

3.5. Recomandăm vedolizumab pentru inducerea răspunsului și remisiei la pacienții cu Boala Crohn moderată până la severă, cu răspuns inadecvat la terapia convențională și/sau la terapia anti-TNF (recomandare solidă, dovezi de calitate moderată).

Trei studii clinice randomizate care au cuprins 969 de pacienți tratați cu vedolizumab sau placebo au raportat inducerea răspunsului clinic, inducerea remisiei clinice și reacțiile adverse grave la pacienții adulți cu forme moderate până la severe al BC active. Pacienții din aceste studii au fost urmăriți timp de 6 până la 10 săptămâni. Remisia clinică a fost mai frecventă la pacienții cărora li s-a administrat vedolizumab, comparativ cu placebo [RR: 2,01; 95% CI: 1,50–2,71]. De asemenea, răspunsul clinic s-a înregistrat cu o frecvență mai mare la pacienții cărora li s-a administrat vedolizumab comparativ cu placebo [40,8% vs 25,7%; RR: 1,55; 95% CI:1.14–2.11] – dovezi de mare calitate pentru aceste rezultate. Ratele de manifestare a reacțiilor adverse grave cu vedolizumab nu au fost semnificativ diferite față de placebo [RR: 0,94; 95% CI: 0,61–1,45] - calitatea dovezilor pentru acest rezultat a fost moderată datorită inexactității care rezultă din numărul redus al datelor disponibile.

3.6. Recomandăm utilizarea fie a ustekinumab, fie a vedolizumab pentru tratamentul bolii Crohn luminale active moderată până la severă, la pacienții la care terapia anti-TNF a eșuat anterior (recomandare slabă, dovezi de foarte slabă calitate).

Pe baza unei revizuiri sistematice și a unei meta-analize s-a realizat o comparație indirectă între ustekinumab și vedolizumab pentru inducerea remisiei la pacienţii cu BC luminală activă moderată până la severă care nu au răspuns sau au prezentat intoleranță anterior la terapia cu agenții anti-TNF.

Patru studii clinice, care au implicat un total de 1249 de pacienți tratați cu ustekinumab sau vedolizumab au raportat inducerea răspunsului clinic și a remisiei clinice. RR combinate ale răspunsului clinic [35,8% vs 33,1%; RR: 1,14; 95% CI: 0,65–1,99] și ale remisiei clinice [16,3% vs. 13,3%; RR: 1,16; 95% CI: 0,54–2,48] nu au fost semnificativ diferite între ustekinumab și vedolizumab, însă calitatea dovezilor a fost foarte scăzută pentru ambele rezultate.

În cele patru studii clinice, la un număr de 1541 de pacienți tratați cu ustekinumab sau vedolizumab s-au raportat EA sau EA grave după inducţie. RR combinate ale oricăror EA nu au fost semnificativ diferite între ustekinumab și vedolizumab [64,2% vs 56,2%; RR: 1,00; 95% CI: 0,82–1,23]. În cele din urmă, RR comune ale oricăror EA grave nu au fost semnificativ diferite între ustekinumab și vedolizumab [7,1% vs 7,7%; RR: 0,95; 95% CI: 0,43–2,12] - calitatea dovezilor a fost foarte scăzută. Cu toate acestea, intervenția chirurgicală ar trebui întotdeauna să fie considerată o opțiune la pacienții refractari la terapie.

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

Puncte cheie pentru practica clinică – Inducerea remisiei

Pentru pacienții cu BC moderată până la severă [definită de obicei ca CDAI >220 și/sau CDEIS >8 sau SES-CD >6] cu răspuns inadecvat sau intoleranță la terapia convențională [steroizi și/sau tiopurine], recomandăm utilizarea anticorpilor monoclonali, respectiv agenții anti-TNF [cum ar fi infliximab, adalimumab și certolizumab pegol], ustekinumab sau vedolizumab. Toți acești agenți sunt eficienți atât la pacienții naivi la terapia biologică, cât și la cei cu tratamente anterioare. Alegerea depinde de caracteristicile și preferințele pacientului, costuri și disponibilitatea locală a medicației.

Pentru inducerea remisiei la pacienții naivi, combinaţia infliximab cu tiopurine este mai eficientă decât infliximab în monoterapie, în cazul obținerii remisiei fără steroizi. Pentru adalimumab, nu a fost observat niciun beneficiu al terapiei combinate față de adalimumab în monoterapie, conform singurului studiului clinic efectuat până în prezent.

Studiul SONIC a demonstrat superioritatea atât a monoterapiei cu infliximab, cât și a combinației infliximab și AZA comparativ cu AZA în monoterapie sau chiar în combinație cu steroizi; această opțiune ar trebui să fie considerată şi chiar preferată la pacienţii dependenţi de steroizi.

Studiul clinic REACT (Imunosupresoare utilizate în combinație în managementul bolii Crohn) a arătat că utilizarea timpurie a anticorpilor monoclonali (adalimumab) în combinație cu imunosupresoare la pacienții cu risc crescut de complicații comparativ cu tratamentul convențional a fost asociat cu rate semnificativ mai scăzute ale complicațiilor și nevoia de spitalizare și/sau intervenție chirurgicală la pacienții cu BC timpurie.

Un studiu de cohortă prospectiv a demonstrat că utilizarea concomitentă a imunomodulatoarelor în cazul terapiei cu anti-TNF este asociată cu o imunogenitate mai scăzută.

În practica clinică, beneficiul unei eficacități suplimentare și imunogenitatea mai redusă a terapiilor combinate trebuie să fie în echilibru cu o potențială creștere a EA pe termen lung. Terapia combinată nu pare să fie asociată cu probleme de siguranță, cel puțin pe termen scurt.

Cu toate acestea, un studiul de cohortă la nivel național a arătat că terapia combinată este asociată cu risc mai mare de limfom și infecție gravă, comparativ cu monoterapia cu anti-TNF. Prin urmare, decizia este lăsată la latitudinea clinicianului, care ar trebui să ia în considerare caracteristicile pacientului, costurile, riscurile și reglementările locale. Important este ca riscul să fie individualizat unor grupuri specifice de pacienți, cum ar fi pacienții vârstnicii, care pot prezenta un risc mai mare de infecții sau limfom, iar pacienții tineri pot prezenta un risc mai mare de complicații specifice, cum ar fi limfomul hepatosplenic cu celule T.

La pacienții la care tratamentul anti-TNF eșuează, este indicată terapia cu ustekinumab sau vedolizumab. În prezent, nu există dovezi directe cu privire la o comparație între vedolizumab față de anti-TNF și ustekinumab față de anti-TNF la pacienții tratați fie cu vedolizumab, fie cu ustekinumab ca terapie biologică inițială.

Niciun studiu clinic nu a evaluat în mod specific eficacitatea și siguranța acestor agenți atunci când sunt utilizați în terapia combinată în comparație cu monoterapia; cu toate acestea, ratele generale de imunogenitate par să fie reduse. În plus, în studiile inițiale, nu a fost observată nicio diferență de eficacitate la pacienţii trataţi concomitent cu un imunomodulator. Cu toate acestea, la pacienții cu BC moderată până la severă, cu boală cu extindere limitată sau refractară la cel puțin un anticorp monoclonal, intervenția chirurgicală ar trebui să fie întotdeauna considerată o opțiune alternativă.

În timp ce studiile clinice evaluează eficacitatea unui medicament pentru inducerea remisiei și ulterior pentru menținerea remisiei folosind indici validați de activitate clinică, clinicianul își bazează de obicei alegerea terapiei de primă linie nu numai asupra simptomelor, ci și asupra severității percepute a bolii (impactul individual al bolii la pacient, complicațiile cumulate și rezecțiile chirurgicale, factori de risc pentru complicații, povara inflamației datorate bolii și evoluția bolii).

Prin urmare, trebuie efectuate studii adecvate care abordează utilizarea timpurie a produselor biologice printr-o abordare treptată, concentrându-se asupra prevenirii complicațiilor și a rezultatelor ce reflectă modificarea bolii și care validează factorii de risc pentru progresia bolii (vârsta, boală extinsă, afectarea tractului superior). Astfel de studii au fost identificate de acest Consens ca lacune de cercetare foarte importante.

Puncte cheie pentru practica clinică – Menținerea remisiei

Imunosupresoarele și agenții biologici sunt cele mai eficiente terapii pentru a menține remisia indusă medical în cazul pacienților cu boala Crohn moderată până la severă. Aminosalicilații și steroizii nu sunt recomandați în acest sens din cauza lipsei de eficacitate și a riscului pe termen lung de apariție a EA grave (steroizi).

Pentru pacienții cu BC la care remisia indusă medical a fost realizată printr-o strategie bazată pe tratamentul cu un agent biologic, utilizarea aceluiași agent se recomandă pentru menținerea remisiei. Există dovezi de mare calitate în favoarea acestei abordări pentru agenții anti-TNF, vedolizumab și ustekinumab.

Nu există dovezi care să susțină trecerea la tratamentul cu un anticorp monoclonal diferit după inducerea tratamentului cu un anticorp monoclonal care a avut succes. Sunt necesare date pentru un termen mai lung de 52 de săptămâni pentru a evalua corect profilul de siguranță al anticorpilor monoclonali, întrucât dimensiunea relativ mică a eșantioanelor populaționale și urmărirea pe termen scurt a studiilor clinice nu permite detectarea unor EA, în special EA foarte rare, care pot apărea în studii observaționale mai mari și mai lungi.

Combinația dintre un agent anti-TNF și tiopurine este eficientă și sigură atât pentru faza de inducție, cât și pentru cea de menținere. Riscul de limfom cu infliximab și tiopurine rămâne foarte scăzut, însă ar trebui luate în considerare și abordate în mod adecvat atât screening-ul și prevenția, cât și monitorizarea regulată recomandate pt terapia cu tiopurină. *Prin urmare, când se realizează remisia cu terapia combinată cu agenți anti-TNF, se recomandă pentru menținerea remisiei același agent biologic în monoterapie*.

Strategiile de rutină pentru monitorizarea și optimizarea terapiei biologice în BC printr-o abordare TDM (monitorizarea terapiei medicamentoase) nu sunt susținute de dovezile disponibile, deși recunoaștem limitările. Nu există un beneficiu clinic clar în favoarea unei abordări TDM proactive sau reactive, conform datelor curente. Cu toate acestea, unele date recente sugerează că o abordare TDM reactivă poate duce la economii de costuri și în epoca biosimilarelor, poate justifica utilizarea unei astfel de abordări acolo unde este disponibil TDM. TDM poate fi folosită cel puțin pentru a ghida optimizarea dozei.

În prezent, nu există dovezi care să ofere vreo recomandare în ceea ce privește reducerea dozei de tiopurine în timpul fazei de menținere și nu există nicio dovadă cu privire la beneficiile retragerii sau continuării tratamentului cu agenți biologici la pacienţii cu remisie stabilă pe termen lung, din cauza lipsei de studii controlate. Decizia aparține clinicienilor și ar trebui să fie individualizată și discutată cu pacientul în cauză, luând în considerare riscul de recidivă, progresia bolii, dezvoltarea complicațiilor și riscurile potențialelor efecte secundare. Managementul pe termen lung al pacienților în remisie este, așadar, o lacună importantă în cercetare.

Studiile clinice GEMINI II, GEMINI III şi GEMINI LTS de evaluare a eficacităţii şi siguranţei DCI VEDOLIZUMABUM

GEMINI II și GEMINI III au fost 2 studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, cu administrarea vedolizumab.

Compania a afirmat faptul că criteriile de eligibilitate pentru GEMINI II și GEMINI III sunt identice. Ambele studii au înrolat adulți cu boală Crohn activă moderată până la severă (Crohn's Disease Activity Index [CDAI] scor 220–450) care au prezentat un răspuns inadecvat, pierderea răspunsului sau intoleranță la cel puțin unul din următoarele tratamente cu: imunomodulatoare, inhibitori TNF-α sau corticosteroizi (numai în afara SUA) în ultimii 5 ani. Au fost permise doze terapeutice de 5-aminosalicilați orali, corticosteroizi orali, probiotice, antidiareice, azatioprină sau mercaptopurină, metotrexat și antibiotice. Cu toate acestea, tratamentul cu adalimumab cu 30 de zile și cu infliximab sau certolizumab pegol cu 60 de zile înainte de înscrierea în studiu nu a fost permis.

GEMINI II

GEMINI II a comparat eficacitatea și siguranța *vedolizumab cu placebo plus terapia convențională* (prednison sau budesonid oral, agenți imunosupresori, mesalazină și antibiotice au fost permise) pentru boala Crohn activă moderată până la severă. Acesta a cuprins un studiu de inducție (săptămânile 0-6) și un studiu de menţinere (săptămânile 6-52), cu o durată totală a studiului de 52 de săptămâni.

În studiul de inducţie în orb (cohorta 1), pacienții au primit vedolizumab 300 mg intravenos (n=220) sau placebo (n=148) în săptămânile 0 și 2. Randomizarea a fost stratificată prin utilizarea concomitentă de corticosteroizi și agenți imunosupresori sau utilizarea anterioară a inhibitorilor TNF-α sau ambii. Proporția de pacienți cu expunere

anterioară la inhibitorii TNF-alfa a fost limitată la 50% (50,5% și, respectiv, 48,6% în brațele vedolizumab și, respectiv, placebo). Pentru a îndeplini cerințele privind dimensiunea eșantionului pentru studiul de menţinere, 748 de pacienți au primit suplimentar tratament într-un grup deschis (cohorta 2), dintre care 747 pacienți au primit același regim de vedolizumab ca cel din cohorta 1 în studiul de inducție în orb. Înainte de studiu, 58% dintre toți pacienții au prezentat eșec la un inhibitor TNF-alfa.

În studiul de menţinere, pacienții din ambele cohorte care au prezentat un răspuns clinic cu vedolizumab în săptămâna 6 (adică o scădere cu 70 de puncte sau mai mare a scorului CDAI; n=461) au fost desemnați aleatoriu să continue administrarea în orb cu vedolizumab la fiecare 8 săptămâni (n=154), cu vedolizumab la fiecare 4 săptămâni (n=154) sau cu placebo (n=153), timp de până la 52 de săptămâni. Randomizarea a fost stratificată în funcție de (1) participarea la cohorta 1 sau 2 în timpul inducției, (2) utilizarea concomitentă a corticosteroizilor și (3) utilizarea concomitentă a agenților imunosupresori sau utilizarea anterioară a inhibitorilor de TNF alfa, sau ambele. Pacienții din fiecare cohortă care nu au prezentat un răspuns clinic în săptămâna 6 la terapia de inducție cu vedolizumab (n=412) au primit tratament de menţinere cu vedolizumab 300 mg la fiecare 4 săptămâni și au fost urmăriți până în săptămâna 52. Pacienții din grupul placebo din cohorta 1 care au finalizat tratamentul de inducție (n=137) au continuat să primească placebo și au fost, de asemenea, urmăriți până în săptămâna 52. *Dintre cei 814 pacienți care au primit vedolizumab în GEMINI II, 295 au finalizat evaluările în săptămâna 52 și s-au înrolat în GEMINI LTS (un studiu de siguranță deschis, cu un singur braț).*

În GEMINI II, obiectivele primare în faza de inducție, în săptămâna 6 au fost remisia clinică (scor CDAI 150 de puncte sau mai puțin) și răspunsul clinic îmbunătățit (o scădere cu 100 de puncte sau mai mare a scorului CDAI). În faza de menţinere, obiectivul principal a fost remisia clinică în săptămâna 52.

Compania a prezentat, de asemenea, analize de subgrup pentru pacienții la care tratamentul cu un inhibitor de TNF-alfa a eșuat (vedolizumab la fiecare 8 săptămâni [n=82], vedolizumab la fiecare 4 săptămâni [n=77] și placebo [n=78]) și pentru pacienții care n-au fost trataţi anterior cu un inhibitor de TNF-alfa (vedolizumab la fiecare 8 săptămâni [n=66], vedolizumab la fiecare 4 săptămâni [n=71] și placebo [n=71]).

GEMINI II – rezultatele fazei de inducție

Rezultatele obiectivelor primare ale studiului GEMINI II au arătat că în săptămâna 6, ratele de remisie clinică (scor CDAI 150 de puncte sau mai puțin) au fost semnificativ mai mari la pacienții cărora li s-a administrat vedolizumab decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo (14,5% [95% CI 9,9 până la 19,2] și 6,8% [95% CI 2,7 până la 10,8] respectiv, p=0,02). Nu a existat o diferență semnificativă a răspunsului clinic îmbunătățit (o scădere cu 100 de puncte sau mai mare a scorului CDAI) în săptămâna 6 între grupurile cu vedolizumab și placebo (31,4% [95% CI 25,2 până la 37,5] comparativ cu 25,7% [95% CI 25,2 - 37,5] 18,6 până la 32,7] respectiv; p=0,23).

Compania a efectuat analize de subgrupuri prespecificate pentru obiectivele primare, investigând influența caracteristicilor inițiale asupra efectului tratamentului. Astfel, pentru vedolizumab comparativ cu placebo, analizele au arătat o diferență între tratamente pentru remisia clinică în săptămâna 6 de 8,2% în populația de pacienți care n-a fost tratată anterior cu un inhibitor de TNF-alfa (nu au fost furnizate detalii suplimentare), remisia clinică în săptămâna 6 la populația la care un inhibitor de TNF-alfa a eșuat a fost experimentată de 10,5% dintre pacienții care au primit vedolizumab și 4,3% dintre pacienții care au primit placebo (CI 95% pentru diferența dintre tratamente -9,1 până la 21,3). De asemenea, o analiză exploratorie la aceeași populație a arătat că remisia clinică în săptămâna 10 a fost experimentată de 16,0% dintre pacienții din grupul cu vedolizumab (n=5) și 8,6% dintre pacienții din grupul placebo (n=70) (95% CI pentru diferența dintre tratamente 0,2 până la 14,6).

GEMINI II – rezultatele fazei de menţinere

La populația ITT din studiul de menţinere, au existat rate semnificativ mai mari de remisie clinică (scor CDAI 150 de puncte sau mai puțin) în săptămâna 52 la pacienții care au primit vedolizumab la fiecare 8 săptămâni sau la fiecare 4 săptămâni, în comparație cu pacienții care au primit placebo. La pacienții cărora li s-a administrat vedolizumab la fiecare 8 săptămâni, diferența de tratament față de placebo a fost de 17,4% (IC 95% 7,3 până la 27,5, p=0,0007), iar la pacienții cărora li s-a administrat vedolizumab la fiecare 4 săptămâni, a fost de 14,7% (IC 95% 4,6 până la 24,7, p=0,0042).

La populația la care terapia cu un inhibitor TNF-alfa a eșuat: rata de remisie a fost de 28,0% în grupul tratat cu vedolizumab la fiecare 8 săptămâni și de 12,8% în grupul placebo, rezultând o diferență de tratament de 15,2% (IC 95% 3,0 până la 27,5), rata de remisie în grupul cu vedolizumab la fiecare 4 săptămâni a fost de 27,3%, cu o diferență de tratament de 14,5% (IC 95% 2,0 până la 26,9) comparativ cu placebo.

La populația care nu a fost tratată anterior cu un inhibitor de TNF-alfa: rata de remisie a fost de 51,5% în grupul cu vedolizumab la fiecare 8 săptămâni și de 26,8% în grupul placebo, cu o diferență de tratament de 24,8% (95% CI 8,9 până la 40,6), iar rata de remisie în grupul cu vedolizumab la fiecare 4 săptămâni a fost de 46,5%, cu o diferență de tratament de 19,7% (IC 95% 4,2 până la 35,2) comparativ cu placebo.

GEMINI III

GEMINI III a fost un studiu de 10 săptămâni care a evaluat eficacitatea vedolizumab comparativ cu placebo. Pacienții au fost randomizați pentru a primi vedolizumab 300 mg (n=209) sau placebo (n=207) în săptămânile 0, 2 și 6 și stratificaţi în funcție de administrarea unui tratament anterior sau nu, cu un inhibitor de TNF-alfa (au fost 315 pacienți la care tratamentul cu un inhibitor TNF-alfa a eșuat și 101 de pacienți care nu au fost trataţi anterior cu un inhibitor TNF-alfa). De asemenea, au fost stratificaţi în funcție de utilizarea concomitentă a (a) corticosteroizilor orali și (b) utilizarea concomitentă a imunomodulatoarelor (mercaptopurină, azatioprină sau metotrexat).

Pacienţii incluși în studiu care au avut o expunere anterioară la un anti-TNFα au reprezentat un procent de 75%, iar pacienții naivi la terapia biologică un procent de 25%.

La sfârșitul studiului, pacienții s-au putut înscrie în studiul GEMINI LTS.

Toți pacienții randomizați au primit cel puțin 1 doză din medicamentul de studiu în orb și au fost incluși în populația cu intenție de tratare (ITT).

Analiza primară a studiului GEMINI III s-a concentrat pe cei 315 pacienți la care un inhibitor de TNF-alfa a eșuat. Obiectivul primar a fost remisia clinică în săptămâna 6 (scor CDAI 150 de puncte sau mai puțin).

Analiza secundară a evaluat populația globală, inclusiv pacienții care nu au primit anterior tratament cu un inhibitor de TNF-alfa. Obiectivele secundare au inclus remisia clinică în săptămâna 6 la populația globală, remisia clinică în săptămâna 10 la populația la care tratamentul cu un inhibitor de TNF-alfa a eșuat și la populația globală, remisia clinică susținută (scor CDAI 150 de puncte sau mai puțin în ambele săptămâni, 6 și săptămâna 10) la populația la care tratamentul cu un inhibitor TNF-alfa a eșuat și în populația generală și rezultatele de siguranță.

Pentru obiectivul primar al remisiei clinice în săptămâna 6 la pacienţii la care tratamentul cu un inhibitor TNF-alfa a eșuat, nu a fost observată nicio diferență semnificativă statistic între vedolizumab (15,2% [95% CI 9,6 până la 20,8]) și placebo (12,1% [95] % CI 7,0 până la 17,2]) (p=0,433). Cu toate acestea, o analiză exploratorie a constatat că o proporție mai mare dintre acești pacienți au avut remisie clinică în săptămâna 10 cu vedolizumab decât cu placebo (26,6% [95% CI 19,7 până la 33,5]) comparativ cu 12,1% [95% CI 7,0 până la 17,2] p=0,0012 [valoarea p nominală]).

O analiză exploratorie a populației globale, incluzând pacienții cărora nu li s-a administrat anterior tratament cu un inhibitor TNF-alfa, a arătat că remisia clinică a avut loc la o proporție mai mare de pacienți cărora li s-a administrat vedolizumab decât placebo în săptămâna 6 (19,1% [95% CI 13,8 până la 24,5] comparativ cu 12,1% [IC 95% 7,6 la 16,5], p=0,0478 [valoarea p nominală]) și săptămâna 10 (28,7% [IC 95% 22,6 la 34,8] comparativ cu 13,0% [IC 95% 8,5 la 17,6], p< 0,0001 [valoarea p nominală]).

Analiza grupată a studiilor GEMINI II și III

Compania a descris o analiză post-hoc a datelor reunite din GEMINI II și III la populația la care un inhibitor de TNF-alfa a eșuat. La 6 săptămâni nu a existat o diferență semnificativă statistic între grupul cu vedolizumab (n=263) și grupul placebo (n=227) în proporția de pacienți în remisie clinică (13,3% comparativ cu 9,7%, respectiv, p=0,157). Cu toate acestea, la 10 săptămâni, proporția de pacienți în remisie clinică a fost statistic semnificativ mai mare cu vedolizumab decât cu placebo (21,7% față de 11,0%, p=0,0008).

GEMINI LTS

GEMINI LTS a fost un studiu multinațional, multicentric, deschis, de fază 3 (NCT00790933/EudraCT 2015-000480-14). Pacienții cu colită ulceratică (CU) sau bola Crohn (BC) au primit vedolizumab (VDZ) 300 mg i.v. la fiecare

4 săptămâni după ce au finalizat sau s-au retras dintr-un studiu de fază 2, sau din studiul GEMINI de fază 3, sau s-au înrolat ca pacienți de novo care nu au primit VDZ.

Obiectivul principal l-a constituit siguranța pe termen lung, iar eficacitatea a fost un obiectiv explorator.

Un total de 894 de pacienți cu CU și 1349 cu BC s-au înrolat în GEMINI LTS pentru o durată planificată a tratamentului de 9 ani. *Toți pacienții au primit ≥1 tratament convențional anterior*, astfel: în cazul pacienţilor cu BC, 91% cu corticosteroizi, 86% cu imunomodulatoare şi 67% cu inhibitori TNF-alfa, iar în cazul pacienţilor cu CU, 96% cu corticosteroizi, 74% cu imunomodulatoare şi 46% cu inhibitori TNF-alfa.

Evenimentele adverse (EA) au apărut la 93% dintre pacienții cu CU și 96% dintre pacienții cu BC; cele mai frecvente au fost exacerbările CU (36%) și BC (35%) și rinofaringita (CU, 28%; BC, 25%). Nu au fost observate tendințe noi pentru infecții, afecțiuni maligne, reacții legate de perfuzie sau evenimente hepatice. EA grave (SAE) au fost raportate la 31% dintre pacienții cu CU și 41% dintre pacienții cu BC; exacerbarea bolii a fost cel mai frecvent SAE în ambele cohorte (UC, 13%; BC, 17%). VDZ a fost întrerupt din cauza EA la 15% dintre pacienții cu CU și 17% dintre pacienții cu BC, cu exacerbarea CU sau BC de 9% și respectiv 8%, motivul cel mai frecvent pentru întreruperea tratamentului. Nu au existat cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă și s-au înregistrat 10 decese (CU, 4; BC, 6) în timpul studiului.

Rezultatele finale GEMINI LTS oferă dovezi că VDZ are un profil de siguranță adecvat pentru tratamentul pe termen lung al CU și BC.

În dovezile prezentate, compania a inclus analize de la studiul GEMINI LTS ale remisiei clinice pentru o perioadă de până la 2 ani. Remisia clinică a fost definită ca scor al indicelui Harvey-Bradshaw de 4 puncte sau mai puțin. *La populația la care inhibitorii TNF-alfa au eșuat (n=136), remisia clinică a fost de 52% în săptămâna 52, 56% în săptămâna 80 și 51% în săptămâna 104.*

<u>Concluziile de eficacitate ale studiilor clinice GEMINI II şi III</u>

- În faza de inducție, vedolizumab a îmbunătățit ratele de remisie clinică comparativ cu placebo la întreaga populație și, de asemenea, la pacienţii care nu au avut anterior tratament cu inhibitori TNF-alfa și la care tratamentul cu inhibitori de TNF-alfa a eșuat;
- Deși nu există o certitudine cu privire la efectele pe termen lung ale VDZ, pentru menținerea remisiunii până la 52 de săptămâni, vedolizumab a fost semnificativ mai eficace decât placebo la întreaga populație, la populația care nu a fost tratată anterior cu un inhibitor TNF-alfa și la populația la care un inhibitor TNF-alfa a eșuat;
- Este de menționat faptul că durata GEMINI III a fost de 10 săptămâni, GEMINI II a fost de 52 de săptămâni și că numai date limitate de până la 104 săptămâni au fost disponibile de la GEMINI LTS;
- În absența dovezilor directe ale studiului, compania a efectuat o reexaminare sistematică și un grup de meta-analize pentru a calcula efectele relative ale tratamentului cu vedolizumab comparativ cu alte terapii biologice

(adalimumab și infliximab) pentru tratamentul bolii Crohn moderate până la severe. În funcție de datele disponibile, compania a comparat rezultatele pentru remisia clinică (scor CDAI de 150 sau mai puțin), răspunsul clinic (scăderea scorului CDAI de 70 sau mai mare), răspunsul clinic îmbunătățit (scăderea scorului CDAI de 100 sau mai mare) și întreruperea tratamentului datorită evenimentelor adverse.

Nu au fost identificate dovezi din revizuirea sistematică pentru infliximab, iar studiile cu adalimumab au fost la pacienți care au prezentat eșec secundar la un inhibitor TNF-alfa, în timp ce GEMINI II și III au înrolat pacienți care au prezentat eșec primar (inadecvat sau lipsă de răspuns) sau eşec secundar (pierderea răspunsului).

Studiul clinic VERSIFY

Versify a fost un studiu de fază 3b, deschis, realizat pe 101 pacienți cu cel puțin 3 luni de BC activă (cu scor al indicelui de activitate BC [CDAI] de 220-450, cu scor endoscopic simplu pentru BC [SES-CD] de 7 sau mai multe, cu 1 sau mai multe ulcerații ale mucoasei [identificate prin endoscopie] și eșecul terapiei convenționale), care a rulat în perioada martie 2015 până în decembrie 2017.

Dintre pacienții înscriși, 54,5% au avut eșec anterior la tratamentul cu unul sau mai mulți antagoniști ai factorului de necroză tumorală (TNF) și 44,6% au avut activitate severă a bolii endoscopice (scoruri SES-CD peste 15) la momentul inițial.

Participanții la studiu au primit vedolizumab (300 mg intravenos) în săptămânile 0, 2 și 6 și apoi la fiecare 8 săptămâni, timp de 26 de săptămâni (studiu primar) sau 52 de săptămâni (substudiu, 56 de pacienți). Obiectivul principal în săptămâna 26 a fost remisia endoscopică (scor SES-CD de 4 sau mai puțin); alte obiective au inclus răspunsul endoscopic (reducerea cu 50% a SES-CD), remisia radiologică (indicele de rezonanță magnetică al activității scor sub 7) și răspunsul histologic (scorul de activitate histologic global modificat de 4 sau mai puțin).

În săptămâna 26, 11,9% dintre pacienți erau în remisie endoscopică (interval de încredere [IC] 95% 6,3-9,8), iar în săptămâna 52, 17,9% dintre pacienți erau în remisie endoscopică (95% CI 8,9-30,4). Proporții mai mari de pacienți care nu au primit antagoniști TNF au atins remisia endoscopică comparativ cu pacienții cu eșec al antagoniştilor TNF în săptămânile 26 și 52. O proporție mai mare de pacienți cu BC moderată (scoruri SES-CD, 7-15) au obținut remisie endoscopică în săptămânile 26 și 52 decât pacienții cu BC severă (scoruri SES-CD peste 15).

Proporția pacienților cu vindecare completă a mucoasei a crescut în timp, cu rate mai mari de vindecare în colon decât în ileon. Remisia a fost detectată prin enterografie prin rezonanță magnetică la 21,9% dintre pacienți în săptămâna 26 (95% CI 9,3-40,0) și la 38,1% în săptămâna 52 (95% CI 18,1-61,6). În săptămâna 26, 24,4% dintre pacienți au avut un răspuns histologic în colon (IC 95% 15,3-35,4) și 28,3% dintre pacienți au avut un răspuns histologic în ileon (IC 95% 17,5-41,4). În săptămâna 52, 20,5% dintre pacienți au avut un răspuns histologic în colon (IC 95% 9,8-35,3) și 34,3% dintre pacienți au avut un răspuns histologic în ileon (IC 95% 19,1-52,2). Nu au existat probleme notabile de siguranță, inclusiv agravarea manifestărilor extraintestinale.

Concluzia acestui studiu a fost aceea că 26 și 52 de săptămâni de tratament cu vedolizumab (300 mg, la săptămânile 0, 2 și 6, și ulterior la fiecare 8 săptămâni) induce vindecarea endoscopică, radiologică și histologică la pacienții cu BC severă activă.

Revizuire sistematică și meta-analiză: eficiența și siguranța vedolizumab la pacienții cu boală intestinală inflamatorie (IBD)

Revizuirea sistematică a cuprins MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE și Cochrane (1 mai 2014 – 22 iunie 2017) și căutări ale clinicaltrials.gov și ale Platformei internaționale de registru a studiilor clinice ale Organizației Mondiale a Sănătății.

Din 1542 publicații identificate, 89 de publicații (N = 9486; n = 4532 CD; n = 3216 UC; n = 1738 IBD nespecificată/nedeterminată/altele) au fost eligibile pentru a fi incluse în această revizuire.
11 studii (n = 1692) nu au raportat rate separate pentru UC și BC, 6 studii s-au concentrat pe BC, 5 s-au concentrat pe UC și 61 au examinat ambele condiții. 18 studii au fost articole full-text și 73 au fost lucrări prezentate în conferințe. Majoritatea studiilor au fost realizate în SUA, urmată de Europa. Calitatea dovezilor studiilor a variat ca grad de la 3 (12 publicații) la 4 (77 publicații); meta-analiza a inclus 21 de studii care au raportat răspuns clinic (n = 2310) și 23 care au raportat remisie clinică (n = 2298) (18 studii au inclus o analiză a ambelor rezultate); 10 studii au raportat rate de remisie clinică fără utilizarea corticosteroizilor (CS) și 10 au raportat vindecarea mucoasei sau ameliorarea endoscopică. Din 46 de studii care au raportat rezultate de siguranță, cele mai multe au fost pentru UC/CD combinate, mai degrabă decât pentru indicația separată.

Pacienții au avut vârsta medie de 40,9 ani (interval 34,3–67,1; 39 studii); durata medie a bolii a fost de 9,8 ani (interval 2,9–18; 22 studii) și procentul mediu de pacienți cu terapie anterioară anti TNF-alfa a fost de 80,4% (interval 0-100%; 42 de studii).

Rezultatele înregistrate au fost următoarele: în săptămâna 14 de tratament, 32% dintre pacienții cu CU [95% interval de încredere (IC:27–39%] și 30% dintre pacienții cu BC (95% CI: 25–34%) au fost în remisie; iar în luna 12, 46% dintre pacienții cu CU (95% CI:37–56%) și 30% cu BC (95% CI: 20–42%). Pentru CU, ratele remisiei fără corticosteroizi au fost 26% în săptămâna 14 (95% CI 20–34%) și 42% în luna 12 (95% CI 31–53%); pentru BC au fost de 25% în săptămâna 14 (95%, IC 20–31%) și 31% în luna 12 (95%, IC 20–45%). În luna 12, 33–77% din pacienții cu CU și 6–63% din pacienții cu BC au prezentat vindecarea mucoasei. 9% dintre pacienți au raportat evenimente adverse grave.

În BC, remisia clinică a fost atinsă la aproximativ o treime dintre pacienți atât la 14 săptămâni, cât și la 12 luni. O țintă importantă a tratamentului în managementul pacienților cu IBD este atingerea și menținerea unei remisii clinice susținute fără CS. Aproximativ, un sfert din pacienții cu CU sau BC au obținut remisie clinică fără CS la 14

saptamani, iar 42% dintre pacienții cu CU și 31% dintre pacienții cu BC la 12 luni. Cum pacienții cuprinși în cohorta de 12 luni reprezintă, probabil, cei mai timpurii utilizatori ai tratamentului cu vedolizumab, aceștia ar putea reprezenta cea mai refractară cohortă la tratament (cei mai mulți, probabil, au prezentat eșec la tratamentul cu inhibitori TNF-alfa). Conform experiențelor studiilor clinice, o eficacitate mai mare ar trebui atinsă la pacienții biologic-naivi. În practica clinică reală, această tendință ar putea induce rate de eficacitate mai mare a tratamentului, la utilizarea continuă și timpurie a medicamentului. De asemenea, în acest studiu, până la aproximativ o treime din pacienții cu BC au atins remisia clinică după săptămâna 14, ceea ce sugerează beneficiile potențiale ale monitorizării terapeutice dincolo de această durată de timp.

Analizele de subgrup în CU și BC la pacienții biologic-naivi cărora li s-a administrat vedolizumab au demonstrat rate de remisie îmbunătățite substanțial față de populația totală de pacienți. Aceste rezultate întăresc și mai mult dovezile că vedolizumab demonstrează o eficacitate mai mare la pacienții naivi la tratamentul cu inhibitori TNF-alfa. Analize post-hoc ale datelor studiilor GEMINI au indicat rate mai mari de remisie la 12 luni la pacienții naivi la inhibitorii TNF-alfa versus pacienții cu eșec la terapia anti-TNF-alfa (GEMINI II [BC] 49% versus 28%).

În studiul actual atât în UC, cât și în BC, cohortele din Suedia au avut rate mai mari de remisie clinică, în timp ce cohortele din Germania și Spania au avut rate mai scăzute de remisie. Totuși, diferențele în ratele de remisie bazate pe locația geografică trebuie să fie interpretate cu prudență, din cauza numărul mic de studii din această analiză. În funcție de locația geografică, la pacienții cu IBD, se cunoaște faptul că mai multe caracteristici ale acestora variază, inclusiv epidemiologice, de fenotip și genotip. Diferențele geografice în caracteristicile de bază ale populației de studiu [de exemplu, severitatea bolii la inițierea tratamentului cu vedolizumab, durata bolii, utilizarea anterioară a anti-TNF-alfa (și numărul terapiilor anterioare)], ghidurile naționale de tratament și modelele de management al IBD pot explica, de asemenea, variațiile în ratele de remisie în diferite locații geografice în cadrul acestui studiu.

Un studiu recent pe pacienți biologic-naivi (publicat după intervalul de date prestabilit pentru această revizuire) au raportat rate mai mici de intervenții chirurgicale și spitalizări legate de IBD la 6 şi 12 luni după prima perfuzie de vedolizumab comparativ cu infliximab.

O meta-analiză cu 9 studii cuprinzând 1565 de adulți pacientii cu CU sau BC a fost publicată recent de Engel și colegii. Investigarea ratelor clinice, remisia, răspunsul clinic, remisia clinică fără CS și profilul de siguranță a demonstrat că vedolizumab este eficient în UC și BC și are un profil de siguranță favorabil. Datele de siguranță din practica clinică reală prezentate aici sunt în concordanță cu cele din studiile GEMINI, fără semnale de siguranță noi, neașteptate. Acest profil de tolerabilitate poate ajuta la îmbunătățirea persistenței tratamentului, avînd o potențială influență asupra rezultatelor pe termen lung. Ratele complicațiilor postoperatorii din această analiză au variat de la 13 la 65%. O meta-analiză recentă care a evaluat impactul preoperator al tratamentului cu vedolizumab asupra ratei complicațiilor postoperatorii la pacienții cu IBD în practica clinică reală, n-a demonstrat existenţa unui risc crescut de

infecţie postoperatorie sau a complicațiilor postoperatorii comparativ fie cu terapia preoperatorie anti-TNF-alfa sau absenţa terapiei biologice.

Pe lângă limitările studiilor din lumea reală, limitările acestei meta-analize includ: calitatea dovezilor studiilor nu a permis efectuarea unei analize de sensibilitate (majoritatea studiilor au fost de nivelul 4); în plus, în unele analize a fost detectat un grad moderat până la înalt de eterogenitate statistică între studii (I^2 = 38–84%). Factorii majori care contribuie la această eterogenitate pot include diferite măsuri ale activității bolii și praguri variabile utilizate pentru evaluarea răspunsului clinic și remisiei, care pot impacta extrapolarea acestor constatări la nivel de practică clinică. În cele din urmă, datele din lumea reală pot fi mai puțin stricte decât datele din studiile clinice, care sunt obținute prin colectarea riguroasă a datelor și controlul calității integrității datelor. Cu toate acestea, datele din lumea reală oferă o mai bună perspectivă asupra eficacității vedolizumab la populaţiile eterogene și complexe de pacienți, care sunt mai reprezentative din punct de vedere al practicii clinice.

Concluzia acestei meta-analize a fost că vedolizumab a demonstrat eficacitate în practica reală la pacienţii cu CU sau BC activă moderată până la severă, inducând remisia la aproximativ o jumătate și, respectiv o treime din pacienți în luna 12 de tratament.

Conform OMS nr. 564/499/2021, protocolul terapeutic pentru boala cronică inflamatorie intestinală prevede următoarele:

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ

„Boala inflamatorie intestinală (BII) cuprinde B. Crohn (BC), colita ulcerativă (CU) şi colita în curs de clasificare (Colita nedeterminată).

……

II. PRINCIPII TERAPEUTICE ÎN BII

1. Tratamentul BII urmăreşte amendarea fazei acute sau a reaprinderilor, instalarea remisiunii şi menţinerea stării de remisiune.

2. Cu excepţia unor forme grave tratamentul BII se desfăşoară în trepte pe principiul step-up, adică se începe cu terapia standard monoterapie, standard-terapie asociată, terapie biologică.

3. În formele acute sunt indicate: preparatele 5-ASA, prednisonul şi terapia biologică (nu imunomodulatoarele, cu excepţia metotrexatului).

4. Pentru tratamentul de menţinere a remisiunii sunt indicate preparatele 5-ASA, imunomodulatoarele, şi tratamentul biologic (nu corticoizii).

……

III. TRATAMENTUL STANDARD

2. Boala Crohn (BC)

a. Preparatele 5-ASA - sunt indicate doar în formele uşoare şi moderate cu localizare ileocolică sau colonică (Pentasa 2 - 4 g/24 h, Salofalk 3 - 4,5 g/zi) atât la iniţiere cât şi pentru menţinerea remisiunii dacă aceasta s-a obţinut.

b. Corticosteroizii: (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison, Budesonid) se administrează la formele refractare la terapia cu compuşii 5-ASA şi în formele moderat-severe şi severe de BC. Prednisonul se administrează în doze de 0,5 - 1 mg/kgc maxim 40 - 60 mg/24 h. Budesonidul (3 - 9 mg/24 h) poate fi o alternativă cu efecte adverse mai reduse. Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortizonul (200 - 400 mg/zi) se administrează iv în formele severe. Corticoticoizii nu sunt indicaţi în remisiune şi menţinerea remisiunii.

c. Imunomodulatoarele: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menţinerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.

d. Metotrexatul (25 mg im/săptămână poate fi administrat şi în faza acută

e. Antibioticele cu spectru larg (Metronidazol, Ciprofloxacina, Rifaximina) sunt utilizate în tratamentul complicaţiilor supurative ale BC (abcese supuraţii perianale, exacerbări bacteriene suprastructurale).

IV. TRATAMENTUL BIOLOGIC (agenţi biologici şi alte produse de sinteză)

Indicaţiile tratamentului biologic (infliximab - original şi biosimilar, adalimumab - original şi biosimilar, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib):

1. Boala Crohn:

a. Pacienţi adulţi, cu boala Crohn moderată sau severă, cu eşec la tratamentul standard corect condus: corticosteroizi (40 - 60 mg + Imunomodulatori (Azatioprină - 2,5 mg/kg, sau - 6 MP - 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg intramuscular/săpt.) sau la pacienţii cu cortico-dependenţă, intoleranţă sau contraindicaţii la corticoizi.

b. Boala Crohn fistulizantă, fără răspuns la tratamentul standard, în absenţa abceselor (ecoendoscopie endorectală, RMN).

c. Postoperator la pacienţii cu risc de reactivare a b. Crohn (clinic, biologic, endoscopic)

d. Pacienţi cu boala Crohn severă - (fulminantă) care nu răspund în 3 - 5 zile la tratamentul intens cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon/zi), sau la pacienţii cu boală severă şi minim 2 dintre următoarele caracteristici: debutul sub 40 ani, markerii inflamaţiei peste valorile normale, prezenţa afectării perianale de la debut, pacienţi cu fenotip fistulizant sau stenozant). În aceste cazuri terapia biologică singură sau în asociere cu un imunosupresor poate constitui prima linie de tratament.

e. Copiii mai mari de 6 ani, cu boala Crohn, în eşec la tratament standard, pot fi trataţi cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu infliximab (forme severe).

NOTĂ

Vedolizumab se poate administra la pacienţii adulţi cu Boala Crohn sau colită ulcerativă, forme clinic moderat până la sever active, 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).

Ustekinumab se poate administra la pacienţii adulţi cu boala Crohn activă, forma moderată până la severă, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranţă fie la tratamentele convenţionale, fie la medicamentele anti TNF-alfa sau în cazul în care aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical.

A. Tratamentul de inducție

• Vedolizumab

- La adulţi - 300 mg în perfuzie intravenoasă la 0, 2 şi 6 săptămâni - în b. Crohn şi colită ulcerativă.

- pacienţii cu boală Crohn care nu au răspuns la tratament în săptămânile 0, 2, 6 pot beneficia de administrarea unei perfuzii adiţionale de Vedolizumab 300 mg în săptămâna 10.

- În b. Crohn, Vedolizumab nu se administrează ca prima linie de tratament biologic la pacienţii naivi la anti TNF (în acord cu raportul de evaluare HTA), cu excepţia celor cu contraindicaţii documentate la anti -TNF alfa).

B. Tratamentul de menţinere a remisiunii:

• **Vedolizumab** - 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 8 săptămâni.

- La adulţii care au prezentat o diminuare a răspunsului la Vedolizumab se poate optimiza tratamentul prin administrarea Vedolizumab 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 4 săptămâni.

- Este necesară respectarea procedurii de preparare şi administrare conform RCP.

C. Evaluarea răspunsului terapeutic

Răspunsul terapeutic la medicamentele anti TNF va fi evaluat la 12 săptămâni de la iniţierea terapiei şi, ulterior, la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Lipsa răspunsului primar la 12 săptămâni impune renunţarea la terapia iniţiată.

Răspunsul terapeutic la Vedolizumab va fi evaluat la 10 săptămâni de la iniţierea terapiei, la pacienţii cu colită ulcerativă şi boala Crohn şi la săptămâna 14 pentru pacienţii cu boală Crohn care au beneficiat de perfuzia adiţională la săptămâna 10, ulterior la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.

Evaluarea răspunsului la ustekinumab se va face la 8 săptămâni de la administrarea dozei de inducţie intravenos şi la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menţinere administrată la 8 săptămâni, ulterior la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la administrarea dozei de inducţie intravenos sau la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menţinere administrate la 8 săptămâni.

……

Verificarea complianţei la tratament

- Excluderea unei alte cauze a simptomatologiei (prezenţa unui abces, infecţia cu CMV sau C. difficile, etc.) şi reevaluarea răspunsului terapeutic după corectarea cauzei respective.

- Optimizare a terapiei prin una dintre variantele:

• Creşterea empirică a dozelor şi/sau scăderea intervalului de administrare pentru biologicul/biosimilarului antiTNF folosit anterior, urmată de reevaluarea răspunsului terapeutic la 12 săptămâni.

• ***Schimbarea agentului antiTNF/Vedolizumab cu Vedolizumab/anti TNF, sau antiTNF/Ustekinumab cu Ustekinumab/anti TNF sau antiTNF/tofacitinib cu tofacitinib/anti TNF pentru situaţiile în care pacientul nu a obţinut remisiunea clinică după perioada de inducţie sau după creşterea dozelor şi sau scăderea intervalului de administrare, precum şi pentru situaţiile de recădere sau intoleranţa inacceptabilă la tratament.***

• Adăugarea unui imunomodulator (AZA) - poate ameliora răspunsul şi prelungi remisiunea.

Verificarea nivelului seric al agentului antiTNF şi anticorpilor antidrog specifici şi ghidarea terapiei în funcţie de rezultatul acestor determinări (opţiune ideală dar cu accesibilitate foarte limitată în prezent): oprirea tratamentului (nivel normal - fără anticorpi), creşterea dozelor (sau scurtarea intervalului) la nivel scăzut fără anticorpi, schimbarea agentului biologic la nivel scăzut şi prezenţa anticorpilor - (ultimele două variante doar pentru infliximab).

• Schimbarea (swich-ul) tratamentului de la originalul de antiTNF la biosimilar şi invers sau intre biosimilare fără avizul/recomandarea medicului prescriptor nu este acceptată.

• La pacienţii cu boala Crohn care au întrerupt tratamentul cu ustekinumb, reluarea tratamentului cu administrarea subcutanată la 8 săptămâni este sigură şi eficientă”.

<u>Evaluări internaționale HTA – ca titlu informativ</u>

HAS - Franța

Avizul adoptat la data de 6 decembrie 2017 de către Comitetul de Transparență precizează următoarele: în tratamentul bolii Crohn active moderate până la severe, beneficiul clinic al ENTYVIO 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 la pacienții naivi anti-TNF.

Locul ENTYVIO în managementul bolii Crohn este în linia a treia de tratament, adică după eșecul tratamentului convențional, ce include un imunosupresor (azatioprină și 6-mercaptopurină) sau un corticosteroid și cel puțin un anti-TNF (adalimumab, infliximab). Trebuie luat în considerare faptul că, în acest stadiu al bolii, este posibilă prescrierea unui alt anti-TNF, sau chiar reluarea tratamentului cu un anti-TNF în caz de eșec inițial. În ceea ce privește alegerea tratamentului de linia a 3-a, este necesar să se ia în considerare debutul acțiunii ENTYVIO, timp în care pacienții rămân expuși la riscul complicațiilor maladiei Crohn.

NICE/SMC

Ghidul de evaluare publicat la data de 26 august 2015 precizează următoarele:

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, oricare din aceste perioade este mai scurtă. 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 din 10 iulie 2020, ***SMC*** autorizează tratamentul cu vedolizumab, 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.

IQWIG/GBA

Raportul de evaluare IQWIG din 13 octombrie 2014 precizează următoarele:

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

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

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

b) Pacienții 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).

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 celălalt antagonist al TNF-alfa.

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

Concluzii

- ***Concluziile de eficacitate ale studiilor clinice GEMINI II şi III:***
  - În faza de inducție, vedolizumab a îmbunătățit ratele de remisie clinică comparativ cu placebo la întreaga populație și, de asemenea, la pacienţii care nu au avut anterior tratament cu inhibitori TNF-alfa și la care tratamentul cu inhibitori de TNF-alfa a eșuat;
  - Deși nu există o certitudine cu privire la efectele pe termen lung ale vedolizumab pentru menținerea remisiunii până la 52 de săptămâni, vedolizumab a fost semnificativ mai eficace decât placebo la întreaga populație, la populația care nu a fost tratată anterior cu un inhibitor TNF-alfa și la populația la care un inhibitor TNF-alfa a eșuat;
  - Este de menționat faptul că durata studiilor GEMINI II și III a fost relativ scurtă, iar populația de pacienți a inclus un număr relativ redus de pacienți, astfel GEMINI III a avut o perioadă de urmărire de 10 săptămâni (n = 416), GEMINI II de 52 de săptămâni (n = 368) şi numai date limitate de până la 104 săptămâni au fost disponibile de la GEMINI LTS; De asemenea, în studiul suplimentar GEMINI III de scurtă durată (10 săptămâni), eficacitatea vedolizumab a fost evaluată doar ca tratament de inducție la pacienții predominant cu eșec la anti-TNF (76%);

- În absența dovezilor directe ale studiilor, compania a efectuat o revizuire sistematică și un grup de meta-analize pentru a calcula efectele relative ale tratamentului cu vedolizumab comparativ cu alte terapii biologice, respectiv cu adalimumab și infliximab, pentru tratamentul bolii Crohn moderate până la severe. Nu au fost identificate dovezi din revizuirea sistematică pentru infliximab, iar studiile cu adalimumab au fost la pacienți care au prezentat eșec secundar la un inhibitor TNF-alfa, în timp ce GEMINI II și III au înrolat pacienți care au prezentat eșec primar (inadecvat sau lipsă de răspuns) sau eşec secundar (pierderea răspunsului) (1);

- Studiul prospectiv Versify, care a cuprins 101 pacienți, a demonstrat o eficacitate mai mare a tratamentului cu vedolizumab, la 26 și 52 de săptămâni, în cazul pacienților naivi la inhibitorii TNF-alfa, comparativ cu pacienții cu eșec la terapia cu inhibitori TNF-alfa, a fost, de asemenea, un studiu cu o populație redusă de pacienți, derulat pe o perioadă scurtă de urmărire;
- Revizuirea sistematică cu meta-analiză depusă la dosar de către solicitant și prezentată în această evaluare prezintă mai multe limitări: calitatea dovezilor studiilor care a variat ca grad de la 3 (12 publicații) la 4 (77 publicații) nu a permis efectuarea unei analize de sensibilitate; în unele analize a fost detectat un grad moderat până la înalt de eterogenitate statistică între studii (I^2 = 38–84%) - factorii majori care contribuie la această eterogenitate pot include diferite măsuri ale activității bolii și praguri variabile utilizate pentru evaluarea răspunsului clinic și remisiei, care pot impacta extrapolarea acestor constatări la nivel de practică clinică; diferențele înregistrate în ceea ce priveşte ratele de remisie în funcţie de locația geografică, care trebuie să fie interpretate cu prudență, din cauza numărul mic de studii din această analiză - în funcție de locația geografică, la pacienții cu IBD, se cunoaște faptul că mai multe caracteristici ale acestora variază, inclusiv epidemiologice, de fenotip și genotip; *în plus, meta-analizele extrapolează rezultatele obţinute la o populație mai mare de pacienţi, oferă concluzii şi tendințe care vor influența cercetarea viitoare, cu alte cuvinte, faptul că analizele de subgrup în CU și BC la pacienții biologic-naivi cărora li s-a administrat vedolizumab au demonstrat rate de remisie îmbunătățite față de populația totală de pacienți sugerează o posibilă eficacitate mai mare, în viitor, a tratamentului cu vedolizumab la pacienții naivi la tratamentul cu inhibitori TNF-alfa, luând în considerare procentul semnificativ de pacienți cu terapie anterioară anti-TNF-alfa (80,4% din 42 de studii) cuprins în populația totală și faptul că meta-analiza s-a concentrat pe comparația indirectă de eficacitate a vedolizumab cu inhibitorii TNF-alfa;* în cele din urmă meta-analiza prezentată nu a inclus studii de eficacitate, de comparație indirectă între vedolizumab și ustekinumab (raportul de evaluare a variațiilor EMEA/H/C/958/X/49 pentru ustekinumab, pentru indicația bolii Crohn de la punctul 1.9 a fost adoptat la data de 15.11.2016) ;
- ***Conform Ghidurilor ECCO 2019 (European Crohn's and Colitis Organisation)***:

- ***Este recomandat în egală măsură, atât tratamentul cu ustekinumab, cât și cu vedolizumab pentru inducerea remisiei la pacienții cu boala Crohn moderată pana la severă cu răspuns inadecvat la terapia convențională și/sau la terapia anti-TNF;***
- Pentru pacienții cu BC la care remisia indusă medical a fost realizată printr-o strategie bazată pe tratamentul cu un agent biologic, utilizarea aceluiași agent se recomandă pentru menținerea remisiei;
- Nu există dovezi care să susțină trecerea la tratamentul cu un anticorp monoclonal diferit după inducerea tratamentului cu un anticorp monoclonal care a avut succes;
- Decizia alegerii tratamentului este lăsată la latitudinea clinicianului, care ar trebui să ia în considerare caracteristicile pacientului, costurile, riscurile și reglementările locale. Important este ca riscul să fie individualizat unor grupuri specifice de pacienți, cum ar fi pacienții vârstnicii, care pot prezenta un risc mai mare de infecții sau limfom, iar pacienții tineri pot prezenta un risc mai mare de complicații specifice, cum ar fi limfomul hepatosplenic cu celule T (în cazul terapiei biologice);

➢ Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ precizează: „ [….] *În b. Crohn, Vedolizumab nu se administrează ca prima linie de tratament biologic la pacienţii naivi la anti TNF (în acord cu raportul de evaluare HTA), cu excepţia celor cu contraindicaţii documentate la anti -TNF alfa);*

➢ Cu toate că, în cazul acestui raport de evaluare nu se iau în considerare deciziile rapoartelor de evaluare ale autorităţilor HTA europene (prezentate mai sus ca titlu informativ), având în vedere faptul că, în practica evaluării DETM criteriile de evaluare se raportează frecvent la aceste decizii, subliniem faptul că autorităţile de evaluare europene menţionate mai sus au aprobat utilizarea vedolizumab în tratamentul bolii Crohn moderat până la sever activă ca tratament de linia a treia, putând fi utilizat ca tratament de linia a doua doar în cazul intoleranţei sau contraindicaţiilor la inhibitorii TNF-α.

➢ Până în prezent nu există studii clinice, de comparație directă, care să valideze superioritatea tratamentului cu vedolizumab de linia a doua sau a treia, față de toți agenții biologici utilizați în terapia bolii Crohn, autorizați în UE, respectiv: infliximab, adalimumab şi ustekinumab.

Cererea solicitantului, respectiv ***evaluarea Entyvio 300 mg (vedolizumab) spre a fi utilizat ca primă intenție la inițierea terapiei cu medicamente biologice în indicația boala Crohn***, se încadrează conform OMS 861/2014, în:

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."*

Pe baza datelor prezentate în acest raport de evaluare, precum și a concluziilor emise, a faptului că, în prezent, nu există dovezi directe cu privire la o comparație între vedolizumab față de anti-TNF și ustekinumab față de anti-TNF la pacienții tratați fie cu vedolizumab, fie cu ustekinumab ca terapie biologică inițială (ghidurile ECCO 2019 recomandă la pacienții la care tratamentul anti-TNF eșuează, terapia cu ustekinumab sau vedolizumab), de asemenea, nu există dovezi directe cu privire la o comparație între vedolizumab si ustekinumab la pacienții biologic-naivi, sau la care tratamentul anti-TNF a eșuat (conform ghidurilor ECCO 2019, fiind recomandat, în egală măsură, atât tratamentul cu ustekinumab, cât și cu vedolizumab pentru inducerea remisiei la pacienții cu boala Crohn moderată pana la severă cu răspuns inadecvat la terapia convențională și/sau la terapia anti-TNF), *nu recomandăm utilizarea Entyvio 300 mg (vedolizumab) ca primă intenție la inițierea terapiei cu medicamente biologice în indicația boala Crohn.*

De asemenea, considerăm că decizia alegerii tratamentului cu un anumit agent biologic ar trebui lăsată la latitudinea clinicianului cu experiență în practica clinică reală, care își bazează alegerea terapiei pe mai multe considerente: profilul pacientului, riscul individualizat al terapiei pe grupuri specifice de pacienți, severitatea bolii la inițierea tratamentului cu agenți biologici, durata bolii, utilizarea anterioară a inhibitorilor TNF-alfa, precum și numărul terapiilor anterioare.

Prin urmare, adresabilitatea pentru pacienţi, a tratamentului cu vedolizumab în terapia bolii Crohn rămâne aceeaşi, conform protocolului terapeutic aprobat.

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

3. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Vedolizumabun și DC ENTYVIO 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă, 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)”,* nu îndeplinește criteriile de modificare a liniei de tratament.

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm ***menținerea*** liniei actuale de tratament la iniţierea terapiei cu agenţi biologici, conform protocolului terapeutic aprobat pentru boala Crohn, corespunzător poziţiei nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ, în baza OMS nr. 564/499/2021.

Referinţe bibliografice:

1. *NICE Guidelines (https://www.nice.org.uk/guidance/ta352/resources/vedolizumab-for-treating-moderately-to-severely-active-crohns-disease-after-prior-therapy-pdf-82602664948933)*
2. *Studiul clinic GEMINI LTS(https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/13/Supplement_1/S018/5300506)*
3. *Studiul clinic VERSIFY (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31279871/)*
4. *Systematic review with meta-analysis: real-world effectiveness and safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease (nih.gov)*
5. *ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment | Journal of Crohn's and Colitis | Oxford Academic (oup.com)*
6. *RCP ENTYVIO (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210322150947/anx_150947_ro.pdf)*
7. *Aviz HAS (ENTYVIO_PIC_REEV_Avis2_modifiele05012018_CT16483 (has-sante.fr))*

Raport finalizat in data de: 01.03.2022

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu