



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: VEDOLIZUMABUM

INDICAȚIE: tratamentul pacienților adulți cu pouchită cronică activă moderată până la severă, cărora li s-a efectuat o proctocolectomie și anastomoză ileo-anală pentru colită ulcerativă și care au prezentat un răspuns inadecvat sau nu mai prezintă răspuns la tratamentul cu antibiotice

Data depunerii dosarului

21.09.2022

Numărul dosarului

13609

20 puncte



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: VEDOLIZUMABUM
1.2. DC: Entyvio 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție 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: cunoscut cu indicație terapeutică nouă
1.7. Forma farmaceutică: conținut pentru administrare,

Forma farmaceutică	pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	300 mg
Calea de administrare	administrare intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie x 1 fl x 300 mg pulbere pentru concentrate pentru sol.perf.

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 443/2022 actualizat:

Medicament	Entyvio 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	6.777,48
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	6.777,48

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică: Entyvio este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu pouchită cronică activă moderată până la severă, cărora li s-a efectuat o proctocolectomie și anastomoză ileo-anală pentru colită ulcerativă și care au prezentat un răspuns inadecvat sau nu mai prezintă răspuns la tratamentul cu antibiotice.

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Entyvio trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticul și tratamentul colitei ulcerative, al bolii Crohn sau al pouchitei. Pacienții trebuie să primească prospectul și cardul de avertizare al pacientului.

Doze

Schema recomandată de administrare cu vedolizumab în administrare intravenoasă este de 300 mg administrate prin perfuzie intravenoasă în săptămânile 0, 2 și 6 și ulterior o dată la 8 săptămâni. Tratamentul cu vedolizumab trebuie inițiat în paralel cu tratamentul standard cu antibiotic (de ex. ciprofloxacina administrată timp



de patru săptămâni). **Oprirea tratamentului trebuie avută în vedere dacă nu se observă dovezi ale unui beneficiu terapeutic până la 14 săptămâni de tratament cu vedolizumab.**

Reluarea tratamentului

Nu sunt disponibile date privind reluarea tratamentului la pacienții cu pouchită.

Mod de administrare

Entyvio 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă este destinat exclusiv administrării intravenoase. Trebuie reconstituit și 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. Pacienții trebuie monitorizați în timpul și după perfuzie.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Vedolizumab nu a fost studiat la aceste grupe de pacienți. 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.

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Takeda Pharmaceuticals SRL, a solicitat inițial evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DC Entyvio 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația terapeutică „*Entyvio este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu pouchită cronică activă moderată până la severă, cărora li s-a efectuat o proctocolectomie și anastomoză ileo-anală pentru colită ulcerativă și care au prezentat un răspuns inadecvat sau nu mai prezintă răspuns la tratamentul cu antibiotice*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului 1 (OMS 861/2014 cu completările și modificările ulterioare).

Având în vedere faptul că, pouchita cronică reprezintă **o indicație nouă** a medicamentului cu DC Entyvio 300 mg, conform EPAR (EMA), precum și propriilor declarații ale deținătorului autorizației de punere pe piață menționate în acesta și prin urmare, nu se pot aplica criteriile de adăugare corespunzătoare Tabelului nr. 1, DETM a solicitat, în baza adresei nr. 13609E/19.10.2022, reddepunerea cererii de evaluare conform criteriilor de evaluare a DCI compensată cu extindere de indicație. În cererea de evaluare reddepusă, solicitantul a precizat că Entyvio 300 mg reprezintă singura alternativă terapeutică pentru indicația de la punctul 1.9, precizare care este **în acord** cu opinia DETM, ca urmare, luând în considerare și faptul că pouchita cronică reprezintă o boală rară (conform încadrării

ORPHANET), DETM a procedat la evaluarea medicamentului conform criteriilor de evaluare ale Tabelului nr.7, respectiv : „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă”.

Pouchita cronică – Generalități, caracteristici biologice, diagnostic și tratament

Pacienții cu pungă ileoanală sunt susceptibili la o serie de complicații inflamatorii, dintre care pouchita este cea mai frecventă complicație inflamatorie pe termen lung după anastomoză anală cu pungă ileală (IPAA). Pouchita cuprinde o varietate de cauze diferite și se clasifică ca fiind idiopatică sau secundară.

Sunt multe cauze secundare ale pouchitei, cum ar fi: infecțiile, ischemia, boala Crohn (CD) a pungii, pouchita asociată colangitei primare sclerozante (PSC), radiațiile și medicamentele, în special medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Cauzele secundare ale pouchitei sunt importante de luat în considerare, deoarece până la 20%-30% dintre pacienții care prezintă pouchită cronică pot avea o cauză secundară identificabilă.

Pouchita, ca inflamație nespecifică a rezervorului ileal, este cea mai frecventă complicație după un IPAA pentru colita ulcerativă (CU). Frecvența acesteia este legată de durata urmăririi, apărând la până la 50% dintre pacienți, la 10 ani după o IPAA. Incidența cumulativă a pouchitei la pacienții cu IPAA în urma polipozei adenomatoase familiale este mult mai mică, variind de la 0% la 10%, dar motivele pentru frecvența mai mare a pouchitei la pacienții cu CU rămân necunoscute.

Pouchita acută, de obicei răspunde la o singură cură sau la mai multe cure de antibioterapie; cu toate acestea, 10% până la 15% dintre pacienții cu pouchită acută pot dezvolta ulterior pouchită cronică. Pouchita poate fi considerată receptivă la tratament, sau refractară la tratament, pe baza răspunsului la monoterapia cu antibiotice. Pacienții cu pouchită cronică care nu răspund la terapia convențională au simptome în curs de desfășurare care pot duce la eșecul terapiei. Consecințele pouchitei care este controlată inadecvat sunt debilitante, astfel încât afectează munca, viața domestică și interacțiunea socială a pacienților afectați.

Bolile inflamatorii intestinale (IBD), considerate de obicei ca fiind colita ulcerativă (CU) și boala Crohn (CD), precum și pouchita, o altă afecțiune inflamatorie a țesutului gastrointestinal, sunt tulburări poligenice complexe, caracterizate printr-un răspuns imunitar dereglat la nivelul mucoasei intestinale. În IBD, există o cascadă inflamatorie în care globulele albe migrează din circulația sistemică în tractul gastro-intestinal.

La fel ca UC și CD, există dovezi care sugerează că reglarea aberantă a sistemului imunitar al mucoasei poate juca un rol în patogeneza pouchitei care rezultă dintr-un răspuns imun anormal al mucoasei la o disbioză a microbiotei intestinale. În pouchită, disbioza poate contribui la atragerea leucocitelor prin modificarea interacțiunii moleculei 1 de aderență celulară la integrina de la nivelul mucoasei (MAdCAM-1), indicând integrinele ca fiind esențiale pentru patofiziologia sa. Un procent crescut de celule dendritice ale mucoasei care exprimă integrina $\beta 7$ a

fost raportat la pacienții cu inflamație a pungii ileale comparativ cu punga normală, sugerând un posibil rol pentru semnalizarea integrității în patogeniza pouchitei.

În timp ce pouchita este cea mai frecventă complicație la pacienții care au suferit o intervenție IPAA pentru a trata CU, așa cum s-a menționat mai sus, aceasta nu este complet limitată la pacienții cu CU; cu toate acestea, pouchita apare rar la pacienții cu polipoză adenomatoasă familială (FAP), ceea ce indică faptul că fiziopatologia de bază care conduce la pouchită împărtășește unele caracteristici comune cu fiziopatologia asociată cu IBD.

Pouchita (inflamația nespecifică idiopatică primară a pungii) nu trebuie confundată cu disfuncția pungii, care, deși include pouchita, rezultă și din cauze secundare, cum ar fi infecția secundară, complicații mecanice legate de intervenții chirurgicale, utilizarea de antiinflamatoare nesteroidiene, sindromul pungii iritabile (IPS) sau alte asociații autoimune, inclusiv colangita sclerozantă primară, boala celiacă sau boala Crohn (CD). Până la 30% dintre pacienții care prezintă pouchită cronică pot avea de fapt o cauză secundară identificabilă.

Pouchita cronică este considerată a fi o entitate independentă a IBD care prezintă o fiziopatologie similară cu UC și CD. După cum se precizează în Ghidurile Organizației Europene pentru Crohn și Colită (ECCO), „deși etiologia pouchitei rămâne necunoscută, se poate deduce din predilecția pacienților cu CU și din răspunsul la terapia antibiotică, că sunt implicați flora bacteriană și/sau alți factori declanșatori ai inflamației din CU”.

Diagnostic (figura 1)

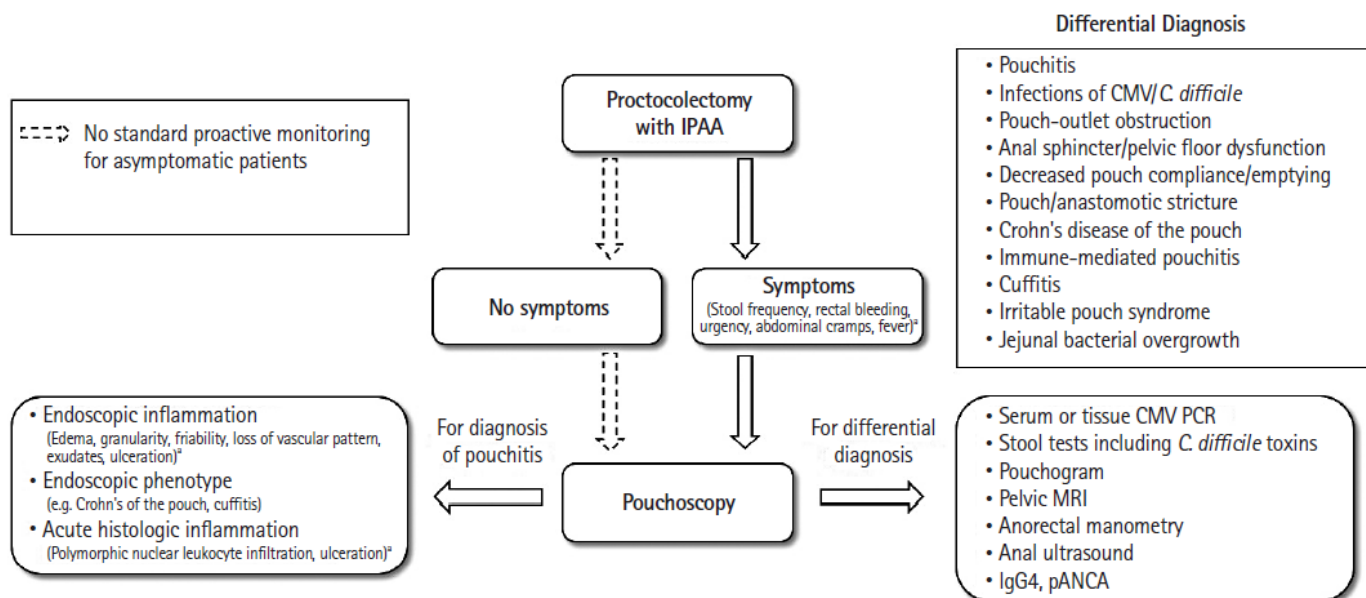


Figura 1. Strategia de diagnostic pentru pouchită.

a Indicele de activitate al pouchitei (PDAI) include aceste variabile. IPAA, anastomoză anală cu pungă ileală; CMV, citomegalovirus; C. difficile, Clostridioides difficile; PCR, reacție în lanț a polimerazei; RMN, imagistică prin rezonanță magnetică; IgG4, imunoglobulina G4, pANCA, anticorp citoplasmatic antineutrofil perinuclear.

Tratamentul chirurgical de elecție pentru pacienții cu colită ulceroasă este îndepărtarea colonului urmată de reconstrucția unei pungi ileale prin anastomoză anală (IPAA). Inflamația idiopatică a „pungii”, numită în mod obișnuit pouchită, este cea mai frecventă complicație pe termen lung la acești pacienți și se caracterizează prin scaun apos, uneori cu sângerare, asociat cu urgență, incontinență, crampe abdominale, stare de rău și febră. Pe lângă aceste simptome, biopsia pungi arată modificări inflamatorii cu infiltrare intensă atât a celulelor inflamatorii acute, cât și a celor cronice.

Având în vedere natura nespecifică a simptomelor, diagnosticul de pouchită idiopatică nu poate fi stabilit doar pe baza simptomatologiei. Mai degrabă, sunt necesare constatări endoscopice și histologice caracteristice pentru a diagnostica cu acuratețe pouchita idiopatică și pentru a exclude cauzele secundare. Pouchita activă se caracterizează prin infiltrarea de neutrofile și inflamarea porțiunii din intestinul subțire care constituie punga.

Pouchita poate fi clasificată în funcție de durata simptomatologiei, ca fiind acută (<4 săptămâni) sau cronică (≥4 săptămâni). Pouchita se poate dezvolta în funcție de numărul de episoade și de răspunsul la antibiotice, de la antibiotic-responsive acută până la cronică dependentă de antibiotice (≥3 episoade antibiotic-responsive pe an; pentru unii autori ≥4 episoade/an); la unii pacienți, simptomele persistă în ciuda unui curs de mai mult de patru săptămâni de terapie cu antibiotice (pouchită cronică refractară la antibiotice sau CARP). Este important de subliniat că pouchita reprezintă un spectru de boli, variind de la boala acută, sensibilă la antibiotice, până la boala cronică, refractară la antibiotice.

În cazurile în care se suspectează pouchita cronică refractară la antibiotice, este important să se excludă alte diagnostice, cum ar fi obstrucția la evacuarea pungi, stricturi, fistula pungi, inflamația peripungii, inflamația ampulei rectale, ileita prepungii, sindromul pungi iritabile sau etiologiile secundare, cum ar fi infecțiile (de exemplu, Clostridium difficile și citomegalovirus), utilizarea de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), tulburări autoimune concomitente (de exemplu boala celiacă) și ischemia pungi. Cauzele secundare ale pouchitei sunt importante de luat în considerare, deoarece până la 20%-30% dintre pacienții care prezintă pouchită cronică pot avea o cauză secundară identificabilă.

Tratament

În prezent, nu există terapii aprobate pentru pouchită în UE, Regatul Unit (Marea Britanie) sau SUA. Deoarece pouchita reprezintă un spectru de boli care variază de la boala acută sensibilă la antibiotice la boala cronică refractară la antibiotice, regimurile optime de tratament vor varia. Această afecțiune este în mare parte tratată empiric, fiind efectuate doar studii mici, predominant retrospective.

Tratamentul inițial al pouchitei se concentrează pe corectarea disbiozei bacteriene prezente, pacienților fiindu-le prescrise în mod obișnuit antibiotice (metronidazol, ciprofloxacina sau rifaximină) ca tratament de primă

linie. Pacienții care dezvoltă pouchită cronică, fie devin dependenți de antibiotice pentru ameliorarea simptomelor, fie au simptome continue în ciuda terapiei cronice cu antibiotice.

Un algoritm de tratament pentru pouchita cronică este rezumat în Tabelul 1. Acest algoritm se bazează pe ghidurile clinice fundamentale și articolele de consens/revizuire care descriu terapii neautorizate utilizate pe scară largă. Principalele ghiduri europene de consens bazate pe dovezi sunt ghidurile ECCO și ghidurile Societății Britanice de Gastroenterologie privind managementul IBD. Ambele ghiduri includ bolile pungii ileo-anale.

Tabel nr.1. Algoritm de tratament al pouchitei cronice

Antibiotice	Comparație de 2 antibiotice timp de ≥ 4 săptămâni. Ciprofloxacina cu metronidazol sau rifaximină este cea mai recomandată combinație. În absența răspunsului la combinația de antibiotice, ar trebui luată în considerare testarea coliformelor fecale pentru a identifica un antibiotic alternativ adecvat și pentru a exclude cauzele secundare ale pouchitei.
Steroizi și imunomodulatoare	Steroizii activi (budesonid oral, beclometazonă oral) timp de 8 săptămâni sunt alternative la antibiotice. Este raportat și beneficiul imunomodulatorului tacrolimus (topic).
Medicamente biologice	Medicamentele antagoniști ai TNF- α (influximab ca primă alegere și adalimumab ca alternativă) sunt recomandate pentru pouchita cronică refractară la tratament. Se raportează beneficii în cazul terapiei cu vedolizumab.

Aceste abordări terapeutice se bazează cel mai adesea pe studii clinice mici și adesea observaționale și există dovezi limitate de eficacitate pentru tratamentul pouchitei cronice cu răspuns inadecvat la antibiotice. În plus față de agenții terapeutici multipli din tabelul 1, au fost utilizate în gestionarea pouchitei și tratamentele nefarmacologice, care includ probiotice, dietă și transplantul de microbiom fecal (FMT).

Antibioticele și terapiile IBD sunt utilizate în prezent pe termen lung (și off-label) pentru a induce și menține remisiunea la subiecții cu pouchită cronică. Cu toate acestea, tratamentele multiple cu antibiotice sunt asociate cu dezvoltarea reacțiilor adverse legate de antibiotice și pot duce la dependența sau rezistența la antibiotice.

Steroizii trebuie utilizați doar pe termen scurt și există în continuare dovezi limitate care să susțină utilizarea imunosupresoarelor pe termen lung. În timp ce factorul anti-necroză tumorală (TNF) are unele dovezi care susțin eficacitatea pe termen scurt, eficacitatea pe termen lung pare limitată la pacienții cu pouchită cronică. În plus, tratamentele cu anti-TNF pot fi condiționate de imunogenitate din cauza expunerii anterioare (pre și post-colectomie), care poate duce la un răspuns redus la terapie sau la reacții asociate perfuziei. În general, beneficiul pe termen lung și eficacitatea diferitelor opțiuni de tratament, inclusiv antibiotice, probiotice și alte intervenții utilizate pentru tratarea pouchitei, sunt incerte.

În cel mai mare studiu multicentric randomizat de fază 3, controlat cu placebo, 138 de subiecți cu pouchită cronică refractară la antibiotice au primit tratament cu alicaforsen timp de 6 săptămâni; cu toate acestea, obiectivele co-primare de remisiune endoscopică și de reducere a frecvenței scaunelor evaluate la 10 săptămâni nu au fost

îndeplinite. Alicaforsen este o oligonucleotidă anti-sens ICAM-1 care vizează ARNm-ul ICAM-1 și, de asemenea, receptorul toll-like 9 (TLR-9) și a fost investigat ca agent care modulează răspunsurile imune la suprafața mucoasei, o țintă recunoscută în tratamentul IBD.

Pacienții cu pouchită bine gestionată cu antibiotice mențin în general o bună calitate a vieții; totuși, pacienții care răspund inadecvat la terapie pot prezenta simptome severe, inclusiv frecvența crescută a scaunului, durere, depresie, satisfacție redusă cu rol social și oboseală.

În plus, vârsta înaintată la momentul procedurii IPAA poate afecta rezultatul funcțional și calitatea vieții. Rapoartele din studiile de cohortă pe termen lung demonstrează că complicațiile inflamatorii după IPAA creează o povară semnificativă pentru pacienți, după colectomie. Cea mai mare teamă în cazul multor pacienți este revenirea la intervenția chirurgicală, extragerea pungii și ileostomia permanentă. În general, fără tratamente aprobate sau satisfăcătoare disponibile pentru această afecțiune, există o mare nevoie medicală nesatisfăcută.

Eficacitate și siguranță clinică – studiul clinic EARNEST

EARNEST a fost un studiu multicentric randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, conceput pentru a evalua eficacitatea și siguranța vedolizumab IV 300 mg în tratamentul subiecților adulți care au suferit o proctocolectomie și IPAA pentru tratamentul CU și au dezvoltat pouchită cronică sau recurentă. Durata studiului a fost de 30 de săptămâni cu o urmărire pentru toleranță de până la 48 de săptămâni.

Pacienții adulți incluși în studiu au suferit coloproctectomie cu anastomoză ileo-anală (IAA) pentru colită ulcerativă și au dezvoltat pouchită cronică activă (definită ca dependentă de antibiotice (recurentă) sau refractară la antibiotice), cu un scor mPDAI (scor al indicelui modificat de activitate a bolii în pouchită), la momentul inițial ≥ 5 și un subscor endoscopic ≥ 2 .

Pacienții au fost randomizați (1:1) pentru a primi vedolizumab 300 mg IV sau placebo IV la 0, 2 și 6 săptămâni, apoi la fiecare 8 săptămâni până în săptămâna 30. Toți pacienții au primit antibioterapie concomitentă cu ciprofloxacina 500 mg x 2/zi de la începutul tratamentului până în săptămâna 4. Pacienții au primit cicluri suplimentare de antibiotice în timpul studiului, în funcție de necesități, în special pentru puseele de pouchită.

În total, 102 pacienți au fost randomizați cu o distribuție egală între cele două brațe (51 pacienți/braț), știind că:

- 34 de pacienți (33,3%) au întrerupt prematur tratamentul din studiu (37,3% în brațul placebo și 29,5% în brațul vedolizumab), în principal din cauza lipsei de eficacitate (8 pacienți în fiecare braț), retragere voluntară (6 și respectiv, 4 pacienți) și pentru evenimente adverse (5 și, respectiv, 2 pacienți),
- 39 de pacienți (38,2%) au avut cel puțin o abatere semnificativă a protocolului specific studiului (20 și 19 subiecți din brațele placebo și respectiv, vedolizumab); pentru 13 pacienți (25,5%) din brațul placebo și 8 pacienți (15,7%) din brațul cu vedolizumab, abaterea protocolului a fost majoră.

Principalele caracteristici ale pacienților au fost similare între cele 2 brațe (însă 4 pacienți fără pouchită activă au fost incluși în brațul cu vedolizumab). O treime dintre pacienți nu au finalizat studiul și au existat 38% abateri semnificative de la protocol, dintre care 15 până la 25% au fost majore.

Obiectivul principal a fost remisiunea relevantă clinică în săptămâna 14, definită ca scor mPDAI < 5 și reducerea scorului total mPDAI ≥ 2 puncte față de valoarea inițială. Toate celelalte obiective evaluate în săptămâna 14 și cele evaluate în săptămâna 34 au fost exploratorii (au fost evaluate fără gestionarea riscului alfa). Remisiunea clinică în săptămâna 14 (obiectivul principal) a fost semnificativă în favoarea brațului de tratament: procentul de remisiune a fost de 31,4% în brațul cu vedolizumab și 9,8% în brațul placebo (9,8%), adică o diferență în favoarea vedolizumab de 21,6% [95% CI: 4,9; 37,5], $p=0,013$.

De reținut următoarele aspecte:

- evaluarea obiectivului final la 14 săptămâni pare a fi prematură, mai ales în cazul formelor recurente. De asemenea, trebuie remarcat faptul că evaluarea a fost planificată inițial pe scorul PDAI, un scor consensual validat pentru evaluarea pouchitei incluzând parametrii clinici, endoscopici și histologici. Prin modificare, obiectivul principal a fost evaluat în cele din urmă pe scorul mPDAI, care nu include niciun parametru histologic.
- pe lângă tratamentul experimental, în terapie a fost inclusă și antibioterapia timp de 4 săptămâni cu ciprofloxacina în ambele brațe. Au fost continuate și tratamentele curente ale pacienților (corticosteroizi, mesalazină, probiotice, imunosupresoare); curele cu antibiotice în timpul studiului au fost administrate unor pacienți cu încălcarea protocolului. Aceste elemente fac dificilă evaluarea beneficiului specific al tratamentului experimental.

Aproximativ două treimi dintre pacienți fuseseră tratați anterior (pentru colită ulceroasă și pouchită) cu un antagonist TNF α (33 de pacienți din grupul vedolizumab și 31 din grupul placebo). Dintre acești pacienți, 33,3% din grupul cu vedolizumab au obținut remisiune clinică în săptămâna 14, comparativ cu 9,7% în grupul placebo.

Tabelul 2 prezintă rezultatele criteriilor finale principale și secundare în săptămâna 14, iar Tabelul 3 prezintă rezultatele criteriilor finale secundare în săptămâna 34.

Tabelul nr. 2. Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul EARNEST în săptămâna 14

Criteria final	Placebo n = 51	Vedolizumab i.v. n = 51	Diferență vedolizumab-placebo (ÎI 95%) [puncte procentuale]
Remisie clinică*	9,8%	31,4% [†]	21,6 (4,9; 37,5)
Remisie IABP [‡]	9,8%	35,3%	25,5 (8,0; 41,4)
Răspuns clinic [§]	33,3%	62,7%	29,4 (8,0; 47,6)

*Remisia clinică se definește printr-un scor IABPm < 5 și o reducere a scorului IABPm total de ≥ 2 puncte față de momentul inițial; [†] $p < 0,05$

[‡]Remisia IABP se definește printr-un scor IABP < 7 și o reducere a scorului IABP de ≥ 3 puncte față de momentul inițial

[§]Răspunsul clinic se definește printr-o reducere a scorului IABPm de ≥ 2 puncte față de momentul inițial

Tabelul nr.3. Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul EARNEST în săptămâna 34

Criteria final	Placebo n = 51	Vedolizumab i.v. n = 51	Diferență vedolizumab-placebo (ÎI 95%) [puncte procentuale]
Remisie clinică*	17,6%	35,3%	17,6 (0,3; 35,1)
Remisie IABP [†]	17,6%	37,3%	19,6 (1,9; 37,0)
Răspuns clinic [§]	29,4%	51,0%	21,6 (1,9; 39,8)

*Remisia clinică se definește printr-un scor IABPm < 5 și o reducere a scorului IABPm total de ≥ 2 puncte față de momentul inițial

†Remisia IABP se definește printr-un scor IABP < 7 și o reducere a scorului IABP de ≥ 3 puncte față de momentul inițial

§Răspunsul clinic se definește printr-o reducere a scorului IABPm de ≥ 2 puncte față de momentul inițial

Toleranță

Vedolizumab este pe piață din 2014 și este aprobat pentru UC și CD în peste 70 de țări. De la comercializarea sa în perfuzie IV nu au fost identificate noi probleme majore de siguranță până în prezent din datele disponibile de după introducerea pe piață.

Conform EPAR, siguranța vedolizumabului este bine caracterizată din datele de după introducerea pe piață; recentul Raport periodic de evaluare beneficiu-risc (PBERA) nu a identificat probleme noi de siguranță, iar datele de siguranță au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al medicamentului. Nu au existat modificări notabile în special în ceea ce privește reacțiile legate de perfuzie, infecțiile, afecțiunile maligne sau evenimentele hepatice și nu au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă. Profilul de siguranță așteptat în pouchită este, prin urmare, același cu cel din celelalte indicații. În studiul pivot, siguranța ENTYVIO a fost similară cu cea a lui placebo. Conform RCP, cele mai frecvente efecte adverse sunt infecțiile (nazofaringită, infecții ale căilor respiratorii superioare, bronșită, gripă și sinuzită), cefaleea, greața, febra, oboseala, tusea și artralgia.

Rezultatele studiilor clinice nu sugerează, până în prezent, un risc crescut de malignitate în timpul tratamentului cu vedolizumab; cu toate acestea, numărul afecțiunilor maligne a fost redus și expunerea pe termen lung a fost limitată.

Concluzii

Evaluarea vedolizumabului se bazează pe un singur studiu pivot care a inclus pacienți cu pouchită activă cu formă recurentă sau cronică. Efectul tratamentului antibiotic asociat poate să fi interferat cu eficacitatea vedolizumab la 14 săptămâni în mod diferit, în funcție de forma de pouchită. Autorizația de punere pe piață recomandă ca un antibiotic (4 săptămâni de ciprofloxacina) să fie prescris concomitent în ambele forme de pouchită.

Definiția obiectivului primar a fost modificată în timpul studiului: scorul de remisiune clinică PDAI a fost înlocuit cu scorul de remisiune mPDAI relevant clinic.

EPAR (EMA) specifică că acest studiu se referă doar la un context de pouchită acută și, prin urmare, aceste rezultate nu pot fi transpuse pur și simplu într-un context de pouchită cronică.



Comparația cu placebo este discutabilă, deoarece mai multe tratamente ar putea fi oferite pacienților care au avut un răspuns insuficient sau o pierdere a răspunsului la terapia cu antibiotice, inclusiv anti-TNF care sunt recomandați (off-label) de primă intenție, cu un nivel scăzut de dovezi, dar pe baza datelor din mai multe studii.

Evaluarea duratei eficacității a fost stabilită pentru săptămâna 34, la patru săptămâni după ultima doză de vedolizumab primită. Din datele studiului, nu este posibil să se obțină informații despre momentul în care tratamentul poate fi oprit, sau când se poate lua în considerare retratarea. RCP-ul recomandă oprirea tratamentului în absența beneficiului terapeutic după 14 săptămâni de tratament.

Din punct de vedere statistic, un procent mai mare de pacienți din grupul cu vedolizumab IV 300 mg au atins remisiunea mPDAI în săptămâna 14, comparativ cu grupul placebo (31,4% față de, respectiv 9,8%), cu o diferență de 21,6% (IC 95%: 4,9, 37,5; p=0,013) la analiza FAS. Dimensiunea efectului observat este mai mică cu 25% decât cea a efectului așteptat pentru calcularea numărului de subiecți necesari, ceea ce pune sub semnul întrebării relevanța clinică a efectului vedolizumabului. Criteriile de evaluare a calității vieții (IBDQ și CGQL) au fost exploratorii, nepermițând evaluarea beneficiilor vedolizumab așa cum sunt percepute de pacienți.

Mărimea efectului pare să difere în funcție de forma pouchitei, dacă este cronică (15,6%, IC 95% [-5,1; 36,2]) sau recurentă (28,7%, IC 95% [6,1; 51, 2]) (cu intervale largi de încredere). O dimensiune mai mică a efectului ar putea fi de așteptat la pacienții cu pouchită cronică refractară la antibiotice, cu boală mai dificil de tratat și, din perspectivă metodologică, dimensiunea mică a eșantionului din ambele subgrupuri este considerată ca o limitare. Lipsa coerenței interne a rezultatelor între aceste subpopulații prespecificate poate pune sub semnul întrebării transpozabilitatea la aceste două subpopulații.

Acest studiu are multe limitări metodologice care fac dificilă interpretarea rezultatelor. Studiul evidențiază, la adulți, în tratamentul pouchitei cronice, un beneficiu pe termen scurt al ENTYVIO (vedolizumab) în comparație cu placebo. Din cauza limitărilor metodologice, aceste rezultate trebuie interpretate cu prudență. În plus, nu a existat nicio comparație cu un anti-TNF recomandat (off-label).

Având în vedere datele de eficacitate și toleranță și limitele în ceea ce privește transpunerea rezultatelor la formele recurente de pouchită, ENTYVIO nu este de așteptat să aibă un impact asupra morbidității și mortalității și asupra calității vieții. Prin urmare, ENTYVIO (vedolizumab) este puțin probabil să aibă un impact suplimentar asupra sănătății publice.

Luând în considerare:

- datele prezentate anterior,
- definiția comparatorului, conform OMS 861/2014 actualizat, anexa nr.I, art.1, lit.c),

"c) **comparator - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista** cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, **care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau costvolum- rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată",**

putem afirma faptul că medicamentul cu DC Entyvio 300 mg (DCI Vedolizumabum) reprezintă singura alternativă terapeutică pentru care nu există comparator relevant în Listă, pentru tratamentul pacienților adulți cu pouchită cronică activă moderată până la severă, cărora li s-a efectuat o proctocolectomie și anastomoză ileo-anală pentru colită ulcerativă și care au prezentat un răspuns inadecvat sau nu mai prezintă răspuns la tratamentul cu antibiotice.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS - Franța

Comisia de Transparență, conform avizului adoptat la data de 19 octombrie 2022, acordă un **beneficiu insuficient** medicamentului cu DC Entyvio 300 mg (DCI Vedolizumabum) pentru indicația de la punctul 1.9.

Luând în considerare:

- severitatea bolii și nevoia medicală insuficient acoperită;
- un impact suplimentar insuficient stabilit asupra morbidității și mortalității, având în vedere eficacitatea stabilită pentru vedolizumab numai comparativ cu placebo, doar la 14 săptămâni și de relevanță clinică incertă;
- absența oricărui impact suplimentar stabilit asupra calității vieții;
- absența oricărui impact suplimentar așteptat asupra organizării îngrijirii pacienților; de reținut faptul că, vedolizumab IV trebuie administrat în cadrul unei unități medicale ale cărei dotări permit tratamentul reacțiilor acute de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxia;
- lipsa impactului așteptat asupra cursului îngrijirii și/sau vieții; ENTYVIO (vedolizumab) este puțin probabil să aibă un impact suplimentar asupra sănătății publice.

Având în vedere toate aceste elemente, Comisia consideră că beneficiul real al ENTYVIO (vedolizumab) este insuficient pentru a justifica rambursarea la nivel național pentru extinderea indicației conform autorizației de punere pe piață (APP).

NICE/SMC

Ghidul NICE publicat la data de 21 septembrie 2022 precizează faptul că NICE **nu poate emite o recomandare** cu privire la utilizarea în cadrul NHS a medicamentului cu DCI Vedolizumabum pentru tratarea pouchitei cronice refractare după intervenția chirurgicală pentru colita ulceroasă. Acest lucru se datorează faptului că Takeda nu a furnizat dovezi suficiente. Takeda a confirmat că tehnologia nu va fi lansată în Marea Britanie pentru această indicație.

Avizul SMC 2506/10.06.2022 **nu recomandă** utilizarea Vedolizumab în cadrul NHS Scotland pentru indicația de la punctul 1.9, întrucât deținătorul autorizației de introducere pe piață nu a depus o solicitare către SMC cu privire la acest produs, pentru această indicație.

IQWIG/G-BA

Raportul de evaluare IQWIG adoptat la data de 25.05.2022 referitor la tratamentul cu vedolizumab al pouchitei cronice refractare la tratamentul cu antibiotice, a concluzionat că **beneficiul adițional** al terapiei cu vedolizumab **nu este dovedit** raportat la terapia de comparație adecvată (tabelul nr.1).

Tabelul nr.1. Vedolizumab - probabilitatea și amploarea beneficiului adițional

Indicație	Terapia de comparație adecvată^a	Probabilitatea și amploarea beneficiului adițional
<i>Adulți cu pouchită cronică activă moderată până la severă, care, fie au avut un răspuns inadecvat, nu mai răspund sau sunt intoleranți la terapia cu antibiotice și care au suferit proctocolectomie și anastomoză ileo-anală pentru colita ulceroasă^b.</i>	<i>Terapia conform prescripției medicale^c</i>	Beneficiul adițional nu este dovedit.
<p><i>a. Este prezentată terapia comparativă adecvată specificată de G-BA.</i></p> <p><i>b. Se presupune că terapia cu antibiotice nu mai este o opțiune pentru pacienții cu pouchită (cronică) refractară la antibiotice.</i></p> <p><i>c. Nu sunt aprobate terapii medicamentoase pentru tratamentul pacienților cu pouchită (cronică) refractară la antibiotice. S substanțele active menționate în recomandările de terapie nu sunt, de asemenea, aprobate în mod specific pentru tratamentul pouchitei (cronice) refractare la antibiotice. În contextul unui studiu clinic, conform G-BA, următoarele terapii sunt considerate a fi comparatori adecvați pentru această terapie, conform instrucțiunilor medicale: budesonid oral sau topic, infliximab, adalimumab, ustekinumab și tacrolimus.</i></p>		

Conform rezoluției G-BA publicată la data de 28 septembrie 2022, **beneficiul adițional** al terapiei cu vedolizumab raportat la terapia de comparație adecvată, pentru indicația de la punctul 1.9 (prezentată în tabelul nr.1) **nu este dovedit**.

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

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Vedolizumabum și DC Entyvio 300 mg este rambursat în 20 de state membre ale Uniunii Europene.

Conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, Anexa nr.3, punctul 2, subpunctul d), dovada compensării în statele membre UE trebuie să facă referire la țările în care se rambursează medicamentul **pe indicația respectivă** pentru care s-a depus cererea de evaluare. În acest sens, DETM a făcut solicitări către Takeda Pharmaceuticals SRL conform adreselor nr. 13609E/28.11.2022 și nr. 11726E/12.03.2023 pentru depunerea declarației pe proprie răspundere privind rambursarea medicamentului cu DC Entyvio 300 mg **pentru indicația de la punctul 1.9**, solicitată în cererea de evaluare. Până la data prezentului raport de evaluare, compania nu a depus această dovadă și, ca urmare, DETM nu poate acorda punctaj pentru acest criteriu de evaluare, întrucât nu sunt respectate cerințele legislative în vigoare.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Ileo-Anal Pouch Anastomosis and New Remedial Approaches for Ulcerative Colitis: A Review Article: Jankar A, Shrivastava T (January 21, 2023) (10)

Acest articol a luat în considerare cele mai recente cercetări, recenzii sistematice, analize statistice și recomandări, utilizând ca bază de date PubMed. Această lucrare oferă un rezumat al alternativelor chirurgicale, al rezultatelor și al tratamentului pre și postoperator pentru pacienții cu CU. Astfel, în cursul bolii, aproximativ 30% dintre pacienții cu CU vor avea nevoie de intervenții chirurgicale. Datorită limitării sale naturale la colon și rect, CU poate fi tratată în cea mai mare parte chirurgical. Procesul chirurgical preferat este o proctocolectomie restaurativă cu un IPAA.

Studiile mari indică o rată de complicații postoperatorii de 30% și o rată de deces de 0,1% pentru această intervenție. Unul dintre cele mai mari impedimente în tratarea chirurgicală cu succes a CU îl reprezintă pouchita.

Pouchita a fost cea mai frecventă complicație chirurgicală tardivă, cu o rată de supraviețuire a pungii pelvine de 91,7% după 10 ani. În ceea ce privește rata de supraviețuire cumulativă a pungii, nu au existat diferențe notabile de gen sau de tehnică anastomotică. Proctocolectomia poate oferi vindecare pacienților cu CU, dar există un risc de morbiditate care trebuie luat în considerare, în special la copii și adolescenți. Este vital de luat în considerare faptul că o fistulă anală și o pouchită pot duce la insuficiența pungii la pacienții pediatrici cu CU, care ar trebui prevenită după o proctocolectomie restaurativă.

Prin urmare, tratamentul cu vedolizumab nu îndeplinește criteriile „end of life”, respectiv nu se adresează unei populații de pacienți cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/incetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Făcând referire la rezultatele obiectivului principal al studiului clinic EARNEST, respectiv remisiunea clinică în săptămâna 14, aceasta a fost semnificativă în favoarea brațului de tratament: procentul de remisiune a fost de 31,4% în brațul cu vedolizumab și 9,8% în brațul placebo (9,8%), adică o diferență în favoarea vedolizumab de 21,6% [95% CI: 4,9; 37,5], $p=0,013$.

Astfel, putem afirma faptul că Entyvio 300 mg determină menținerea remisiunii bolii pe o durată mai mare de 3 luni.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Conform informațiilor ORPHANET, pouchita este clasificată ca fiind o boală rară (8), cu o prevalență estimată de 20 de cazuri la 100.000 locuitori, la nivel european (9).

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 7 – Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 3 - insuficient din partea HAS	0
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul negativ din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau nu există raport	0
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)	0
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	0
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
TOTAL	20

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Vedolizumabum și DC Entyvio 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația „*Entyvio este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu pouchită cronică activă moderată până la severă, cărora li s-a efectuat o proctocolectomie și anastomoză ileo-anală pentru colită ulcerativă și care au prezentat un răspuns inadecvat sau nu mai prezintă răspuns la tratamentul cu antibiotice*”, întrunește punctajul de **neincludere** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

Referințe bibliografice:

1. RCP ENTYVIO (*Entyvio, INN-vedolizumab (europa.eu)*)
2. EPAR Var.Type II (*Entyvio, INN-vedolizumab (europa.eu)*)
3. AVIZ HAS (*ENTYVIO 300 mg, (has-sante.fr)*)
4. NICE GUIDANCE (*Vedolizumab for treating chronic refractory pouchitis after surgery for ulcerative colitis (terminated appraisal) (nice.org.uk)*)
5. SMC ADVICE (*In Confidence (scottishmedicines.org.uk)*)
6. Evaluare IQWiG (*A22-33 - Vedolizumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 (iqwig.de)*)
7. Decizie G-BA (*Beschluss (g-ba.de)*)
8. ORPHANET([https://www.orpha.net/consor/cqibin/Disease_Search.php?Inq=EN&data_id=18820&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=pouchitis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Pouchitis&title=Pouchitis&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cqibin/Disease_Search.php?Inq=EN&data_id=18820&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=pouchitis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Pouchitis&title=Pouchitis&search=Disease_Search_Simple))
9. https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf
10. <https://www.cureus.com/articles/117328-ileo-anal-pouch-anastomosis-and-new-remedial-approaches-for-ulcerative-colitis-a-review-article#!/>

Raport finalizat in data de: 24.04.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu