



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

VEDOLIZUMABUM

INDICAȚIA:

**COLITĂ ULCERATIVĂ, MODERAT PÂNĂ LA SEVER ACTIVĂ, LA PACIENȚII ADULȚI
CARE AU RĂSPUNS INADECVAT, NU AU RĂSPUNS SAU AU PREZENTAT
INTOLERANȚĂ LA TRATAMENTUL CONVENȚIONAL SAU LA UN ANTAGONIST AL
FACTORULUI ALFA DE NECROZĂ TUMORALĂ**

Data depunerii dosarului	06.10.2016
Număr dosar	32856

PUNCTAJ: 70/55



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: VEDOLIZUMABUM

1.2. DC: ENTYVIO 300 mg ▼

1.3 Cod ATC: L04AA33

1.4. Data eliberării APP: 22.05.2014

1.5. Detinatorul de APP: ROCHE REGISTRATION LTD. - MAREA BRITANIE

1.6. Tip DCI: nou

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

Forma farmaceutică	Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrații	300 mg
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajelor	cutie x 1 flacon x 300mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.8. Pret (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	12 500.77 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	12 500.77 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Entyvio [1]

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
Entyvio este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă, moderat până la sever activă, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranță la tratamentul convențional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNF α)	300 mg, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă în S0, 2 și 6 și ulterior o dată la 8 S.			Tratament cronic Se recomandă reevaluarea terapiei dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în S 10

*S - săptămână

La pacienții care au prezentat răspuns la tratamentul cu Entyvio, se poate reduce doza de corticosteroizi și/sau tratamentul cu corticosteroizi poate fi întrerupt.

Dacă tratamentul este întrerupt și este necesară reînceperea tratamentului cu Entyvio, poate fi luată în considerare posibilitatea administrării o dată la 4S. În studiile clinice, perioada de întrerupere a tratamentului s-a prelungit până la maximum 1 an.

Doza Zilnică Definită (DDD) pentru vedolizumab este 5.4 mg pe site-ul WHO/ATC.

Copii și adolescenți- Siguranța și eficacitatea vedolizumab la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani nu au fost stabilite deoarece nu există date disponibile.

Vârstnici Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală sau hepatică -Entyvio nu a fost studiat la aceste grupe de pacienți.



2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Medicamentul cu DCI Vedolizumabum a fost evaluat de autoritatea competentă franceză pentru indicația: „*rectocolită hemoragică, moderat până la sever activă, la pacienții adulți care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au răspuns sau au prezentat intoleranță la tratamentul convențional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNF α)*” [2].

Strategia terapeutică actuală

Bolile inflamatorii intestinale cronice sunt rectocolita hemoragică și boala Crohn.

Rectocolita hemoragică reprezintă o inflamație cronică difuză și continuă a mucoasei colonului și rectului care determină apariția unei diaree cronice severe hemoragice care evoluează în pusee ceea ce determină degradarea calității vieții pacienților și complicații severe: colită acută, displazie și cancer de colon.

Scopul tratamentului este obținerea remisiei clinice prelungite în lipsa corticosteroizilor și cicatrizarea fără apariția leziunilor endoscopice și histologice. Managementul terapiei în rectocolita hemoragică este progresiv și cuprinde linii diferite de tratament în care sunt asociate tratamente convenționale topice sau orale cu aminosalicilați, corticoizi și imunosupresori. Antagoniștii factorului de necroză tumorală reprezintă alternativa terapeutică medicamentoasă la intervenția chirurgicală recomandată dacă se constată eșecul sau intoleranța tratamentelor convenționale.

Intervenția chirurgicală este necesară pentru aproximativ 25-45% dintre pacienți la care nu se observă ameliorarea simptomelor sau care prezintă complicații determinate de patologie.

În raport se precizează că 3 antagoniști TNF se află pe lista medicamentelor rambursabile aprobate în Franța pentru indicația evaluată: Infliximabum (Remicade -administrare intravenoasă la 8 săptămâni), Adalimumabum (Humira – administrare subcutanată la două săptămâni) și Golimumabum (Simponi – administrare subcutanată la 4 săptămâni). Se recomandă utilizarea acestor medicamente la pacienții diagnosticați cu rectocolită hemoragică care nu au răspuns adecvat la corticosteroizi, azatioprină sau 6-mercaptopurină sau la care tratamentul a fost puțin tolerat sau contraindicat.

Ciclosporina poate fi administrată, pentru a preveni recăderile sau efectele nedorite, după eșecul terapiei de primă linie cu corticosteroizi, înaintea intervenției chirurgicale (colectomie subtotală sau coloprotectomie).

Necesitatea terapeutică

Dacă pacienții diagnosticați cu boli inflamatorii intestinale nu răspund la tratament, se constată pierderea răspunsului sau intoleranță la terapia anti-TNF, în practica medicală se recomandă:

- creșterea dozei sau a frecvenței de administrare a antagoniștilor TNF care pot fi asociați cu medicamente imunosupresoare,
- asocierea unui al doilea medicament anti-TNF,
- reluarea tratamentului cu medicamentul anti-TNF administrat inițial, dacă se constată eșecul terapiei după al doilea anti-TNF.



Există situații în care tratamentele disponibile în prezent precum și diferitele strategii terapeutice utilizate nu oferă un răspuns satisfăcător pacienților. Este nevoie de tratamente inovative, moderne. Unul dintre acestea este reprezentat de medicamentul vedolizumab.

Eficacitatea și siguranța terapeutică a medicamentului Vedolizumab au fost evaluate cu ajutorul rezultatelor obținute dintr-un studiu clinic de fază III.

Studiul clinic GEMINI I versus placebo, randomizat, dublu orb, cu două faze (inducție și menținere) și două cohorte de pacienți s-a desfășurat în perioada ianuarie 2009 și martie 2012, când infliximabum era singurul medicament antagonist TNF autorizat în această indicație. De aceea, eficacitatea vedolizumabului a fost evaluată la pacienții care au raportat eșec terapeutic după infliximab.

Obiectivul principal urmărit a fost eficacitatea tratamentului de inducție și întreținere cu vedolizumab.

În faza de inducție a fost analizat **răspunsul clinic în săptămâna a 6-a** (definit ca reducerea scorului Mayo total cu cel puțin 3 puncte, $\geq 30\%$ comparativ cu valoarea inițială și o scădere a scorului privind hemoragia rectală ≥ 1 punct sau un subscor absolut pentru hemoragia rectală ≤ 1 punct).

În faza de întreținere a fost evaluată **remisia clinică în săptămâna 52** (definită printr-un scor Mayo ≤ 2 puncte și lipsa unui subscor > 1).

Secundar s-au urmărit:

- **remisia clinică și cicatrizarea mucoasei în săptămâna 6** – în faza de inducție,
- **răspunsul clinic prelungit** (din S6 până în S52), **cicatrizarea mucoasei, remisia clinică în lipsa tratamentului cu corticosteroizi în săptămâna 52, remisia clinică prelungită** (remisia cuprinsă între S6 și S52) – în faza de întreținere.

Criterii de includere a pacienților în studiul clinic:

- ✓ rectocolită hemoragică diagnosticată de cel puțin 6 luni,
- ✓ boală activă moderată până la severă (definită printr-un scor Mayo cuprins între 6 și 12 cu subscor endoscopic ≥ 2 în ultimele 7 zile anterior administrării primei doze în cadrul studiului),
- ✓ afectarea colonului ≥ 15 cm,
- ✓ pacienți care au prezentat în ultimii 5 ani cel puțin un eșec (definit ca răspuns inadecvat, pierdut sau intoleranță) la tratamentul standard în rectocolita hemoragică după administrarea următoarelor medicamente:
 - corticoizi (numai pentru locațiile din afara SUA):
 - semne și simptome de boală activă, persistente după tratamentul de inducție cu o doză echivalentă cu 30mg/j prednisolon, administrat cel puțin 4 săptămâni (în primele două, per os și intravenos timp de o săptămână) sau
 - două încercări eșuate de reducere a dozei de corticosteroizi la mai puțin de 10mg/zi prednisolon p.o.,
 - intoleranță care include dar nu este limitată la sindromul Cushing, osteopenie/osteoporoză, hiperglicemie, tulburări de somn, infecții,
 - imunomodulatoare
 - semne și simptome de boală activă persistente după un tratament cu azatioprină per os ($\geq 1,5$ mg/kg/j) sau 6-mercaptopurină ($\geq 0,75$ mg/kg/j) administrat cel puțin 8 săptămâni sau



- intoleranță care include dar nu este limitată la emeză, dureri abdominale, pancreatită, funcționare anormală a ficatului, limfopenie, infecții,
- anti-TNF α (infliximab)
 - semne și simptome de boală activă persistente după tratamentul de inducție cu infliximab i.v. (5mg/kg), administrat în 2 doze la distanță de cel puțin 2 săptămâni, timp de minimum 4 săptămâni sau
 - intoleranță la infliximab care include dar nu este limitată la reacții adverse determinate de perfuzie, demielinizare, insuficiență cardiacă congestivă, infecții.

Criterii de neincluere:

- ✓ numărul pacienților care au fost expuși anterior la tratamentul cu un antagonist TNF α a fost limitat la 50% din total; a fost realizată o stratificare pentru acest criteriu,
- ✓ ciclosporină administrată timp de 30 de zile,
- ✓ infliximab sau alt tratament biologic în ultimele 60 de zile anterior înrolării în studiul clinic,
- ✓ expunere anterioară la natalizumab, rituximab sau efalizumab.

Grupurile de tratament:

- faza de inducție – perfuzie i.v. administrată timp de 30 minute în săptămânile 0 și 2 cu vedolizumab 300 mg sau placebo,
- faza de întreținere – perfuzie i.v. cu durata de 30 minute administrată între săptămânile 6 și 50:
 - vedolizumab 300 mg la 4 săptămâni,
 - vedolizumab 300mg la 8 săptămâni + placebo (pe parcurs),
 - placebo.

A fost permisă administrarea concomitentă cu medicația din studiu, a aminosalicilaților în doze fixe, corticosteroizilor și medicamentelor imunomodulatoare.

Rezultate

1406 pacienți au fost selecționați în vederea înrolării în studiul clinic GEMINI I. Dintre aceștia 511 au fost excluși din următoarele considerente:

- ✓ 394 nu au îndeplinit criteriile de includere,
- ✓ 36 și-au retras consimțământul,
- ✓ 10 nu au fost acceptați de sponsorul studiului,
- ✓ 6 datorită evenimentelor nedorite,
- ✓ 65 din alte motive (necunoscute).

895 pacienți au fost incluși și randomizați în cadrul studiului clinic. S-au format două cohorte pentru care criteriile de includere au fost identice:

- cohorta 1 – design dublu-orb, pacienții au primit vedolizumab sau placebo în vederea evaluării eficacității medicamentului vedolizumab ca tratament de inducție;
 - 1374 pacienți au fost randomizați pentru a primi terapia de inducție, placebo (n=149) sau vedolizumab 300 mg (n=225); acești pacienți au format populația aflată în intenție de tratament la care s-a studiat efectul terapiei de inducție; randomizarea a fost stratificată în funcție de utilizarea concomitentă sau nu de corticosteroizi, imunosupresoare sau de folosirea anterioară de anti-TNF α ;



Tabelul I – Caracteristicile principale ale pacienților înrolați în studiul clinic GEMINI I

Faza de inducție ITT					
	Placebo (N=149)	Vedolizumab Cohorta 1 (N=225)	Vedolizumab Cohorta 2 (N=521)	Vedolizumab Total (N=746)	Total (N=895)
Vârsta, ani, media	41,2 ± 12,5	40,1 ± 13,1	40,1 ± 13,3	40,1 ± 13,2	40,3 ± 13,1
Bărbați, n (%)	92 (61,7)	132 (58,7)	301 (57,8)	433 (58,0)	525 (58,7)
Greutate, kg, media	72,4 ± 17,6	72,4 ± 17,1	74,2 ± 19,3	73,6 ± 18,7	73,4 ± 18,5
Durata bolii, ani, media	7,1 ± 7,2	6,1 ± 5,1	7,2 ± 6,6	6,8 ± 6,2	6,9 ± 6,4
Scor Mayo	8,6 ± 1,7	8,5 ± 1,8	8,6 ± 1,8	8,6 ± 1,8	8,6 ± 1,8
Scor IBDQ	126 ± 34	125 ± 35	121 ± 32	122 ± 33	122 ± 33
Localizare					
Numai la nivelul rectului sau colonului sigmoid	22 (14,8)	25 (11,1)	69 (13,2)	94 (12,6)	116 (13,0)
Partea stângă a colonului	59 (39,6)	92 (40,9)	188 (36,1)	280 (37,5)	339 (37,9)
Aproape de flexura splenică	18 (12,1)	25 (11,1)	66 (12,7)	91 (12,2)	109 (12,2)
Pancolită	50 (33,6)	83 (36,9)	198 (38,0)	281 (37,7)	331 (37,0)
Terapii concomitente					
Numai glucocorticoizi					
Numai imunosupresive	58 (39)	79 (35)	195 (37)	274 (37)	332 (37)
Glucocorticoizi+Imunosupresive	18 (12)	28 (12)	113 (22)	141 (19)	159 (18)
	26 (17)	47 (21)	76 (15)	123 (16)	149 (17)
Terapii anterioare cu anti-TNFα	73 (49,0)	95 (42,2)	263 (50,5)	358 (48,0)	431 (48,2)
Eșecul primului tratament cu anti-TNFα, n (%):					
≥ 1 eșec	63 (42)	82 (36)	222 (43)	304 (41)	367 (41)
dintre care					
• Răspuns inadecvat	29 (46)	44 (54)	103 (46)	147 (48)	176 (48)
• Pierderea răspunsului	26 (41)	32 (39)	83 (37)	115 (38)	141 (38)
• Evenimente nedorite	8 (13)	6 (7)	36 (16)	42 (14)	50 (14)

- cohorta 2 – design deschis (toți pacienții au fost tratați cu vedolizumab) s-a urmărit creșterea eficacității medicamentului în faza de întreținere,
 - 521 pacienți au primit vedolizumab 300 mg ca terapie de inducție în S0 și S2 (similar pacienților din cohorta 1 randomizați pentru vedolizumab) dar nu au fost incluși în analiza de eficacitate a tratamentului de inducție datorită design-ului deschis.

Pacienții înrolați inițial în studiu nu au fost incluși în faza de întreținere. Doar 373 pacienți care au primit anterior vedolizumab într-una dintre cohorte și care au fost identificați ca respondenți la vedolizumab (răspuns clinic în S6) au fost randomizați pentru placebo sau vedolizumab 300 mg la fiecare 4 sau 8 săptămâni.

Caracteristicile demografice și medicale ale pacienților incluși au fost comparabile în cohorte în brațul vedolizumab și în brațul placebo.

În plus față de rezultatele prezentate în tabelul I, 74% dintre pacienți au primit tratament concomitent cu mesalazină.

Dintre cei 374 pacienți care au fost incluși în analiza populației aflate în intenție de tratament, din cadrul fazei de inducție, 94% au finalizat perioada de inducție, 6% au oprit tratamentul dintre care 2% datorită răspunsului insuficient și 2% prin retragerea consimțământului.



A fost demonstrată superioritatea vedolizumabului comparativ cu placebo în S6 pentru obiectivele principale și secundare. Diferența absolută versus placebo a fost 21.7% [11.6;31.7], $p < 0.0001$.

În faza de întreținere procentul pacienților care au oprit tratamentul a fost important. Dintre cei 373 pacienți randomizați ca respondenți la tratamentul de inducție cu vedolizumab în S6, 62% din grupul placebo, 37% care au primit vedolizumab la fiecare 8 săptămâni și 33% pacienți tratați cu vedolizumab la fiecare 4 săptămâni au prezentat răspuns clinic insuficient și au întrerupt tratamentul.

Superioritatea vedolizumabului comparativ cu placebo în termeni de remisie clinică în S52 a fost demonstrată. În ceea ce privește remisia clinică susținută și remisia clinică în lipsa corticoizilor s-au obținut următoarele rezultate:

- ◆ vedolizumab (administrat la fiecare 4 sau 8 săptămâni) s-a dovedit **superior comparativ cu placebo** în populația aflată în intenție de tratament,
- ◆ vedolizumab administrat la fiecare 8 săptămâni **nu a fost superior față de placebo** (nici la pacienții care au înregistrat eșec terapeutic după un antagonist TNF α , nici la cei naivi la tratament),
- ◆ vedolizumab administrat la fiecare 4 săptămâni **nu a fost superior față de placebo** (nici la pacienții care au înregistrat eșec terapeutic după un antagonist TNF α , nici la cei naivi la tratament).

Diferențele observate între vedolizumab și placebo atât în ceea ce privește inducția răspunsului cât și menținerea remisiei clinice sunt relevante clinic și corespund cu rezultatele așteptate având în vedere numărul subiecților înrolați în studiul clinic.

Rezultatele analizelor exploratorii aprobate prin protocol realizate în subpopulații de pacienți naivi la tratament și pacienți care au prezentat eșec la tratamentul cu medicamente anti-TNF α trebuie interpretate cu prudență. Se va reține superioritatea demonstrată pentru vedolizumab comparativ cu placebo în ceea ce privește răspunsul clinic în S6 și remisia clinică până în S52 în ambele faze (inducție și menținere) pentru ambele subpopulații.

În baza datelor publicate până în decembrie 2013 s-au realizat: o revizuire sistematică și o meta-analiză de rețea a studiilor clinice randomizate, controlate cu placebo sau un comparator activ pentru evaluarea eficacității medicamentelor biologice utilizate în tratamentul colitei ulcerative active moderată până la severă pentru pacienții naivi la anti-TNF.

Au fost identificate 8 studii clinice randomizate și 10 dublu-orb în care adalimumabum, golimumabum, infliximabum și vedolizumabum au fost evaluate versus placebo. Nu s-a găsit niciun studiu în care să fie realizată o comparație directă. Rezultatele obținute au confirmat eficacitatea medicamentelor biologice versus placebo. Informațiile privind toleranța au fost limitate.

Potrivit autorilor, principalele limitări ale acestei metaanalize (de tip Bayesian) sunt numărul limitat de studii incluse, lipsa unei comparații directe, datele provenite din studiul fazei de întreținere nu au prezentat validitate (monitorizare inadecvată, date incomplete). Se precizează că rezultatele nu pot fi extrapolate la pacienții care au înregistrat eșec la tratamentul cu anti-TNF datorită problemelor de validitate externă a rezultatelor (au fost incluse numai studii clinice necesare obținerii autorizației de punere pe piață).

Evaluatorii au considerat realizarea de studii clinice versus placebo când există medicamente biologice considerate comparatori relevanți, ca fiind neetică. Experții au concluzionat că sunt necesare studii de comparație directă pentru a stabili cea mai bună opțiune de tratament. Rezultatele obținute în urma metaanalizei nu permit ierarhizarea diferitelor terapii biologice indicate în tratamentul colitei hemoragice, acestea demonstrează doar superioritatea fiecărui medicament comparativ cu placebo.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
 Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
 Tel: +4021-317.11.15
 Fax: +4021-316.34.97
 www.anm.ro

Tabelul II – Rezultatele privind eficacitatea vedolizumabului în tratamentul de inducție

Eficacitatea în faza de inducție evaluată la 6 săptămâni									
Populația totală (analiza principală) N=374			Analiza exploratorie pentru subgrupul naivi la tratamentul cu anti-TNFα			Analiza exploratorie pentru subgrupul eșec după anti-TNFα			
La 6 săpt	Vedolizumab N=225	Placebo N=149	Diferența absolută	Vedolizumab N=225	Placebo N=149	Diferența absolută	Vedolizumab N=225	Placebo N=149	Diferența absolută
Răspuns clinic N (%), CI95%	106 (47,1) [40,6;53,6]	38 (25,5) [18,5;32,5]	21,7 [11,6 ;31,7] <0,0001	69 (53,1) [44,5; 61,7]	20 (26,3) [16,4; 36,2]	26,8 [13,7; 39,9] 0,0002	32 (39,0) [28,5; 49,6]	13 (20,6) [10,6; 30,6]	18,4 [3,9 ; 32,9] 0,0181
Remisie clinică N (%), CI95%	38 (16,9) [12,0;21,8]	8 5,4 [1,7; 9,0]	11,5 [4,7;18,3] 0,0009	30 (23,1) [16,1; 31,3]	5 (6,6) [2,2; 14,7]	16,5 [2,4; 30,2] 0,0024	8 (9,8) [4,3; 18,3]	2 (3,2) [0,4; 11,0]	6,6 [-9,8; 22,8] NS
Cicatrizarea mucoasei N (%), CI95%	92 (40,9) [34,5 ;47,3]	37 (24,8) [17,9;31,8]	16,1 [6,4;25,9] 0,0012	64 (49,2) [40,6; 57,8]	19 (25,0) [15,3; 34,7]	24,2 [11,2; 37,2] 0,0006	25 (30,5) [20,5; 40,5]	13 (20,6) [10,6; 30,6]	9,9 [-4,3; 24,0] NS



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
 Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
 Tel: +4021-317.11.15
 Fax: +4021-316.34.97
 www.anm.ro

Tabelul III – Rezultatele privind eficacitatea vedolizumabului în tratamentul de întreținere

Eficacitatea în faza de menținere evaluată la 52 săptămâni									
Populația totală (analiza principală) N=373				Analiza exploratorie pentru subgrupul naivi la tratamentul cu anti-TNFα			Analiza exploratorie pentru subgrupul eșec după anti-TNFα		
Eficacitatea la 52 săpt	Vedolizumab la 8 S N=122	Vedolizumab la 4 S N=125	Placebo N=126	Vedolizumab la 8 S N=72	Vedolizumab la 4 S N=73	Placebo N=79	Vedolizumab la 8 S N=43	Vedolizumab la 4 S N=40	Placebo N=38
Remisie clinică N (%), CI95% Dif. vs placebo	51 (41,8) [33,1; 50,6] 26,1 [14,9; 37,2] <0,0001	56 (44,8) [36,1; 53,5] 29,1 [17,9; 40,4] <0,0001	20 (15,9) [9,5; 22,3]	33 (45,8) [34,3; 57,3] 26,8 [12,4; 41,2] 0,0004	35 (47,9) [36,5; 59,4] 29,0 [14,6; 43,3] 0,0002	15 (19,0) [10,3; 27,6]	16 (37,2) [23,0; 53,3] 31,9 [10,3; 51,4] 0,0006	14 (35,0) [20,6; 51,7] 29,7 [7,4; 49,4] 0,0012	2 (5,3) [0,6; 17,7]
Răspuns clinic menținut N (%), CI95% Dif. vs placebo	69 (56,6) [47,8; 65,4] 32,8 [20,8; 44,7] <0,0001	65 (52,0) [43,2; 60,8] 28,5 [16,7; 40,3] <0,0001	30 (23,8) [16,4; 31,2]	47 (65,3) [54,3; 76,3] 38,7 [24,0; 53,4] <0,0001	41 (56,2) [44,8; 67,5] 29,6 [14,6; 44,6] 0,0002	21 (26,6) [16,8; 36,3]	20 (46,5) [31,6; 61,4] 30,7 [11,8; 49,6] 0,0033	17 (42,5) [27,2; 57,8] 26,7 [7,5; 45,9] 0,0102	6 (15,8) [4,2; 27,4]
Cicatrizarea mucoasei N (%), CI95% Dif. vs placebo	63 (51,6) [42,8; 60,5] 32,0 [20,3; 43,8] <0,0001	70 (56,0) [47,3; 64,7] 36,3 [24,4; 48,3] <0,0001	25 (19,8) [12,9; 26,8]	43 (59,7) [48,4; 71,1] 35,7 [20,9; 50,4] <0,0001	19 (25,0) [15,3; 34,7]	19 (24,1) [14,6; 33,5]	18 (41,9) [27,0; 57,9] 34,0 [12,6; 53,2] 0,0005	19 (47,5) [31,5; 63,9] 39,6 [18,1; 58,5] 0,0001	3 (7,9) [1,7; 21,4]



Datele privind toleranța vedolizumabului au fost obținute din studiul clinic GEMINI I și rezultatele intermediare obținute din studiul de extensie (C13008) cu design deschis, în curs de desfășurare în care obiectivul principal este evaluarea profilului de toleranță pe termen lung în tratamentul cu vedolizumab. Studiul C13008 a inclus pacienții din GEMINI și pe cei dintr-un studiu cu design deschis, de fază II.

80% dintre pacienții care au primit vedolizumab și un procent similar din grupul placebo au raportat un eveniment nedorit. 6% din pacienții brațului vedolizumab comparativ cu 11% randomizați la placebo, au întrerupt tratamentul datorită unui efect nedorit.

Cele mai frecvente evenimente nedorite înregistrate au fost:

- exacerbarea rectocolitei hemoragice,
- cefalee,
- rinofaringită,
- artralгии,
- infecții ale căilor respiratorii superioare.

12% dintre reacțiile adverse au fost grave în brațul vedolizumab și 13% în brațul placebo; s-au înregistrat 3 decese dintre care unul datorat tratamentului. Reacțiile adverse neurologice, cu preponderență cefalea, au fost raportate la 21% dintre pacienții randomizați la vedolizumab și 19% dintre cei randomizați la placebo. Un singur pacient tratat cu vedolizumab a raportat un eveniment neurologic grav: o sincopă.

Nu a fost înregistrat niciun caz de leucoencefalopatie multifocală progresivă.

5% (vedolizumab) versus < 1% (placebo) dintre pacienți au semnalat reacții adverse cauzate de administrarea perfuzabilă.

La 48 de pacienți au fost detectați anticorpi anti-vedolizumab: la 24, anticorpii identificați au fost persistenți, 5 dintre aceștia fiind pozitivi datorită expunerii anterioare la vedolizumab. Reacții adverse la locul de administrare au fost raportate la 8% dintre pacienții care au prezentat anticorpi și la 17% din pacienții care prezintă anticorpi persistenți.

Au fost raportate 5 cazuri de neoplasme: 3 în grupul vedolizumab și 2 în grupul placebo.

42% dintre pacienții tratați cu vedolizumab au semnalat infecții comparativ cu 36% din grupul placebo cu localizare preponderent la nivelul tractului respirator superior.

În urma studiului clinic de toleranță C13008 s-au obținut următoarele rezultate:

- dintre cei 2243 pacienți înrolați, 894 (40%) au fost diagnosticați cu rectocolită hemoragică,
- în 14 martie 2013 durata maximă a expunerii la vedolizumab a fost 1338 zile (aproximativ 3.5 ani) pentru un pacient cu rectocolită hemoragică,
- reacțiile adverse cele mai frecvent raportate au fost:
 - rinofaringita (21%),
 - cefalee (17%),
 - artralгии (17%),
 - pusee evolutive ale colitei rectohemoragice, (22%),
- 15% dintre pacienții diagnosticați cu rectocolită hemoragică au prezentat reacții adverse grave;
- 7 decese: 3 la pacienți diagnosticați cu colită hemoragică,
- nu a fost identificat niciun caz de leucoencefalopatie multifocală progresivă.



Comisia de Transparență a concluzionat că beneficiul terapeutic pentru Entyvio administrat ca tratament în rectocolita hemoragică a fost stabilit în funcție de medicația anterioară astfel:

- **important** - la pacienții care au înregistrat eșec la terapia anterioară (răspuns insuficient, pierderea răspunsului sau intoleranță la tratament) cu imunosupresive, corticosteroizi și antagoniști ai factorului de necroză tumorală;
- **insuficient** – la pacienții naivi la tratamentul cu antagoniști TNF α .

În lipsa alternativelor de tratament disponibile și conform rezultatelor studiului clinic GEMINI I care au demonstrat un beneficiu clinic față de placebo în inducerea răspunsului clinic și menținerea remisiei clinice, Comisia de Transparență a considerat că medicamentul Entyvio (DCI Vedolizumabum) prezintă un **beneficiu adițional minor** (ASMR IV) la pacienții care nu au răspuns la tratamentul cu imunosupresive, corticosteroizi și anti-TNF. La cealaltă categorie de pacienți (naivi la tratament) acest criteriu nu se aplică.

2.2. NICE

Medicamentul Vedolizumab a fost evaluat de autoritățile competente din Marea Britanie ca tratament în colita ulcerativă activă moderată până la severă [3].

Vedolizumab prezintă un mecanism de acțiune diferit de al altor medicamente: determină supresia activității imune numai la nivelul intestinului, ceea ce reprezintă o inovație comparativ cu alte imunosupresoare care afectează întreg organismul.

Experții au precizat că beneficiile imunosupresiei țintite a vedolizumabului nu au fost clar evidențiate prin studiul clinic GEMINI I deoarece unii pacienți au fost tratați concomitent cu vedolizumab și un medicament imunosupresor cu efect sistemic. Impactul beneficiilor reale ale vedolizumabului nu a putut fi cuantificat în baza datelor disponibile.

Tratamentul convențional în colita ulcerativă cuprinde aminosalicilați, tiopurine (azatioprina, mercaptopurina) și corticosteroizi. A doua linie terapeutică este reprezentată de antagoniști TNF α iar în cazul eșecului tratamentului cu medicamente biologice se recomandă intervenția chirurgicală.

Eficacitatea și siguranța medicamentului vedolizumab au fost evaluate în baza rezultatelor obținute din studiul clinic GEMINI I (descriș anterior în raport). În acest studiu clinic nu a fost analizată semnificația statistică a diferenței efectului vedolizumabului în cadrul subgrupurilor, respectiv pentru pacienții naivi sau care au înregistrat eșec la terapia cu blocați TNF α .

Rezultatele privind eficacitatea vedolizumabului pot fi generalizate în practica clinică din Marea Britanie. Răspunsul la tratamentul cu vedolizumab trebuie evaluat după administrarea timp de 10 săptămâni, conform informațiilor prezentate în RCP-ul produsului Entyvio; în GEMINI I, efectul a fost analizat după 6 săptămâni, ceea ce ar putea determina subestimarea numărului de pacienți care răspund la tratamentul de inducție, în practica medicală din Regatul Unit. Datele referitoare la răspunsul pacienților după 6 săptămâni nu au fost disponibile în urma trialului clinic.

În vederea comparării eficacității relative a vedolizumabului cu a altor inhibitori TNF α (adalimumab, infliximab și golimumab), compania producătoare a realizat o meta-analiză. Nu au fost disponibile date privind tratamentul cu infliximab și golimumab la pacienții care au fost tratați anterior cu un medicament biologic; de aceea, pentru acest subgrup efectul vedolizumabului a fost evaluat numai față de adalimumab.

Colita ulcerativă este o afecțiune mai dificil de tratat după eșecul terapiei biologice.



Evenimentele adverse raportate în studiul clinic GEMINI I au fost similare în brațele placebo și vedolizumab. Nu au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) după vedolizumab (ca după tratamentul cu natalizumab), medicament care, ca și natalizumabul inhibă integrina 4 α . Explicația ar fi că natalizumab inhibă această integrină în toate țesuturile organismului, inclusiv la nivelul creierului în timp ce vedolizumabul acționează țintit la nivelul intestinului. De aceea riscul de LMP este scăzut după vedolizumab. Vedolizumab este un medicament sigur și bine tolerat de pacienți.

Comitetul de evaluatori a decis, în baza datelor provenite din studiul clinic GEMINI I, că vedolizumab și-a demonstrat eficacitatea clinică comparativ cu terapia convențională, în cadrul populației aflate în intenție de tratament și în ambele subgrupuri.

Analiza modelului propus de compania solicitantă în vederea estimării costurilor și frecvenței intervențiilor chirurgicale a relevat faptul că la o utilizare timp de 10 ani, pacienții ar trebui să participe la 4 operații iar dacă orizontul de timp este considerat durata de viață a pacienților, numărul operațiilor ar crește la 19. Conform experților clinicieni, intervenția chirurgicală în colita ulcerativă are 3 faze (cu operații separate) iar o persoană poate fi operată de mai multe ori dacă se înregistrează complicații. Costurile intervențiilor chirurgicale reprezintă costul total al mai multor operații. S-a demonstrat că prețul total al operațiilor, conform modelului propus, de companie a fost mult prea mare comparativ cu cel determinat de experții evaluatori.

Scorul ICER s-a încadrat în limitele normale iar **vedolizumabul a fost considerat cost-eficient pentru pacienții naivi la tratamentul cu un inhibitor TNF α** . În acest caz s-au utilizat valorile de utilitate publicate de Woehl et al. și Swinburn et al. iar ICER obținut a fost £31,900 și £27,500 per QALY câștigat, valori apropiate de limita superioară a intervalului considerat a fi cost-eficient pentru resursele NHS.

În cazul pacienților naivi la terapia biologică, scorul ICER cu adalimumab și tratament convențional a fost de £7000 și respectiv £5000 per QALY câștigat. În analiza exploratorie incrementală, vedolizumabul dominat adalimumab. După ajustare prin aplicarea valorilor de utilitate Swinborn și considerând întreruperea tratamentului după 1 an, ICER pentru vedolizumab a fost sub £20,000 per QALY câștigat față de comparatori ceea ce poziționează acest produs pe o treaptă superioară altor tratamente (**vedolizumabul este mai eficient și mai puțin costisitor față de comparatori**).

Compania a negociat o Schemă de Acces pentru Pacienți cu Departamentul de Sănătate prin care se oferă un discount pentru vedolizumab aplicat la prețul de achiziționare sau facturare.

Comitetul experților evaluatori a concluzionat ținând cont de gradul de incertitudine al valorilor de utilitate, costurile intervenției chirurgicale, ale îngrijirii ulterioare și valoarea ICER, că medicamentul **vedolizumab este cost-eficient în tratamentul pacienților naivi** la inhibitorii ai factorului de necroză tumorală. Medicamentul vedolizumab a fost acceptat pentru rambursare în condițiile oferirii de către producător a unui discount agreat în cadrul Schemei de Acces pentru Pacienți.

Referitor la necesitatea clinică și disponibilitatea alternativelor terapeutice, reprezentanții pacienților au precizat, în raport, că această afecțiune (colita ulcerativă activă moderată până la severă) este o patologie cu implicații negative severe asupra calității vieții. Noi medicamente pentru colita ulcerativă sunt absolut necesare pentru pacienții care nu prezintă ameliorarea simptomatologiei în urma terapiilor actuale, cu afectarea capacității de învățare, muncă, socializare și prin urmare, a calității vieții.



2.3. SMC

Vedolizumab este recomandat de NHS Scotland pentru tratamentul pacienților adulți diagnosticați cu colită ulcerativă moderată până la severă, activă, care au prezentat un răspuns inadecvat, pierderea răspunsului sau intoleranță la terapia convențională sau un antagonist al factorului de necroză tumorală alfa [4].

S-a constatat că un procent mai mare de pacienți tratați cu vedolizumab au obținut un răspuns clinic, la 6 săptămâni și remisie clinică în săptămâna 52, comparativ cu placebo. Se recomandă reevaluarea pacienților care continuă tratamentul cu vedolizumab cel puțin o dată la 12 luni, pentru a determina dacă terapia urmată este adecvată clinic. Dacă persoanele se află în remisie completă la 12 luni, se ia în considerare oprirea tratamentului cu vedolizumab și reluarea acestuia dacă se constată recidivarea bolii.

Vedolizumabum este disponibil în cadrul Schemei de Acces a Pacienților ceea ce i-a crescut cost-eficacitatea.

Informații privind eficacitatea comparativă

Vedolizumab este un medicament biologic, inovator, un imunosupresor care prezintă selectivitate intestinală. Este un anticorp monoclonal umanizat care se leagă specific de integrina $\alpha 4\beta 7$, care se exprimă preferențial pe limfocitele T ajutătoare din homingul intestinal.

Studiul clinic care a stat la baza evaluării eficacității vedolizumabului în colita ulceroasă activă moderată până la severă a fost GEMINI I, de fază III, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo desfășurat în două faze: inducție și menținere, care a fost descris anterior în raport.

Rezultatul principal urmărit în faza de inducție a fost răspunsul clinic, la 6 săptămâni, definit ca o reducere cu cel puțin 3 puncte a scorului Mayo, o scădere de cel puțin 30% față de valoarea inițială, reducerea cu cel puțin un punct pe subscala de evaluare a hemoragiei rectale sau un scor absolut caracteristic hemoragiei rectale de 0 sau 1. În săptămâna a 6-a, 47% (106/225) dintre pacienții înrolați în brațul vedolizumab și 26% (38/149) dintre pacienții tratați cu placebo au prezentat un răspuns clinic.

Analiza exploratorie a subgrupului de pacienți naivi la tratamentul cu antagoniști TNF α (n=206) a indicat că 53% dintre pacienții pe vedolizumab au atins un răspuns clinic în săptămâna 6 comparativ cu 26% din grupul placebo.

Rezultatele obținute din analiza exploratorie a datelor provenite de la pacienții care au înregistrat eșec la terapia cu antagoniști TNF α au indicat că 39% dintre pacienții tratați cu vedolizumab au prezentat răspuns clinic în săptămâna 6 comparativ cu 21% dintre pacienții care au primit placebo.

Principalul obiectiv urmărit în faza de menținere a fost remisia clinică în săptămâna 52 definită ca un scor Mayo ≤ 2 și lipsa unui subscor > 1 . S-a observat că în săptămâna 52, 42% respectiv 45% dintre pacienții tratați cu vedolizumab la 8 săptămâni respectiv la 4 săptămâni erau în remisie clinică comparativ cu 16% dintre pacienții care au primit placebo. Diferența (valoare ajustată) a fost 26% pentru vedolizumab administrat la 8 săptămâni (95% CI [15-37], $p < 0.001$) și 29% în schema de administrare la 4 săptămâni (95% CI [15-37], $p < 0.001$).

Analiza exploratorie realizată pentru subgrupul pacienților naivi la anti-TNF α (n=224) a confirmat rezultatele obținute anterior: 46% și 48% dintre pacienții tratați cu vedolizumab la 8 respectiv 4 săptămâni au prezentat remisie clinică în săptămâna 52 comparativ cu 19% din grupul placebo iar în subgrupul pacienților care au înregistrat eșec terapeutic după antagoniști TNF α (n=121) 37% și 35% dintre pacienții



tratați cu vedolizumab la 8 respectiv 4 săptămâni au înregistrat remisie clinică în săptămâna 52 comparativ cu 5,3% din grupul placebo.

Toate obiectivele secundare au prezentat o ameliorare semnificativă în grupul vedolizumab comparativ cu placebo. O analiză exploratorie a indicatorilor privind calitatea vieții a demonstrat ameliorarea semnificativă a calității vieții la pacienții tratați cu vedolizumab comparativ cu placebo în săptămânile 6 și 52.

GEMINI LTS este un studiu clinic de extensie în care s-a urmărit evaluarea eficacității pe termen lung și a siguranței vedolizumabului pentru pacienții diagnosticați cu colită ulcerativă. Pacienții din GEMINI I care au finalizat fazele de inducție și menținere și cei care s-au retras înainte de finalizarea studiului, au fost înrolați în GEMINI LTS și au primit vedolizumab la fiecare 4 săptămâni. Remisia clinică și ratele de răspuns clinic au fost menținute timp de 52 săptămâni. Vedolizumabul a fost autorizat pentru utilizare la 8 săptămâni. Frecvența se poate crește la 4 săptămâni pentru pacienții care au înregistrat o scădere a răspunsului sau care reiau tratamentul după o întrerupere.

Informații comparative privind siguranța

Lipsește datele comparative de siguranță pentru vedolizumab.

Un număr similar de reacții adverse a fost raportat în fiecare grup; 80% dintre pacienții tratați cu vedolizumab respectiv placebo au raportat o reacție adversă. 12% din pacienții tratați cu vedolizumab și 13% dintre cei cu placebo au raportat evenimente adverse severe. Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost: cefalee (13% versus 10%), colită ulcerativă (16% versus 21%) și nazofaringite (13% versus 9,5%). 60% dintre pacienții tratați cu vedolizumab și 56% din grupul placebo au raportat infecții dintre care 1,9% respectiv 2,9% dintre cazuri au fost severe.

Nu au fost constatate cazuri de leucoencefalopatie progresivă multifocală și vedolizumabul nu a determinat creșterea numărului total de limfocite din sângele periferic.

Informații privind eficacitatea clinică

Colita ulcerativă este o afecțiune inflamatorie intestinală cronică recidivantă și remisivă asociată cu un risc crescut de morbiditate și mortalitate. Pacienții prezintă diaree cu hemoragie, crampe abdominale și astenie. Abordarea terapeutică actuală este reprezentată de aminosalicilați, corticosteroizi și imunosupresoare. Agenții biologici (infliximab, adalimumab și golimumab) sunt recomandați în cazul eșecului sau intoleranței la tratamentul convențional.

Experții clinicieni consideră că este nevoie de medicamente inovatoare pentru această arie terapeutică în special pentru pacienții care nu mai au altă opțiune în afară de intervenția chirurgicală.

Efectul tratamentului cu vedolizumab a fost considerat clinic relevant și a fost demonstrat în cadrul analizelor exploratorii de subgrup în fazele de inducție și menținere pentru **pacienții naivi la terapia cu antagoniști TNF α** . Nu s-au realizat comparații directe cu alți blocați TNF α .

Au fost realizate două meta-analize pentru faza de inducție (7 studii clinice) și faza de menținere (5 studii clinice) în care s-au evaluat: răspunsul clinic și remisia în faza de inducție, răspunsul clinic menținut și remisia clinică în faza de menținere.

Au fost evaluate cicatrizarea mucoasei și întreruperea tratamentului datorită evenimentelor adverse dar aceste rezultate nu au fost utilizate în modelul economic.



În faza de inducție nu s-au constatat diferențe semnificative între tratamente. În faza de menținere s-a constatat o mare variație a numărului pacienților din grupul placebo aflați în remisie clinică sau care prezintă un răspuns clinic menținut, ceea ce, indică un nivel crescut de heterogenitate în cadrul studiilor clinice.

Prin mecanismul de acțiune inovator vedolizumabum reprezintă un avans în terapie și este recomandat a fi utilizat în tratamentul pacienților care nu sunt eligibili pentru alte opțiuni terapeutice în afara intervenției chirurgicale.

Informații de economie sanitară

Compania a prezentat o analiză de cost-utilitate pentru vedolizumab în colita ulcerativă activă moderată până la severă, la pacienți care au avut un răspuns inadecvat, au înregistrat pierderea răspunsului, au fost intoleranți la tratamentul convențional sau cu un anti-TNF α . Orizontul de timp a fost stabilit utilizând arbori decizionali pentru a modela faza de inducție a tratamentului (6 săptămâni) după care a urmat faza de menținere analizată printr-un model Markov cu cicluri de 8 săptămâni.

Comparatorii utilizați au fost terapia convențională, antagoniști TNF α (influximab, adalimumab și golimumab) și intervenția chirurgicală.

Valoarea ICER pentru vedolizumab versus comparator a fost £28,429 pentru un QALY incremental de 0,201. Scorul ICER pentru prețul listat era £45,191 dar vedolizumabul a fost inclus în Schema de Acces pentru Pacienți. Analiza de sensibilitate a indicat că pentru un prag al puterii de cumpărare de £30,000, probabilitatea ca vedolizumab (în cadrul Schemei de Acces pentru Pacienți) să fie cost-eficient față de comparator a fost de aproximativ 60%.

Scorul ICER pentru vedolizumab (în PAS) administrat la pacienții naivi la terapia cu anti-TNF α versus comparator a fost £24,124 la un QALY=0.249. Valoarea ICER la prețul listat a fost £39,489. ICER vedolizumab vs. adalimumab=£5,670 pentru pacienții naivi la terapia biologică.

În raport sunt enumerate incertitudini și puncte slabe ale metodei:

- compania solicitantă a considerat un procent de 4,9% intervenții chirurgicale realizate într-o perioadă de peste 1 an, cifre pe care le-a aplicat anual; aceste valori constituie o supraestimare în cadrul modelului; după revizuire, solicitantul a propus rate anuale de 2,45% ceea ce a condus la o valoare a ICER de £33,833 (£29,561 la pacienții naivi la anti-TNF α) și 8,2%, valoare care a determinat un ICER de £25,008 (£20,673 la pacienții naivi la anti-TNF α); rezultatele sunt mai sensibile dacă numărul de proceduri chirurgicale este mai mic;
- numărul complicațiilor observate în primele luni de la intervenția chirurgicală s-a menținut de-a lungul timpului și a generat mai multe proceduri neplanificate; modificând modelul pentru a utiliza un procent mai mic de 40% comparativ cu valoarea inițială s-a obținut o creștere a scorului ICER pentru vedolizumab în cadrul PAS: £ 29,623,
- costul complicațiilor comparativ cu cel al intervenției chirurgicale a fost supraestimat; s-a propus o valoare alternativă mai mică de £820, de exemplu, pentru care ICER=£ 35,715 (£ 31,377 pacienți naivi la terapia cu anti-TNF α),
- a existat o diferență între modul de administrare propus în terapia de inducție comparativ cu cel aprobat în RCP; dacă s-ar folosi acesta din urmă (3 doze pe parcursul a 10 săptămâni de inducție) ICER pentru vedolizumab cu PAS=£ 30,262 (£ 26,393 pacienți naivi la terapia cu anti-TNF α),



- durata tratamentului estimat a fost de până la 2 ani; utilizarea altor perioade de tratament afectează scorul ICER; dacă tratamentul s-ar administra timp de un an, valoarea ICER s-ar reduce la =£ 22,106 (£ 16,486 pacienți naivi la terapia cu anti—TNF α); pentru 3 ani, ICER =£ 30,812 (£ 27,924 pacienți naivi la terapia cu anti—TNF α).

2.4. IQWIG

Vedolizumabul a fost evaluat de autoritățile competente din Germania în vederea determinării beneficiului terapeutic adițional față de comparatorul relevant, pentru pacienții adulți diagnosticați cu colită ulcerativă care au prezentat răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau prezintă intoleranță la terapia convențională sau la un antagonist TNF α [5].

Au fost analizate două subpopulații: naivi la terapia cu TNF α și pacienți care au înregistrat eșec la anti-TNF α . Comparatorul considerat relevant este un inhibitor TNF α (adalimumab, infliximab). Experții clinicieni au precizat că în lipsa unui răspuns la tratamentul cu un agent biologic, se poate trece la un alt inhibitor TNF α sau se poate ajusta doza. Terapia cu același inhibitor TNF α nu trebuie continuată sau trebuie ajustată în funcție de tipul de eșec al terapiei.

Compania solicitantă a ales adalimumabul drept comparator relevant pentru ambele subpopulații. Experții au considerat că acesta nu este potrivit pentru toți pacienții care au înregistrat eșec la tratamentul cu inhibitori TNF α (există pacienți care au fost tratați cu adalimumab și nu mai pot urma tratament tot cu adalimumab).

Evaluarea beneficiului real pentru vedolizumab s-a realizat comparativ cu adalimumab pentru pacienții naivi la anti-TNF α și versus adalimumab sau infliximab pentru pacienții cu eșec la anti-TNF α cu urmărirea rezultatelor relevante pentru pacient în studii clinice randomizate cu durata de cel puțin 1 an.

Rezultatele obținute au indicat lipsa studiilor clinice randomizate în care vedolizumabul să fie comparat direct cu un alt medicament biologic.

Compania a prezentat o comparație indirectă în vederea evaluării beneficiului adițional al vedolizumabului versus adalimumab. A fost prezentat un singur studiu clinic randomizat care a fost considerat relevant din perspectiva solicitantului, în care vedolizumabul a fost comparat cu placebo (studiul C13006) și 3 studii pentru adalimumab versus placebo (ULTRA 1, ULTRA2 și M10-447).

Compararea indirectă propusă de companie nu a fost considerată potrivită pentru evaluarea beneficiului adițional al vedolizumabului din următoarele considerente:

- design-urile studiilor clinice propuse și populațiile analizate nu au fost suficient de similare,
 - studiul C13006 cu vedolizumab a inclus 2 studii clinice randomizate controlate cu placebo: primul s-a desfășurat în faza de inducție, al doilea în faza de menținere;
 - durata totală a tratamentului în studiul C13006 a fost 52 de săptămâni (faza de inducție: săptămâna 0 până în săptămâna 6; faza de menținere: săptămâna 6 până în săptămâna 52),
 - în faza de inducție au fost urmărite două cohorte: în prima vedolizumabul a fost comparat cu placebo iar în a doua cohortă pacienții au fost recrutați dintre cei care și-au menținut răspunsul clinic în faza de supravghere,
 - pacienții care au prezentat răspuns în cohortele 1 și 2 sub tratamentul cu vedolizumab din faza de inducție au fost randomizați în 3 brațe în faza de menținere (placebo, vedolizumab la 8 săptămâni și vedolizumab la 4 săptămâni),



- anumiți pacienți, care au răspuns la vedolizumab în faza de inducție au continuat tratamentul cu vedolizumab în regim deschis, la fiecare 4 săptămâni; pacienții randomizați la placebo au continuat să primească placebo în faza de menținere,
- design-ul studiilor cu adalimumab a fost diferit de cele cu vedolizumab:
 - în studiul ULTRA 1 a existat doar faza de inducție de 8 săptămâni,
 - ambele ULTRA 2 și M10-447 au fost formate dintr-o fază de inducție și una de menținere dar, spre deosebire de C13006 după faza de inducție pacienții care au răspuns la adalimumab nu au fost randomizați pentru faza de menținere,
 - în situația unui răspuns inadecvat, pacienții din ULTRA 2 au putut trece la adalimumab după 12 săptămâni, în M10-447 trecerea a fost posibilă după săptămâna 8,
 - în ambele studii informațiile despre pacienții la care a fost necesară schimbarea tratamentului au fost analizate date despre nonrespondenți (cu excepția reacțiilor adverse),
 - prin urmare, analiza studiilor ULTRA2 și M10-447 a cuprins fazele de inducție și menținere și date despre toți pacienții (care au răspuns sau nu la adalimumab),
- compania nu a prezentat analize pentru evenimentele adverse raportate în studiul C13006
 - pacienții care nu au luat parte la studiul clinic randomizat în faza de menținere, au fost incluși în analiza evenimentelor adverse în studiul C13006,
 - pacienți care nu au fost randomizați în brațul vedolizumab (cohorta 2) au fost incluși în analiza corespunzătoare fazei de inducție indiferent de modul de administrare (vedolizumab la 4 sau 8 săptămâni); în faza de menținere toți pacienții tratați cu vedolizumab au fost evaluați împreună iar rezultatele au fost comparate cu cele din grupul placebo,
 - au fost prezentate informații provenite de la pacienți care nu au fost tratați conform modului de administrare aprobat pentru vedolizumab (randomizarea a fost întreruptă, vedolizumab a fost administrat în regim deschis),
 - lipsa analizei efectelor adverse rezultate din comparația randomizată a împiedicat realizarea analizei beneficiu-risc.

În concluzie s-a considerat că nu există date relevante pentru evaluarea beneficiului adițional al vedolizumabului comparativ cu adalimumabul la pacienții cu colită ulcerativă. **Beneficiul suplimentar nu a fost demonstrat.**

2.5. GBA

Comitetul Federal a publicat în ianuarie 2015 o rezoluție pentru vedolizumab în care prezenta următoarele concluzii referitoare la beneficiul adițional al vedolizumabului în boala Crohn [6]:

1. **nu a fost evidențiat un beneficiu terapeutic suplimentar** pentru vedolizumab, administrat pacienților diagnosticați cu colită ulcerativă activă moderată până la severă care au prezentat răspuns inadecvat, pierderea răspunsului sau intoleranță la tratamentul convențional, comparatorul relevant fiind considerat un medicament antagonist TNF α (adalimumab sau infliximab) – a fost ales adalimumabul,
2. **nu a fost evidențiat un beneficiu terapeutic suplimentar** pentru vedolizumab, administrat pacienților diagnosticați cu colită ulcerativă activă moderată până la severă care au prezentat răspuns inadecvat, pierderea răspunsului, intoleranță la tratamentul convențional sau la un blocant TNF α , comparatorul



relevant fiind considerat un medicament antagonist TNF α (adalimumab sau infliximab în funcție de tratamentul anterior)- a fost ales adalimumabul. Se precizează că după eșecul terapiei biologice este posibilă ajustarea dozei sau trecerea la alt inhibitor TNF α .

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Vedolizumab este rambursat în 20 state membre ale Uniunii Europene în procent de 100%: Austria, Belgia, Croația, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia, Ungaria.

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE ȘI DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Ghidul clinic de Tratament și Management al Colitei Ulcerative publicat în februarie 2017 recomandă următoarele opțiuni terapeutice [7]:

- ❖ colita ușoară- moderată
 - mesalazina administrată topic (supozitor) este recomandată;
 - clismele și spumele rectale sunt mai puțin eficiente (concentrația lor scade rapid);
 - boala colonică stângă se tratează cu supozitoare cu mesalazină asociate cu un aminosalicilat oral
 - ✓ sulfasalazin inhibă sinteza de prostaglandine proinflamatorii;
 - ✓ mesalazina este mai bine tolerată comparativ cu sulfasalazina; 2 g/zi indic remisia și preven recidiva;
 - ✓ budesonid cu eliberare prelungită, aprobată în anul 2013 de FDA pentru tratamentul colitei ulcerative active forma ușoară până la moderată, la pacienții adulți;
 - ✓ spuma rectală cu budesonid a fost aprobată în octombrie 2014 pentru inducerea remisiunii în colita ulcerativă activă forma ușoară până la moderată, distală;
- ❖ colita acută ulcerativă severă (>6 mișcări ale intestinului cu hemoragie/zi, asociate cu pirexie, temperatura > 38 ° C, hemoglobinei <10,5 g/dl, ritm cardiac > 90 bpm, VSH > 30 mm/h, PCR > 30) necesita spitalizare si tratament cu doze mari de corticosteroizi pe cale intravenoasă
 - hidrocortizon 400 mg/zi sau
 - metilprednisolon 60 mg/zi
 - glucocorticoizi pentru inducerea remisieii, conform rezultatelor unei metaanalize;
 - ciclosporina, tacrolimus – nu trebuie utilizați pe termen lung datorită nefrotoxicității;
 - infliximab, adalimumab, golimumab în boala rezistentă la steroizi;
 - **vedolizumab**, dacă nu se înregistrează răspuns adecvat, răspunsul s-a pierdut sau există intoleranță la un antagonist TNF α ;
- ❖ intervenția chirurgicală este considerată terapia finală, definitivă în colita ulcerativă
 - de urgență în următoarele cazuri:
 - (1) megacolon toxic refractar la tratament medical,
 - (2) atac fulminant refractar la tratament medical,
 - (3) hemoragie colonică necontrolată,



- electivă
 - (1) dependența de steroizi pe termen lung,
 - (2) displazie sau adenocarcinom pe biopsia de screening,
 - (3) boală prezentă timp de 7-10 ani,
- ❖ tratament de întreținere – după atingerea remisiei, pentru a preveni recidiva
 - azatioprină, 6-mercaptopurină,
 - infliximab, golimumab- în continuarea terapiei de inducție cu infliximab sau golimumab,
 - corticosteroizi cu eliberare lentă- budesonid,
 - probiotice, Escherichia coli tulpina Nissle 1917, Bio-Three, un supliment de probiotice disponibil comercial (Enterococcus, T-110, C butyricum TO-A, B mesentericus TO-A.

Costurile terapiei

Solicitantul a propus drept comparator medicamentul adalimumabum.

Conform O.M.S 860/2014, modificat și completat prin O.M.S. 387/2015, medicamentul propus respectă definiția comparatorului.

Calculului costurilor terapiilor a fost efectuat utilizând prețul medicamentelor publicat în CaNaMed versiunea martie 2017.

Vedolizumab

Entyvio 300 mg se comercializează sub formă de cutie x 1 flacon x 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă la un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 12.500,77 RON/flacon.

Conform RCP, pentru tratamentul colitei ulcerative, regimul de administrare recomandat pentru Entyvio este 300 mg administrate prin perfuzie intravenoasă în săptămânile zero, doi și șase și ulterior o dată la opt săptămâni.

În aceste condiții, costul anual utilizând Entyvio este de **100.006,16 lei** (12.500,77 lei PVA/UT x 8UT).

Continuarea tratamentului la pacienții cu colită ulcerativă trebuie reevaluată cu atenție dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 10.

Adalimumabum (DC Humira)

Humira 40 mg (Abbvie Limited, Marea Britanie) este comercializat în cutie cu două blistere x 1 seringă preumplută x 0.8ml + 1 tampon, care are un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 3913,10 lei, cu un cost de 1956,55 lei/UT.

Conform RCP, în tratamentul colitei ulcerative - forma moderată până la severă -, doza este de 160 mg în săptămâna 0 (doza poate fi administrată sub forma a patru injecții într-o zi sau două injecții pe zi, timp de două zile consecutive) și 80 mg în săptămâna 2. După inițierea tratamentului, doza recomandată este de 40 mg la două săptămâni prin injecții subcutanate.

Costul anual al terapiei cu Humira (40 mg) este de **58.696,50 lei** (1956,55 lei PVA/doza x 30 doze).

Comparând costurile celor două terapii, se constată că administrarea de Entyvio generează cheltuieli cu 70,38% mai mari decât terapia cu Humira, determinând un impact bugetar pozitiv față de comparator.



5. PUNCTAJ

5.1. Eșec la terapia anterioară cu imunosupresoare, corticosteroizi sau anti-TNF α

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS - BT 1	15	45
1.2. NICE/SMC – recomandă utilizarea fără restricții	15	
1.3. IQWIG/G-BA - au fost publicate raportul de evaluare și rezoluția	15	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 20 țări	25	25
3. Costurile terapiei – impact bugetar pozitiv comparativ cu adalimumabul	0	0
TOTAL PUNCTAJ		70 puncte

5.2. Pacienți naivi la terapia cu anti-TNF α

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS - BT insuficient	0	30
1.2. NICE/SMC –recomandă utilizarea fără restricții	15	
1.3. IQWIG/G-BA - au fost publicate raportul de evaluare și rezoluția	15	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 20 țări	25	25
3. Costurile terapiei – impact bugetar pozitiv comparativ cu adalimumabul	0	0
TOTAL PUNCTAJ		55 puncte

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul Vedolizumabum **indicat în colita ulcerativă, moderat până la sever activă, pentru pacienți adulți care au prezentat eșec la terapia anterioară cu medicamente imunosupresoare, corticosteroizi sau antagoniști ai factorului alfa de necroză tumorală (TNF α)** întrunește punctajul de **admitere condiționată** 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.

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul Vedolizumabum **indicat în colita ulcerativă, moderat până la sever activă, pentru pacienți adulți care nu au fost tratați anterior cu antagoniști ai factorului alfa de necroză tumorală (TNF α)** nu întrunește punctajul de admitere 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.

7. RECOMANDARI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul vedolizumab indicat în tratamentul colitei ulcerative, moderat până la sever activă, pentru pacienți adulți care au prezentat eșec la terapia anterioară cu medicamente imunosupresoare, corticosteroizi sau antagoniști ai factorului alfa de necroză tumorală (TNF α).



8. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului, *Entyvio 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă*;
2. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, *Entyvio 300 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, Avis 7 Janvier 2015*;
3. The National Institute for Health and Care Excellence, *Vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis*, TA 342 published on June 5th 2015;
4. Scottish Medicines Consortium, *Vedolizumab 300 mg powder for concentrate for solution for Infusion (Entyvio)*, SMC No. 1045/15;
5. IQWiG, *Vedolizumab – Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V*, A14-23, version 1.0, Vedolizumab-Ulcerative colitis, 13 October 2014;
6. GBA, *Resolution by the Federal Joint Committee on an amendment to the Pharmaceutical Directive (AM-RL): Appendix XII-Resolutions on the benefit assessment of pharmaceuticals with new active ingredients, in accordance with the German Social Code, Book Five (SGB V), section 35a, Vedolizumab from 8 January 2015*;
7. Basson M.D. et al., - *Ulcerative Colitis Treatment and Management*, updated February 14, 2017, Medscape, <http://emedicine.medscape.com/article/183084-treatment#d7>.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu
