



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

VEDOLIZUMABUM

INDICAȚIA:

BOALA CROHN, 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	32857

PUNCTAJ: 62/55



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 boala Crohn, 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, perfuzie i.v., în S0, 2 și 6 și ulterior o dată la 8 S.			Tratament cronic
	Dacă pacienții răspund la tratament vedolizumab se administrează o dată la 8 S începând cu S 14.			Se recomandă reevaluarea terapiei dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în S 14
	Dacă răspunsul la tratament scade, se poate crește frecvența de administrare - o dată la 4 S			

*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 4 S. 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: „*boala Crohn, 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.

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie intestinală care poate afecta orice porțiune a tubului digestiv dar prezintă manifestări extra-intestinale (dureri articulare, erupții cutanate, tulburări vizuale, afectarea altor organe ș.a.m.d.). Patologia este cronică și evoluează în pusee care alternează cu perioadele de remisie. Este o boală criptogenetică care implică factori diferiți (predispoziția genetică, factori imunologici și de mediu).

Opțiunile terapeutice sunt recomandate de specialiști într-un cadru pluridisciplinar (hepatogastroenterologie, chirurgie digestivă, reumatologie etc.)

Scopul tratamentului în boala Crohn este obținerea unei remisii clinice.

Nu există un tratament medicamentos curativ pentru boala Crohn dar terapiile actuale (aminosalicilați, corticoizi, imunosupresoare) suportive permit controlarea bolii și ameliorarea calității vieții. Se recomandă utilizarea medicamentelor anti-TNF (influximabum și adalimumabum) dacă se înregistrează eșec sau intoleranță după administrarea de imunosupresoare.

Intervenția chirurgicală este considerată opțiune de ultimă instanță dar nu determină vindecarea bolii.

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 actuale disponibile și diferitele strategii terapeutice utilizate nu oferă un răspuns satisfăcător pacienților. Sunt necesare tratamente inovative, moderne. Unul dintre acestea este reprezentat de medicamentul vedolizumab.

Evaluarea eficacității și toleranței medicamentului vedolizumab în boala Crohn au fost evaluate în baza datele obținute din două studii clinice versus placebo: GEMINI II și GEMINI III. Remicade (influximabum) a fost autorizat pentru punerea pe piață în august 1999 și Humira (adalimumabum) în iunie 2007.

Studiul clinic GEMINI II s-a desfășurat după o metodologie similară cu cea din GEMINI I. Trial comparativ, randomizat, dublu orb, cu două faze (inducție și menținere) și două cohorte de pacienți a avut loc între decembrie 2008 și mai 2012. Comparația cu influximabum și adalimumabum ar fi fost posibilă.



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

În faza de inducție au fost analizate **remisia clinică** (definită printr-un scor CDAI \leq 150) și **răspunsul clinic în CDAI-100** (definit ca o scădere de cel puțin 100 puncte a scorului CDAI) în **săptămâna a 6-a**.

În faza de întreținere a fost evaluată **remisia clinică în săptămâna 52**.

Secundar s-au urmărit:

- **variația nivelului seric al proteinei C reactive (CRP) comparativ cu nivelul determinat la includerea în studiu** – în faza de inducție,
- **răspunsul clinic CDAI-100 în săptămâna 52, menținerea remisiei clinice în săptămâna 52, remisia în lipsa tratamentului cu corticosteroizi în săptămâna 52**, – în faza de întreținere.

Criterii de includere a pacienților în studiul clinic:

- boală Crohn activă moderată până la severă, definită printr-un scor CDAI cuprins între 220 și 450 măsurat cu 7 zile înainte de administrarea primei doze din medicația aprobată în studiul clinic și printr-un factor care indică prognoza nefavorabilă:
 - nivel CRP > 2,87 mg/L pe parcursul perioadei de eligibilitate, sau
 - ileocolonoscopie cu cel puțin 3 ulcerații non-anastomotice (fiecare >0.5 cm) sau 10 ulcerații aftoase (care afectează cel puțin adiacent 10 cm de intestin) în ultimele 4 luni, sau
 - calprotectina fecală > 250 μ g/g în timpul perioadei de eligibilitate asociată cu ulcerațiile intestinale diagnosticate cu entero-scanner, entero-RMN, endoscopie sau videocapsule în ultimele 4 luni,
- boală Crohn cel puțin ileală/colică,
- \geq 1 eșec al tratamentului standard pentru boala Crohn care include corticosteroizi (numai pentru locațiile din afara SUA), imunomodulatoare (azathioprină, 6-mercaptopurină sau metotrexat) și anti-TNF α (infliximab, adalimumab și certolizumab);
- includerea pacienților expuși anterior la terapia biologică a fost limitată la \leq 50%.

Criterii de neinclusiune:

- ✓ ciclosporină sau adalimumab administrate timp de 30 de zile,
- ✓ infliximab, certolizumab pegol sau alt tratament biologic în ultimele 60 de zile,
- ✓ expunere anterioară la natalizumab, rituximab sau efalizumab.

Grupurile de tratament:

- faza de inducție – perfuzie i.v. administrată timp de minimum 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,
 - placebo

A fost permisă administrarea pe cale orală, concomitent cu medicația din studiu, a aminosalicilaților, corticoizilor sau medicamentelor imunomodulatoare.



Rezultate

1920 pacienți au fost selecționați în vederea înrolării în studiul clinic GEMINI I. Dintre aceștia 804 au fost excluși din următoarele considerente:

- ✓ 628 nu au îndeplinit criteriile de includere,
- ✓ 43 și-au retras consimțământul,
- ✓ 7 nu au fost acceptați de sponsorul studiului,
- ✓ 21 datorită evenimentelor nedorite,
- ✓ 105 din alte motive (nu au fost precizate).

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

Faza de inducție ITT					
	Placebo (N=148)	Vedolizumab Cohorta 1 (N=220)	Vedolizumab Cohorta 2 (N=747)	Vedolizumab Total (N=967)	Total (N=1115)
Vârsta, ani, media	38,6 ± 13,2	36,3 ± 11,6	35,6 ± 12,0	35,7 ± 11,9	36,1 ± 12,1
Bărbați, n (%)	69 (46,6)	105 (47,7)	346 (46,3)	451 (46,6)	520 (46,6)
Greutate, kg, media	68,7 ± 18,9	67,1 ± 19,1	70,8 ± 19,6	69,9 ± 19,5	69,8 ± 19,4
Durata bolii, ani, media	8,2 ± 7,8	9,2 ± 8,2	9,2 ± 7,6	9,2 ± 7,8	9,0 ± 7,8
Scor CDAI, medie	325 ± 78	327 ± 71	322 ± 67	323 ± 68	324 ± 69
CRP, medie	23,6 ± 27,85	24,1 ± 27,23	20,4 ± 27,40	21,2 ± 27,39	21,5 ± 27,45
Calprotectina fecală, medie	1 421,2 ± 2 076,11	1 839,9 ± 2 624,92	1 050,1 ± 1 558,93	1 228,7 ± 1 881,84	1 254,2 ± 1 908,82
Localizare					
Numai în ileon	21 (14,2)	37 (16,8)	123 (16,5)	160 (16,5)	181 (16,2)
Numai în colon	43 (29,1)	62 (28,2)	211 (28,2)	273 (28,2)	316 (28,3)
Ileon și colon	84 (56,8)	121 (55,0)	413 (55,3)	534 (55,2)	618 (55,4)
Terapii concomitente					
Numai glucocorticoizi	45 (30)	67 (30)	269 (36)	336 (35)	381 (34)
Numai imunosupresive	25 (17)	37 (17)	119 (16)	156 (16)	181 (16)
Glucocorticoizi+Imunosupresive	26 (18)	38 (17)	125 (17)	163 (17)	189 (17)
Terapii anterioare cu ≥1 anti-TNFα n (%)	72/148 (48,6)	111/220 (50,5)	506/747 (67,7)	617/967 (63,8)	689/1115 (61,8)
Eșecul primului tratament cu anti-TNFα, n (%):					
≥ 1 eșec dintre care	70/148 (47)	105/220 (48)	470/747 (63)	575/967 (59)	645/1115 (58)
• Răspuns inadecvat	41/70 (59)	56/105 (53)	223/470 (47)	279/575 (49)	320/645 (50)
• Pierderea răspunsului	22/70 (31)	40/105 (38)	189/470 (40)	229/575 (40)	251/645 (39)
• Evenimente nedorite	7/70 (10)	9/105 (9)	58/470 (12)	67/575 (12)	74/645 (11)

116 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;
 - 368 pacienți au fost randomizați pentru a primi terapia de inducție, placebo (n=148) sau vedolizumab 300 mg (n=220);
- cohorta 2 – design deschis (748 pacienții au fost tratați cu vedolizumab) s-a urmărit creșterea eficacității medicamentului în faza de întreținere.



Carcateristicile 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 tabel, 46% dintre pacienți au primit tratament concomitent cu mesalazină.

90% dintre pacienți au finalizat perioada de inducție, principalele motive de întrerupere a tratamentului au fost retragerea consimțământului și apariția evenimentelor nedorite.

Superioritatea vedolizumabului comparativ cu placebo în ceea ce privește remisia clinică în S6 a fost demonstrată: diferența absolută de 7.8 [1,2;14,3], $p=0,02$. Relevanța clinică a diferenței mici față de placebo este discutabilă.

Remisia clinică a fost definită ca scor CDAI ≤ 150 corespunzător unei activități moderate a bolii (scorul variază între 0 și 600 fiind influențat de 8 parametri: nr. scaunelor lichide sau foarte moi/săptămână, durerea abdominală, starea generală, alte evenimente nedorite determinate de boală – fistule, artrită, febră, uveită, masa abdominală, medicamentele antidiareice administrate, hematocrit și greutate).

Superioritatea vedolizumabului comparativ cu placebo în funcție de răspunsul clinic nu a fost demonstrată.

În faza de menținere, procentul pacienților care au întrerupt tratamentul a fost important: 58% din grupul placebo, 53% din grupul vedolizumab administrat la 8 săptămâni și 47% vedolizumab administrat la 4 săptămâni au oprit terapia datorită unui răspuns clinic insuficient.

Superioritatea vedolizumabului față de placebo în ceea ce privește remisia clinică în S52 a fost demonstrată. Conform rezultatelor prezentate în tabelele II și III referitor la remisia clinică în lipsa corticoizilor s-au constatat următoarele:

- pentru populația aflată în intenție de tratament, vedolizumab (administrat la 8 și respectiv 4 săptămâni) s-a dovedit **superior** comparativ cu placebo;
- pentru pacienții naivi la tratamentul cu agenți biologici vedolizumab utilizat la 8 sau la 4 săptămâni **nu a fost superior** comparativ cu placebo;
- pentru pacienții care au înregistrat eșec la terapia cu antagoniști TNF, vedolizumab la 4 săptămâni **nu și-a dovedit superioritatea** față de placebo dar vedolizumab administrat la 8 săptămâni a fost mai eficace decât placebo.

Datele privind toleranța vedolizumabului au fost obținute din cele două studii clinice controlate cu placebo 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.



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=368				Analiza exploratorie pentru subgrupul naivi la tratamentul cu anti-TNFα			Analiza exploratorie pentru subgrupul eșec după anti-TNFα		
La 6 săpt	Vedolizumab N=220	Placebo N=148	Diferența absolută	Vedolizumab N=225	Placebo N=149	Diferența absolută	Vedolizumab N=225	Placebo N=149	Diferența absolută
Răspuns clinic N (%), CI95%	69 (31,4) [25,2; 37,5]	38 (25,7) [18,7; 32,7]	5,7 [-3,6; 15,0] NS	46 (42,2) [32,9; 51,5]	23 (30,3) [19,9; 40,6]	11,9% [-1,9; 25,8] NS	25 (23,8) [15,7; 32,0]	16 (22,9) [13,0; 32,7]	1,0% [-11,8; 13,7] NS
Remisie clinică N (%), CI95%	32 (14,5) [9,9; 19,2]	10 (6,8) [2,7 ;10,8]	7,8 [1,2; 14,3] 0,0206	19 (17,4) [10,3; 24,6]	7 (9,2) [2,7; 15,7]	8,2 [-1,4; 17,9] NS	11 (10,5) [5,3; 18,0]	3 (4,3) [0,9; 12,0]	6,2 [-9,1; 21,3] 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=461				Analiza exploratorie pentru subgrupul naivi la tratamentul cu anti-TNFα			Analiza exploratorie pentru subgrupul eșec după anti-TNFα		
Eficacitatea la 52 săptăm	Vedolizumab la 8 S N=154	Vedolizumab la 4 S N=154	Placebo N=153	Vedolizumab la 8 S N=66	Vedolizumab la 4 S N=71	Placebo N=71	Vedolizumab la 8 S N=82	Vedolizumab la 4 S N=77	Placebo N=78
Remisie clinică N (%), CI95% Dif. vs placebo	60 (39,0) [31,3; 46,7] 17,4 [7,3; 27,5] 0,0007	56 (36,4) [28,8; 44,0] 14,7 [4,6; 24,7] 0,0042	33 (21,6) [15,1; 28,1]	34 (51,5) [39,5; 63,6] 24,8 [8,9; 40,6] 0,0031	33 (46,5) [34,9; 58,1] 19,7 [4,2; 35,2] 0,0151	19 (26,8) [16,5; 37,1]	23 (28,0) [18,3; 37,8] 15,2 [3,0; 27,5] 0,0177	21 (27,3) [17,3; 37,2] 14,5 [2,0; 26,9] 0,0250	10 (12,8) [5,4; 20,2]
Răspuns clinic CDAI-100 N (%), CI95% Dif. vs placebo	67 (43,5) [37,7; 51,3] 13,4 [2,8; 24,0] 0,0132	70 (45,5) [37,6; 53,3] 15,3 [4,6; 26,0] 0,0053	30 (23,8) [16,4; 31,2]	40 (60,6) [48,8; 72,4] 22,6 [6,3; 38,9] 0,0085	38 (53,5) [41,9; 65,1] 15,5 [-0,7; 31,7] NS	27 (38,0) [26,7; 49,3]	24 (29,3) [19,4; 39,1] 8,8 [-4,6; 22,1] NS	29 (37,7) [26,8; 48,5] 17,1 [3,1; 31,2] 0,0191	16 (20,5) [11,6; 29,5]
Remisie clinică menținută N (%), CI95% Dif. vs placebo	33 (21,4) [14,9; 27,9] 7,2 [-1,5; 16,0] NS	25 (16,2) [10,4; 22,1] 2,0 [-6,3; 10,2] NS	22 (14,4) [8,8; 19,9]	16 (24,2) [13,9; 34,6] 4,5 [-9,4; 18,4] NS	15 (21,1) [11,6; 30,6] 1,4 [-11,9; 14,7] NS	14 (19,7) [10,5; 29,0]	15 (18,3) [10,6; 28,4] 11,9 [-3,8; 27,1] NS	9 (11,7) [5,5; 21,0] 5,3 [-10,5; 20,7] NS	5 (6,4) [2,1; 14,3]





În fazele de inducție și menținere din studiul clinic GEMINI II 87% dintre pacienții tratați cu vedolizumab și 82% dintre pacienții care au primit placebo au raportat un eveniment nedorit; 11% vs. 10% dintre pacienții randomizați la vedolizumab respectiv placebo au întrerupt tratamentul; 24% vs. 15% (vedolizumab vs. placebo) au suferit o reacție adversă gravă.

Reacțiile adverse cele mai frecvente au fost:

- pusee evolutive ale bolii Crohn,
- artralgie,
- pirexie,
- rinofaringită,
- cefalee,
- emeză,
- crampe abdominale.

Majoritatea reacțiilor adverse severe au fost exacerbări, complicații ale bolii inflamatoare cronice a intestinului (16% după vedolizumab vs. 12% după placebo) și infecții (6% vs. 3%).

Evenimentele adverse neurologice au fost raportate la 22% dintre pacienții tratați cu vedolizumab și 25% din cei tratați cu placebo. Nu au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă. 4% vs. 5% dintre pacienții care primit vedolizumab respectiv placebo au suferit reacții determinate de administrarea perfuzabilă. 5 pacienți din grupul vedolizumab au întrerupt tratamentul perfuzabil.

Anticorpii anti-vedolizumab au fost identificați la 53 de pacienți iar cei de natură persistentă, la 16. Această subpopulație de pacienți nu a raportat reacții adverse cauzate de administrarea perfuzabilă.

La 10 pacienți din 814 au fost raportate tumori benigne, maligne sau nespecificate (inclusiv chiști și polipi) dintre care 3 cazuri grave (un neoplasm mamar, un carcinom spino-celular și o tumoră carcinoidă a apendicelui). A fost raportat un caz de colică cu displazie severă, indus de tratament.

44% vs. 40% dintre pacienții tratați cu vedolizumab respectiv placebo au raportat infecții, dintre care mai frecvente au fost cele de la nivelul căilor respiratorii superioare. Au fost înregistrate 3 cazuri de contaminare cu bacteria *Clostridium difficile* la pacienții cărora li s-a administrat vedolizumab. A fost raportat un caz de tuberculoză latentă în grupul vedolizumab.

Frecvența reacțiilor adverse gastro-intestinale grave (agravarea maladiei Crohn, enterită, ocluzie intestinală, steatoză ileală, fistule enterovezicale, crampe abdominale, emeză) a fost 16% vs. 12% pentru pacienții randomizați la vedolizumab vs. placebo.

Durata medie a expunerii la tratament în GEMINI III a fost de 71 zile la pacienții care au primit în medie 3 perfuzii. Incidența reacțiilor adverse a fost de 56% pentru vedolizumab și 60% pentru placebo; 2% vs. 4% din pacienții care au primit vedolizumab respectiv placebo au întrerupt tratamentul și au fost consemnate reacții adverse severe la 6% dintre pacienții tratați cu vedolizumab comparativ cu 8% dintre pacienții tratați cu placebo.

Reacțiile adverse cele mai frecvent raportate au fost:

- emeză,
- cefalee,
- artralgie,
- rinofaringită,
- dureri abdominale,
- infecții ale căilor respiratorii superioare,



- emeză,
- pirexie,
- pusee evolutive ale bolii Crohn,
- fatigabilitate,
- infecție urinară.

Nu a fost raportat niciun deces în studiul clinic GEMINI III.

11% vs. 12% pacienții tratați cu vedolizumab respectiv placebo au raportat reacții adverse neurologice. Nu au fost semnalate cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă.

2% vs. <1% dintre pacienții care primit vedolizumab respectiv placebo au suferit reacții determinate de administrarea perfuzabilă. 3 pacienți din fiecare grup prezentau anticorpi anti-vedolizumab. Aceștia nu au raportat nicio reacție adversă indusă de modul de administrare.

Nu a fost înregistrat niciun caz de cancer. A fost raportat un caz de ependimom malign la un pacient randomizat pentru vedolizumab.

19% vs. 17% dintre pacienții aflați în tratament cu vedolizumab respectiv placebo au raportat apariția unor infecții, dintre care, cele mai frecvente au fost la nivelul căilor respiratorii superioare și căilor urinare. Frecvența reacțiilor gastro-intestinale grave a fost 18% în grupul vedolizumab față de 24% în grupul placebo. 2 pacienți din brațul vedolizumab au raportat palpitații și unul, tahicardie supraventriculară.

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

- dintre cei 2243 pacienți înrolați, 1349 (60%) au fost diagnosticați cu boala Crohn,
- în 14 martie 2013 durata maximă a expunerii la vedolizumab a fost 1344 zile (aprox. 3.5 ani) pentru un pacient cu boala Crohn;
- reacțiile adverse cele mai frecvent raportate au fost:
 - rinofaringita (21%),
 - cefalee (17%),
 - artralgie (17%),
 - pusee evolutive ale bolii Crohn (22%),
- 21% dintre pacienții diagnosticați cu boala Crohn au raportat reacții adverse severe;
- 7 decese: 4 la pacienții diagnosticați cu boală Crohn,
- nu a fost identificat niciun caz de leucoencefalopatie multifocală progresivă.

Comisia de Transparență a decis că beneficiul terapeutic pentru Entyvio, administrat ca tratament în boala Crohn activă moderată până la severă este influențat de medicația anterioară astfel:

- **moderat** - la pacienții care au înregistrat eșec la terapia anterioară (răspuns insuficient, parțial sau intoleranță) cu imunosupresive, corticosteroizi și antagoniști ai factorului de necroză tumorală; se așteaptă informații suplimentare privind eficacitatea și toleranța;
- **insuficient** – la pacienții naivi la tratamentul cu anti-TNF.

În lipsa alternativelor de tratament disponibile și conform rezultatelor studiilor clinice:

- GEMINI II care au demonstrat un beneficiu modest și o relevanță clinică discutabilă a vedolizumabului comparativ cu placebo în inducerea remisiei clinice, nicio diferență statistic semnificativă a răspunsului clinic și un beneficiu în menținerea remisiei la 52 de săptămâni,



- GEMINI III efectuat mai ales pentru pacienții care au înregistrat eșec la tratamentul cu antagoniști TNF, în care rezultatele obținute pentru obiectivul principal – remisie clinică în S6- răspunsul după vedolizumab nu a diferit de placebo,

Comisia de Transparență a considerat că medicamentul Entyvio (DCI Vedolizumabum) nu prezintă niciun **beneficiu adițional real** (ASMR V) la pacienții cu boală Crohn activă moderată până la severă care nu au răspuns la tratamentul anterior (răspuns insuficient, pierderea răspunsului sau intoleranță la tratament) cu imunosupresive, corticosteroizi și antagoniști ai factorului de necroză tumorală. La cealaltă categorie de pacienți (naivi la tratamentul cu anti-TNF) acest criteriu nu se aplică.

Se precizează că sunt așteptate rezultatele unui studiu clinic de fază III aflat în desfășurare - se preconizează că se va finaliza în martie 2017 - și ale unui studiu pentru evaluarea toleranței vedolizumabului în patologii inflamatorii intestinale comparativ cu alți agenți biologici, conform Planului de Gestiune a Riscurilor, ale căror rezultate vor fi publicate într-un raport intermediar în iulie 2018 și pentru care raportul final este așteptat în iunie 2022.

Comisia de Transparență va reevalua vedolizumabul ca tratament în boala Crohn când datele suplimentare privind eficacitatea și toleranța vor deveni disponibile.

2.2. NICE

Vedolizumab este recomandat în tratamentul bolii Crohn active moderat până la severă numai dacă s-a înregistrat eșecul terapiei cu un medicament antagonist al factorului de necroză tumorală (răspunsul la tratament a fost inadecvat sau răspunsul la tratament a fost pierdut) sau un anti-TNF α nu poate fi tolerat ori este contraindicat [3].

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

Eficacitatea clinică a vedolizumabului a fost determinată comparativ cu placebo pe parcursul tratamentului de inducție și menținere în studiile clinice GEMINI II și III. Rezultatele obținute au fost considerate generalizabile în practica medicală din Marea Britanie. Evaluarea răspunsului la 6 săptămâni nu a permis identificarea tuturor pacienților a căror boală nu a răspuns la terapia de inducție. Vedolizumabul a fost analizat în cadrul a două populații distincte: pacienți naivi la tratamentul cu anti-TNF α și pacienți la care s-a constatat eșec terapeutic după antagoniști TNF α .

S-a observat că în faza de inducție vedolizumabul a îmbunătățit remisia clinică comparativ cu placebo în întreaga populație și în subgrupurile: naivi la anti-TNF α respectiv eșec la tratamentul cu anti-TNF α .

Deși efectele terapiei pe termen lung cu vedolizumab au fost considerate incerte, Comitetul a concluzionat că pentru menținerea remisiei bolii până la 52 de săptămâni, vedolizumabul a fost **semnificativ superior față de placebo** atât în populația aflată în intenție de tratament cât și în cele două subgrupuri.

Compania a prezentat și o meta-analiză pentru populații care au înregistrat eșec la terapia cu inhibitori TNF α ; rezultatele pentru **pacienții naivi** la tratamentul cu antagoniști TNF α au fost caracterizate de experți ca fiind **incerte**.

Modelul propus de compania solicitantă prin ipotezele de dozare utilizate nu a fost considerat precis datorită costurilor estimate și a rezultatelor din practica clinică. În finalul evaluării ipotezele de



dozare au fost acceptate iar analiza răspunsului terapeutic obținut după 10 săptămâni a fost considerată adecvată pentru vedolizumab.

Abordarea companiei referitoare la întreruperea tratamentului biologic după un an de terapie de menținere a fost considerată rezonabilă cu precizarea că perioada poate fi prelungită în practica clinică.

Modelul propus de companie nu a inclus toate costurile și valorile de utilitate (unele obținute ca urmare a includerii în analiză a rezultatelor referitoare la calitatea vieții colectate de companie ca răspunsuri la chestionare EQ-5D) sau ne-utilitate asociate terapiilor existente pentru boala Crohn ceea ce ar fi determinat, probabil, reducerea scorului ICER în favoarea vedolizumabului.

Nu s-a putut concluziona cu privire la efectul vedolizumabului asupra calității vieții folosind scorurile EQ-5D datorită gradului de incertitudine privind raportarea acestor date. Experții au semnalat că nu au fost incluse în analiza de cost-eficacitate și costurile asociate infertilității și/sau efectelor adverse pe termen lung induse de utilizarea corticoizilor orali.

În lipsa unor analize exploratorii realizate pe întreaga populație din studiu, nu s-a putut aprecia validitatea scorului ICER obținut de companie.

Producătorul a acceptat oferirea unui discount simplu la prețul medicamentului vedolizumab, utilizat în cadrul unei Scheme de Acces pentru Pacienți.

Utilizarea vedolizumabului se face în condițiile oferirii discount-ului agreat în cadrul Schemei de Acces pentru Pacienți.

Scorul ICER pentru vedolizumab (administrat în indicația evaluată) se încadrează în limitele acceptate în Sistemul Național de Sănătate din Marea Britanie: £20,000-£30,000 per QALY câștigat. Dacă tratamentul se administrează mai mult de 1 an, pacienții trebuie reevaluați anual pentru a se decide asupra justificării continuării terapiei cu vedolizumab.

Comitetul de experți a apreciat că este nevoie de tratamente inovatoare pentru pacienții care prezintă opțiuni terapeutice limitate, la care inhibitorii TNF α sunt contraindicați sau nu pot fi tolerați. Vedolizumabul **nu și-a demonstrat cost-eficacitatea** comparativ cu antagoniștii TNF α în tratamentul bolii Crohn active moderat până la severe la pacienții **naivi** la tratamentul cu medicamente biologice.

2.3. SMC

Medicamentul Vedolizumab a fost acceptat de autoritatea competentă din Scoția pentru utilizare în tratamentul pacienților adulți diagnosticați cu boală Crohn activă moderat până la severă numai după un răspuns inadecvat, pierderea răspunsului, intoleranță la tratamentul convențional sau la terapia cu un antagonist al factorului de necroză tumorală (TNF α) [4].

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

Studiile clinice care au stat la baza evaluării eficacității vedolizumabului în colita ulceroasă activă moderată până la severă au fost GEMINI II și GEMINI III, ambele trialuri de fază III, randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo care au fost descris anterior în raport.

Rezultatele au indicat că în săptămâna a 6-a remisia clinică a fost înregistrată la mai mulți pacienți din grupul vedolizumab comparativ cu placebo: 15% versus 6,8%. Răspunsul CDAI-100 a fost atins de 31%



dintre pacienții tratați cu vedolizumab și 26% dintre pacienții care au primit placebo, diferența nu a fost considerată semnificativă statistic.

În urma analizei desfășurate pe subgrupul pacienților cu eșec la tratamentul cu antagoniști TNF α nu s-au obținut diferențe statistic semnificative între vedolizumab și placebo în ceea ce privește remisia clinică și CDAI-100, în săptămâna 6.

În faza de menținere din studiul clinic GEMINI II, obiectivul principal a fost remisia clinică (scor CDAI \leq 150) în săptămâna 52 înregistrată la un număr mai mare de pacienți din grupul vedolizumab administrat la 8 respectiv 4 săptămâni, comparativ cu placebo: 39% și 36% versus 22%. Procentele pentru subpopulația care nu a răspuns la terapia cu blocanți TNF α au fost 28%, 27% (vedolizumab) și 13% (placebo).

Pacienții care au prezentat răspuns CDAI-100 în săptămâna 52 au fost 44% (vedolizumab la 8 săptămâni), 45% (vedolizumab la 4 săptămâni) și 30% (placebo); 32%, 29% și 16% dintre pacienți au utilizat corticosteroizi orali pe care i-au întrerupt în săptămâna 6 și au intrat în remisie clinică în săptămâna 52 ($p < 0,05$ pentru ambele grupuri cu vedolizumab și pentru placebo).

Procentul pacienților care au înregistrat remisie clinică durabilă (definită ca remisia clinică la $\geq 80\%$ dintre vizitele desfășurate în cadrul studiului clinic) nu a fost statistic diferit pentru vedolizumab și placebo: 21%, 16% respectiv 14%.

În GEMINI III procentul pacienților care au atins remisia clinică (scor CDAI \leq 150) în săptămâna 6 în subpopulația care a înregistrat eșec la terapia cu blocanți TNF α nu a fost semnificativ statistic diferit pentru vedolizumab și placebo: 15% (24/158) versus 12% (19/157) respectiv: o diferență de 3.0% (95% CI: -4.5 la 10.5), $p=0.433$. Deoarece **rezultatele obținute pentru obiectivul principal nu au prezentat semnificație statistică**, analiza oficială a rezultatelor pentru criteriile secundare nu a fost realizată.

S-au utilizat analize exploratorii în vederea descrierii efectelor tratamentului de inducție cu vedolizumab în subgrupul care a prezentat eșec la tratamentul cu blocanți TNF, în urma cărora s-au obținut următoarele rezultate:

- 27% dintre pacienți pe vedolizumab au prezentat remisie clinică în săptămâna 10, comparativ cu 12%, din grupul placebo;
- 12% (vedolizumab) au prezentat remisie clinică față de 8,3% (placebo);
- 39% dintre pacienții tratați cu vedolizumab au prezentat un scor CDAI-100 în săptămâna 6 versus 22% dintre pacienții care au primit placebo.

Calitatea vieții a fost evaluată în studiile clinice GEMINI II și III cu ajutorul Chestionarului pentru Boli Inflamatorii Intestinale (IBDQ), studii de sănătate (SF36) și a scalei vizual-analogice (EQ-5D VAS) la momentul înrolării în studiu, în săptămânile 6, 30 și 52 și nu au fost constatate diferențe semnificative între vedolizumab și placebo.

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 boala Crohn. Pacienții din GEMINI II care au finalizat fazele de inducție și menținere sau care s-au retras înainte de finalizarea studiului au fost înrolați în GEMINI LTS și au primit vedolizumab la fiecare 4 săptămâni (în regim deschis). 295 pacienți din GEMINI II au participat la GEMINI LTS dintre aceștia 136 au înregistrat eșec la terapia cu anti-TNF α . Remisia clinică și ratele de răspuns clinic au fost menținute timp de 52 săptămâni. Vedolizumabul a fost autorizat pentru utilizare la 8 săptămâni. Frecvența 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 referitoare la siguranța tratamentului cu vedolizumab.

În fazele de inducție și de menținere din studiul clinic GEMINI II s-a constatat o incidență crescută a infecțiilor combinate (30% versus 20%) și ale celor severe (5,5% versus 2,7%) în brațele vedolizumab și placebo. În GEMINI III incidența reacțiilor adverse a fost similară pentru vedolizumab și placebo. Toți pacienții au fost monitorizați pentru semne și simptome de leucoencefalopatie multifocală progresivă; nu a fost raportat niciun caz de LMP.

Informații privind eficacitatea clinică

Boala Crohn este afecțiune cronică, recidivantă, remitentă, inflamatorie care se manifestă pe diferite porțiuni ale tractului gastrointestinal. Pacienții suferă atacuri recurente urmate de perioade de remisie în care simptomele sunt reduse sau lipsesc. Tratamentul bolii Crohn urmărește ameliorarea simptomelor în boala acută, inducerea și menținerea remisiei pentru a preveni recidiva.

Terapia convențională include corticosteroizi, aminosalicilați și imunosupresoare. Antagoniștii TNF α (influximab și adalimumab) sunt autorizați pentru utilizare la pacienții cu boală Crohn activă moderată până la severă, care nu au răspuns la tratament, prezintă intoleranță sau contraindicații la tratamentul cu corticosteroizi și/sau medicamente imunosupresoare.

Experții clinicieni consideră că este nevoie de medicamente inovatoare pentru boala Crohn, în special pentru pacienții care nu mai au altă opțiune în afară de intervenția chirurgicală.

50% dintre pacienții înrolați în faza de inducție a studiului clinic GEMINI II au prezentat eșec la terapia cu blocanți TNF α comparativ cu 76% dintre pacienții înrolați în GEMINI III.

Evaluarea obiectivelor principale ale ambelor studii clinice (remisia clinică și răspunsul clinic) la 6 săptămâni nu reprezintă un termen valid pentru analiza rezultatelor tratamentului în practica clinică din Scoția; conform informațiilor furnizate de medici specialiști, unii pacienți necesită până la 14 săptămâni de tratament pentru ca boala să ajungă în faza de remisie (explicația este dată de mecanismul de acțiune al medicamentului și de factori individuali care influențează răspunsul pacientului și evoluția bolii).

Remisia clinică a fost atinsă în săptămâna 52 fiind considerată semnificativă statistic în faza de menținere a studiului clinic GEMINI II. În timpul acestei faze s-au înregistrat întreruperi ale tratamentului de 47% până la 58% dintre pacienți, ceea ce influențează calitatea datelor obținute.

Conform ghidului clinic elaborat de NICE, un scor CDAI > 300 corespunde bolii Crohn active, severe. În GEMINI II analizele de subgrup care au urmărit remisia clinică și răspunsul CDAI-100 în săptămâna 6 au indicat că pacienții la care **boala Crohn este moderată (CDAI \leq 330)** au obținut **rezultate semnificative statistic în favoarea vedolizumabului** în timp ce pentru **pacienții cu boală severă (CDAI \geq 330)**, **eficacitatea vedolizumabului nu a fost statistic semnificativă** comparativ cu placebo.

GEMINI III nu a reușit să atingă obiectivul principal, remisia clinică în săptămâna 6 la pacienții care au înregistrat eșec la terapia cu anti-TNF α , **nu s-a înregistrat o diferență semnificativă între vedolizumab și placebo**. Cu toate acestea, analiza exploratorie realizată la 10 săptămâni a identificat un beneficiu semnificativ față de placebo.

Pe parcursul desfășurării studiilor clinice efectele tratamentului cu vedolizumab au fost mai evidente (eficiente) la pacienții tratați concomitent cu corticosteroizi. Conform precizărilor Agenției Europene a Medicamentelor, eficacitatea vedolizumabului a fost mai mare dacă acesta era folosit ca



tratament de linia a doua (la pacienții naivi la terapia cu blocanți TNF α) comparativ cu a treia linie de tratament (după eșecul terapiei biologice cu anti-TNF α).

Au fost realizată o meta-analiză pentru compararea vedolizumabului cu adalimumabul la pacienții diagnosticați cu boală Crohn activă moderată până la severă care au răspuns inadecvat la tratamentul cu anti-TNF α . În faza de inducție (3 studii clinice) și faza de menținere (2 studii clinice) s-au evaluat: răspunsul clinic și remisia în faza de inducție, răspunsul clinic menținut și remisia clinică în faza de întreținere. Deși rezultatele obținute au indicat că adalimumabul s-a dovedit superior vedolizumabului, analiza datelor statistice a demonstrat similaritatea terapilor biologice. Au fost menționate câteva probleme care afectează validitatea rezultatelor:

- ❖ disponibilitatea datelor a fost limitată și s-au utilizat subgrupuri ale populației totale în toate studiile cu excepția unuia singur, pentru a prezenta poziționarea opțiunii terapeutice în caz de eșec la tratamentul cu anti-TNF α ,
- ❖ populațiile de studiu pentru adalimumab și vedolizumab au fost diferite în sensul că din studiile cu adalimumab au fost excluși pacienții care au înregistrat eșec la infliximab,
- ❖ rezultatele în studiile cu vedolizumab și adalimumab au fost evaluate la diferite momente de timp după terapia de inducție,
- ❖ s-au constatat diferențe între rezultatele obținute în grupurile tratate cu placebo mai ales cu privire la remisia clinică care urmează tratamentului de inducție, ceea ce sugerează că există diferențe între populații.

Vedolizumabul este primul medicament autorizat pentru utilizarea specifică după eșecul, în caz de intoleranță sau contraindicație la antagoniștii TNF α .

Se recomandă eliberarea unui Card de Alertă (Patient Alert Card) pacienților care urmează tratament cu vedolizumab cu ajutorul căruia profesioniștii în sănătate pot să monitorizeze posibilele semne și simptome neurologice.

Informații de economie sanitară

Compania solicitantă a prezentat o analiză de cost-utilitate pentru vedolizumab, administrat pacienților diagnosticați cu boală Crohn activă moderată până la severă care au prezentat răspuns inadecvat sau pierderea răspunsului după administrarea unui antagonist TNF α .

Orizontul de timp a fost stabilit utilizând arbori decizionali pentru a modela faza de inducție a tratamentului (6 săptămâni) și un model Markov cu cicluri de 8 săptămâni în faza de menținere.

Comparatorii pentru vedolizumab au fost: terapia convențională, infliximab și adalimumab.

În scenariul modelului s-a admis că după eșecul pacientului la tratamentul cu un prim agent biologic (anti-TNF α) se va trece la un alt antagonist TNF α utilizat în doză crescută, pentru a fi eficient. Infliximab și adalimumab nu sunt autorizați pentru a fi folosiți în acest mod.

Răspunsul terapeutic (definit ca o scădere cu 70 de puncte a indexului de activitate în boala Crohn CDAI comparativ cu valoarea inițială) a fost evaluat la 10 săptămâni pentru respondenții care nu au prezentat evenimente adverse intolerabile și pot continua tratamentul cu vedolizumab. Pacienții care nu răspund sau care prezintă reacții adverse trec la terapia convențională, rămân cu boala Crohn moderată-severă sau acceptă intervenții chirurgicale.



Valoarea scorului ICER pentru vedolizumab comparativ cu terapia convențională în grupul care a prezentat eșec la antagoniștii TNF α a fost £6,922 în funcție de un cost incremental de £1,692 și un QALY câștigat de 0.24.

O Schemă de Acces pentru Pacienți a fost propusă, acceptată și implementată în sistemul sanitar scoțian, prin care se oferă un discount simplu pentru vedolizumab. Cu prețul din PAS vedolizumab produce economii bugetare comparativ cu tratamentul convențional iar QALY câștigat este 0.24.

Scorul ICER a fost sensibil la:

- ❖ variația cu 20% a costurilor în sănătate (ICER cu PAS £2,431, prețul listat £4,541 până la £17,308),
- ❖ probabilitatea remisiei cu vedolizumab (ICER cu PAS economii de la £8,265 până la £7,586, prețul listat £6,533 până la £7,386),
- ❖ răspunsul definit ca o reducere cu 100 de puncte și nu 70 de puncte (£4,750/QALY cu PAS și £23,124 fără PAS),
- ❖ orizontul de timp: 10 ani (£11,377/QALY cu PAS and £34,966 fără PAS).

Analiza de sensibilitate a indicat că pentru un prag de £30,000, există o probabilitate de 98% ca vedolizumabul să fie cost-eficace comparativ cu terapia convențională cu PAS și de 84% la prețul din listă.

În analiza exploratorie versus adalimumab dacă s-a înregistrat eșec terapeutic după infliximab și se presupune că 50% dintre pacienți au primit adalimumab săptămânal și nu la 2 două săptămâni, valoarea ICER a fost £218,568 (cu PAS). Comparativ cu infliximabul administrarea a 4 fiole de infliximab determină obținerea unor rezultate similare în termeni de costuri și QALY (economii incrementale de £300 și respectiv 0.001).

Pe parcursul analizei au fost evidențiate o serie de incertitudini sau puncte slabe:

- au fost estimate 2,75 internări anual pentru pacienții diagnosticați cu boala Crohn moderată până la severă, ceea ce pare să dubleze numărul pacienților care necesită o intervenție chirurgicală; dacă se estimează 2 internări anual și se iau în considerare reacțiile adverse pentru a ameliora gradul de generalizare din Scoția, ICER cu PAS va fi £16,400 (£36,600 fără PAS),
- creșterea dozei nu a fost modelată dar analiza de sensibilitate a indicat că rezultatele sunt influențate de acest parametru; la o administrare o dată la 4 săptămâni în faza de menținere, ICER cu PAS crește la £25,304 (£50,576 preț din listă); a fost precizat că acest scenariu este unul extrem, în care toți pacienții ar utiliza o doză crescută și că modelul nu a permis numai unui subgrup să folosească doza mai mare; compania solicitantă a precizat că în general pacienții preferă să întrerupă tratamentul decât să crească doza,
- pacienții înrolați în cele două studii clinice nu au prezentat o boală severă, definită prin CDAI >450 deci rezultatele nu pot fi generalizabile în întreaga populație,
- experții au acceptat că într-un număr redus din cazuri, intervenția chirurgicală poate fi considerată un comparator relevant.

2.4. IQWiG

Vedolizumabul a fost evaluat de autoritățile competente din Germania în vederea evaluării beneficiului terapeutic adițional față de comparatorul relevant pentru pacienții adulți diagnosticați cu boală Crohn activă moderată până la severă care au prezentat răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau sunt intoleranți 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 este necesar să fie ajustată în funcție de eșecul terapiei.

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

Evaluarea beneficiului real pentru vedolizumab s-a realizat comparativ cu adalimumab pentru pacienții naivi la anti-TNF α și față de adalimumab sau infliximab pentru pacienții care prezintă eșec la anti-TNF α . S-a urmărit rezultatele relevante pentru pacient din studii clinice randomizate cu durata de cel puțin 1 an.

Rezultatele obținute au indicat că nu există studii clinice randomizate în care vedolizumabul să fie comparat direct cu un alt medicament biologic.

Compania a căutat studii clinice pentru realizarea unei comparații indirecte, a găsit 2 trialuri randomizate în care vedolizumabul a fost comparat cu placebo (C 13007 și C13011) și 4 studii în care adalimumabul a fost comparat cu placebo (CHARM, CLASSIC I, CLASSIC II și M04-729) pe care le-a considerat relevante, dar a precizat că o comparație indirectă nu este fezabilă și rezultatele comparației indirecte nu pot fi interpretate semnificativ din următoarele considerente:

- 1) validitatea redusă a rezultatelor comparațiilor indirecte pentru boala Crohn (nu s-a realizat o analiză cu date ajustate),
- 2) puterea redusă a unei noi analize a datelor studiului pe subpopulații.

Datele prezentate nu au fost considerate relevante pentru evaluarea beneficiului terapeutic al vedolizumabului comparativ cu adalimumabul la pacienții diagnosticați cu boală Crohn. **Nu a fost dovedit un beneficiu suplimentar pentru vedolizumab față de adalimumab.**

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 colita ulcerativă [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 TNFα.

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

Conform Consensului European pentru Managementul Bolii Crohn, publicat în anul 2016, planul terapeutic pentru ea va avea în vedere activitatea, site-ul și evoluția bolii [7]:

📌 localizare și activitate

- ❖ activă ușoară, ileocecală
 - ◆ budesonid 9 mg/zi, administrat oral,
 - ◆ mesalazină 4g/zi,
 - ◆ antibiotice cu acțiune sistemică (metronidazol, ciprofloxacina)± mesalazină nu sunt recomandate datorită reacțiilor adverse și eficacității reduse,
 - ◆ rifaximin, în anumite situații,
- ❖ activă moderată, ileocecală
 - ◆ budesonid,
 - ◆ corticosteroizi sistemici,
 - ◆ anti-TNF,
 - ◆ **vedolizumab,**
- ❖ activă severă ileocecală
 - ◆ corticosteroizi sistemici,
 - ◆ anti-TNF,
 - ◆ **vedolizumab,**
- ❖ colonică
 - ◆ corticosteroizi sistemici,
 - ◆ anti-TNF,
 - ◆ **vedolizumab,**
- ❖ extensivă în intestinul subțire
 - ◆ corticosteroizi sistemici,
 - ◆ anti-TNF,
 - ◆ imunosupresoare
- ❖ esofagiană și gastroduodenală
 - ◆ inhibitori ai pompei de protoni,
 - ◆ corticosteroizi sistemici – boală severă, refractară
 - ◆ anti-TNF – boală severă, refractară



◆ chirurgie

✚ evoluția și comportamentul bolii

- ❖ recidivă precoce
 - anti-TNF,
 - **vedolizumab,**
- ❖ refractară la steroizi
 - anti-TNF,
 - **vedolizumab,**

✚ considerente specifice

- ◆ aminosaliciilați – sulfasalazină 3-6 g/zi, mesalazină cu efect prelungit,
- ◆ antibiotice și micobacteriene – metronidazol, ciprofloxacina, rifaximină,
- ◆ corticosteroizi topici și sistemici,
- ◆ anti-TNF- infliximab, adalimumab, certolizumab pegol,
- ◆ natalizumab, **vedolizumab,**
- ◆ alte medicamente biologice – alicaforsen (oligonucleotidă antisens), ustekinumab (anticorp anti-IL12/23 p40),
- ◆ inhibitori ai kinazei Janus (tofacitinib), anticorpi anti-IL-6, anticorpi anti-Madcam și oligonucleotide antisens SMAD7 (mongersen),
- ◆ tipurine- azatioprina, mercaptopurina,
- ◆ metotrexat,
- ◆ ciclosporină, tacrolimus,
- ◆ terapie nutrițională (diete elementare sau polimerice),
- ◆ terapii complementare sau alternative.

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 bolii Crohn, 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).



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.

1. Conform RCP, în tratamentul bolii Crohn - forma moderată până la severă -, doza este de 80 mg în săptămâna 0, urmată de 40 mg în săptămâna 2. După inițierea tratamentului, doza recomandată este de 40 mg la două săptămâni sub forma injecției subcutanate.

Costul anual al terapiei cu Humira (40 mg) este de **52.826,85 lei** (1956,55 lei PVA/doza x 27 doze).

2. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament, se poate utiliza doza de 160 mg în săptămâna 0 (doza se administrează sub forma a patru injecții într-o zi sau două injecții pe zi, două zile consecutiv), 80 mg în săptămâna 2, cu atenționarea că riscul apariției reacțiilor adverse este mai mare la inițierea tratamentului. 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).

1. Comparând costurile celor două terapii, se constată că administrarea de Entyvio generează cheltuieli cu **89,31%** mai mari decât terapia cu Humira, determinând un impact bugetar pozitiv față de comparator.
2. 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, cortocosteroizi sau anti-TNFα

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS - BT moderat	7	37
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		62 puncte

5.2. Pacienți naivi la terapia cu anti-TNFα

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 Boala Crohn, 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 Boala Crohn, 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 Bolii Crohn, 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, Guidance in Development, *Vedolizumab for treating moderately to severe active Crohn's disease after prior therapy*, TA 352 published on August 26th 2015;
4. Scottish Medicines Consortium, *Vedolizumab 300 mg powder for concentrate for solution for Infusion (Entyvio)*, SMC No. 1064/15;
5. IQWiG, *Vedolizumab – Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V*, A14-23, version 1.0, Vedolizumab-Crohn disease, 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. Gomollon F. et al, 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016:Part1:Diagnosis and Medical Management, *J.Crohn's Colitis* (2017) 11 (1):3-25, published on 22 September 2016.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu