

Sveikatos apsaugos ministerijoje
G A U T A
no. 2017-05-18 mėn. d.
nr. 9-11397



PAŠTU NEBŪS SIUNČIAMA

**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos
priemonių kompensavimo komisijai

2017-05-18 Nr. 114) 2 R -

2017-02-24 Nr.(1.2.10.3-²⁵⁴⁰
25)10-1727

**DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS VAISTINIAM PREPARATUI ENTYVIO
(VEDOLIZUMABAS)**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo UAB “Takeda” (toliau Pareiškėjas) pateiktą papildomą medžiagą dėl vaistinio preparato *Entyvio* (vedolizumabo) terapinės vertės suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu opinio kolitu, kuriems gydymas tumor nekrozės faktoriaus alfa (TNF α) inhibitoriais yra neefektyvus arba kontraindikuotinas.

Pirminio vertinimo metu buvo vertinami Pareiškėjo pateikti tyrimai: *Brian G. Freagan et al. Vedolizumab as induction and maintance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2013; 369:699-710 (GEMINI I): An updated systematic literature review and network meta-analysis in ulcerative colitis. 2014* (tyrimas nepublikuotas). Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad vedolizumabas yra efektyvesnis negu placebo. Pareiškėjo pateikto netiesioginio palyginimo su TNF inhibitoriais duomenis vedolizumabas demonstravo statistiškai patikimą kai kurių rodiklių pranašumą prieš TNF inhibitorius (inlliksimabą, adalimumabą ir gadolimumabą). Pateiktos tinklinės meta-analizės rezultatai dėl metodologinių trūkumų nepakankami vedolizumabo pranašumui įrodyti.

Pirminio vertinimo metu nustatyta vedolizumabo terapinė vertė buvo 10 balų: 4 balai už naujoviškumą ir 6 balai už terapinę naudą. Vaistas buvo įvertintas kaip nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami.

Pareiškėjas papildomai pateikė raštą, kuriuo išdėstė savo nuomonę dėl Entyvio pirminio vertinimo išvados, bei priedas:

Feagan BG et al. Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in patients with Ulcerative Colitis, regardless of prior exposure to tumor necrosis factor antagonists. Clin Gastroenterol Hepatol 2016; 15 (2), 229-239.

Pateiktame rašte Pareiškėjas patikslino Entyvio kompensavimui pateiktą indikaciją suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu opinio kolitu, kuriems gydymas naviko nekrozės faktoriaus alfa (TNF α) inhibitoriais yra neefektyvus arba kontraindikuotinas. Ankstesnė indikacija, kurią pirminėje paraiškoje pateikė Pareiškėjas: “Entyvio skirtas gydyti vidutinio sunkumo ar sunkų, aktyvų opinį kolitą suaugusiems pacientams, kuriems įprastinis gydymas arba gydymas naviko nekrozės faktoriaus alfa (TNF α) antagonistu sukėlė nepakankamą atsaką, atsakas išnyko arba gydymas buvo netoleruojamas.”

Pareiškėjas taip pat nesutinka su Entyvio terapinės naudos įvertinimu. Pareiškėjas papildomai pateikė GEMINI I tyrimo *post hoc* pogrupių analizę. Ši pogrupių analizė nebuvo iš anksto numatyta. Į šią analizę atrinkti pacientai, kurie nebuvo gydyti TNF inhibitoriumi, ir tie,

kuriems ankstesnis gydymas TNF inhibitoriumi buvo neefektyvus. Pacientai, kuriems gydymas TNF inhibitoriumi buvo efektyvus į analizę neįtraukti. Būtina pažymėti, kad tuo metu, kai buvo atliekamas tyrimas, buvo prieinamas tik vienas TNF inhibitorius – infliksimabas.

Pogrūpių analizė parodė, kad reliatyvi vedolizumabo efektyvumo rizika lygina t su placebo ir pacientams negydytiems TNF inhibitoriumi (absoliutus skirtumas 26,4%; 95% PI 12,4-40,4; RR 2,0; 95% PI 1,3-3,0), ir pacientams, kuriems TNF inhibitorius buvo neefektyvus (absoliutus skirtumas 18,1%; 95% PI 2,8-33,5; RR 1,9; 95% PI 1,1-3,2), buvo didesnė vedolizumabo grupėje. Po 52 savaičių stebėjimo remisija dažniau stebėta vedolizumabo grupėje ir TNF inhibitoriumi negydytiems pacientams, ir tiems, kam TNF inhibitorius buvo neveiksmingas.

Atsižvelgiant į pateiktus tyrimo duomenis, galima teigti, kad vedolizumabas gali suteikti pridėtinę terapinę naudą pacientams, kuriems gydymas infliksimabu buvo neefektyvus.

Lietuvoje centralizuotai taip pat perkama adalimumabo, tačiau jokių tyrimų duomenų apie lyginamąjį vedolizumabo ir adalimumabo efektyvumą nėra, taip pat nėra duomenų apie vedolizumabo efektyvumą pacientams, kurie buvo gydyti adalimumabu, ir gydymas buvo neefektyvus.

Europos Krono ligos ir kolito organizacijos (*European Crohn's and colitis organization, ECCO*) opinio kolito gydymo gairėse vedolizumabas nurodomas, kaip alternatyva TNF inhibitoriams [laužtiniuose skliaustuose nurodytas įrodymų lygmuo] (<https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-lookup/doi/10.1093/ecco-jcc/jjx009#84845242>):

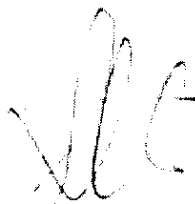
Patients with steroid-dependent disease should be treated with a thiopurine [EL2], anti-TNF [EL1] [preferably combined with thiopurines, at least for infliximab [EL2]], vedolizumab [EL2], or methotrexate [EL2]. In case of treatment failure, second-line medical therapy with an alternative anti-TNF [EL4], vedolizumab [EL2], or colectomy [EL5] should be considered

Moderate disease refractory to oral steroids should be treated either with intravenous steroids [EL4] or anti-TNF [EL1] preferably combined with thiopurines, at least for infliximab [EL2], vedolizumab [EL2], or tacrolimus [EL2]. Second-line medical therapy with a different anti-TNF [EL4] or vedolizumab [EL2] may be an option; colectomy should also be considered

Patients with moderate colitis refractory to thiopurines should be treated with anti-TNF [EL1], preferably combined with thiopurines, at least for infliximab [EL2], or vedolizumab [EL2]. In case of treatment failure, a different anti-TNF [EL4] or vedolizumab [EL2] should be considered, and colectomy recommended if further medical therapy does not achieve a clear clinical benefit [EL5]

Įvertinusi visą gautą informaciją, Tarnyba mano, kad vedolizumabas suteikia dar vieną alternatyvą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda. Vedolizumabo terapinė vertė lieka nepakitusi.

Viršininko pavaduotojas,
laikinais vykdantis viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas