



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2019-12-18

Nr. (118)AR-  
2019-11-13 Nr. 5-75 38.16

Kopija:  
[lt-info@takeda.com](mailto:lt-info@takeda.com),  
[arvydas.mockus@takeda.com](mailto:arvydas.mockus@takeda.com)

**DĖL GAUTO PAPILDOMO PAAIŠKINIMO VAISTINIO PREPARATO ENTYVIO  
(VEDOLIZUMABO) TERAPINEI VERTEI NUSTATYTI**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrino UAB “Takeda” (toliau – Pareiškėjas) 2019-11-13 raštą Nr. 5-75, kuriame Pareiškėjas nesutinka Tarnybos 2019-09-12 d. pateikta išvada bei pateikia papildomą informaciją vaistinio preparato terapinės vertės pervertinimui.

Tarnyba primena, kad vedolizumabas skirtas gydyti vidutinio sunkumo ar sunkų, aktyvų opinį kolitą suaugusiems pacientams, kuriems įprastinis gydymas arba gydymas naviko nekrozės faktoriaus alfa (TNF $\alpha$ ) antagonistu sukėlė nepakankamą atsaką, atsakas išnyko arba gydymas buvo netoleruojamas. TLK-10-AM – K51.0 – 51.9. Pirminio vertinimo metu buvo pateiktas dar nepublikuotas klinikinis tyrimas VARSITY, todėl buvo nevertintas, bei pateiktuose publikuotuose tyrimuose vedolizumabas nebuvo palygintas su antraeilium Lietuvoje taikomu aktyvaus opinio kolito gydymu. Šiuo metu esant neefektyviam įprastiniam gydymui skiriami TNF alfa inhibitoriai. Todėl nustatyta preparato terapinė vertė atsižvelgiant į skyrimo sąlygą „vedolizumabas skiriamas vidutinio sunkumo ar sunkiam aktyviam opiniam kolitui suaugusiems pacientams, kuriems įprastinis gydymas sukėlė nepakankamą atsaką, atsakas išnyko arba gydymas buvo netoleruojamas“, buvo įvertinta 8 balai.

2019-11-13 d. raštu Pareiškėjas nesutinka su nustatyta terapine verte ir pateikia papildomą informaciją:

- Sands, Bruce E., et al. "Vedolizumab versus Adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis." *New England Journal of Medicine* 381.13 (2019): 1215-1226. Bei kartu publikuotus klinikinio tyrimo protokolą bei priedą.
- Narula, Neeraj, et al. "Vedolizumab for ulcerative colitis: treatment outcomes from the VICTORY Consortium." *The American journal of gastroenterology* 113.9 (2018): 1345.

**Pastaba:**

Vertinimas atliekamas skyrimo sąlygai „vedolizumabas skiriamas vidutinio sunkumo ar sunkiam aktyviam opiniam kolitui suaugusiems pacientams, kuriems įprastinis gydymas sukėlė nepakankamą atsaką, atsakas išnyko arba gydymas buvo netoleruojamas“

VARSITY - tai randomizuotas, daugiacentris, 3b fazės, dvigubai aklas, dvigubai koduotas („double-dummy“), aktyviai kontroliuojamas, tiesioginis palyginamasis klinikinis tyrimas. Tyrimas vyko 245 centruose, 34 šalyse. Į tyrimą įtraukti vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu opinio kolitu sergantys pacientai, kurie buvo nesėkmingai gydyti (nepakankamas ar išnykęs atsakas) įprastine terapija ir negydyti TNF $\alpha$  antagonistu. Pacientai atsitiktine tvarka suskirstyti į kontrolinę (n = 386) ir tiriamąją (n = 385) grupes santykiu 1:1. Tiriamojo vaisto grupėje pacientams buvo skiriama vedolizumabas

Budžetinė įstaiga, Žirmūnų g.139A, LT-09120 Vilnius,  
tel. (8 5) 263 9264, faks. (8 5) 263 9265, el. p. [vvkt@vvkt.lt](mailto:vvkt@vvkt.lt)  
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 191351864



300 mg infuzija į veną (0, 2, 6 sav., po to kas 8 sav. iki 46 sav.) kartu su placebo, kuris buvo skiriamas poodinės injekcijos forma (0-ą savaitę, po to kas 2 savaites iki 50 savaitės (n=383). Kontrolinėje grupėje pacientai gavo adalimumabą poodinėmis injekcijomis (160 mg 0-ą savaitę, 80 mg 2-ąją savaitę, po to 40 mg kas 2 savaites iki 50 savaitės ) ir placebo infuzija į veną (0, 2, 6 savaitę, po to kas 8 sav. iki 46 savaitės).

Įtraukimo į tyrimą kriterijai:

- Amžius 18 – 85 metai;
- Vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus opinis kolitas (pagal Mayo skalę vertinamas 6 – 12 balų), endoskopijos subskalėje  $\geq 2$  balai;
- Liga išplitusi  $\geq 15$  cm storosios žarnos;
- Opinio kolito diagnozė patvirtinta ne vėliau nei prieš tris mėnesius iki atrankos (angl. *screening*) pradžios;
- Liga anksčiau nesėkmingai gydyta (nepakankamas ar išnykęs atsakas) įprastine terapija ir negydyta TNF $\alpha$  antagonistu;
- Pacientų, anksčiau gydytų vienu iš TNF $\alpha$  antagonistų (bet ne adalimumabu) įtraukimas apribotas iki 25%.

Neįtraukimo į tyrimą kriterijai:

- Pilvo absceso ar toksinio *megacolon* požymiai;
- Atlikta plati storosios žarnos rezekcija, subtotali ar totali kolektomija;
- Ileostoma, kolostoma arba žarnos stenozė anamnezėje;
- Krono kolito, nenustatytos kilmės kolito, išeminio, radiacinio, mikroskopinio kolito arba su kolitu susijusio divertikulito diagnozė;
- Nebiologinių vaistų ne iš leidžiamų vaistų sąrašo vartojimas vėliau nei 30 dienų iki randomizacijos;
- Bet koks biologinis vaistas vartotas likus  $\leq 60$  parų iki atrankos pradžios;
- Tuo metu ar tikėtina tyrimo eigoje (angl. *anticipated to require*) opinio kolito gydymui reikalinga chirurginė intervencija;
- Buvusi ar esama storosios žarnos gleivinės displazija arba adenomatoziniai storosios žarnos polipai;
- Vedolizumabo, natalizumabo, efalizumabo, adalimumabo, etrolizumabo, AMG-181, MAdCAM-1 antikūnų ar rituksimabo vartojimas praityje;
- Aktyvi infekcija atrankos laikotarpiu, *Cl. difficile* infekcija, lėtinė HBV arba HCV infekcija;
- Aktyvi arba latentinė tuberkuliozė;
- Įgimtas ar įgytas imunodeficitas;
- Vakcinacija vėliau nei 30 dienų iki atrankos;
- Kliniškai reikšminga infekcija vėliau nei vėliau nei 30 dienų iki atrankos arba besitęsianti lėtinė infekcija;
- Vėliau nei 2 sav. iki pirmosios dozės vartotas paviršinis (rektalinis) 5-ASR arba kortikosteroidų preparatas;
- Teigiamas subjektyvių progresuojančios daugiažidininės leucoencefalopatijos simptomų klausimyno rezultatas;
- Kiti (bendrieji) neįtraukimo kriterijai.

Pirminė vertinamoji baigtis: klinikinė remisija 52-ąją savaitę – pacientų, pasiekusių klinikinę remisiją (apibrėžiamą kaip  $\leq 2$  balų ligos aktyvumas vertinant pagal Mayo skalę ir nė vienos iš subskalių įvertis neviršijantis 1 balo ) 52-ą savaitę, dalis

Antrinės vertinamosios baigtys: 1) endoskopinis pagerėjimas (tyrimo publikacijoje angl. *endoscopic improvement*, tyrimo protokole angl. *mucosal healing* - gleivinės gijimas) – pacientų, pasiekusių endoskopinį pagerėjimą (apibrėžiamą kaip  $\leq 1$  balo ligos aktyvumas vertinant pagal Mayo skalės

endoskopijos subskale) 52-ą savaitę, dalis. 2) klinikinė remisija be kortikosteroidų (angl. *corticosteroid free- remission*) 52-ą gydymo savaitę. – tyrimo pradžioje (angl. *at baseline*) geriamųjų kortikosteroidų vartojusių pacientų, kurie tyrimo eigoje kortikosteroidų vartojimą nutraukė ir 52-ą savaitę buvo klinikinėje remisijoje, dalis (į analizę įtrauktas tik pacientų, vartojusių geriamus kortikosteroidus gydymo pradžioje, pogrupis).

Žvalgomoji vertinamoji baigtis (angl. *exploratory outcomes*) buvo gyvenimo kokybės pagerėjimas, kuris apibrėžiamas kaip IBDQ klausimyno balų  $\geq 16$  balų pokytis po 52 savaitių lyginant su gydymo pradžia. Šis klausimynas susideda iš 32 klausimų. Balų vertės svyruoja nuo mažiausios 32 iki didžiausios, kurią galima surinkti 224 balų.

Paskutinė vedolizumabo dozė buvo dozė 50-tą savaitę, po jos - 18 savaitių trukmės stebėjimo laikotarpis. Bendra pacientų stebėjimo trukmė - 68 savaitės.

Pacientų charakteristikos tiek tiriamoji, tiek kontrolinėje grupėse šiek tiek skyrėsi. Stebėta didesnė dalis (%) rūkančiųjų adalimumabo grupėje lyginant su vedolizumabu 23 % vs. 19 %, trumpesnė opinio kolito ligos trukmė buvo vedolizumabo grupėje nei adalimumabo 6,4 metai vs. 7,3 metai. Išmatų kalprotektino koncentracija nustatyta didesnė vedolizumabo grupėje lyginant su adalimumabu 2929 mcg/g vs. 2771 mcg/g. Taip pat adalimumabo grupėje buvo didesnė dalis pacientų, kuriems gydymas TNF alfa inhibitoriumi buvo neefektyvus 20,5 % vs. 18,7 %.

Lentelėje apačioje pateikiama detalios pacientų charakteristikos tyrimo pradžioje:

	Adalimumabas + placebo (kontrolinė grupė) N=386	Vedolizumabas + placebo (tiriamoji grupė) N=385
Amžius, metai, $\bar{x} \pm SD$	40.5 $\pm$ 13.4	40.8 $\pm$ 13.7
Lytis, vyr., n (%)	216 (56.0)	234 (60.8)
Kūno svoris, kg, $\bar{x} \pm SD$	73.4 $\pm$ 18.4	72.7 $\pm$ 17.0
Rūkantys, n (%)	23 (6.0)	19 (4.9)
Opinio kolito trukmė, metai, $\bar{x} \pm SD$	6.4 $\pm$ 6.0	7.3 $\pm$ 7.2
Bendras įvertis pagal Mayo skalę	8.7 $\pm$ 1.5	8.7 $\pm$ 1.6
Fekalinis kalprotektinas, $\mu$ g/g, $\bar{x} \pm SD$	2 771 $\pm$ 4 064	2 929 $\pm$ 5 920
Anksčiau vartoti TNF $\alpha$ inhibitoriai (su dokumentuota nutraukimo priežastimi), n (%)	81 (21.0)	80 (20.8)
Anksčiau vartoti TNF $\alpha$ inhibitoriai (su dokumentuota gydymo nesėkme), n (%)	79 (20.5)	72 (18.7)
Nepakankamas atsakas	40 (50.6)	36 (50.0)
Išlykęs atsakas	29 (36.7)	24 (33.3)
Nepageidaujami poveikiai	3 (3.8)	7 (9.7)
Trūksta duomenų	7 (8.9)	5 (6.9)
Kartu vartojami kortikosteroidai, n (%)	140 (36.3)	139 (36.1)
Kartu vartojami imunomodulatoriai, n (%)	100 (25.9)	101 (26.2)
Pradinis ligos sunkumas pagal Mayo skalę, n (%)		
Lengvas (Mayo balai < 6)	5 (1.3)	9 (2.3)
Vidutinis (Mayo balai = 6 - 8)	169 (43.8)	154 (40.0)
Sunkus (Mayo balai = 9 - 12)	210 (54.4)	217 (56.4)

### Rezultatai:

Vertinant pirminę vertinamąją baigtį – klinikinę opinio kolito remisiją 52-ąją gydymo savaitę, statistiškai reikšmingai didesnė dalis pacientų pasiekė šią baigtį lyginant su adalimumabo gr. pacientais: 120 iš 383 pacientų (31,3 %) vedolizumabo gr. ir 87 iš 386 pacientai (22,5 %) adalimumabo grupėje,  $p=0,006$ .

Vertinant antrines vertinamąsias baigtis nustatyta, jog endoskopinę remisiją statistiškai reikšmingai daugiau pacientų pasiekė vedolizumabo grupėje lyginant su adalimumabo grupe: 152 iš 383 pacientų (39,7 %) ir 107 iš 386 (27,7 %). Statistiškai reikšmingai klinikinės remisijos be kortikosteroidų 52-

ąją gydymo savaitę antrinė vertinamoji baigtis nesiskyrė tarp vedolizumabo ir adalimumabo grupių: 14 iš 111 pacientų (12,6 %) vedolizumabo grupėje ir 26 iš 119 pacientų (21,8 %) adalimumabo grupėje.

Gyvenimo kokybės vertinimas - įvertis 52-ąją savaitę padidėjo  $\geq 16$  balų lyginant su pradine (at baseline) 52,0 % pacientų vedolizumabo grupėje ir 42,2 % adalimumabo grupėje, skirtumas 9,7 %, (95 % PI, 2,7, 16,7). Tačiau šie duomenys statistiškai tarpusavy palyginti nebuvo.

### Saugumas:

Vertinant preparato saugumą, bet koks nepageidaujamas poveikis nustatytas 69,2 % pacientų adalimumabo grupėje ir 62,7 % vedolizumabo grupėje. Sunkūs nepageidaujami įvykiai (išskyrus opinį kolitą) pasireiškė 3,4 % adalimumabo gr. pacientų ir 2,6 vedolizumabo gr. pacientų. Gydymo metu vedolizumabo gr. užfiksuotas vienas mirties atvejis, tačiau tai su tiriamuoju preparatu susiję nebuvo.

Toliau pateikiami nepageidaujami įvykiai, išreikšti dažniu/100 paciento metų: infekcijų (bendrai) pasireiškimo dažnis adalimumabo ir vedolizumabo grupėse 34,6 % vs. 23,4 %. Skeleto, raumenų bei jungiamojo audinio ligos adalimumabo ir vedolizumabo grupėse 12,3 % vs. 11,4 %. Išsamūs saugumo vertinimai pateikiami lentelėje apačioje:

Table 2. Adverse Events in the Safety Population.*		
Event	Adalimumab (N=386)	Vedolizumab (N=383)
<b>Adverse events that occurred during the trial period†</b>		
Any adverse event — no. of patients (%)	267 (69.2)	240 (62.7)
Mild	118 (30.6)	111 (29.0)
Moderate	109 (28.2)	92 (24.0)
Severe	40 (10.4)	37 (9.7)
Adverse events that led to discontinuation of a trial drug	25 (6.5)	17 (4.4)
Adverse events, excluding ulcerative colitis — no. of patients (%)	250 (64.8)	229 (59.8)
Serious adverse events — no. of patients (%)‡	53 (13.7)	42 (11.0)
Serious adverse events that led to discontinuation of a trial drug — no. of patients (%)	13 (3.4)	10 (2.6)
Serious adverse events, excluding ulcerative colitis — no. of patients (%)	27 (7.0)	28 (7.3)
Death — no. of patients (%)	0	1 (0.3)§
<b>Exposure-adjusted incidence rates of adverse events ¶</b>		
Infections and infestations — no. of patients/incidence rate per 100 patient-yr	124/34.6	103/23.4
Clostridia	2/0.6	5/1.1
Herpesvirus	15/4.2	2/0.5
Lower respiratory tract	7/2.0	5/1.1

Upper respiratory tract	65/18.1	55/12.5
Serious infections and infestations	8/2.2	7/1.6
Musculoskeletal and connective-tissue disorders — no. of patients/ incidence rate per 100 patient-yr	44/12.3	50/11.4
Arthralgia	16/4.5	18/4.1
Skin and subcutaneous-tissue disorders — no. of patients/incidence rate per 100 patient-yr	52/14.5	38/8.6
Psoriasis	6/1.7	1/0.2

\* Adverse events were classified according to the *Medical Dictionary for Regulatory Activities* System Organ Class categorization and preferred terms, version 21.0, and were analyzed according to the treatment actually received in the safety population, which included all the patients who underwent randomization and received at least one dose of a trial drug.

† The trial period was the time from the first dose of a trial drug and up to 126 days after the last dose.

‡ No cases of progressive multifocal leukoencephalopathy have been reported.

§ The one death in the vedolizumab group was not considered by the site investigator to be related to the trial drug.

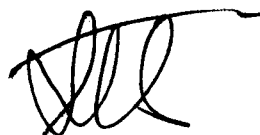
¶ The exposure-adjusted incidence rate (per 100 patient-years) was defined as the number of patients who had the adverse event divided by the total exposure time among the patients. The results included the final 68-week safety follow-up.

Papildomai vertinimui buvo pateikta *Narula et al. 2018 m.* publikacija, kur aprašoma VICTORY konsorciumo retrospektyvinė multicentrinė (10 JAV centrų) 2014-2106 m. pacientų, sergančių kliniškai aktyviu opiniu kolitu duomenų analizė. Analizuota 321 paciento sergančio opiniu kolitu, kurie gavo gydymą vedolizumabu duomenys. 71 % įtrauktų pacientų anksčiau buvo gydyti TNF alfa antagonistais. Vidutinė stebėjimo trukmė buvo 10 mėn. Po 12 vedolizumabu gydymo mėn. nustatyta, jog klinikinė remisija buvo pasiekta 51 % pacientų (išnyko opiniam kolitui būdingi simptomai), endoskopinė remisija (Mayo subskalėje 0 balų) buvo pasiekta 41 % pacientų. Visgi, tai, jog, duomenys į šią analizę surinkti retrospektyviai, neatitinka aukščiausio įrodymų lygmens. Be to 71 % pacientų jau buvo gydyti TNF alfa blokatoriais, taigi, ši imtis neatitinka vertinamos skyrimo sąlygos (gydyti įprastiniu gydymu)

#### Išvada:

Tarnyba įvertinusi papildomai pateiktus duomenis, nustato, jog vedolizumabo terapinė vertė yra pridėtinė, pacientams, kurie buvo negydyti TNF-alfa antagonistais taikant skyrimo sąlygą „vedolizumabas skiriamas vidutinio sunkumo ar sunkiam aktyviam opiniam kolitui suaugusiems pacientams, kuriems įprastinis gydymas sukėlė nepakankamą atsaką, atsakas išnyko arba gydymas buvo netoleruojamas“: tiesioginiu palyginamuoju klinikiu tyrimu VARSITY įrodytas vaistinio preparato pranašumas (angl. superiority), vertinant pagal pagrindinę vertinamąją baigtį prieš palyginamąjį gydymą (11 balų).

Viršininko pavaduotojas,  
laikintai vykdamas viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas