

Datum  
2014-11-28Vår beteckning  
2204/2014**SÖKANDE**Takeda Pharma AB  
Box 3131  
169 03 Solna**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna med nedanstående begränsningar från och med 2014-11-29 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Entyvio	Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösn	300 mg	Injektionsflaska 1 st	431978	21600,00	21767,00

**Begränsningar**

- Subventioneras i andra linjen för patienter som inte nått behandlingsmålet med konventionell terapi och som inte är lämpliga för behandling med en TNF $\alpha$ -antagonist
- Subventioneras i tredje linjen för patienter som inte nått behandlingsmålet med en TNF $\alpha$ -antagonist

**Villkor**

Företaget ska i all sin marknadsföring och annan information tydligt informera om ovanstående begränsningar.

## ANSÖKAN

Takeda Pharma AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Entyvio	Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösn	300 mg	Injektionsflaska 1 st	431978	21600,00

## UTREDNING I ÄRENDET

### *Sjukdomarna Ulcerös kolit och Crohns sjukdom*

Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) är ett samlingsnamn för sjukdomarna Crohns sjukdom (CD) och ulcerös kolit (UC). Prevalensen av sjukdomarna är 210–220/100 000 invånare (CD) respektive 230–250/100 000 (UC) vilket betyder att cirka 0,5 % av befolkningen har IBD [1].

Vid ulcerös kolit är inflammationen lokaliserad till tarmslemhinnan. Sjukdomen involverar nästan alltid rektum och engagerar i varierande grad proximala delen av kolon (tjocktarmen). Typiska symtom är lösa, tunna, slem- och blodtillblandade tarmtömningar [2].

Till skillnad från ulcerös kolit kan Crohns sjukdom drabba hela mag-tarmkanalen. Inflammationen är mer djupgående i tarmväggen, vilket kan ge komplikationer i form av förträngningar i tarmen, onormala kanaler (fistlar) som förbinder tarmen med t.ex. huden, och varbildningar i bukhålan. Av dessa skäl varierar symtomen vid Crohn mer än vid ulcerös kolit. Endoskopiskt varierar bilden från lindriga fall med minimala ytliga sår i slemhinnan till svårare fall med djupa sår genom tarmen. Den vanligaste lokalisering är nedre delen av tunntarmen, och i vissa fall övergången till tjocktarmen. Crohn enbart i tjocktarmen har blivit vanligare och förekommer numera hos nära hälften av patienterna som nyinsjuknar.

Vid sjukdom i tjocktarmen är symtombilden mer lik den vid ulcerös kolit med lösa frekventa diarréer, men blodtillblandningen är inte lika tydlig. Inflammation i tunntarmen karaktäriseras av en grötaktig diarré, buksmärtor och viktnedgång [2].

Vid Crohns sjukdom är upprepad tarmkirurgi vanlig, ibland med behov av temporär stomi, som i vissa fall blir permanent. Aktuella norska data talar för att knappt 38 % av patienterna med Crohns sjukdom har genomgått kirurgi tio år efter diagnos medan motsvarande siffra för ulcerös kolit är 10 % [1].

### *Läkemedlet*

Vedolizumab tillhör gruppen immunosuppressiva, selektiva immunosuppressiva medel (L04AA33). Läkemedlet blev godkänt i Europa i maj 2014.

## **Indikation**

Entyvio är indicerat för behandling av vuxna patienter med ulcerös kolit med måttlig till svår sjukdomsaktivitet som inte svarat tillfredsställande på, som uppvisat avtagande behandlingssvar eller som är intoleranta mot konventionell behandling eller en TNF $\alpha$ -antagonist (antagonist mot tumörnekrosfaktor alfa).

Entyvio är indicerat för behandling av vuxna patienter med Crohns sjukdom med måttlig till svår sjukdomsaktivitet som inte svarat tillfredsställande på, som uppvisat avtagande behandlingssvar eller som är intoleranta mot konventionell behandling eller en TNF $\alpha$ -antagonist (antagonist mot tumörnekrosfaktor alfa).

## **Verkningsmekanism**

Vedolizumab är en tarmselektiv immunosuppressiv biologisk substans. Det är en humaniserad monoklonal antikropp som binder specifikt till  $\alpha 4\beta 7$  integrinet, vilket främst uttrycks på tarmsökande T hjälparlymfocyter. Genom att binda till  $\alpha 4\beta 7$  på vissa lymfocyter hämmar vedolizumab dessa cellers adhesion (bindning) till adhesionsmolekylen MAdCAM 1 (mucosal addressin cell adhesion molecule 1), men inte deras adhesion till adhesionsmolekylen VCAM 1 (vascular cell adhesion molecule 1). MAdCAM 1 uttrycks framförallt på endotelceller i tarmen och spelar en avgörande roll för T lymfocyternas målsökning mot vävnaden i mag tarmkanalen.

$\alpha 4\beta 7$  integrinet uttrycks på den delmängd minnes T hjälparlymfocyter som i första hand migrerar (rör sig) till mag-tarmkanalen och orsakar den inflammation som kännetecknar ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Genom att hämma interaktionen mellan  $\alpha 4\beta 7$  och MAdCAM 1 med hjälp av vedolizumab förhindras migreringen av tarmsökande minnes T hjälparlymfocyter och därmed inflammation i magtarmkanalen.

## **Dosering/administrering**

### **Ulcerös kolit**

Den rekommenderade dosen av Entyvio är 300 mg administrerat som en intravenös infusion vecka noll, två och sex, och därefter var åttonde vecka.

För patienter med ulcerös kolit som inte har svarat på behandlingen efter 10 veckor ska eventuell fortsatt behandling noga övervägas.

Vissa patienter med avtagande behandlingssvar kan förbättras av att dosfrekvensen ökas till Entyvio 300 mg var fjärde vecka.

Om behandlingen med Entyvio avbryts och sedan behöver återupptas kan dosering var fjärde vecka övervägas

För patienter som har svarat på behandlingen med Entyvio kan behandlingen med kortikosteroider minskas eller avslutas enligt standardrutiner.

### ***Crohns sjukdom***

Den rekommenderade dosen av Entyvio är 300 mg administrerat som en intravenös infusion vecka noll, två och sex, och därefter var åttonde vecka.

Patienter med Crohns sjukdom som inte har svarat på behandlingen kan förbättras av en dos Entyvio i vecka 10. För patienter som uppvisar ett positivt behandlingssvar fortsätter behandlingen var åttonde vecka från och med vecka 14.

Patienter med Crohns sjukdom som inte uppvisar ett positivt behandlingssvar efter 14 veckor ska inte få fortsatt behandling.

Vissa patienter vars behandlingssvar avtagit kan förbättras av att dosfrekvensen ökas till Entyvio 300 mg var fjärde vecka.

Om behandlingen med Entyvio avbryts och sedan behöver återupptas kan dosering var fjärde vecka övervägas.

För patienter som har svarat på behandlingen med Entyvio kan behandling med kortikosteroider minskas eller avslutas enligt standardrutiner.

### ***Aktuella behandlingsrekommendationer***

Nedan är taget från Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer [1].

Målet med dagens behandling av patienter med IBD är att minska den inflammatoriska aktiviteten. I terapiarsenalen ingår kortikosteroider, aminosalicylater (5-ASA, mesalazin), tiopuriner, metotrexat, monoklonala antikroppar mot TNF- $\alpha$  och antibiotika. Behandling med kortikosteroider, aminosalicylater (5-ASA, mesalazin), tiopuriner, metotrexat brukar benämnas konventionell behandling.

Någon botande behandling vid IBD finns inte och därför är de flesta patienter i behov av kontinuerlig medicinsk behandling.

Målet med behandlingen är:

- Att uppnå och bevara remission utan behov av långvarig (> 3 månader) behandling med kortikosteroider.
- Att undvika långtidskomplikationer.
- Att minimera behov av sjukhusvård.
- Att minimera behov av omfattande eller upprepad tarmresektion.
- Att patienten upplever god livskvalitet och behåller sin arbetsförmåga.

Behandlingens effekt bör utvärderas vid i förväg bestämda tidpunkter. Totalt sett bör det som regel inte gå mer än högst sex månader tills en effektiv behandling identifierats.

### **Ulcerös kolit**

Hörnstenen vid underhållsbehandling liksom vid mild till måttlig sjukdomsaktivitet av UC är aminosalicylater (5-ASA, mesalazin) (Rekommendationsgrad A).

Kortikosteroider används vid mer aktiv sjukdom eller vid otillräcklig effekt av aminosalicylater, vanligen prednisolon med nedtrappning under 4–9 veckor (Rekommendationsgrad A). Rektala kortikosteroidberedningar är andrahandsmedel efter 5-ASA-preparaten vid proktit och vänstersidig kolit.

Immunhämmande behandling med tiopuriner (azatioprin alternativt 6-merkatopurin) rekommenderas vid steroidberoende ulcerös kolit (Rekommendationsgrad A), frekventa recidiv ( $\geq 2$  per år) trots underhållsbehandling med aminosalicylater eller vid intolerans mot dessa läkemedel.

TNF- $\alpha$  hämmarna infliximab, adalimumab och golimumab kan ges som underhållsbehandling då immunhämmande behandling sviktar och kolektomi inte blir aktuell.

### **Crohns sjukdom**

Kortikosteroider (peroralt tillförda) används som första linjens behandling av skov vid CD, oftast prednisolon (Rekommendationsgrad A) med nedtrappning av dagsdosen. Med tanke på biverkningsprofilen kan budesonid i 8–10 veckor övervägas vid enbart ileocekal engagemang, särskilt vid lindrigt eller måttligt svårt skov (Rekommendationsgrad A).

Aminosalicylater (5-ASA, mesalazin) har använts traditionellt vid CD. Det saknas dock evidens för att preparaten kan inducera eller behålla medicinskt inducerad remission hos denna patientgrupp. Däremot utgör 5-ASA ett behandlingsalternativ som postoperativ recidivprofylax efter kolonresektion (Rekommendationsgrad B) och kan även ha en viss effekt efter ileocekal resektion.

Tiopuriner har visats vara effektiva för induktion av remission, som steroidsparande medel och som remissionsunderhållande behandling (Rekommendationsgrad A). Det finns färre studier som specifikt har studerat merkaptopurin som underhållsbehandling, men tillgängliga data talar för att merkaptopurin har en effekt jämförbar med azatioprin och preparatet är därtill förstahandsalternativ vid azatioprintolerans (Rekommendationsgrad B).

Metotrexat används till patienter som är intoleranta mot eller refraktära till tiopuriner. Dokumentationen är begränsad (Rekommendationsgrad B).

TNF- $\alpha$  hämmare är ett värdefullt alternativ i behandlingsarsenalen. Såväl adalimumab som infliximab är godkänt i Sverige för behandling av CD. Beroende på grad av sjukdomsaktivitet ges induktionsbehandling med adalimumab som subkutan injektion i doseringen 80 mg vecka 0 och 40 mg vecka 2, alternativt 160 mg vecka 0 och 80 mg vecka 2 samt därefter underhållsbehandling med 40 mg varannan vecka (Rekommendationsgrad A). Hos patienter som förlorar effekt över tid kan remission ofta återuppnås genom att dosen temporärt ökas till 40 mg varje vecka (Rekommendationsgrad B).

2204/2014

Infliximab ges som infusion i dosen 5 mg/kg kroppsvikt vid vecka 0, 2 och 6 samt därefter som underhållsbehandling var åttonde vecka (Rekommendationsgrad A). På motsvarande sätt kan patienter som förlorar effekt över tid ofta åter fås i remission genom att dosen temporärt höjs till 10 mg/kg kroppsvikt, alternativt genom att doseringsintervallet kortas (Rekommendationsgrad B).

Antibiotika har i sig en svag antiinflammatorisk effekt (via minskad bakterieförekomst i tarmlumen) men evidens saknas idag för att något av de på den svenska marknaden förekommande preparaten har en remissionsinducerande effekt. Symtomatisk behandling med metronidazol alternativt ciprofloxacin kan däremot med fördel ges vid fistulerande CD, och särskilt vid perianal sjukdom (Rekommendationsgrad B).

### **Jämförelsealternativ**

Företaget har för både ulcerös kolit och Crohns sjukdom initialt valt att jämföra sig med konventionell terapi dvs. kortikosteroider, aminosalicylater (vid ulcerös kolit) och immunomodulerare (tiopuriner). Företaget motiverar jämförelsealternativen med att:

- 1) I de pivotala studierna har Vedolizumab jämförts direkt mot konventionell behandling (båda behandlingsgrupperna fick i viss mån kvarstå på konventionell behandling)
- 2) Pivotala studier som studerat effekt av TNF- $\alpha$  hämmare skiljer sig i studiedesign från studierna med Vedolizumab vilket försvårar en indirekt jämförelse. Därför valde NICE att jämföra både Humira respektive Remicade med konventionell terapi.
- 3) Konventionell terapi som jämförelsealternativ har använts i tidigare kostandseffektivitetsanalyser

Företaget framhåller att cirka en tredjedel av patienterna med IBD inte får initial respons med TNF- $\alpha$  hämmare och av de som svarar förlorar cirka 40-50 % respons under de följande 12 månaderna. Därmed kvarstår endast en tredjedel av de patienter som initialt började med TNF- $\alpha$  hämmare längre tid än ett år. Chansen för respons med en annan TNF- $\alpha$  hämmare hos som initialt inte svarat/förlorat respons är endast 50 %.

Företaget lyfter att det finns flera situationer när TNF- $\alpha$  hämmare är kontraindicerade eller olämpliga enligt nedan:

- Äldre (> 65 år). Dessa ska ej behandlas med anti-TNF enl. nationella riktlinjer.
- Storrökare (aktiva rökare vanligt bland patienter med Crohns sjukdom; prevalens 33 %, högre prevalens hos patienter > 40; 47 %).
- Tidigare/pågående malignitet eller cellförändringar
- Hjärtsvikt
- KOL-patienter
- Patienter med någon typ av immunbrist
- Patienter med leverpåverkan
- Latent hepatit B

2204/2014

- MRSA-patienter.

Företaget har kompletterat ansökan med en indirekt jämförelse mot TNF- $\alpha$  hämmaren infliximab (Remicade). Företaget har i en marknadsundersökning kommit fram till att 67 procent av patienterna med TNF- $\alpha$  hämmare vid Crohns sjukdom får infliximab och 80 procent vid Ulcerös Kolit. I den hälsoekonomiska analysen ingår även jämförelser mot adalimumab (Humira) och golimumab (Simponi).

## Kliniska studier

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelse-alternativ	Studie-population	Utfall
GEMINI I (Feagan et al 2013 [3])	Randomiserad och dubbelblindad	Placebo i kombination med konventionell terapi	895 patienter med måttlig till svår <i>ulcerös kolit</i>	Vedolizumab ger högre andel patienter i remission vecka 6 (induktion) och vecka 52 (underhållsbehandling) jämfört med placebo
GEMINI II (Sandborn et al 2013 [4])	Randomiserad och dubbelblindad	Placebo i kombination med konventionell terapi	1115 patienter med måttlig till svår <i>Crohns sjukdom</i>	Vedolizumab ger högre andel patienter i remission vecka 6 (induktion) och vecka 52 (underhållsbehandling) jämfört med placebo
GEMINI III (Sands et al 2014 ([5]))	Randomiserad och dubbelblindad	Placebo i kombination med konventionell terapi	416 patienter med måttlig till svår <i>Crohns sjukdom</i> (75 % hade falierat på tidigare TNF- $\alpha$ hämmar behandling)	Vedolizumab inte bättre än placebo att inducera remission vecka 6 hos patienter som falierat på tidigare TNF- $\alpha$ hämmar behandling. Dock vecka 10.

## Ulcerös kolit

### GEMINI I-induktionsfasen, vecka 0-6

Effekt och säkerhet av vedolizumab för behandling av vuxna patienter med ulcerös kolit med måttlig till svår sjukdomsaktivitet (Mayo-poäng<sup>1</sup> 6 till 12, med endoskop-delpoäng  $\geq 2$ ) studerades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som utvärderade effektmått efter 6 (induktionsfas) och 52 veckor (underhållsfas). Patienterna som rekryterades hade genomgått minst en misslyckad konventionell behandling, t.ex. med kortikosteroider, immunmodulerare och/eller TNF $\alpha$ -hämmaren infliximab (däribland primära non-responders). Cirka 40 % av patienterna hade tidigare minst en misslyckad behandling med TNF $\alpha$ -

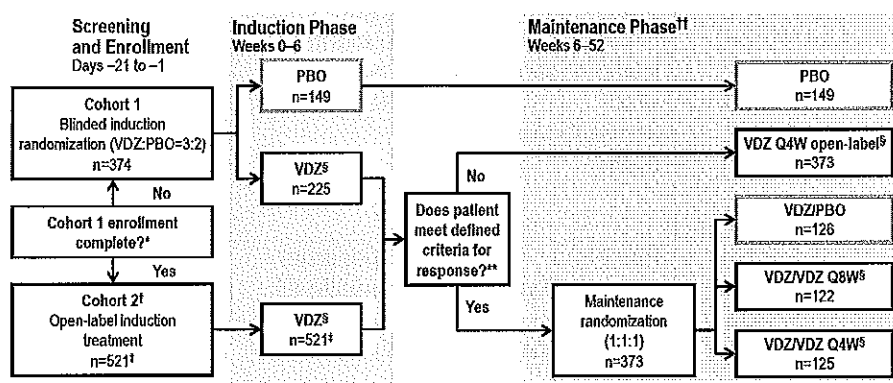
<sup>1</sup>Vid ulcerös kolit används Mayo-skalan (0-12) för att mäta patienternas sjukdomsaktivitet. Ett lågt värde på Mayo-skalan innebär en lägre sjukdomsaktivitet medan ett högt värde innebär en högre sjukdomsaktivitet.

2204/2014

hämmare. Samtidig behandling med stabila doser av perorala aminosalicylater, kortikosteroider och/eller immunmodulerare tilläts.

För utvärderingen av effektmåten vid vecka 6 randomiserades 374 patienter dubbelblindat (3:2) till att få vedolizumab 300 mg eller placebo i vecka 0 och vecka 2. Primärt effektmått var andelen patienter som uppvisade ett kliniskt behandlingssvar i vecka 6 (definieras som en minskning av total Mayo-poäng med  $\geq 3$  poäng och  $\geq 30\%$  från baslinjen, åtföljt av en minskning av delpoängen för rektal blödning med  $\geq 1$  poäng eller en absolut delpoäng för rektal blödning på  $\leq 1$  poäng).

För studieupplägg se Figur 3 nedan.



Figur 3 Upplägg GEMINI I-studien

I Tabell 2 redovisas resultat för det primära och de sekundära effektmåten vid utvärdering vecka 6 (induktionsfasen).

Tabell 2 Resultat vid utvärdering vecka 6

Effektmått	Placebo (n=149)	Vedolizumab (n=225)
Kliniskt svar	26 %	47 %*
Klinisk remission <sup>§</sup>	5 %	17 % <sup>€</sup>
Slemhinne-läkning <sup>Ω</sup>	25 %	41 % <sup>£</sup>

\*p<0,0001

€p<0,001

£p<0,05

§Klinisk remission: Total Mayo-poäng  $\leq 2$  poäng och inga enskilda delpoäng

ΩSlemhinne-läkning: Mayo endoskopi-delpoäng  $\leq 1$  poäng

Statistiskt signifikanta skillnader till fördel vedolizumab sågs både för den primära och de sekundära effektmåten. Kliniskt svar vecka 6 var 47 % i vedolizumabgruppen och 26 % i placebogruppen. Effekt sågs både hos patienter som inte tidigare hade behandlats med någon



TNF- $\alpha$  hämmare och de som inte uppnått tillfredsställande behandlingssvar med en TNF- $\alpha$  hämmare. Explorativa analyser av andel patienter i klinisk remission visade dock en numeriskt mindre skillnad mot placebo hos patienter som tidigare misslyckats med TNF- $\alpha$  hämmare (skillnad mot placebo 6,6 %) jämfört med TNF- $\alpha$  hämmar-naiva patienter (skillnad mot placebo på 16,5 %).

### ***GEMINI I-underhållsfasen, vecka 6-52***

I studien fick två patientgrupper vedolizumab vecka 0 och vecka 2 (se figur 3 ovan för studieupplägg). Patienterna i grupp 1 randomiserades dubbelblindat till att få antingen vedolizumab 300 mg eller placebo, medan patienterna i grupp 2 erhöll öppen behandling med vedolizumab 300 mg. För att utvärdera effekten efter 52 veckor randomiserades 373 patienter från grupp 1 och 2 som hade behandlats med vedolizumab och uppnått ett kliniskt svar efter 6 veckor på ett dubbelblindat sätt (1:1:1) till en av följande behandlingsregimer med början i vecka 6:

- Vedolizumab 300 mg var åttonde vecka
- Vedolizumab 300 mg var fjärde vecka
- Placebo var fjärde vecka.

Med början i vecka 6 behövde patienterna som uppvisade ett kliniskt svar och fick kortikosteroider inleda en period med kortikosteroidavvänjning. Primärt effektmått var andelen patienter i klinisk remission efter 52 veckor av de som uppnått kliniskt svar vecka 6.

I Tabell 3 redovisas resultaten från utvärderingen av de primära och sekundära effektmåtten vecka 52.

Tabell 3 Resultat vid utvärdering vecka 52

Effektmått	Placebo* (n=126)	Vedolizumab var 8:e v (n=122)	Vedolizumab var 4:e v (n=125)
Klinisk remission	16 %	42 % <sup>€</sup>	45 % <sup>€</sup>
Varaktigt kliniskt svar <sup>Ω</sup>	24 %	57 % <sup>€</sup>	52 % <sup>€</sup>
Slemhinne­läkning	20 %	52 % <sup>€</sup>	56 % <sup>€</sup>
Varaktigt klinisk remission <sup>α</sup>	9 %	20 % <sup>§</sup>	24 % <sup>£</sup>
Kortikosteroidfri klinisk remission <sup>β</sup>	14 %	31 % <sup>§</sup>	45 % <sup>€</sup>

\*Placebogruppen omfattar dem som initialt fick Vedolizumab i vecka 0 och vecka 2, och som därefter randomiserades till att få placebo från vecka 6 till och med vecka 52.

<sup>€</sup> p<0,0001

<sup>£</sup> p<0,001

<sup>§</sup> p<0,05

<sup>Ω</sup>Varaktigt kliniskt svar: Kliniskt svar i vecka 6 och 52.

<sup>α</sup>Varaktigt klinisk remission: Klinisk remission i vecka 6 och 52

<sup>β</sup>Kortikosteroidfri klinisk remission: Patienter som använde kortikosteroider vid baslinjen och som inledde nedtrappning av dessa i vecka 6 och var i klinisk remission vecka 52. Patientantalet var n=72 för placebo, n=70 för Vedolizumab var 8:e vecka och n=73 för Vedolizumab var 4:e vecka.

Statistiskt signifikanta skillnader till fördel vedolizumab sågs både för den primära och de sekundära effektmåtten. 42 procent av de patienter som doserades vedolizumab var åttonde vecka och 45 procent med dosering var fjärde vecka var i klinisk remission vecka 52 jämfört med 16 procent av de placebobehandlade.

Effekt sågs både hos patienter som inte tidigare hade behandlats med någon TNF- $\alpha$  hämmare och de som inte uppnått tillfredsställande behandlingssvar med en TNF- $\alpha$  hämmare. Explorativa analyser av andel patienter i klinisk remission visade dock en numeriskt mindre skillnad mot placebo hos patienter som tidigare misslyckats med TNF- $\alpha$  hämmare jämfört med TNF- $\alpha$  hämmar-naiva patienter.

Ungefär en tredjedel av patienterna hade tidigare behandlats med en TNF- $\alpha$  hämmare utan tillfredsställande resultat. Bland dessa patienter hade 37 % som fick vedolizumab var åttonde vecka, 35 % som fick vedolizumab var fjärde vecka och 5 % som fick placebo uppnått klinisk remission vecka 52. Ingen signifikant skillnad sågs mellan patienter som tidigare behandlats med TNF- $\alpha$  hämmare och patienter naiva för TNF- $\alpha$  hämmare.

Patienter som slutade svara på vedolizumab när de behandlades var åttonde vecka fick börja i en öppen förlängningsstudie där de fick vedolizumab var fjärde vecka. Hos dessa patienter uppnådde 25 % av patienterna klinisk remission i vecka 28 och i vecka 52.

Patienter som svarade på behandlingen efter att ha fått vedolizumab i vecka 0 och vecka 2 och därefter randomiserats till att få placebo (under vecka 6 till 52) och då slutat svara, fick börja i den öppna förlängningsstudien där de fick vedolizumab var fjärde vecka. Hos dessa patienter uppnådde 45 % av patienterna klinisk remission i vecka 28 och 36 % av patienterna i vecka 52.

EMA konkluderar att effekt av vedolizumab har visats för både induktionsbehandling och underhållsbehandling vid ulcerös kolit. Vidare att vedolizumab utgör ett ytterligare behandlingsalternativ för de som misslyckats med tidigare konventionell behandling och till en lägre grad hos de som misslyckats med TNF- $\alpha$  hämmar behandling.

## ***Crohns sjukdom***

### ***GEMINI II***

Effekt och säkerhet med vedolizumab för behandling av vuxna patienter med Crohns sjukdom med måttlig till svår sjukdomsaktivitet (aktivitetsindex, CDAI<sup>2</sup>, 220 till 450 poäng) utvärderades i den randomiserade, dubbelblindade studien GEMINI II. Patienterna som rekryterades hade genomgått minst en misslyckad behandling, t.ex. med kortikosteroider, immunmodulerare och/eller TNF $\alpha$ -antagonister ( däribland primära non-responders). Cirka 50-60 % av patienterna hade tidigare minst en misslyckad behandling med TNF $\alpha$ -hämmare. Samtidig behandling med stabila doser av perorala kortikosteroider, immunmodulerare och antibiotika tilläts.

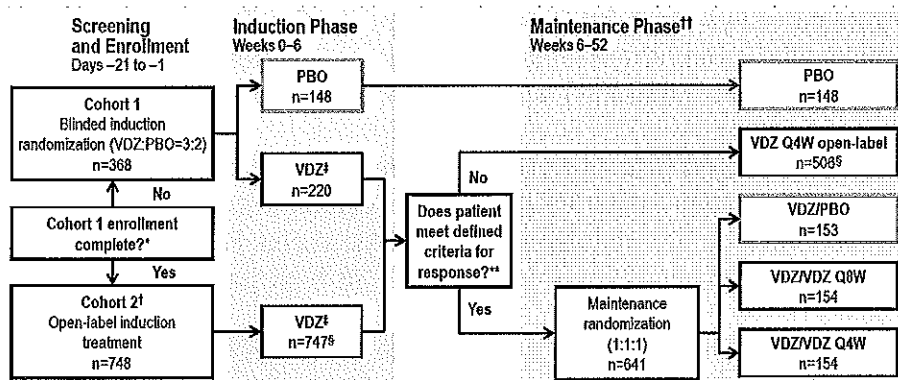
GEMINI II hade samma studieupplägg som GEMINI I (se figur 4 nedan). Effektmått utvärderades efter vecka 6 (induktionsfas) och vecka 52 (underhållsfas). De två primära effektmåtten i induktionsfasen var andelen patienter i klinisk remission (definierades som CDAI-poäng  $\leq 150$ ) vecka 6 och andelen patienter med förstärkt kliniskt svar (definierades som  $\geq 100$  poäng minskning av CDAI jämfört med baslinjen) vecka 6.

Primärt effektmått i underhållsfasen var andelen patienter i klinisk remission efter 52 veckor.

---

<sup>2</sup> Vid Crohns sjukdom mäts sjukdomsaktiviteten med hjälp av CDAI (Crohn's Disease Activity Index) som är en indexskala. Ett högt indexvärde på CDAI-skalan innebär en hög sjukdomsaktivitet medan ett lågt indexvärde innebär en låg sjukdomsaktivitet. En minskning med 70 poäng är definition på kliniskt relevant förbättring. En minskning med 100 poäng är förstärkt kliniskt svar.

2204/2014



Figur 4 Upplägg GEMINI II-studien. I underhållsfasen randomiserades 461 patienter (inte 641 som i figuren)

I Tabell 4 redovisas resultaten av de primära effektmåten i induktionsfasen, vecka 6.

Tabell 4 Resultat vid utvärdering vecka 6

Effektmått	Placebo	Vedolizumab
------------	---------	-------------

#### Klinisk remission

Totalt	7 % (n=148)	15 %* (n=220)
Svikt vid anti TNFa	4 % (n=70)	11 % (n=105)
Naiva anti TNFa	9 % (n=76)	17 % (n=109)

#### Förstärkt kliniskt svar

Totalt	26 % (n=148)	31 <sup>§</sup> % (n=220)
Svikt vid TNFa	23 % (n=70)	24 % (n=105)
Naiva TNFa	30 % (n=76)	42 % (n=109)

\*p<0,05

<sup>§</sup>ej statistiskt signifikant

För det primära effektmåttet klinisk remission sågs en statistiskt signifikant bättre effekt med vedolizumab jämfört med placebo. Docks nåddes inte det ko-primära effektmåttet förstärkt kliniskt svar. I EPAR diskuteras att detta beror på skillnad i effekt mellan patienter med en måttlig sjukdom (CDAI < 330) och svår sjukdom (CDAI > 330), dvs. att vedolizumab är mer effektiv vid en måttlig sjukdomsaktivitet.

EMA har lyft att effektfördelen med vedolizumab för induktion av klinisk remission vecka 6 (ca 8 %) är liten och mindre än den förväntade (21 %).

2204/2014

Explorativa subgruppsanalyser visade ingen signifikant skillnad i remission vecka 6 med vedolizumab jämfört med placebo hos patienter som tidigare sviktat/provat TNF- $\alpha$  hämmare.

Patienter som inte hade svarat på behandlingen efter 6 veckor (non-responders) fick kvarstå i studien och fick öppen behandling med vedolizumab var fjärde vecka (men ingår inte i analysen). Förstärkt klinisk respons observerades i vecka 10 och vecka 14 för en större andel patienter på vedolizumab (16 % respektive 22 %) jämfört med patienter på placebo (7 % respektive 12 %).

I Tabell 5 redovisas resultaten av effektmåten i underhållsfasen, vecka 52

Tabell 5 Resultat vid utvärdering vecka 52

Effektmått	Placebo* (n=153)	Vedolizumab var 8:e v (n=154)	Vedolizumab var 4:e v (n=154)
Klinisk remission	22 %	39 % <sup>€</sup>	36 % <sup>£</sup>
Förstärkt kliniskt svar	30 %	44 % <sup>£</sup>	46 % <sup>£</sup>
Kortikosteroidfri klinisk remission <sup>§</sup>	16 %	32 % <sup>£</sup>	29 % <sup>£</sup>
Varaktigt klinisk remission <sup>¶</sup>	14 %	21 %	16 %

\*Placebogrupperna omfattar dem som initialt fick Vedolizumab i vecka 0 och vecka 2, och som därefter randomiserades till att få placebo från vecka 6 till och med vecka 52.

<sup>€</sup>p<0,001

<sup>£</sup>p<0,05

<sup>§</sup>Kortikosteroidfri klinisk remission: Patienter som använde kortikosteroider vid baslinjen och som inledde nedtrappning av dessa i vecka 6 och var i klinisk remission vecka 52. Patientantalet var n=82 för placebo, n=82 för Vedolizumab var 8:e vecka och n=80 för Vedolizumab var 4:e vecka.

<sup>¶</sup>Ihållande klinisk remission: Klinisk remission vid  $\geq 80$  % av studiebesöken, däribland slutbesöket (vecka 52)

Statistiskt signifikanta skillnader till fördel vedolizumab sågs både för den primära och i de sekundära effektmåten, förutom varaktigt (ihållande) remission.

I studien hade ungefär hälften av patienterna tidigare drabbats av behandlingssvikt på en TNF $\alpha$ -antagonist. Bland dessa patienter hade 28 % som fick vedolizumab var åttonde vecka, 27 % som fick vedolizumab var fjärde vecka och 13 % som fick placebo uppnått klinisk remission i vecka 52.

Andelen med klinisk remission vecka 52 var större för patienter som inte tidigare använt TNF- $\alpha$  jämfört med patienter som inte behandlats med TNF- $\alpha$  hämmare.

Analyser av klinisk remission i vecka 52 hos patienter som var non-responders vecka 6, men som hade svarat på behandlingen vecka 10 eller vecka 14 tyder på att patienter med Crohns

sjukdom som inledningsvis är non-responders, kan få en positiv effekt av vedolizumab vecka 10.

EMA diskuterar att det verkar som att full effekt av vedolizumab kräver längre behandlingstid jämfört med TNF- $\alpha$  hämmare och att behandling med vedolizumab i andra linjen skulle exponera patienter med en ineffektiv behandling innan byte till annan behandling än om andra linjens behandling hade utgjorts av TNF- $\alpha$  hämmare. Den längre tiden för respons med vedolizumab kan bero på en annan verkningsmekanism. Avsaknad av systemisk immunosuppression och en långvarig effekt hos de som svarar medför dock att vedolizumab utgör ett behandlingsalternativ i andra linjen.

EMA konkluderar att effekten av vedolizumab är högre när den används i andra linjen (naiva för TNF- $\alpha$  hämmare) jämfört med tredje linjen (tidigare exponerad för TNF- $\alpha$  hämmare), dock möjligen med en fördröjd och möjligen mindre effekt jämfört med en TNF- $\alpha$  hämmare i andra linjen. EMA konkluderar dock att tredje linjens behandling med vedolizumab är acceptabel då det i dagsläget saknas behandlingsalternativ för patienter som misslyckats med TNF- $\alpha$  hämmar behandling.

### GEMINI III

I denna randomiserade och placebokontrollerade studie utvärderades effekt och säkerhet hos vuxna patienter med Crohns sjukdom med måttlig till svår sjukdomsaktivitet (aktivitetsindex, CDAI, 220 till 400 poäng). Effekten utvärderades i vecka 6 och vecka 10 (induktionsbehandling) hos den subgrupp patienter som tidigare inte uppnått ett tillfredsställande behandlingssvar varken vid minst en konventionell behandling eller vid behandling med en TNF- $\alpha$  hämmare (inklusive primära non-responders) samt hos hela patientgruppen, vilket även innefattade patienter som tidigare inte uppnått tillfredsställande behandlingssvar vid minst en konventionell behandling och som var naiva för behandling med en TNF- $\alpha$  hämmare. Patienter (n = 416), av vilka ungefär 75 % hade behandlats med en TNF- $\alpha$  hämmare utan tillfredsställande resultat, randomiserades dubbelblindat (1:1) till att få vedolizumab 300 mg eller placebo vecka 0, 2 och 6. Primärt effektmått var andelen patienter i klinisk remission (definierades som CDAI-poäng  $\leq$  150) efter 6 veckor hos gruppen som tidigare hade behandlats med en TNF- $\alpha$  hämmare utan tillfredsställande resultat.

Det primära effektmåttet, andelen patienter i klinisk remission efter 6 veckor hos gruppen som tidigare hade behandlats med en TNF- $\alpha$  hämmare utan tillfredsställande resultat, *nådde inte* statistisk signifikans och andelen med klinisk remission var 15 % med vedolizumab och 12 % med placebo. Motsvarande för TNF- $\alpha$  hämmar-naiva var 31 % med vedolizumab och 12 % med placebo vilket var statistiskt signifikant (tabell 6). Andelen patienter med respons vecka 6 var statistiskt signifikant högre med vedolizumab (39 %) än placebo (22 %) i gruppen som tidigare misslyckats med en TNF- $\alpha$  hämmare.

Tabell 6. Resultat från GEMINI III studien

	Vedolizumab	Placebo
<b>Remission vecka 6</b>		
TNF $\alpha$ -hämmarsvikt (primärt)	15 %	12 %
TNF $\alpha$ -hämmarnaiva	31 %*	12 %
<b>Remission vecka 10</b>		
TNF $\alpha$ -hämmarsvikt	27 %*	12 %
TNF $\alpha$ -hämmarnaiva	35 %*	16 %

\*Statistiskt signifikant

När klinisk remission mättes vecka 10 sågs en högre effekt och en signifikant skillnad hos de vedolizumab-behandlade jämfört med placebo både hos patienter där TNF- $\alpha$  hämmare misslyckats (skillnad på 15 % mot placebo) och hela studiepopulationen (skillnad på 16 % mot placebo). Motsvarande för TNF- $\alpha$  hämmar-naiva var 35 % med vedolizumab och 16 % med placebo. Även statistiskt signifikant högre andel av de vedolizumab-behandlade hade klinisk repons vecka 10.

Vad avser ihållande klinisk remission (remission vecka 6 och 10) sågs dock ingen statistisk skillnad mellan vedolizumab (12 %) och placebo (8 %) hos de patienter där TNF- $\alpha$  hämmare misslyckats. Motsvarande för TNF- $\alpha$  hämmar-naiva var 26 % med vedolizumab och 8 % med placebo vilket var statistiskt signifikant.

### ***GEMINI LTS (uppföljningsstudie)***

Patienter som genomfört eller avslutat i förtid studierna GEMINI I (ulcerös kolit) och GEMINI II (Crohns sjukdom) kunde välja att ingå i en uppföljningsstudie (GEMINI LTS) där patienter fick behandling med Vedolizumab var fjärde vecka.

Liknande andel patienter som genomfört GEMINI I och som hade klinisk remission vecka 52 kvarstod i remission vecka 104 [6]. För patienter som tidigare misslyckats på behandling med TNF- $\alpha$  hämmare (61,1 % i remission vecka 52) hade 65,3% klinisk remission vecka 104. Motsvarande för TNF- $\alpha$  hämmar-naiva patienter (68,3 % i remission vecka 52) var 76,7 % i remission vecka 104

Liknande andel patienter som genomfört GEMINI II och som hade klinisk remission vecka 52 kvarstod i remission vecka 104 [7]. För patienter som tidigare misslyckats på behandling med TNF- $\alpha$  hämmare (52 % i remission vecka 52) hade 51 % klinisk remission vecka 104. Motsvarande för TNF- $\alpha$  hämmar-naiva patienter (61 % i remission vecka 52) var 69 % i remission vecka 104.

### ***Oönskade händelser i de kliniska studierna***

I GEMINI I-studien (patienter med ulcerös kolit) sågs inga skillnader i allvarliga biverkningar mellan behandlingsgrupperna (cirka 13 %). Allvarliga infektioner var inte mer vanligt med vedolizumab (2,9 %) än med placebo (1,9 %). De vanligaste biverkningarna hos

Vedolizumab-behandlade var huvudvärk (13 %) och inflammation i svalget (13 %). Tre fall av infusionsreaktioner i vedolizumab-gruppen resulterade i behandlingsavbrott.

I GEMINI II-studien (patienter med Crohns sjukdom) sågs en större frekvens av svalginflammation hos vedolizumab-behandlade (12,3 %) jämfört med placebo (8 %) men en lägre grad av huvudvärk, 11,9 % för vedolizumab respektive 15,6 % för placebo. Incidensen av allvarliga biverkningar var högre med vedolizumab (24,4 %) jämfört med placebo (15,3 %). Allvarliga infektioner rapporterades i en högre frekvens med vedolizumab (5,5 %) än med placebo (3,0 %). Tre fall av cancer rapporterades i vedolizumab-gruppen jämfört med ett fall i placebogruppen.

I GEMINI III-studien (induktionsstudie hos patienter med Crohns sjukdom) rapporterades liknande biverkningar som i GEMINI I och II men var inte lika vanliga som i de längre GEMINI I och II-studierna.

Säkerhetsdata [8] för patienter som behandlats med vedolizumab upp till 96 veckor visar liknande profil som rapporterats i GEMINI I och GEMINI II studierna där de vanligaste var huvudvärk (6 %), inflammation i svalget (4 %) övre luftvägsinfektion (3 %). De vanligaste oönskade händelser som resulterade i avbrytande av behandling var gastrointestinala, med ökad aktivitet av ulcerös kolit och Crohns sjukdom (5 % för bägge). Maligniteter observerades hos mindre än 1 % av patienterna (två fall av koloncancer och två fall av malignt melanom).

### ***Biverkningar enligt produktresumén***

Vedolizumab har studerats i tre placebokontrollerade kliniska prövningar hos patienter med ulcerös kolit (GEMINI I) eller Crohns sjukdom (GEMINI II och III). I två kontrollerade studier (GEMINI I och II) med 1434 patienter som fick 300 mg vedolizumab i vecka 0 och vecka 2 samt därefter var åttonde vecka eller var fjärde vecka i upp till 52 veckor och 297 patienter som fick placebo i upp till 52 veckor, rapporterades biverkningar av 84 % av patienterna som fick vedolizumab och av 78 % av patienterna som fick placebo.

Under 52 veckor drabbades 19 % av patienterna på vedolizumab av allvarliga biverkningar jämfört med 13 % av patienterna på placebo. Förekomsten av biverkningar var ungefär densamma i gruppen som fick en dos var åttonde vecka och gruppen som fick en dos var fjärde vecka i de kliniska fas 3 prövningarna.

Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar var 9 % för patienter på vedolizumab och 10 % för patienter på placebo. I studier då GEMINI I och II kombinerades var de biverkningar som förekom hos  $\geq 5$  % av patienterna illamående, nasofaryngit, övre luftvägsinfektion, artralgi, feber, trötthet, huvudvärk och hosta. Infusionsrelaterade reaktioner rapporterades hos 4 % av patienterna som fick vedolizumab.



### **Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser**

Företaget har kompletterat ansökan med en indirekt jämförelse mellan vedolizumab och TNF- $\alpha$  hämmare Remicade (influximab) för andra linjens behandling, dvs. TNF- $\alpha$  hämmare-naiva patienter, vid ulcerös kolit och Crohns sjukdom.

Effektdata för vedolizumab är tagen från studierna GEMINI I-III och för Remicade från de pivotala studierna vid ulcerös kolit (ACT I [9] och ACT II-studierna [10]) respektive Crohns sjukdom (ACCENT I-studien [11, 12]). Valet av Remicade som TNF- $\alpha$  hämmare motiverar företaget med att det är den mest använda på indikationerna.

Den indirekta jämförelsen är utförd med Bucher metoden där den indirekta jämförelsen (i detta fall odds ratio) är relaterad till hur effekten förhåller sig till en gemensam jämförelse (placebo+konventionell behandling).

#### **Ulcerös kolit**

För att jämföra respons och remission vid induktionsfas används 6 veckors data för vedolizumab (GEMINI I) och 8 veckorsdata för Remicade (poolad data för ACT-I och II). För respons och remission vid underhållsfas används 52 veckorsdata för vedolizumab (GEMINI I) och 54 veckorsdata för Remicade (ACT-I). I tabellerna 6 och 7 nedan redovisas odds ratio för Remicade respektive vedolizumab mot placebo + konventionell behandling.

**Tabell 6 Klinisk respons och remission i induktionsfasen**

<b>Respons</b>	<b>Remicade vs placebo</b> 67 % vs 33 %		
	<b>Vedolizumab vs placebo</b> 53 % vs 26 %		
	<b>Odds ratio vs placebo</b>	<b>95 % KI</b>	<b>Statistiskt skild från placebo</b>
Remicade	4,08	2,79-5,95	Ja
Vedolizumab	3,17	1,71-5,86	Ja
<b>Remission</b>	<b>Remicade vs placebo</b> 36 % vs 10 %		
	<b>Vedolizumab vs placebo</b> 23 % vs 7 %		
	<b>Odds ratio vs placebo</b>	<b>95 % KI</b>	<b>Statistiskt skild från placebo</b>
Remicade	5,01	3,07-8,17	Ja
Vedolizumab	4,26	1,58-11,5	Ja

Induktion av klinisk respons och remission förefaller likvärdig mellan Remicade och vedolizumab (överlappande konfidensintervall) i företagets analys.

Humira (adalimumab) är en annan TNF- $\alpha$  hämmare som är godkänd vid behandling av ulcerös kolit och administreras via subkutan injektion. I produktresumén för Humira framgår

att i induktionsstudien UC-I<sup>3</sup>, uppnåddes statistiskt signifikant högre procentuell remission 160/80 mg med Humira jämfört med placebo vid vecka 8 (18% respektive 9%, p=0,031). Detta ger ett oddsratio för remission på 2,23 (95 % KI 1,1-4,7) vilket överlappar konfidensintervall för Vedolizumab och Remicade.

Simponi (golimumab)<sup>4</sup> är ytterligare en TNF- $\alpha$  hämmare som är godkänd vid behandling av ulcerös kolit och administreras via subkutan injektion. I produktresumén för Simponi framgår att i induktionsstudien PURSUIT, uppnåddes statistiskt signifikant högre andel patienter med kliniskt svar vecka 6 med Simponi jämfört med placebo (51 % vs 30 %). Detta ger ett oddsratio för respons på 2,4 (95 % KI 1,7-3,5). Även andel i klinisk remission var signifikant högre med Simponi jämfört med placebo (18 % vs 6 %). Detta ger ett oddsratio för remission på 3,5 (95 % KI 1,9-6,4). Konfidensintervallen överlappar de för vedolizumab, Remicade och Humira.

I en publicerad nätverksmetaanalys (Danese et al 2014 [13]) konstateras att samtliga biologiska behandlingar (adalimumab, golimumab, infliximab, och vedolizumab) resulterade i bättre klinisk respons och klinisk remission än placebo vid induktionsterapi (baserat på 7 stycken placebokontrollerade randomiserade prövningar). I analysen är infliximab (Remicade) mer effektiv än adalimumab (Humira) vid induktionsterapi. Inga andra jämförelser visade statistisk signifikans, dvs likvärdig effekt som vedolizumab.

Tabell 7 Ihållande klinisk respons och andel i remission i underhållsfasen av de patienter som svarat vid utvärdering efter induktionsfas

<b>Respons</b>	<b>Remicade vs placebo</b> 65 % vs 53 %		
	<b>Vedolizumab vs placebo</b> 65 % vs 27 %		
	<b>Odds ratio vs placebo</b>	<b>95 % KI</b>	<b>Statistiskt skild från placebo</b>
Remicade	1,67	0,79-3,47	Nej
Vedolizumab	5,19	2,59-10,4	Ja
<b>Remission</b>	<b>Remicade vs placebo</b> 50 % vs 44 %		
	<b>Vedolizumab vs placebo</b> 46 % vs 19 %		
	<b>Odds ratio vs placebo</b>	<b>95 % KI</b>	<b>Statistiskt skild från placebo</b>
Remicade	1,25	0,60-2,59	Nej
Vedolizumab	3,61	1,74-7,48	Ja

Av resultaten framgår att konfidensintervallen är överlappande i företagens analys. Ett högt placebo-svar sågs i underhållsfasen i Remicade studien (ACT I studien). Noteras bör att i

<sup>3</sup> Humira doserades 160 mg Vecka 0 följt av 80 mg vecka 2 eller 80 mg vecka 0 följt av 40 mg vecka 2. Efter vecka 2 fick patienterna i de två grupperna med adalimumab 40 mg varannan vecka.

<sup>4</sup> Simponi ges som en initial dos på 200 mg, följt av 100 mg vid vecka 2, därefter 50 mg var 4:e vecka (om kroppsvikt under 80 kg) eller 100 mg var 4:e vecka (om kroppsvikt är över 80 kg).

2204/2014

företagets indirekta jämförelser räknas andelen med respons och remission i underhållsfasen utifrån de patienter som fick respons i induktionsfasen för att möjliggöra en jämförelse. Sett till andelen av ITT populationen (dvs. av samtliga som började studien) så har Remicade statistiskt signifikant bättre effekt än placebo på respons (46 % vs 20 %) och remission (34 % vs 17 %).

I produktresumén för Humira framgår att av de Humira-behandlade patienterna som svarat på induktionsbehandling vecka 8 var statistiskt större andel, 29 %, i remission i underhållsfasen (vecka 52) jämfört med 15 % i placebogrupper. Det ger uppskattningsvis ett oddsratio på 2,3 (1,2-4,7) vilket överlappar konfidensintervall för Remicade och vedolizumab.

I produktresumén för Simponi framgår att i underhållsstudien PURSUIT-maintenance uppnådde signifikant fler Simponi behandlade ihållande respons vecka 54 jämfört med placebo (50 % vs 31 %). Det ger ett oddsratio på 2,2 (1,4-3,6) vilket överlappar konfidensintervall för vedolizumab, Remicade och Humira. Även ihållande remission var signifikant högre med Simponi jämfört med placebo (28 % vs 16 %), oddsratio på 2,0 (1,1-3,5) vilket överlappar konfidensintervall för vedolizumab, Remicade och Humira.

I nätverksmetaanalysen (Danese et al 2014 ([13]) analyserades 6 stycken placebokontrollerade randomiserade prövningar, men som graderades med hög risk för bias, för att värdera effekt av underhållbehandling. Samtliga biologiska behandlingar visade signifikant bättre effekt än placebo. På grund av studiedesign jämfördes vedolizumab enbart mot golimumab (Simponi) och visade överlappande konfidensintervall både för respons och remission. Uppkomsten av biverkningar skilde inte från placebo. Författarna konkluderar att biologiska läkemedel är effektiva behandlingar vid ulcerös kolit, men direkt jämförande studier behövs för att värdera vilken som är mest effektiv.

### **Crohns sjukdom**

För att jämföra effekten på respons ( $\geq 70$  poäng minskning av CDAI) och remission vid induktionsfas används 6 veckors data för vedolizumab (poolad data för GEMINI II och III). För respons och remission vid underhållsfas används 52 veckorsdata för vedolizumab (GEMINI II) och 54 veckorsdata för Remicade (ACCENT I). I tabellerna 8 och 9 nedan redovisas resultat mot placebo samt odds ratio för Remicade respektive vedolizumab mot placebo (konventionell behandling).

Tabell 8 Klinisk respons och remission i induktionsfasen

<b>Respons</b>	<b>Vedolizumab vs placebo</b>		
	54 % vs 39 %		
	<b>Odds ratio vs placebo</b>	95 % KI	Statistiskt skild från placebo
Remicade	N/A*	N/A*	N/A
Vedolizumab	1,84	1,14-2,96	Ja
<b>Remission</b>	<b>Vedolizumab vs placebo</b>		
	22 % vs 9 %		
	<b>Odds ratio vs placebo</b>	95 % KI	Statistiskt skild

2204/2014

			från placebo
Remicade	N/A*	N/A*	N/A
Vedolizumab	2,72	1,35-5,47	Ja

\* Inga data för Remicade finns då ingen kontroll användes i induktionsfasen i studien ACCENT I.

Ingen jämförelse finns för Remicade i induktionsfasen i företagets indirekta jämförelse då ACCENT I studien enbart rapporterar resultat vid underhållsbehandling. I den hälsoekonomiska modellen används data direkt från publikationerna och är inte placebojusterade. Om data används från vad som presenteras i produktresumé för Remicade vad gäller en studie vid induktionsbehandling av Crohns sjukdom (TNF- $\alpha$  hämmar-naiva patienter), utvärdering av respons och remission vecka 4, får man (baserat på ett väldigt litet antal patienter, 25 i placeboarmen och 27 med Remicade som fick rekommenderad dos på 5 mg/kg kroppsvikt) ett oddsratio för respons på 23,1 (95 % KI 5,45-98) och för remission 22,3 (95 % KI 2,63-189). Punktskattningen av oddsratio för respons samt konfidensintervall med Remicade är högre än för Vedolizumab samt högre oddsratio (men de nedre konfidensintervallen överlappar) för remission.

Humira (adalimumab) är ytterligare en TNF- $\alpha$  hämmare som också har indikation vid Crohns sjukdom. Om data används som presenteras i produktresumén för Humira vad gäller induktionsbehandling (CLASSIC I studien med TNF- $\alpha$  hämmar-naiva patienter) fås oddsratio för respons vecka 4 på 1,9 (95 % KI 0,9-3,7) för Humira<sup>5</sup> 80/40 mg och 2,95 (95 % KI 1,5-5,9) för Humira 160/80 mg. Motsvarande för remission är 2,3 (95 % KI 0,95-5,5) för Humira 80/40 mg och 4,0 (95 % KI 1,7-9,2) för Humira 160/80 mg. Oddsratio för respons och remission med Humira har överlappande konfidensintervall som med vedolizumab.

Tabell 9 Ihållande klinisk respons och andel i remission i underhållsfasen av de patienter som svarat vid utvärdering efter induktionsfas

<b>Respons</b>	<b>Remicade vs placebo</b> 38 % vs 15 %		
	<b>Vedolizumab vs placebo</b> 65 % vs 42 %		
	<b>Odds ratio vs placebo</b>	95 % KI	Statistiskt skild från placebo
	Remicade	3,28	1,73-6,21
Vedolizumab	2,56	1,28-5,10	Ja
<b>Remission</b>	<b>Remicade vs placebo</b> 28 % vs 14 %		
	<b>Vedolizumab vs placebo</b> 52 % vs 27 %		
	<b>Odds ratio vs placebo</b>	95 % KI	Statistiskt skild från placebo
	Remicade	2,42	1,22-4,77
Vedolizumab	2,91	1,43-5,94	Ja

<sup>5</sup> Den rekommenderade induktionsdosen av Humira för vuxna patienter med måttlig till svår, aktiv Crohns sjukdom är 80 mg vecka 0 följt av 40 mg vecka 2. Om det är nödvändigt med ett snabbare svar på behandlingen kan dosen 160 mg vecka 0 och 80 mg vecka 2 användas

2204/2014

Av resultaten i underhållsfasen framgår att konfidensintervallen är överlappande, dvs det är svårt att bedöma om det skiljer i effekt mellan vedolizumab och Remicade.

I EPAR finns nedan följande jämförelse för underhållsfasen där även Humira (adalimumab) ingår. Företaget skickade in analysen för att stödja en likvärdig effekt mellan Vedolizumab och TNF- $\alpha$  hämmare.

**Table 20.b Maintenance of Clinical Remission and Response (Percentage of Patients) in the TNF $\alpha$  Antagonist-Naïve Population in Study C13007 and for Remicade<sup>®</sup> (ACCENT-I) and Humira<sup>®</sup> (CHARM)**

	Vedolizumab Study C13007 (ITT Population)			Infliximab (ACCENT I) <sup>a</sup>			Adalimumab (CHARM) <sup>b</sup>		
	Placebo N = 71	Vedolizumab Q8W	Vedolizumab Q4W	Placebo N = 110	5 mg/kg	10 mg/kg	Placebo N = 170	40 mg eow	40 mg ew
		N = 66	N = 71		N = 113	N = 112		N = 172	N = 157
Clinical remission (%)	26.8	51.5	46.5	13.6	28.3	38.4	12	36	41
Difference from placebo		24.8	19.7		14.7	24.8		24	29
CDAI-100 response <sup>c</sup> (%)	38.0	60.6	53.5	15.5	38.1	47.7	17	41	48
Difference from placebo		22.6	15.5		22.6	9.6		24	31
Patients in steroid-free remission <sup>d</sup> (%)	27.5 (11/40)	39.5 (15/38)	44.4 (16/36)	11 (6/54)	25 (14/56)	34 (18/53)	6 (4/66)	29 (17/58)	23 (17/74)
Difference from placebo		12.0	16.9		14	23		23	17

a Remicade package insert<sup>(3)</sup> and Hanauer, 2002.<sup>(3)</sup>

b Humira package insert<sup>(3)</sup> and Colombel, 2007.<sup>(4)</sup>

c Defined as  $\geq 25\%$  and  $\geq 70$  point reduction from baseline CDAI in ACCENT I and CDAI-100 response in CHARM.

d Defined as patients using oral corticosteroids at baseline who have discontinued corticosteroids and are in clinical remission at Week 52 in Study C13007, at Week 54 in ACCENT I, and at Week 56 in CHARM.

För respons med Humira (normaldos med 40 mg varannan vecka) ger det ett oddsratio på 3,39 (95 % KI 1,76-6,54) och för remission 4,13 (95 % KI 1,99-8,55). Konfidensintervallen för Humira överlappar konfidensintervallen för Vedolizumab och Remicade.

## Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med fem hälsoekonomiska modeller (Markovmodeller) som utvärderar kostnadseffektiviteten av vedolizumab vid behandling av Crohns sjukdom samt Ulcerös Kolit. Två av dessa modeller jämför Entyvio (vedolizumab) gentemot Remicade (influximab) och Simponi (golimumab) medan de andra två jämför Entyvio (vedolizumab) gentemot konventionell terapi. Patientpopulationen definieras som patienter med moderat/svår Ulcerös Kolit eller Crohns sjukdom som haft otillräckligt behandlingssvar, förlorat behandlingssvaret, eller är intoleranta gentemot konventionell terapi eller TNF $\alpha$ -hämmare.

I modellerna får patienterna induktionsbehandling med vedolizumab, influximab eller konventionell terapi. Patienter som svarar mot respektive behandling antas fortsätta behandlas i 8-veckors cykler tills de slutar visa respons (en maximal behandlingstid av 3 år) alternativt tills de avbryter behandlingen på grund av biverkningar. Patienter som inte uppvisar respons efter induktionsbehandling med vedolizumab eller influximab övergår antingen till konventionell terapi eller förflyttas till kirurgi. En del av patienterna som inte uppvisar respons mot konventionell terapi kan förflyttas till kirurgi.

Efter avslutad induktionsfas träder patienterna in i Markovmodellerna i hälsotillståndet moderat/svår sjukdom. Patienter som inte svarat mot behandlingarna i induktionsfasen antas kvarstå i det mest kritiska sjukdomstillståndet (moderat/svår sjukdom) under den resterande modelltiden alternativt tills de förflyttas till kirurgi. De övriga hälsotillstånden i Markovmodellerna är remission, mild och kirurgi och död. Patienterna kan vid varje cykel (var 8:e vecka) förflytta sig mellan de olika hälsotillstånden med olika övergångssannolikheter. Övergångssannolikheterna har inhämtats från kliniska studier<sup>6</sup> som de hälsoekonomiska modellerna i stor utsträckning bygger på.

I samtliga modeller är tidshorisonten satt till livstid, vilket motsvarar ungefär 23 år. Medelåldern för patienterna med UC respektive CD är 40 år respektive 36 år. Kostnader och hälsoeffekter har diskonterats med 3 procent i modellen.

### ***Klinisk effekt***

Både vid Ulcerös Kolit och Crohns sjukdom är de primära kliniska effektmåttens respons från induktionsbehandling och sannolikheten att kvarstå i mild sjukdom eller remission efter 52 veckor.

Vid Crohns sjukdom mäts sjukdomsaktiviteten med hjälp av CDAI<sup>7</sup> som är en indexskala. Ett högt indexvärde på CDAI-skalan innebär en hög sjukdomsaktivitet medan ett lågt indexvärde innebär en låg sjukdomsaktivitet. Vid Crohns sjukdom definieras respons som en minskning av CDAI med 100. Detta är konservativt då majoriteten av andra studier med TNF-alfa hämmare använder en definition av respons som är en minskning med CDAI med 70 poäng.

<sup>6</sup> Gemini 1,2 och 3 samt Bodger et al (2009).

<sup>7</sup> Crohns Disease Activity Index.

Vid Ulcerös Kolit används Mayo-skalan för att mäta patienternas sjukdomsaktivitet. Ett lågt värde på Mayo-skalan innebär en lägre sjukdomsaktivitet medan ett högt värde innebär en högre sjukdomsaktivitet. Vid Ulcerös Kolit definieras respons som en minskning med 3 poäng (30 procent) på Mayo-skalan. Tabell 10 anger vilka indexvärden som krävs för att hamna i respektive hälsotillstånd för respektive sjukdom. I de hälsoekonomiska modellerna har data över respons och remission inhämtats från olika kliniska studier<sup>8,9</sup>.

**Tabell 10.** Modellernas olika hälsotillstånd vid Crohns sjukdom och Ulcerös Kolit.

Hälsotillstånd	Crohns sjukdom	Ulcerös Kolit
Remission	CDAI $\leq$ 150	0 $\leq$ Mayo $\leq$ 2
Mild	150 $\leq$ CDAI $\leq$ 220	3 $\leq$ Mayo $\leq$ 5
Moderate/Severe	220 $\leq$ CDAI $\leq$ 600	6 $\leq$ Mayo $\leq$ 12

Eftersom modellerna tidshorisont sträcker sig bortom tidpunkten för de kliniska studierna har företaget skattat övergångssannolikheter för att fånga flödet av patienter mellan modellens olika hälsotillstånd över tid. Vid skattningen av övergångssannolikheter har utgångspunkten varit data över andelen patienter i respektive hälsotillstånd efter induktionsfasen samt andelen patienter i remission efter 52 veckor från de kliniska studierna.

Företaget har kalibrerat övergångssannolikheterna med hjälp av en algoritm i Excel som minimerar de kvadrerade avvikelserna (för att ta hänsyn till såväl negativa som positiva avvikelser) mellan den skattade och faktiska andelen patienter i remission och mild sjukdom efter 52 veckor. Vid skattningen av övergångssannolikheter har även mortalitetsrisker inkluderats för att ta hänsyn till att patienterna kan dö till följd av andra orsaker än sjukdomarna. Mortalitetrisker för den generella befolkningen har hämtats från SCB:s hemsida.

De hälsoekonomiska modellerna skattar en långtidsöverlevnad på ungefär 23 år för samtliga patientgrupper. Den totala livslängden för samtliga patientgrupper är ungefär lika lång, vilket delvis beror på att patienterna i genomsnitt är relativt unga när de diagnosticeras med sjukdomarna. Samtliga modeller räknar fram en förlängning av tiden i de "bästa" hälsotillstånden (remission+ mild) för patienters som behandlats med vedolizumab jämfört infliximab och konventionell terapi.

Vid jämförelse mellan vedolizumab och infliximab analyseras en patienter som haft ett otillräckligt behandlingssvar eller förlorat behandlingssvaret med en TNF-alfa hämmare. Vid behandling av Crohns sjukdom leder vedolizumab till en förlängning av tiden i remission och mild med ungefär 0,1 år respektive 0,9 år vid jämförelser mot infliximab respektive konventionell terapi.

<sup>8</sup> Vid Crohns sjukdom har effektdata för Entyvio, Remicade och konventionell terapi inhämtats från Gemini 3, Accent 1 respektive Gemini 1/2. Vid Ulcerös Kolit har effektdata för Entyvio, Remicade och konventionell terapi inhämtats från

<sup>9</sup> Sannolikheter för respons och remission och övergångssannolikheter mellan olika hälsotillstånd.

Vid jämförelse mellan vedolizumab och konventionell terapi analyseras patienter som har fallerat på en TNF-alfa hämmare. Vid behandling av Ulcerös Kolit leder vedolizumab till en förlängning av tiden i remission och mild med ungefär 0,7 år respektive 1,0 år vid jämförelser mot infliximab respektive konventionell terapi.

För patienter som är TNF-alfa naiva, d.v.s representerar de som inte lämpliga för behandling med TNF-alfa leder behandling med vedolizumab till en förlängning av tiden i remission och mild med ungefär 1,4 år vid Ulcerös Kolit och 2,5 år vid Crohns sjukdom. I båda fallen vid jämförelse mot konventionell terapi.

### **Hälsorelaterad livskvalitet**

Information om patienternas hälsorelaterade livskvalitet samlades in i vedolizumab-studierna. Nyttovikter i respektive hälsotillstånd har kalkylerats både för patienter med Crohns sjukdom och Ulcerös Kolit. Livskvaliteten har skattats med mätinstrumentet EQ-5D<sup>10</sup> vid hälsotillstånden remission, mild och moderat/svår sjukdom. Svaren från EQ-5D har konverterats till QALY-vikter. Nyttovikter för Ulcerös Kolit och Crohns sjukdom finns angivna i tabell 11.

**Tabell 11.** Nyttovikter i de olika hälsotillstånden vid Crohns sjukdom och Ulcerös Kolit.

Hälsotillstånd	Ulcerös Kolit	Crohns sjukdom
Remission	0,86	0,82
Mild	0,80	0,73
Moderate/Severe	0,67	0,57
Kirurgi	0,42	0,57
Post-kirurgisk remission	0,60	
Post-kirurgiska komplikationer	0,42	

### **Kostnader för läkemedlet**

Läkemedelspriser har inhämtats från Apoteket AB:s hemsida. Priset för vedolizumab är 21 767 kronor per flaska om 300 mg. I skrivande stund är listpriset för infliximab 5 544 kronor per flaska om 100 mg. *Dock kommer priset för infliximab att sänkas med 7,5 procent från och med den 1:a januari 2015.* Vi räknar därmed på detta pris som är 5128 kronor per 100 mg. Den totala läkemedelskostnaden för vedolizumab respektive infliximab baseras på tiden som patienterna behandlas, induktionsbehandling inklusive underhållsbehandling.

Vid Ulcerös Kolit pågår induktionsbehandlingen under vecka 0,2 och 6. Vid Crohns sjukdom pågår induktionsfasen tills vecka 10, då har patienterna fått tre flaskor om 300 mg av vedolizumab. Efter induktionsfasen i respektive sjukdom behandlas patienter som svarat på

<sup>10</sup> EQ-5D är ett livskvalitetsinstrument innehållande fem frågor med tre svarsalternativ vardera. De fem frågorna är rörlighet, hygien, huvudsakliga aktiviteter, smärtor/besvär, oro/nedstämdhet. De tre svarsalternativen är inga problem/svårigheter, vissa problem/svårigheter och stora problem/svårigheter.



2204/2014

vedolizumab var 8:e vecka tills de inte längre svarar mot vedolizumab, dock som längst under en period av tre år.

Under induktionsfasen doseras infliximab enligt 5 mg/kg under vecka 0,2 och 8 vilket motsvarar 12 flaskor om 100 mg baserat på en genomsnittlig vikt på 76 kg. Patienter som svarat på behandlingen vid induktionsfasen fortsätter därefter att behandlas var 8:e vecka vilket motsvarar fyra flaskor om 100 mg. Detta gäller både vid Ulcerös Kolit och Crohns sjukdom.

Vid jämförelsen mellan vedolizumab och infliximab ingår kostnaden för konventionell terapi vilken är snarlik för båda behandlings-armarna. Vidare antar företaget att administreringskostnaden för vedolizumab motsvarar halva kostnaden av infliximab eftersom infusionstiden är hälften så lång, vilket innebär en administreringskostnad på 1016 kronor.

Eftersom patienterna kan behandlas med andra TNF-alfa hämmare än infliximab både vid Crohns sjukdom och Ulcerös Kolit har vi även hämtat in uppgifter om läkemedelspriset för dessa.

### ***Humira (adalimumab)***

Priset för adalimumab är 5 222 kronor per injektionspenna om 40 mg.

Vid Crohns sjukdom har vi utgått från den rekommenderade dosen som är 80 mg under vecka 0, 40 mg vecka 2 och därefter 40 mg varannan vecka. I vissa fall kan patienterna vara beroende av ett snabbare behandlingssvar och då rekommenderas dosen av adalimumab på 160 mg under vecka 0, 80 mg under vecka 2 och därefter 40 mg varannan vecka.

Enligt prdouktresumén för adalimumab framgår att patienterna ska få en noggrann instruktion i injektionsteknik innan de behandlar sig själva. Enligt TLV:s anlitate expert räcker det med besök hos sjuksköterska under ca en halvtimme. Enstaka patienter behöver två besök.

Vid Ulcerös Kolit har vi utgått från den rekommenderade dosen för en patientgrupp med måttlig till svår sjukdom. Under induktionsbehandlingen är den rekommenderade dosen för dessa patienter, i form av subkutan injektion, 160 mg respektive 80 mg under vecka 0 och 2. Därefter antas att patienter som svarat mot induktionsbehandlingen doseras med 40 mg varannan vecka tills de hamnar i sjukdomsprogression.

### ***Simponi (golimumab)***

Priset för golimumab är 11 295 kronor per injektionspenna om 50 mg.

Vid Ulcerös Kolit kan patienterna även behandlas med Simponi (golimumab). Vid beräkning av den årliga kostnaden för denna TNF- $\alpha$  hämmare har vi utgått från den rekommenderade dosen för patienter som väger mindre än 80 kg. Induktionsbehandling med golimumab ges subkutant med 200 mg under vecka 0, 100 mg vecka 2. Därefter är den rekommenderade dosen 50 mg var 4:e vecka.

Enligt prdouktresumén för golimumab framgår att patienterna ska få en noggrann instruktion i injektionsteknik innan de behandlar sig själva. Enligt TLV:s anlitate expert

räcker det med besök hos sjuksköterska under ca en halvtimme. Enstaka patienter behöver två besök.

### **Vårdkostnader och resursutnyttjande**

De hälsoekonomiska modellerna inkluderar även sjukvårdskostnader över hur mycket sjukvård som patienterna förbrukar i modellens olika hälsotillstånd. Kostnaden för ett urval av olika typer av resursförbrukningar är angivna i tabell 12 nedan. Priserna har inhämtats från Skånes regionala prislista för år 2013. Hur mycket resurser som förbrukas i respektive hälsotillstånd (remission, mild och moderat/svår) baseras på ett genomsnitt av åtta experter inom området.

Den totala sjukvårdskostnaden i varje hälsotillstånd har beräknats genom att använda resursutnyttjandet per hälsotillstånd multiplicerat med enhetskostnaden per vårdutnyttjande.

Tabell 12. Resursutnyttjanden i de olika hälsotillstånden vid Ulcerös Kolit.

Resurs	Styckkostnad	Remission	Mild	Moderate/Svår
Läkarbesök	1302 kr	0.85	1.93	6.27
Besök hos dietist	1994 kr	0.07	0.07	1.09
Stomisjuksköterska	649 kr	0.14	0.14	0.32
Röntgen	316 kr	0.01	0.13	1.19
Ultraljud för buken	471 kr	0.03	0.04	0.39
Datortomografi av buken	1693 kr	0.01	0.20	1.23
Längd av sjukhusvistelse	4192 kr	0.43	1.29	5.29

### **Biverkningar - kostnader och nyttoavdrag**

Förutom vid uteblivet behandlingssvar kan patienterna avbryta behandlingen om de upplever biverkningar. Andelen patienter med biverkningar har inhämtats från den kliniska studierna (GEMINI 1,2 och 3, ACT 1 och ACCENT 1). Andelen patienter som fått biverkningar är något högre för patientgrupper som fått infliximab och konventionell terapi än för patienter som fått vedolizumab. Modellen inkluderar nyttoavdrag (som inhämtats från publicerad litteratur).

I den hälsoekonomiska modellen är varje biverkning associerad med en kostnad. Kostnaderna för varje biverkning har skattats genom att använda Skånes regionala prislista samt KPP-databasen från SKL och andelen patienter som drabbats av biverkningar från de kliniska studierna.

Företaget har inkommit med information om en uppföljningsstudie, (Baumgart et al 2011 [14]) där 62 procent av patienterna som behandlats med adalimumab utvecklat dermatologiska reaktioner. Detta har TLV inkluderat i biverkningsprofilen för adalimumab

vid och golimumab vid jämförelse mot vedolizumab. Med bakgrund av detta blir biverkningskostnaden något högre för adalimumab och golimumab jämfört med infliximab.

### **Indirekta kostnader**

Modellen inkluderar även kostnader för produktionsförluster för uteblivet arbete. Företaget har beräknat produktivitetförluster genom att använda antalet uteblivna arbetstimmar till följd av sjukdomen för patienterna i respektive hälsotillstånd. Företaget har hämtat in information om antalet arbetade timmar vid Ulcerös Kolit från en studie av Reinisch et al (2007) och från Reilly et al (2008) vid Crohns sjukdom. Information om genomsnittlig inkomst har hämtats från SCB:s hemsida.

Antalet uteblivna arbetstimmar i respektive hälsotillstånd har företaget räknat på inrådan från kliniska experter. I remission och mild antas patienterna arbeta 100 procent. I det moderata/svåra hälsotillståndet antas att patienterna *missar* 5,9 timmar baserat på medan patienterna i kirurgi antas missa två hela veckor med arbete. I modellen antas även att patienter som hamnar i post-kirurgiska komplikationer är mer sjukskrivna än patienter som hamnar i post-kirurgisk remission.

## Resultat

Både vid Ulcerös Kolit och Crohns sjukdom bedömer TLV att TNF $\alpha$ -antagonist är det mest relevanta jämförelsealternativet till vedolizumab vid behandling i andra linjen när man sviktat på konventionell behandling. Baserat på kliniska studier är vår bedömning att det är svårt att avgöra om det föreligger någon effektskillnad mellan vedolizumab och infliximab (liksom andra TNF $\alpha$ -hämmare). Detta beror på att det saknas direkt jämförande studier samt svårigheter att avgöra om det är någon statistiskt säkerställd skillnad i företagets indirekta jämförelser.

Med bakgrund av detta har vi gjort en kostnadsminimeringsanalys<sup>11</sup> mellan vedolizumab och infliximab vid andra linjens behandling vid såväl Ulcerös Kolit som Crohns sjukdom. Eftersom ett flertal kliniska studier har visat att även andra TNF- $\alpha$  hämmare (adalimumab och golimumab) troligen närmast har en likvärdig behandlingseffekt som vedolizumab och infliximab har även dessa inkluderats i kostnadsminimeringsanalysen.

Resultaten från dessa analyser visar att läkemedelskostnaden (inklusive administreringskostnader och biverkningskostnader) är lägre för vedolizumab jämfört med infliximab och golimumab vid båda indikationerna. Däremot är läkemedelskostnaden lägre för adalimumab både vid Ulcerös Kolit och Crohns sjukdom. Bedömningen är således att vedolizumab är kostnadseffektivt jämfört med infliximab och golimumab men inte i jämförelse med adalimumab.

Företaget har inkommit med subgruppsanalyser där de utvärderar TNF-alfa hämmare naiva patienter som motsvarar populationen som inte är lämpliga för TNF-alfa hämmare. Dessa analyser visar att vedolizumab dominerar placebo+konventionell terapi vid Crohns sjukdom. Vid Ulcerös Kolit blir kostnaden per vunnet QALY ungefär 50 000 kronor för Vedolizumab jämfört med placebo+konventionell terapi. Vedolizumab är således kostnadseffektivt för populationen som inte är lämplig för behandling med TNF- $\alpha$  hämmare.

Vid behandling i tredje linjen (d.v.s. efter behandlingssvikt med TNF $\alpha$ -hämmare) bedömer vi att det mest relevanta jämförelsealternativet är placebo+ konventionell terapi då det saknas behandlingsalternativ. I denna analys utgår vi från subgruppen av patienter som har fallerat med en TNF $\alpha$ -hämmare.

För patienter med moderat/svår Ulcerös Kolit som har fallerat med en TNF $\alpha$ -hämmare hamnar kostnaden per vunnet QALY på ungefär 269 000 kronor för vedolizumab jämfört med konventionell terapi. För patienter med moderat/svår Crohns sjukdom som har fallerat med en TNF $\alpha$ -hämmare hamnar kostnaden per vunnet QALY på ungefär 419 000 kronor för vedolizumab jämfört med konventionell terapi.

Från resultaten framgår därmed att vedolizumab är kostnadseffektivt i tredje linjen, d.v.s. när patienterna sviktat på konventionell terapi både vid Ulcerös Kolit och vid Crohns sjukdom. TLV:s känslighetsanalyser redovisas i stycke 3.3 och 3.6.

<sup>11</sup> Vid kostnadsminimeringsanalyser antas att de båda behandlingarna är likvärdiga och jämförs endast på basis av kostnader. Utifrån denna metodik är således det läkemedel som har lägst kostnad att föredra.

TLV:s och företags analyser (grundscenarion och känslighetsanalyser) för Ulcerös Kolit och Crohns sjukdom presenteras nedan. Det primära som skiljer mellan arbetsgruppens och företags analyser vid behandling i andra linjen är att företaget räknar på en effektvinst för vedolizumabpatienterna i form av fler vunna QALY:s.

Vid behandling av patienter i tredje linjen utgår vi från analysen av subgruppen patienter som har fallerat på en TNF-alfa hämmare.

### ***TLV:s grundscenario – Ulcerös Kolit (Vedolizumab mot TNF-alfa hämmare)***

I detta avsnitt presenteras resultaten från TLV:s grundscenario vid jämförelse mellan vedolizumab och TNF-alfa hämmare i andra linjens behandling av Ulcerös Kolit.

I kostnadsminimeringsanalysen jämförs endast kostnaderna för respektive behandlingsalternativ eftersom vi bedömer att effekten mellan vedolizumab och TNF- $\alpha$  hämmare närmast är likvärdig.

Eftersom vi räknar på samma behandlingseffekt för vedolizumab och de olika TNF- $\alpha$  hämmarna antar vi att de indirekta kostnaderna (produktionsförluster) och sjukvårdskostnaderna är lika stora för samtliga behandlingsalternativ eftersom de antas tillbringa lika lång modellens olika hälsotillstånd. De kostnader som ingår i kostnadsminimeringsanalysen är således läkemedelskostnader, biverkningskostnader och administreringskostnader för läkemedlet. I kostnadsminimeringsanalysen antas att patienterna behandlas under ett år.

Det som skiljer biverkningskostnaderna för infliximab och övriga TNF $\alpha$ -hämmare är att 62 procent av patienterna som behandlats med adalimumab drabbats av dermatologiska reaktioner. Vi antar att detta även gäller för golimumab då det också administreras subkutant. Vi antar även att kostnaden för konventionell terapi är lika stor för vedolizumab och samtliga TNF- $\alpha$  hämmare.

Resultaten från kostnadsminimeringsanalysen vid Ulcerös Kolit redovisas i tabell 13. Från tabellen framgår att det inte är speciellt stora skillnader i den totala kostnaden mellan vedolizumab, infliximab och golimumab. Däremot är den totala kostnaden lägre för adalimumab jämfört med vedolizumab. Administreringskostnaden är högst för infliximab medan den är relativt låg för adalimumab och golimumab eftersom dessa ges subkutant.



2204/2014

**TLV:s grundscenario - Ulcerös Kolit (Vedolizumab mot konventionell terapi)**

I detta avsnitt görs en analys av patienterna med moderat/svår Ulcerös Kolit som fallerat mot TNF-alfa hämmare och därmed blir aktuella för behandling i tredje linjen. I denna analys jämförs vedolizumab med placebo + konventionell terapi. Resultaten från denna jämförelse presenteras i tabell 14 nedan. Läkemedelskostnaden inkluderar kostnader för konventionell terapi. Kostnader för biverkningar är inkluderade i övriga sjukvårdskostnader.

Jämfört med konventionell terapi leder behandling med vedolizumab till en ökad kostnad på ungefär 50 000 kronor som uteslutande drivs mest av läkemedelskostnaden för vedolizumab. I tabell 14 ingår kostnaden för konventionell terapi inom läkemedelskostnaden. Behandling med vedolizumab leder till en hälsovinst på 14,01 QALY:s vilket jämföras med 13,82 QALY:s för patientgruppen som fått konventionell terapi. Kostnaden per vunnet QALY för Vedolizumab blir då ungefär 269 000 kronor.

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- Avser endast subgruppen patienter som har fallerat på en TNF-alfa hämmare.

Tabell 14. Resultat i TLV:s grundscenario vid jämförelse av Vedolizumab och konventionell terapi vid Ulcerös Kolit.

	Vedolizumab	Konventionell terapi	Differens
Läkemedelskostnad	200 768 kr	61 071 kr	139 697 kr
Övriga sjukvårdskostnader	1 419 904 kr	1 460 701 kr	-40 797 kr
Indirekta kostnader	1 581 791 kr	1 630 629 kr	-48 838 kr
Kostnader, totalt	3 202 463 kr	3 152 401 kr	50 062 kr
Levnadsår (LY)	23,25	23,25	0,00
QALYs	14,01	13,82	0,19
Kostnad per vunnet levnadsår för Vedolizumab			
<b>Kostnad per vunnet QALY för Vedolizumab</b>			<b>269 151 kr</b>

### ***TLV:s känslighetsanalyser – Ulcerös Kolit (Vedolizumab mot konventionell terapi)***

I tabell 15 presenteras känslighetsanalyser på TLV:s grundscenario. I tabellen framgår att utfallet är robust mot förändringar av tidshorisonten, behandlingstid, tid för utvärdering av induktionsbehandling samt mot justeringar av nyttoavdragen för biverkningar.

**Tabell 15. Känslighetsanalyser på TLV:s grundscenario vid jämförelse av Vedolizumab och konventionell terapi vid Ulcerös Kolit.**

Känslighetsanalyser	Kostnad per QALY
Grundscenario	269 151 kr
Tidshorisont på 10 år	369 926 kr
Behandlingslängd på två år	288 719 kr
Behandlingslängd på fem år	244 940 kr
Utvärdering av induktionsbehandling efter 10 veckor	289 002 kr
Inga nyttoavdrag för biverkningar	268 975 kr

### ***TLV:s grundscenario – Crohns sjukdom (Vedolizumab mot TNF-alfa)***

I detta avsnitt presenteras resultaten från TLV:s grundscenario vid jämförelse mellan Vedolizumab och TNFa-hämmare vid andra linjens behandling av Crohns sjukdom.

I kostnadsminimeringsanalysen jämförs endast kostnaderna för respektive behandlingsalternativ eftersom vi bedömer att effekten mellan vedolizumab och TNF- $\alpha$  hämmare närmast är likvärdig. Eftersom vi räknar på samma behandlingseffekt för vedolizumab och de olika TNF- $\alpha$  hämmarna antar vi att de indirekta kostnaderna (produktionsförluster) och sjukvårdskostnaderna är lika stora för samtliga behandlingsalternativ eftersom de antas tillbringa lika lång modellens olika hälsotillstånd. De kostnader som ingår i kostnadsminimeringsanalysen är således läkemedelskostnader, biverkningskostnader och administreringskostnader för läkemedlet. I kostnadsminimeringsanalysen antas att patienterna behandlas under ett år. Det som skiljer biverkningskostnaderna för infliximab och adalimumab är att 62 procent av patienterna som behandlats med adalimumab drabbats av dermatologiska reaktioner. Vi antar även att kostnaden för konventionell terapi är lika stor för vedolizumab och samtliga TNF- $\alpha$  hämmare.

Resultaten från kostnadsminimeringsanalysen vid Crohns sjukdom redovisas i tabell 16. Från tabellen framgår att det inte är speciellt stora skillnader i den totala kostnaden mellan vedolizumab och infliximab. Däremot är den årliga totala kostnaden ungefär 35 000 kronor lägre för adalimumab jämfört med vedolizumab.





2204/2014

██████████	████	████
██████████	████	████
██████████	████	████
██████████	█	█
██████████	█	████

### ***TLV:s grundscenario – Crohns sjukdom (Vedolizumab mot konventionell terapi)***

I detta avsnitt görs en analys av patienterna med moderat/svår Crohns sjukdom som fallerat mot TNF-alfa och därmed blir aktuella för behandling i tredje linjen. I denna analys jämförs vedolizumab med placebo+ konventionell terapi. Resultaten från denna jämförelse presenteras i tabell 17 nedan. Kostnader för konventionell terapi för Vedolizumab inkluderas i läkemedelskostnaden för vedolizumab.

Jämfört med konventionell terapi leder behandling med vedolizumab till en ökad kostnad på ungefär 49 000 kronor som drivs mest av läkemedelskostnaden för Vedolizumab. Vedolizumab är dock även associerat med en bättre effekt i form av en QALY-vinst på 0,12. Kostnaden per vunnet QALY för vedolizumab blir då ungefär 419 000 kronor.

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- Avser endast subgruppen av patienter som har fallerat på en TNF-alfa hämmare.

2204/2014

Tabell 17. Resultat i TLV:s grundscenario vid jämförelse av vedolizumab och konventionell terapi vid Crohns sjukdom.

	Vedolizumab	Konventionell terapi	Differens
Läkemedelskostnad	216 584 kr	99 919 kr	117 966 kr
Övriga sjukvårdskostnader	1 849 039 kr	1 872 819 kr	-23 780 kr
Indirekta kostnader	1 025 475 kr	1 069 176 kr	-43 702 kr
Kostnader, totalt	3 091 099 kr	3 041 915 kr	49 184 kr
Levnadsår (LY)	22,88	22,86	0,02
QALYs	13,29	13,17	0,12
Kostnad per vunnet levnadsår för Vedolizumab			2 971 383 kr
Kostnad per vunnet QALY för Vedolizumab			418 675 kr

### ***TLV:s känslighetsanalyser – Crohns sjukdom (Vedolizumab mot konventionell terapi)***

I tabell 18 presenteras känslighetsanalyser på TLV:s jämförelse mellan vedolizumab och konventionell terapi för patienter med moderat/svår Crohns sjukdom som fallerat mot en TNF $\alpha$ -hämmare. I tabellen framgår att resultaten är relativt robusta mot variationer av tidshorisont, behandlingens längd och justeringar av nyttoavdrag för biverkningar. Från tabellen framgår att kostnaden per vunnet QALY för vedolizumab minskar med knappt 300 000 kronor om respons definieras som ett CDAI-drop på 70 istället för 100.

Tabell 18. Känslighetsanalyser på TLV:s grundscenario vid jämförelse mellan vedolizumab och konventionell terapi vid Crohns sjukdom.

Känslighetsanalyser	Kostnad per QALY
Grundscenario	418 675 kr
Tidshorisont på 10 år	665 236 kr
Behandlingslängd på två år	376 780 kr
Behandlingslängd på fem år	467 722 kr
Utvärdering av induktionsbehandling efter 10 veckor	193 498 kr
Inga nyttoavdrag för biverkningar	417 909 kr
CDAI-drop på 70	154 064 kr

**Företagets grundscenario – Ulcerös Kolit (Vedolizumab mot TNF- $\alpha$  hämmare)**

Resultaten från företagets grundscenario vid jämförelsen mellan vedolizumab och infliximab vid Ulcerös Kolit presenteras i tabell 19. Resultaten visar att vedolizumab dominerar jämfört med infliximab eftersom den totala kostnaden är lägre samt att vedolizumab-patienterna vinner fler QALY:s än infliximab-patienterna på grund av att de tillbringar längre tid i modellens bästa hälsotillstånd, remission och mild. Kostnaden för konventionell terapi ingår i läkemedelskostnaden för vedolizumab.

Viktiga antaganden i företagets grundscenario:

- Effektskillnad (förlängning av tiden i remission och mild stadium) för vedolizumab-patienterna.

Tabell 19. Resultat från företagets grundscenario vid jämförelse mellan vedolizumab och infliximab vid Ulcerös Kolit.

	Vedolizumab	Infliximab	Differens
Läkemedelskostnad	302 706 kr	278 436 kr	24 270 kr
Övriga sjukvårdskostnader	1 260 494 kr	1 309 199 kr	-48 705 kr
Indirekta kostnader	1 421 127 kr	1 482 815 kr	-61 688 kr
Kostnader, totalt	2 984 327 kr	3 070 450 kr	-86 122 kr
Levnadsår (LY)	23,28	23,27	0,01
QALYs	14,69	14,46	0,23
Kostnad per vunnet levnadsår för Vedolizumab			-8 612 300 kr
<b>Kostnad per vunnet QALY för Vedolizumab</b>			<b>-373 051 kr</b>

**Företagets grundscenario Ulcerös Kolit (Vedolizumab mot konventionell terapi)**

Resultaten från företagets grundscenario vid jämförelsen mellan vedolizumab och konventionell terapi vid Ulcerös Kolit presenteras i tabell 20. Resultaten visar att kostnaden per vunnet QALY för vedolizumab jämfört med konventionell terapi hamnar på 130 000 kronor. I tabell 21 ingår kostnaden för konventionell terapi inom läkemedelskostnaden för vedolizumab. Företaget anser att denna jämförelse är den mest relevanta då de indirekta jämförelserna mot TNF $\alpha$ -hämmare är väldigt osäkra.

I modellen är läkemedelskostnaden högre för vedolizumab jämfört med konventionell terapi. Däremot är de övriga sjukvårdskostnaderna och de indirekta kostnaderna högre för den konventionella gruppen eftersom dessa patienter befinner sig en längre tid i de sämre

2204/2014

hälsotillstånden. Läkemedelskostnaden för vedolizumab inkluderar kostnaden för konventionell terapi. De indirekta kostnaderna i tabellen inkluderar även biverkningskostnader. QALY-vinsten för vedolizumabpatienterna på 0,27 drivs av att de befinner sig en längre tid remission och mild.

Viktiga antaganden i företagets grundscenario:

- Patientpopulationen utgörs av patienter med moderat/svår ulcerös kolit som både är naiva och tidigare provat TNF $\alpha$ -hämmare.

Tabell 20. Resultat från företagets grundscenario vid jämförelse mellan vedolizumab och konventionell terapi vid Ulcerös Kolit.

	Vedolizumab	Konventionell	Differens
Läkemedelskostnad	227 812 kr	61 449 kr	166 363 kr
Övriga sjukvårdskostnader	1 382 617 kr	1 442 234 kr	- 59 617 kr
Indirekta kostnader	1 561 827 kr	1 633 024 kr	-71 197 kr
Kostnader, totalt	3 172 256 kr	3 136 707 kr	35 550 kr
Levnadsår (LY)	23,25	23,25	0,00
QALYs	14,13	13,86	0,27
Kostnad per vunnet levnadsår för Vedolizumab			
<b>Kostnad per vunnet QALY för Vedolizumab</b>			<b>130 203 kr</b>

### **Företagets grundscenario - Crohns sjukdom (Vedolizumab mot TNF- $\alpha$ hämmare)**

Resultaten från jämförelsen mellan vedolizumab och infliximab för patienter med moderat/svår Crohns sjukdom presenteras i tabell 21. Resultaten visar att vedolizumab dominerar jämfört med infliximab eftersom den totala sjukvårdskostnaden är lägre samt att vedolizumab-patienterna genererar fler QALY:s under sin livstid på grund av att de tillbringar längre tid i modellens bästa hälsotillstånd, remission och mild. Läkemedelskostnaden inkluderar kostnader för konventionell terapi samt att biverkningskostnader är inkluderade i övriga sjukvårdskostnader.

Viktiga antaganden i företagets grundscenario:

- Effektskillnad (överlevnadsvinst i remission och mild) för vedolizumab-patienter.

Tabell 21. Resultat från företagets grundscenario vid jämförelse mellan vedolizumab och infliximab vid Crohns sjukdom.

	Vedolizumab	Infliximab	Differens
Läkemedelskostnad	295 236 kr	321 476 kr	-26 240 kr
Övriga sjukvårdskostnader	1 740 674 kr	1 747 084 kr	6 410 kr
Indirekta kostnader	831 001 kr	838 544 kr	-7 543 kr
Kostnader, totalt	2 866 911 kr	2 907 104 kr	40 193 kr
Levnadsår (LY)	23,00	22,99	0,01
QALYs	13,82	13,78	0,042
Kostnad per vunnet levnadsår för Vedolizumab			-4 465 889 kr
Kostnad per vunnet QALY för Vedolizumab			-953 056 kr

### Företagets grundscenario - Crohns sjukdom (Vedolizumab mot konventionell terapi)

Resultaten från företagets grundscenario vid jämförelsen mellan vedolizumab och konventionell terapi vid Ulcerös Kolit presenteras i tabell 22. Resultaten visar att kostnaden per vunnet QALY för vedolizumab jämfört med konventionell terapi hamnar på 55 000 kronor. I modellen är läkemedelskostnaden högre för vedolizumab jämfört med konventionell terapi. Däremot är sjukvårdskostnaderna och de indirekta kostnaderna i form av produktionsförluster högre för den konventionella gruppen eftersom denna grupp befinner sig en längre tid i de sämre hälsotillstånden. QALY-vinsten för vedolizumab-patienterna på 0,21 drivs av att de befinner sig en längre tid i remission och mild. Läkemedelskostnaden för vedolizumab inkluderar kostnaden för konventionell terapi. Biverkningskostnaden inkluderas bland de övriga sjukvårdskostnaderna.

Viktiga antaganden i företagets grundscenario:

- Patientpopulationen utgörs av patienter med moderat/svår ulcerös kolit som både är naiva och tidigare provat TNF $\alpha$ -hämmare.

Tabell 22. Resultat från företagets känslighetsanalyser vid jämförelse av vedolizumab och konventionell terapi vid Crohns sjukdom.

	Vedolizumab	Konventionell terapi	Differens
Läkemedelskostnad	232 058 kr	100 048 kr	132 010 kr
Övriga sjukvårdskostnader	1 806 994	1 852 063	- 45 069

2204/2014

	kr	kr	kr
<i>Indirekta kostnader</i>	969 849 kr	1 045 010 kr	-75 161 kr
<b>Kostnader, totalt</b>	3 008 901 kr	2 997 121 kr	11 780 kr
Levnadsår (LY)	23,00	22,99	0,01
QALYs	13,47	13,26	0,213
Kostnad per vunnet levnadsår för Vedolizumab			1 308 889 kr
<b>Kostnad per vunnet QALY för Vedolizumab</b>			<b>55 353 kr</b>

### **Ytterligare analyser**

Företaget har även kommit in med ytterligare analyser. I dessa analyser baseras delvis på befintliga modeller där de har inkluderat kostnader för adalimumab och golimumab istället för infliximab. Resultaten från dessa modeller visar att vedolizumab dominerar jämfört med adalimumab och golimumab. Företaget har även gjort en modell som jämför vedolizumab och golimumab. I denna modell dominerar vedolizumab över golimumab vid Ulcerös Kolit.

## **SKÄLEN FÖR BESLUTET**

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

TLV:s beslutsfattande vilar på tre grundläggande kriterier: människovärdesprincipen – att vården ska respektera alla människors lika värde, behovs- och solidaritetsprincipen – att de som har de största medicinska behoven ska ges företräde i vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

Av 8 § förmånslagen framgår att det är sökanden som ska visa att villkoren för subvention är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs.

Om det finns särskilda skäl får TLV besluta att ett läkemedel ska ingå i

2204/2014

läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (begränsning). TLV får också förena sina beslut med andra särskilda villkor. Dessa möjligheter framgår av 11 § förmånslagen.

Endast om en sådan begränsning kan göras med tillräcklig säkerhet kan det vara motiverat att göra begränsningar av subventionen.

TLV gör följande bedömning.

TLV bedömer att patientgruppen med måttlig till svår ulcerös kolit och Crohns sjukdom har tillstånd med en måttlig svårighetsgrad. För enskilda personer kan tillståndet bedömas som måttligt till svårt.

TLV bedömer att TNF- $\alpha$  hämmare är det mest relevanta jämförelsealternativet till vedolizumab vid behandling i andra linjen när man inte nått behandlingsmålet med konventionell terapi.

Vid behandling i tredje linjen (dvs. efter TNF- $\alpha$  hämmare) bedömer TLV att placebo + konventionell terapi är det relevanta jämförelsealternativet då det saknas behandlingsalternativ.

I studien GEMINI I har vedolizumab visat signifikant bättre effekt än placebo på andelen patienter i remission vecka 6 (induktion) och vecka 52 (underhållsbehandling av patienter som hade respons vecka 6) hos patienter med måttlig till svår ulcerös kolit. EMA anser att effekt av vedolizumab vid ulcerös kolit har visats både för induktion- och underhållsbehandling.

GEMINI II-studien har visat liknande resultat hos patienter med Crohns sjukdom men det föreligger effektskillnad mellan TNF- $\alpha$  hämmar-naiva (andra linjens behandling) och hos de som tidigare provat TNF- $\alpha$  hämmare (tredje linjens behandling), med en fördel för TNF- $\alpha$  hämmar-naiva (andra linjens behandling). Detta stöds av induktionsstudien GEMINI III. EMA har lyft att även om effekten med vedolizumab är större hos TNF- $\alpha$  hämmar-naiva (dvs. en användning i andra linjen) så kan tid till effekt vara längre och effektstorleken möjligen vara lägre jämfört med TNF- $\alpha$  hämmare i andra linjen vid Crohns sjukdom. Avsaknad av systemisk immunosuppression och en långvarig effekt hos de som svarar medför dock att vedolizumab utgör ett behandlingsalternativ i andra linjen. Då det saknas behandlingsalternativ i tredje linjen så förefaller enligt EMA tredje linjens behandling acceptabel trots en lägre effekt än när den används i andra linjen.

Inga direkt jämförande kliniska studier mellan vedolizumab och TNF- $\alpha$  hämmare är publicerade.

Utifrån företagens indirekta jämförelser bedöms effekten närmast likvärdig mellan vedolizumab och infliximab vid underhållsbehandling av Ulcerös kolit och Crohns sjukdom samt induktionsbehandling av ulcerös kolit då konfidensintervallen är överlappande. En närmast likvärdig effekt mellan vedolizumab och TNF- $\alpha$  hämmare stöds också av en publicerad nätverksmetaanalys vid behandling av ulcerös kolit.



Vad gäller induktion av remission av Crohns sjukdom ingår ingen jämförelse mellan vedolizumab och infliximab i företagets indirekta jämförelse. Om data från produktresumé för infliximab och adalimumab läggs till i jämförelsen så förefaller respons och remission likvärdig som för vedolizumab vid både induktion och underhållsbehandling av Crohns sjukdom. EMA har diskuterat att tid till effekt förefaller vara längre och effektstorleken möjligen kan vara lägre jämfört med TNF- $\alpha$  hämmare i andra linjen vid Crohns sjukdom.

Sammantaget bedöms effekten utifrån befintligt material närmast som likvärdig mellan vedolizumab och TNF- $\alpha$  hämmare på indikationerna. Bedömningen är dock mycket osäker då inga direkt jämförande studier finns mellan vedolizumab och TNF- $\alpha$  hämmare.

I kostnadsminimeringsanalysen jämförs endast kostnaderna för respektive behandlingsalternativ.

Kostnaden för vedolizumab är lägre jämfört med kostnaden för infliximab och golimumab. Däremot är kostnaden högre för vedolizumab jämfört med adalimumab. Detta resultat gäller både vid ulcerös kolit och vid Crohns sjukdom. Därmed bedöms inte vedolizumab kostnadseffektivt mot adalimumab. Osäkerheten bedöms som hög vid jämförelsen mellan vedolizumab och TNF $\alpha$ -hämmare på grund av de indirekta jämförelserna, både vid ulcerös kolit och Crohns sjukdom.

Vid jämförelser i andra linjen för patienter som inte är lämpliga för TNF- $\alpha$  hämmare dominerar vedolizumab jämfört med konventionell terapi vid Crohns sjukdom. Vid ulcerös kolit blir kostnaden per vunnet QALY ungefär 50 000 kronor. Vedolizumab bedöms således vara kostnadseffektivt för populationen som inte är lämplig för behandling med TNF- $\alpha$  hämmare. Osäkerheten i resultaten bedöms som måttlig vid jämförelserna mellan vedolizumab och konventionell på grund av en lång tidshorisont, både vid ulcerös kolit och Crohns sjukdom.

Vid jämförelse av vedolizumab och konventionell terapi vid behandling i tredje linjen bedömer vi att den relevanta patientpopulationen är patienter som har fallerat på en TNF- $\alpha$  hämmare. För patienter med moderat/svår ulcerös kolit hamnar kostnaden per QALY på ungefär 269 000 kronor. För patienter med moderat/svår Crohns sjukdom hamnar kostnaden per QALY på ungefär 419 000 kronor.

Sammantaget bedömer TLV att vedolizumab inte är kostnadseffektivt jämfört med TNF-alfa hämmare för behandling av patienter som fallerat på konventionell terapi (andra linjen) och som kan behandlas med TNF-alfa hämmare. Dock bedöms vedolizumab som kostnadseffektivt för behandling i andra linjen hos patienter som inte är lämpliga för behandling med TNF-alfa hämmare.

TLV bedömer att kostnaden per vunnet QALY är låg för vedolizumab jämfört med konventionell terapi vid behandling av ulcerös kolit i tredje linjen, d.v.s. hos patienter som har fallerat på en TNF-alfa hämmare.

2204/2014

TLV bedömer att kostnaden per vunnet QALY är medelhög för vedolizumab jämfört med konventionell terapi vid behandling av Crohns sjukdom i tredje linjen, d.v.s. hos patienter som har fallerat på en TNF-alfa hämmare.

Av ovanstående bedömer TLV att Entyvio ska ingå i läkemedelsförmånerna med nedanstående begränsningar:

- Subventioneras i andra linjen för patienter som inte nått behandlingsmålet med konventionell terapi och som inte är lämpliga för behandling med en TNF $\alpha$ -antagonist
- Subventioneras i tredje linjen för patienter som inte nått behandlingsmålet med en TNF $\alpha$ -antagonist

För att bidra till att begränsningen får genomslag ska företaget i all marknadsföring och annan information tydligt informera om denna.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, finner TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Entyvio med stöd av 11 § ska ingå i läkemedelsförmånerna till de ansökta priserna med ovan beskrivna begränsning och villkor. Ansökan ska därför bifallas med ovanstående begränsning och villkor.

## HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till förvaltningsrätten, men ges in till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV. TLV måste ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV sänder överklagandet vidare till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, hälso- och sjukvårdsdirektören Margareta Berglund Rödén, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och fd landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinske utredaren Magnus Köping-Höggård och hälsoekonomen Martin Johannsen.

Stefan Lundgren

Magnus Köping-Höggård

**REFERENSER**

- [1] Läkemedelsbehandling vid inflammatorisk tarmsjukdom – ny rekommendation. Information från Läkemedelsverket 2012;23(2):14-24.
- [2] Erik Hertervig och Rickard Ekesbo, Inflammatoriska tarmsjukdomar, Läkemedelsboken 2014.
- [3] Feagan et al., Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2013 Aug 22;369(8):699-710
- [4] Sandborn et al., Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013 Aug 22;369(8):711-21
- [5] Sands et al., Effects of Vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology.* 2014 Sep;147(3):618-627
- [6] Feagan et al, Long-term efficacy of Vedolizumab therapy for ulcerative colitis, United European Gastroenterology Week (UEGW), Wien, Österrike, 18-22 oktober 2014, Konferensabstrakt 21 oktober 2014.
- [7] Hanauer et al, Long-term efficacy of Vedolizumab therapy for Crohn's disease, United European Gastroenterology Week (UEGW), Wien, Österrike, 18-22 oktober 2014, Konferensabstrakt 21 oktober 2014.
- [8] Colomber et al, Long-term safety of Vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis or Crohn's disease, *The American Journal of Gastroenterology*, Vol 108, supplement 1, oktober 2013, Konferensabstrakt nr 1674.
- [9] Rutegeerts et al., Infliximab for induction and maintenance therapy for Ulcerative Colitis *N Engl J Med.* 2005 Dec 8; 353 (23):2462-2476
- [10] Lichtenstein et al., Clinical trial: benefits and risks of immunomodulators and maintenance infliximab for IBD-subgroup analyses across four randomized trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Aug;30(3):210-26.
- [11] Rutegeerts et al., Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of Remicade in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2004;126(2):402-13.
- [12] Hanauer et al., Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–49.
- [13] Danese et al. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014 May 20;160(10):704-11
- [14] Baumgart et al., Frequency, phenotype, outcome, and therapeutic impact of skin reactions following initiation of adalimumab therapy: experience from a consecutive cohort of inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis.* 17(12):2512(2011).

## Rättelse till text på sid 23, 24, 25 och 26 i beslut för Entyvio

På sidan 23 ska stycket ”Vid jämförelse mellan vedolizumab och infliximab analyseras en patient som haft ett otillräckligt behandlingsvar eller förlorat behandlingssvaret med en TNF-alfa hämmare. Vid behandling av Crohns sjukdom leder vedolizumab till en förlängning av tiden i remission och mild med ungefär 0,1 år respektive 0,9 år vid jämförelser mot infliximab respektive konventionell terapi”.

ersättas med

”Vid behandling av Crohns sjukdom leder vedolizumab till en förlängning av tiden i remission och mild med ungefär 0,1 år jämfört med infliximab (jämförelse av patienter naiva för TNF- hämmare). När vedolizumab jämförs mot konventionell terapi leder vedolizumab till en förlängning av tiden i remission och mild med ungefär 0,9 år.”

På sidan 24 ska stycket ”Vid jämförelse mellan vedolizumab och konventionell terapi analyseras patienter som har fallerat på en TNF-alfa hämmare. Vid behandling av Ulcerös Kolit leder vedolizumab till en förlängning av tiden i remission och mild med ungefär 0,7 år respektive 1,0 år vid jämförelser mot infliximab respektive konventionell terapi.”

ersättas med

”Vid jämförelse mellan vedolizumab och konventionell terapi analyseras patienter som har fallerat på en TNF-alfa hämmare. Vid behandling av Ulcerös Kolit leder vedolizumab till en förlängning av tiden i remission och mild med ungefär 0,7 år respektive 1,0 år vid jämförelser mot konventionell terapi respektive infliximab (naiva patienter används i jämförelsen mot infliximab).”

På sidan 25 ska meningen ”Under induktionsfasen doseras infliximab enligt 5 mg/kg under vecka 0,2 och 8 vilket motsvarar 12 flaskor om 100 mg baserat på en genomsnittlig vikt på 76 kg.”

ersättas med

”Under induktionsfasen doseras infliximab enligt 5 mg/kg under vecka 0,2 och 6 vilket motsvarar 12 flaskor om 100 mg baserat på en genomsnittlig vikt på 76 kg”.

På sidan 26 ska rubriken till tabell 12 ändras från ”**Tabell 12.** Resursutnyttjanden i de olika hälsotillstånden vid Ulcerös Kolit.” till ”**Tabell 12.** Exempel på resursutnyttjanden i de olika hälsotillstånden vid Crohns sjukdom.”