

**Le Malattie infiammatorie croniche  
intestinali (MICI)  
Tra appropriatezza e sostenibilità**

**VEDOLIZUMAB  
PIONIERE DI UNA NUOVA  
CLASSE**

**Dr.ssa Mariangela Mercaldo  
UOC Controllo Interno di Gestione ASL Caserta**

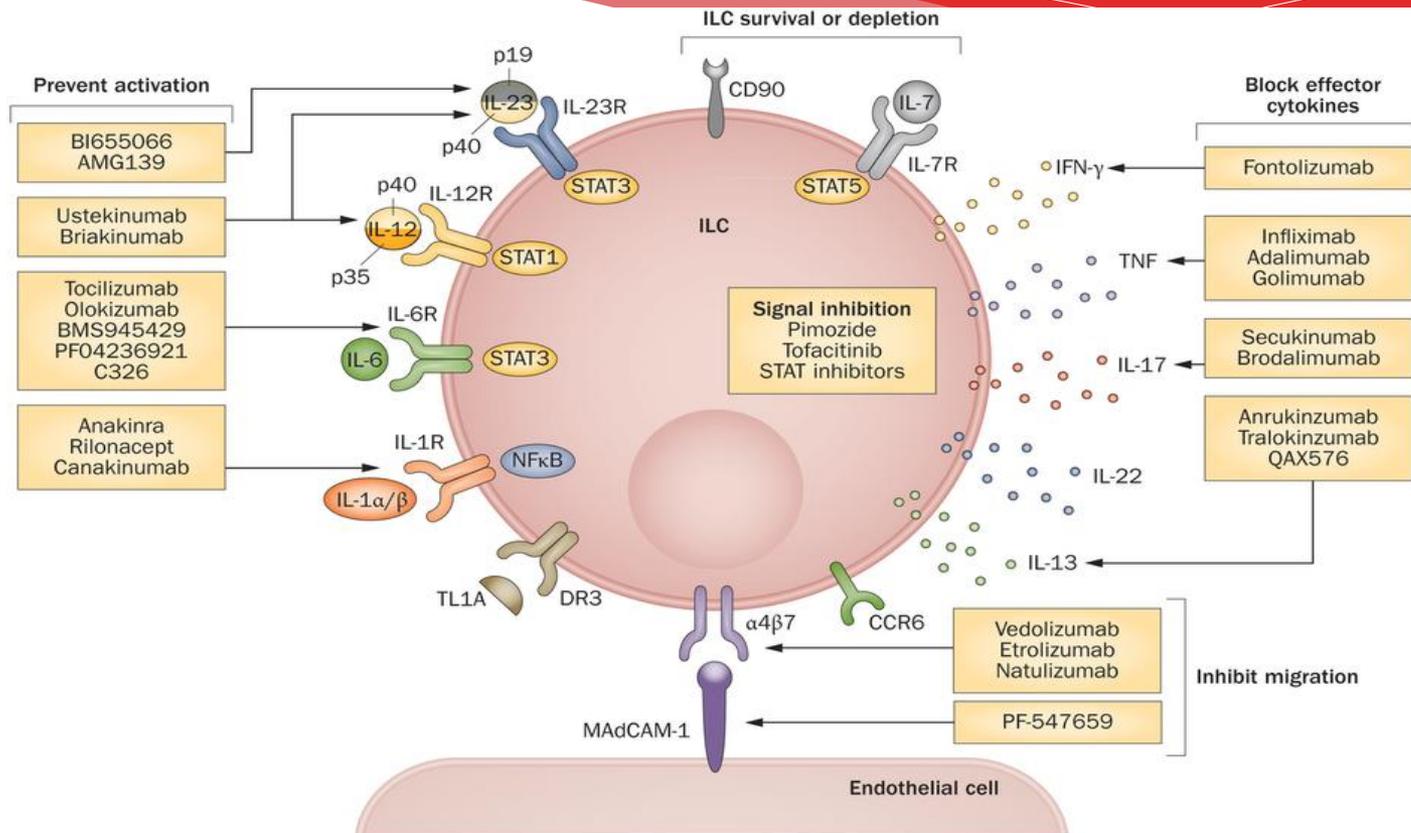
# LIMITI TERAPIA ANTI TNF

ASSENZA RISPOSTA  
TERAPEUTICA IN  
ALTA % DI PAZIENTI

40% DEI PZ PERDE LA  
RISPOSTA  
CLEARANCE  
ACCELERATA

EVENTI AVVERSI  
REAZIONI  
ALL'INFUSIONE O  
RISCHIO DI INFEZIONI

# STRATEGIE TERAPEUTICHE A LIVELLO DEL SISTEMA IMMUNITARIO

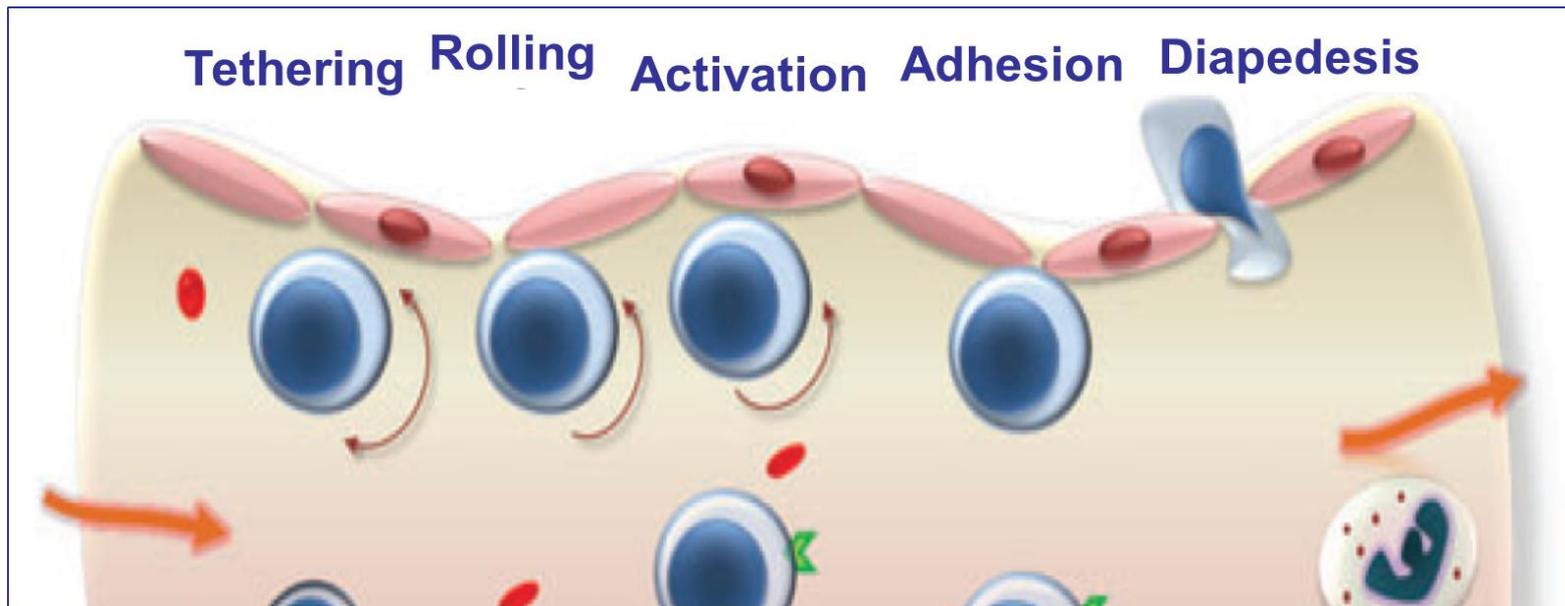


# FARMACI BIOLOGICI IN SVILUPPO

Farmaco	Bersaglio molecolare	Via di somministrazione	Patologia e relativa fase di sperimentazione	
			Malattia di Crohn	Colite ulcerosa
<b>Natalizumab</b>	$\alpha_4$	endovenosa	Approvato in USA1	Studio pilota
<b>Vedolizumab</b>	$\alpha_4\beta_7$	endovenosa	Approvato in USA ed UE	Approvato in USA ed UE
<b>Etrolizumab (rhuMAb <math>\beta_7</math>)</b>	$\beta_7$	endovenosa/sottocutanea	-	Fase 2
<b>AMG181</b>	$\alpha_4\beta_7$	endovenosa/sottocutanea	Fase 1 (in corso) Fase 2 (interrotta)*	Fase 1 (in corso) Fase 2 (interrotta)*
<b>PF-00547659</b>	MAdCAM-1	endovenosa/sottocutanea	Fase 1 e 2 (in corso)	Fase 1 Fase 1 e 2 (in corso)
<b>AJM300</b>	$\alpha_4$	orale	-	Fase 1
<b>CCX282-B</b>	CCR9	orale	Fase 3 (interrotta)**	-

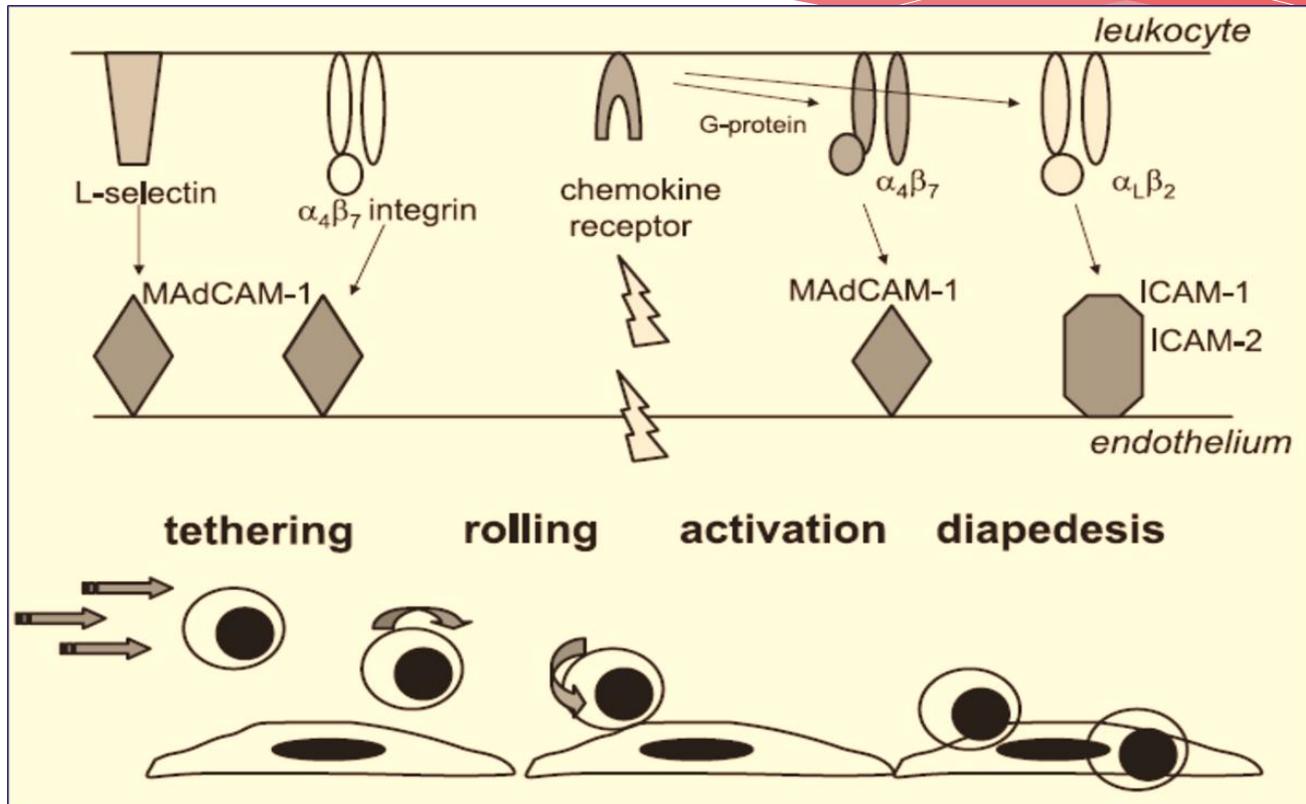
Tabella 3. Nuove molecole attive sul sistema dell'integrina  $\alpha_4\beta_7$  in fase di sperimentazione clinica per il trattamento delle MICI

# PROCESSO DI MIGRAZIONE DEI LINFOCITI DAL SANGUE AI TESSUTI

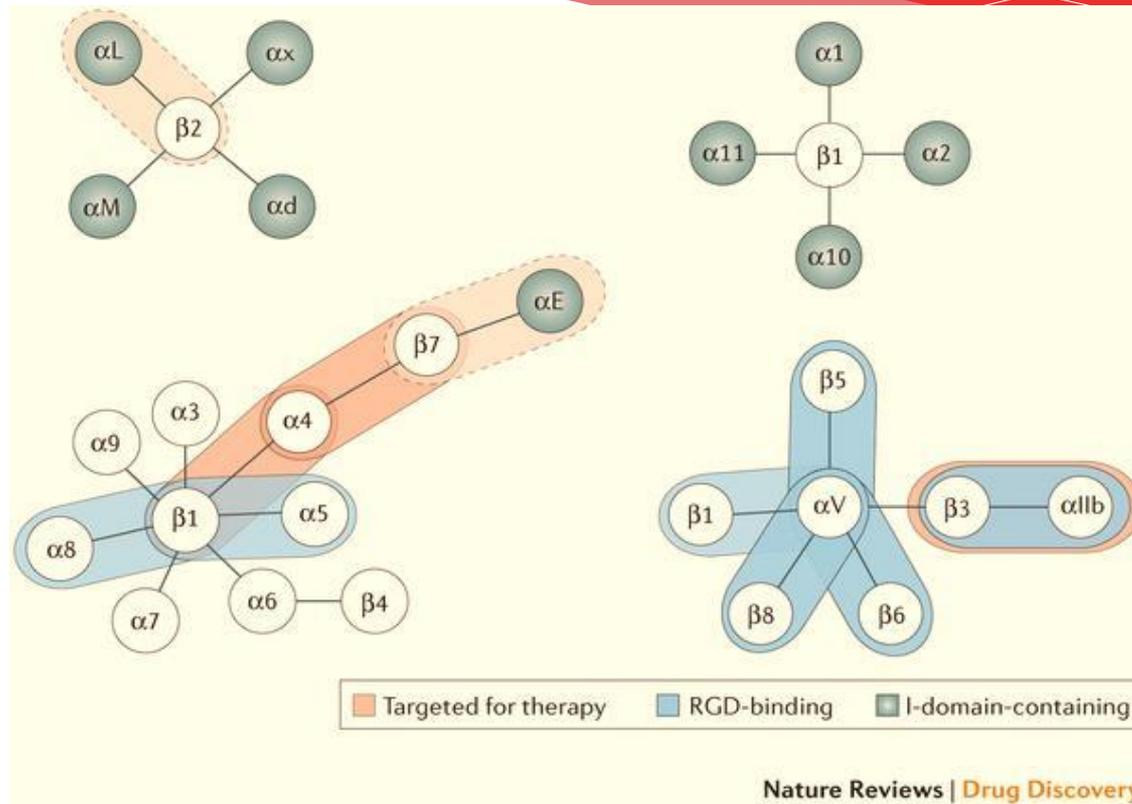


Lobaton T et al., Aliment Pharmacol Ther 39, 579, 2014

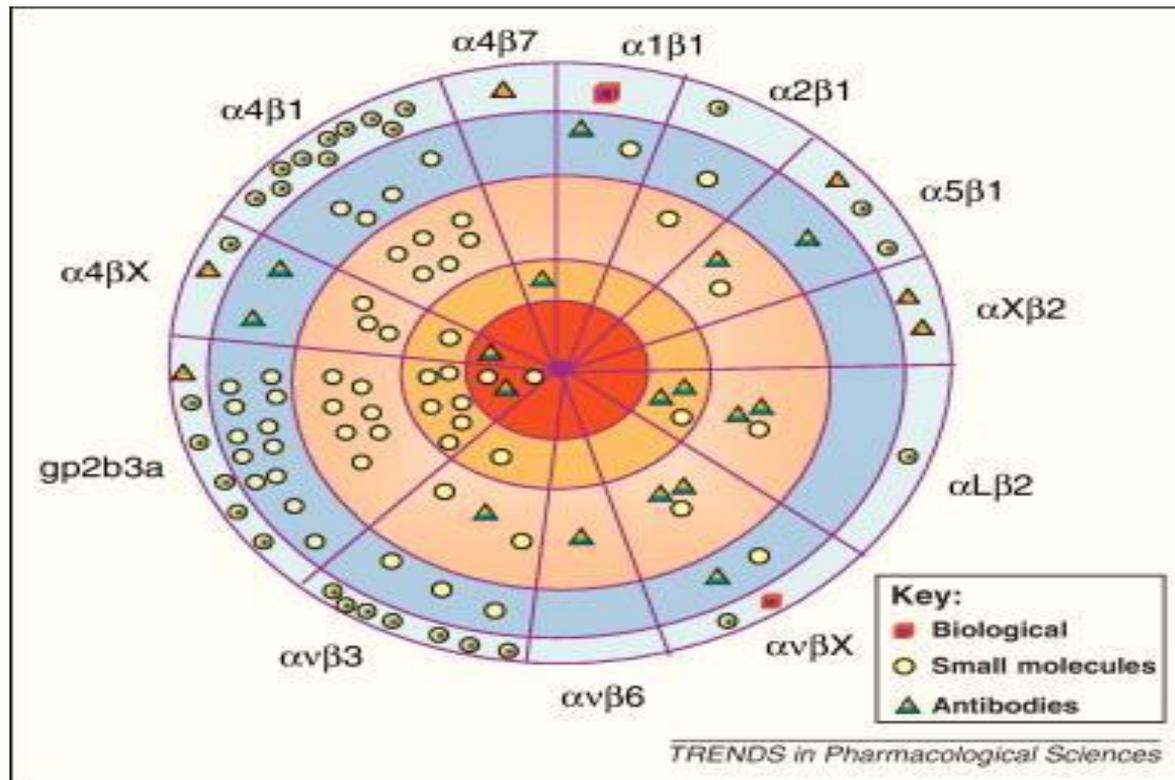
# RUOLO DELLE MOLECOLE DI ADESIONE NELLA MIGRAZIONE DEI LINFOCITI DAL SANGUE AI TESSUTI ATTRAVERSO LE CELLULE ENDOTELIALI DEI VASI SANGUIGNI



# INTEGRINE



# INTEGRINE IN AMBITO FARMACEUTICO



# I MODELLI DI INTERAZIONE TRA INTEGRINE SUI LEUCOCITI E BERSAGLIO SULLE CELLULE ENDOTELIALI

<b>Integrins</b>	<b>Addressins</b>
<b><math>\alpha</math>D<math>\beta</math>2</b>	<b>VCAM-1</b>
<b><math>\alpha</math>L<math>\beta</math>2</b>	<b>ICAM-1, ICAM-2</b>
<b><math>\alpha</math>M<math>\beta</math>2</b>	<b>ICAM-1</b>
<b><math>\alpha</math>4<math>\beta</math>1</b>	<b>VCAM-1 (fibronectin)</b>
<b><math>\alpha</math>4<math>\beta</math>7</b>	<b>MAdCAM-1 (fibronectin)</b>

Von Andrian UH & Mackay CR, N Engl J Med 343, 1020, 2000

Mosli MH et al., Drugs 74, 297, 2014

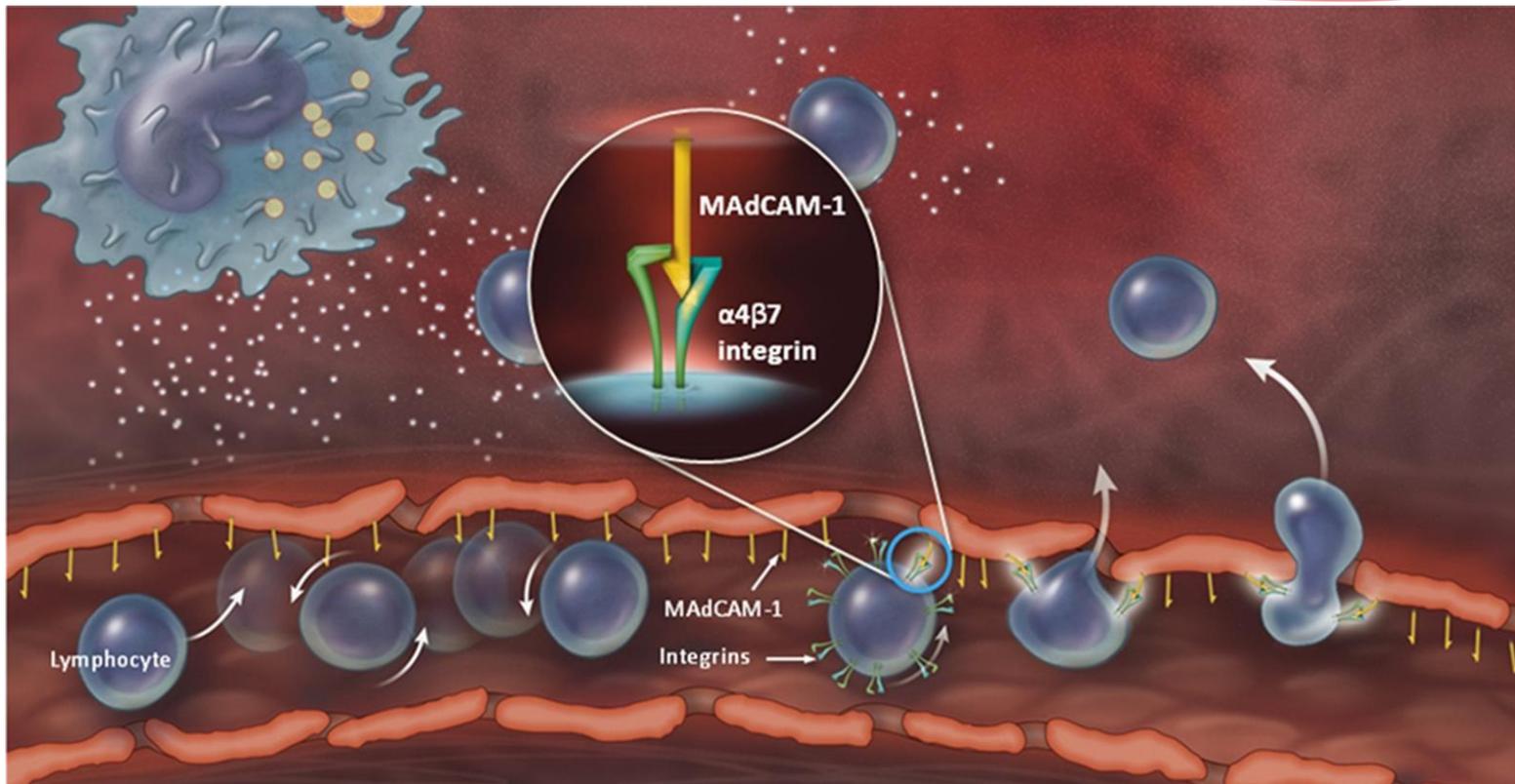
# MODELLI DI INTERAZIONE TRA INTEGRINE E LEUCOCITI E LORO LEGAME ALLE CELLULE ENDOTELIALI

<b>Drug</b>	<b>Primary binding site</b>	<b>Molecular target</b>
<b>Natalizumab</b>	$\alpha 4$	$\alpha 4\beta 1, \alpha 4\beta 7$
<b>Vedolizumab</b>	$\alpha 4\beta 7$	$\alpha 4\beta 7$
<b>AMG-181</b>	$\alpha 4\beta 7$	$\alpha 4\beta 7$
<b>Etrolizumab</b>	$\beta 7$	$\alpha E\beta 7, \alpha 4\beta 7$
<b>PF-00547659</b>	<b>MAdCAM-1</b>	<b>MAdCAM-1</b>

Lobaton T et al., Aliment Pharmacol Ther 39, 579, 2014

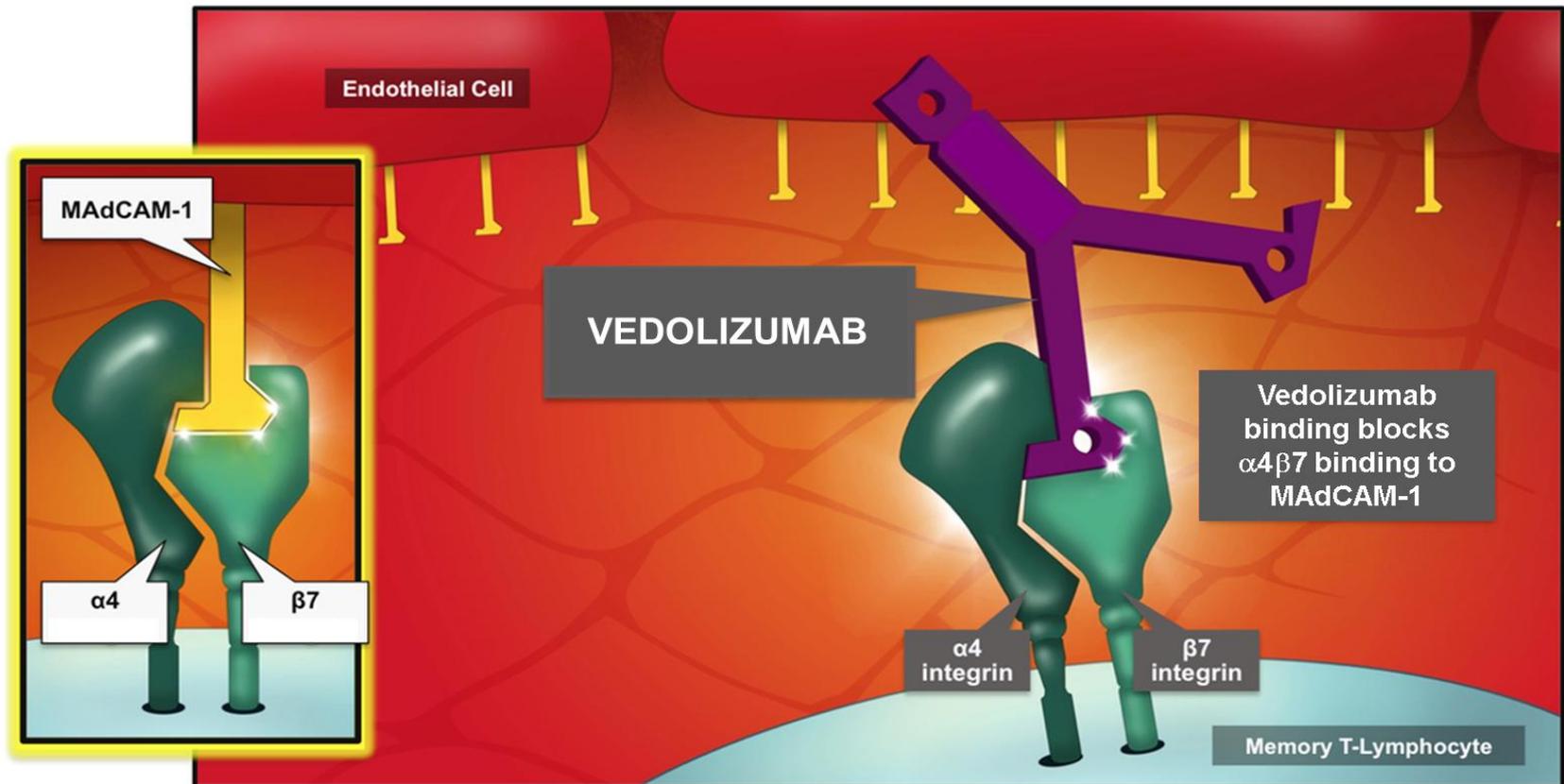
Saruta M & Papadakis KA, Gastroenterol Clin Noth Am 43, 581, 2014

L'INTERAZIONE DI  $\alpha 4\beta 7$  CON MAdCAM-1 SULLE CELLULE ENDOTELIALI PERMETTE LA MIGRAZIONE DEI LINFOCITI T ATTIVATI NEI TESSUTI INTESTINALI DOVE PROMUOVE E MANTIENE L'INFIAMMAZIONE





# VEDOLIZUMAB BLOCCA IL LEGAME TRA L'INTEGRINA $\alpha 4\beta 7$ ALLA MOLECOLA DI ADESIONE MAdCAM-1



# STUDI DI EFFICACIA NELLA CU E NEL MC

## INDUZIONE ALLA REMISSIONE

<b>TRIAL (primary endpoint)</b>	<b>VEDOLIZUMAB</b>	<b>PLACEBO</b>	<b>P</b>
<b>GEMINI I - UC (clinical response)</b>	<b>47.1%</b>	<b>25.5%</b>	<b>&lt; 0.001</b>
<b>GEMINI II - CD (clinical remission)</b>	<b>14.5%</b>	<b>6.8%</b>	<b>0.02</b>
<b>GEMINI III – CD (clinical remission)</b>	<b>15.2%</b>	<b>12.1%</b>	<b>ns</b>

## MANTENIMENTO DELLA REMISSIONE

<b>TRIAL (primary endpoint)</b>	<b>VEDOLIZUMAB</b>	<b>PLACEBO</b>	<b>P</b>
<b>GEMINI I - UC (clinical response)</b>	<b>41.8%</b>	<b>15.9%</b>	<b>&lt; 0.001</b>
<b>GEMINI II - CD (clinical remission)</b>	<b>39.0%</b>	<b>21.6%</b>	<b>&lt; 0.001</b>

# INGRESSO DEL VEDOLIZUMAB

FDA 20/05/2014 APPROVA IL VEDOLIZUMAB PER IL TRATTAMENTO DI PZ ADULTI AFFETTI DA COLITE ULCEROSA E MORBO DI CROHN

EMA IL 22/05/2014 RILASCIAM L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DEL VEDOLIZUMAB IN EUROPA

AIFA CON GU 248 DEL 24/10/2014 AUTORIZZA ENTYVIO ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

# CLASSIFICAZIONE E PRESCRIZIONE

## CLASSIFICAZIONE

INSERIMENTO, IN ACCORDO ALL'ART. 12, comma 5 DELLA LEGGE 189/2012, IN APPOSITA CLASSE (Classe CNN), DEDICATA AI FARMACI NON ANCORA VALUTATI AI FINI DELLA RIMBORSABILITA'

## REGIME DI PRESCRIZIONE

MEDICINALE SOGGETTO A PRESCRIZIONE MEDICA LIMITATIVA VENDIBILE AL PUBBLICO SU PRESCRIZIONE DI CENTRI OSPEDALIERI O DI SPECIALISTI INTERNISTA-GASTROENTEROLOGO SPECIFICAMENTE INDIVIDUATI DALLE REGIONI RRL

# RIMBORSABILITA'

DETERMINA 31 marzo 2016

RICLASSIFICAZIONE DEL MEDICINALE PER USO UMANO  
ENTYVIO (GU Serie Generale n.87 del 14-4-2016) IN  
CLASSE H CON SCONTO OBBLIGATORIO ALLE  
STRUTTURE PUBBLICHE

GU n.170 del 22-7-2016 RETTIFICA DELLA DETERMINA  
31-3-2016

LIMITATAMENTE AL MC AI FINI DELLE PRESCRIZIONI A  
CARICO DEL SSN I CENTRI UTILIZZATORI  
SPECIFICAMENTE INDIVIDUATI DALLE REGIONI  
DOVRANNO COMPILARE LA SCHEDA DI RACCOLTA DATI  
INFORMATIZZATA DI ARRUOLAMENTO CHE INDICA I  
PAZIENTI ELEGGIBILI E LA SCHEDA DI FOLLOWUP  
APPLICANDO LE CONDIZIONI NEGOZIALI SECONDO LE  
INDICAZIONI SUL SITO AIFA

# NORMATIVA REGIONE CAMPANIA

REGIONE CAMPANIA

ot. 2016. 0364932 27/05/2016 09,47

520408 UOD Politica del farmaco e dia...

RE DIRETTORI GENERALI RA. SS. LL. RA. OO. - RA. OO. UU. IRCC...

uffica : 52.4. Fascicolo : 67 del 2016



**Oggetto:** Nuovi sistemi informativi AIFA e adempimenti relativi ai registri.  
Registro medicinale ENTYVIO (vedolizumab).

Si comunica che sulla G.U. n. 87 del 14.04.2016 è stata pubblicata la Determina AIFA del 31 marzo 2016 n. 459 "Riclassificazione del medicinale per uso umano < ENTYVIO >" per le seguenti nuove indicazioni terapeutiche: **Colite ulcerosa (...)** e **Malattia di Crohn (...)**.

Confezione 300 mg, concentrato per soluzione per infusione, uso endovenoso. Codice ATC: L04AA33. Classificazione ai fini della rimborsabilità: "H". Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti –

PER LA SOLA INDICAZIONE MORBO DI CROHN I CENTRI UTILIZZATORI DOVRANNO UTILIZZARE I REGISTRI WEB BASED SONO AUTORIZZATE ALLA PRESCRIZIONE DEL FARMACO LE UU DI MEDICINA INTERNA E GASTROENTEROLOGIA IN POSSESSO DEI REQUISITI PREVISTI PER LA PRESCRIZIONE DEI FARMACI BIOLOGICI PER PATOLOGIE GASTROENTERICHE

# INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo

COLITE ULCEROSA: E' INDICATO PER IL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI ADULTI CON CU ATTIVA DA MODERATA A GRAVE CHE HANNO MANIFESTATO UNA RISPOSTA INADEGUATA, HANNO PERSO LA RISPOSTA O SONO RISULTATI INTOLLERANTI ALLA TERAPIA CONVENZIONALE O ALLA SOMMINISTRAZIONE DI UN ANTAGONISTA DEL FATTORE DI NECROSI TUMORALE (TNF  $\alpha$ )

MALATTIA DI CROHN: E' INDICATO PER IL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI ADULTI CON MC DA MODERATA A GRAVE CHE HANNO MANIFESTATO UNA RISPOSTA INADEGUATA, HANNO PERSO LA RISPOSTA O SONO RISULTATI INTOLLERANTI ALLA TERAPIA CONVENZIONALE O ALLA SOMMINISTRAZIONE DI UN ANTAGONISTA DEL FATTORE DI NECROSI TUMORALE (TNF  $\alpha$ )

# CONSERVAZIONE

CONSERVARE IN  
FRIGORIFERO  
(2°C -8°C)

MANTENERE  
AL RIPARO  
DALLA LUCE

ATTENZIONE  
DURANTE LA  
PREPARAZIONE

MANTENERE A T  
AMBIENTE DURANTE  
LA RICOSTITUZIONE

LASCIAR  
RIPOSARE 20'

# POSOLOGIA

300 MG MEDIANTE INFUSIONE ENDOVENOSA DELLA DURATA DI 30' A 0, 2 e 6 SETTIMANE E SUCCESSIVAMENTE OGNI 8 SETTIMANE

PER LE PRIME DUE INFUSIONI I PAZIENTI DEVONO ESSERE OSSERVATI PER CIRCA DUE ORE DOPO IL COMPLETAMENTO DELL'INFUSIONE  
PER TUTTE LE ALTRE INFUSIONI I PAZIENTI DEVONO ESSERE SEGUITI PER UN'ORA

LA TERAPIA NON DEVE ESSERE PROSEGUITA SE NON SI OSSERVA UN BENEFICIO ENTRO LA SETTIMANA 10 PER CU ED ENTRO LA SETTIMANA 14 PER MC.

# FARMACOCINETICA

NESSUN  
AGGIUSTAMENTO  
DELLA DOSE PER  
ETA' E PESO

NON ATTRAVERSA  
LA BARRIERA  
EMATOENCEFALICA

NON SI CONOSCE  
L'ESATTA VIA DI  
ELIMINAZIONE

BUON PROFILO

# SCHEDA ELEGGIBILITA' AIFA

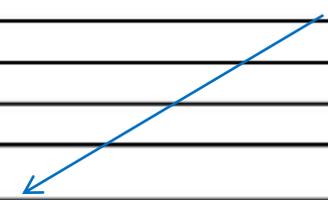
## 1- Scheda Registrazione paziente (RP)

E	Età	≥18 anni
---	-----	----------

## 2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (EDC)

*prega di fare riferimento a RCP*

E	Malattia di Crohn attiva	Lieve	<i>blocco</i>
		Moderata	
		Grave	
O	Data della diagnosi di malattia di Crohn:	anno	



E	Precedenti terapie	SI	<i>blocco</i>
		No	
E	Se sì specificare (scelta multipla)	Terapia convenzionale	<i>Questa voce deve essere sempre indicata</i>
		Antagonisti TNFa	<i>Questa voce deve essere sempre indicata tranne nel caso in cui in paziente presenta almeno una delle controindicazioni elencate nel campo successivo</i>

*se non selezionato 'Antagonisti TNFa' si apre il campo sottostante*

## CONTROINDICAZIONI AGLI ANTI TNF

E	<i>Il paziente presenta almeno una delle seguenti controindicazioni alla terapia con anti-TNFa:</i>	Paziente con insufficienza cardiaca da moderata a grave (Classe III/IV NYHA - New York Heart Association)	<i>scelta multipla blocco se non viene selezionata nessuna delle voci elencate</i>
		Età ≥ 65 anni in presenza di comorbidità rilevanti [Controindicazione relativa]	
		Paziente positivo al test per l'infezione da HBV [Controindicazione relativa]	
		Paziente che richiede la somministrazione di vaccini vivi (es. Varicella zoster virus o febbre gialla) o l'utilizzo di agenti terapeutici infettivi come batteri vivi attenuati (es., instillazioni endovesicali con Bacillo di Calmette-Guerin) [Controindicazione relativa]	
		Paziente con maggior rischio di neoplasia maligna in quanto forte fumatore [Controindicazione relativa]	
		Paziente con lieve insufficienza cardiaca (Classe I/II NYHA) [Controindicazione relativa]	
		Paziente con tubercolosi latente [Controindicazione relativa] (dovrà comunque essere effettuato lo screening e la terapia profilattica in caso di positività dello screening)	

# AVVERTENZE

E	Precedente trattamento con Natalizumab per l'indicazione sclerosi multipla?	Si	blocco
		No	
E	Il paziente è stato sottoposto a screening per la tubercolosi in base alla prassi locale?	Si	blocco solo per quelli che hanno già fatto Terap anti-TNF alfa
		No	
O	Diagnosi di tubercolosi latente?	Si	
		No	
E	Se risposta 'Si' alla domanda precedente: E' stata istituita un'appropriata terapia anti-tubercolosi in conformità con le raccomandazioni locali prima di iniziare la terapia con vedolizumab?	Si	blocco
		No	
E	Il paziente presenta gravi infezioni attive come tubercolosi, sepsi, citomegalovirus, listeriosi e infezioni opportunistiche come la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) (vedere paragrafo 4.4 di RCP)?	Si	blocco
		No	
O	Donna potenzialmente fertile?	Si	Domanda dinamica solo per paziente donna
		No	
E	Se alla domanda precedente risposta 'Si': Utilizzo di metodi di contraccezione adeguati, da proseguire per almeno 18 SETT dopo l'ultimo trattamento (vedi RCP)?	Si	blocco
		No	
E	Il clinico curante ha preso visione di RCP e del Materiale educativo per il medico?	Si	blocco
		No	
	Il clinico curante ha consegnato al paziente il foglio	Si	
E	Si sospetta la PML?	Si	blocco
		No	
E	Il paziente presenta gravi infezioni attive come tubercolosi, sepsi, citomegalovirus, listeriosi e infezioni opportunistiche come la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)?	Si	blocco
		No	

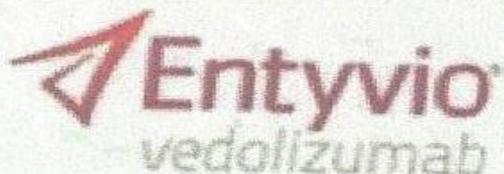
# AVVERTENZE

- \* IL TRATTAMENTO NON DEVE ESSERE INIZIATO IN PZ CON INFEZIONI ATTIVE
- \* E' CONTROINDICATO NEI PZ CON TUBERCOLOSI ATTIVA (SCREENING)
- \* PML LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCALE PROGRESSIVA (VIRUS DI CUNNINGHAM)
- \* RISCHIO NEOPLASIE
- \* UTILIZZO DI NATALIXUMAB ATTENDERE ALMENO 12 SETTIMANE
- \* VACCINI PRIMA TUTTE LE VACCINAZIONI E RICHIAMI
- \* ETA' FERTILE: CONTRACCEZIONE DA PROSEGUIRE PER 18 SETTIMANE DOPO L'ULTIMO TRATTAMENTO
- \* GRAVIDANZA : NON EFFETTI DANNOSI MA SOLO SE I BENEFICI SUPERANO I RISCHI

# EFFETTI COLLATERALI

- \* RINOFARINGITE, BRONCHITE,, INF PRIME VIE RESPIRATORIE, GASTROENTERITE
- \* CEFALEA
- \* IPERTENSIONE
- \* RAGADI ANALI, NAUSEA, STIPSI
- \* RASH, PRURITO, ECZEMA
- \* ARTRALGIA
- \* SPASMI MUSCOLARI, MAL DI SCHIENA

# FOGLIETTO PAZIENTE



Tenga questa scheda con sé per 4 mesi dopo l'ultima dose di ENTYVIO perché è possibile che insorgano effetti collaterali, anche dopo un lungo periodo di tempo dall'ultima dose di ENTYVIO.

- Per altre informazioni legga il foglio illustrativo di ENTYVIO.
- Si assicuri di avere con sé anche un elenco degli altri farmaci che sta assumendo, in occasione di ogni visita da un operatore sanitario.

# CONCLUSIONI

- \* L'EMA HA DECISO DI APPROVARE IL VEDOLIZUMAB IN QUANTO I BENEFICI SUPERANO I RISCHI
- \* NELLA CU I BENEFICI SONO CHIARAMENTE DIMOSTRATI E I RISCHI GESTIBILI
- \* NEL MC OFFRE COMUNQUE UN BENEFICIO ANCHE SE I TEMPI DI MIGLIORAMENTO SONO PIU' LUNGI E L'ENTITA' DELL'EFFETTO LIMITATA RISPETTO AGLI ANTITNF GRAZIE AL MECCANISMO D'AZIONE E AL PROFILO DI SICUREZZA.

# CONCLUSIONI

- \* BISOGNO CLINICO DI TERAPIE MIRATE
- \* NECESSITA' DI RICERCA DI SPECIFICITA' TESSUTO INTESTINALE DI FARMACI ANTI-INTEGRINA PER EVITARE GRAVI EFFETTI COLLATERALI (cioè PML)
- \* NUOVA CLASSE TERAPEUTICA MONITORAGGIO



GRAZIE PER L'ATTENZIONE

Dr.ssa Mariangela Mercaldo  
UOC Controllo interno di gestione  
ASL Caserta