

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

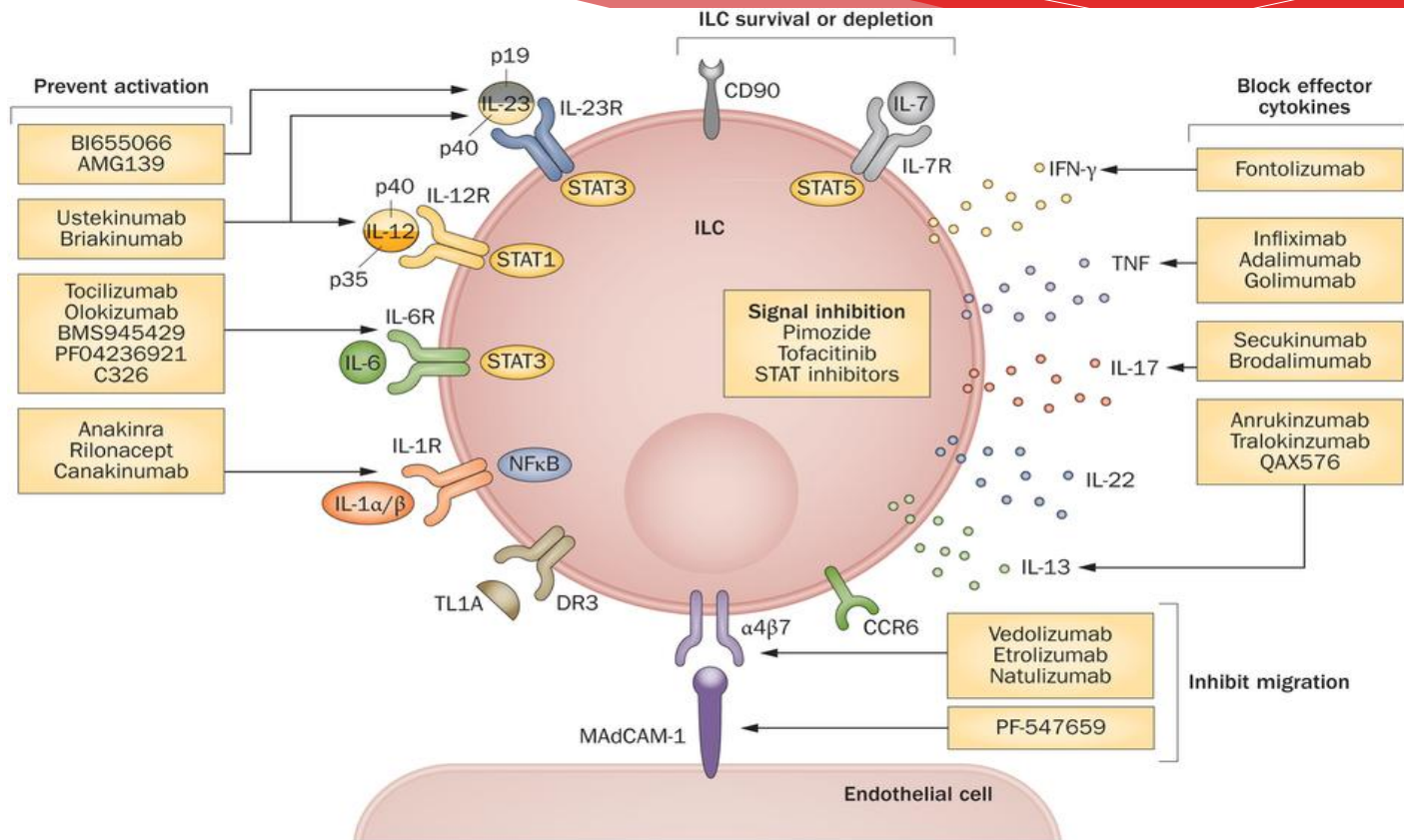
LIMITI TERAPIA ANTI TNF

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

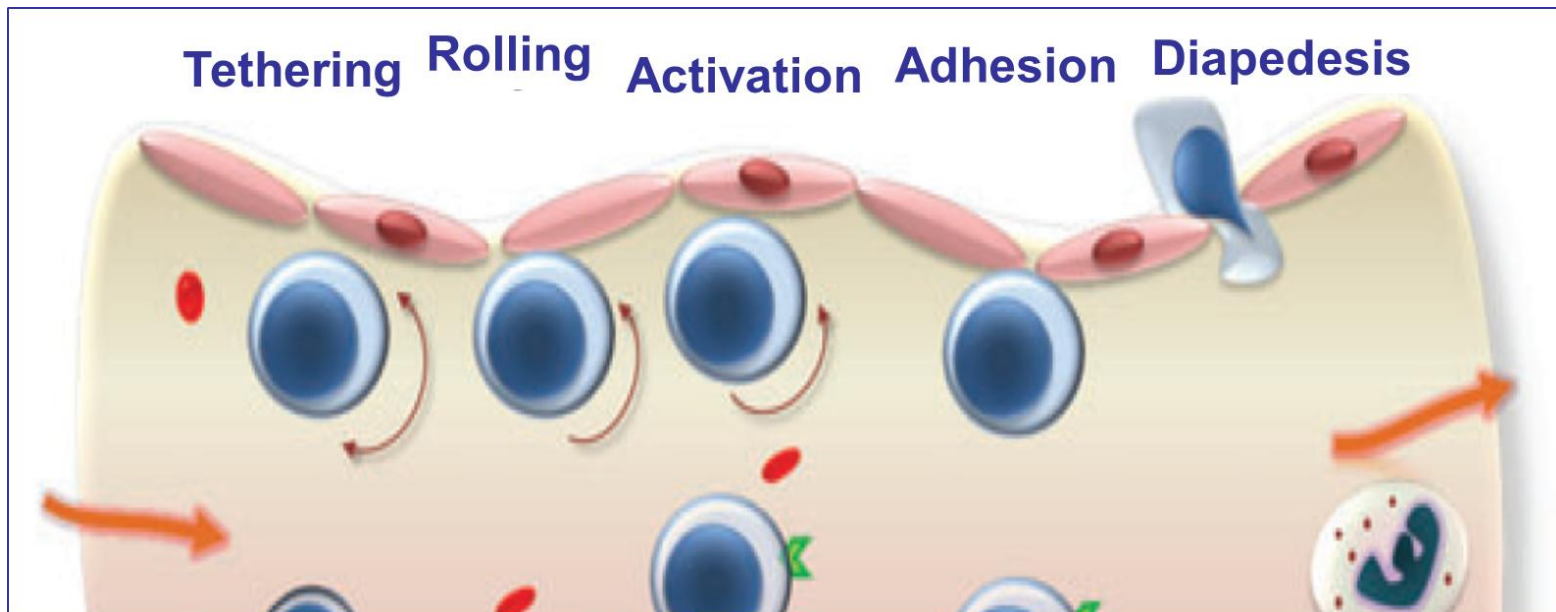


FARMACI BIOLOGICI IN SVILUPPO

Farmaco	Bersaglio molecolare	Via di somministrazione	Patologia e relativa fase di sperimentazione	
			Malattia di Crohn	Colite ulcerosa
Natalizumab	α_4	endovenosa	Approvato in USA1	Studio pilota
Vedolizumab	$\alpha_4\beta_7$	endovenosa	Approvato in USA ed UE	Approvato in USA ed UE
Etrolizumab (rhuMAb β_7)	β_7	endovenosa/sottocutanea	-	Fase 2
AMG181	$\alpha_4\beta_7$	endovenosa/sottocutanea	Fase 1 (in corso) Fase 2 (interrotta)*	Fase 1 (in corso) Fase 2 (interrotta)*
PF-00547659	MAdCAM-1	endovenosa/sottocutanea	Fase 1 e 2 (in corso)	Fase 1 Fase 1 e 2 (in corso)
AJM300	α_4	orale	-	Fase 1
CCX282-B	CCR9	orale	Fase 3 (interrotta)**	-

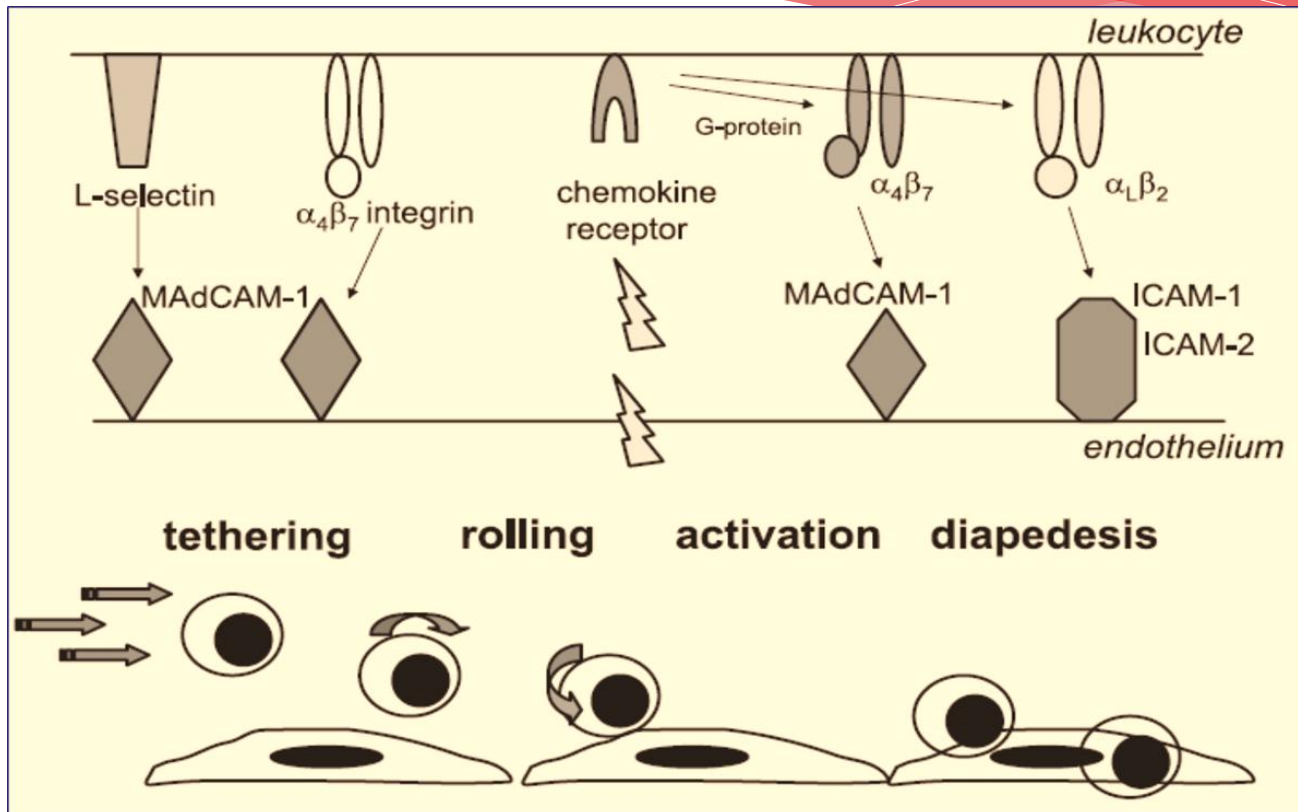
Tabella 3. Nuove molecole attive sul sistema dell'integrina $\alpha_4\beta_7$ in fase di sperimentazione clinica per il trattamento delle MICI

PROCESSO DI MIGRAZIONE DEI LINFOCITI DAL SANGUE AI TESSUTI

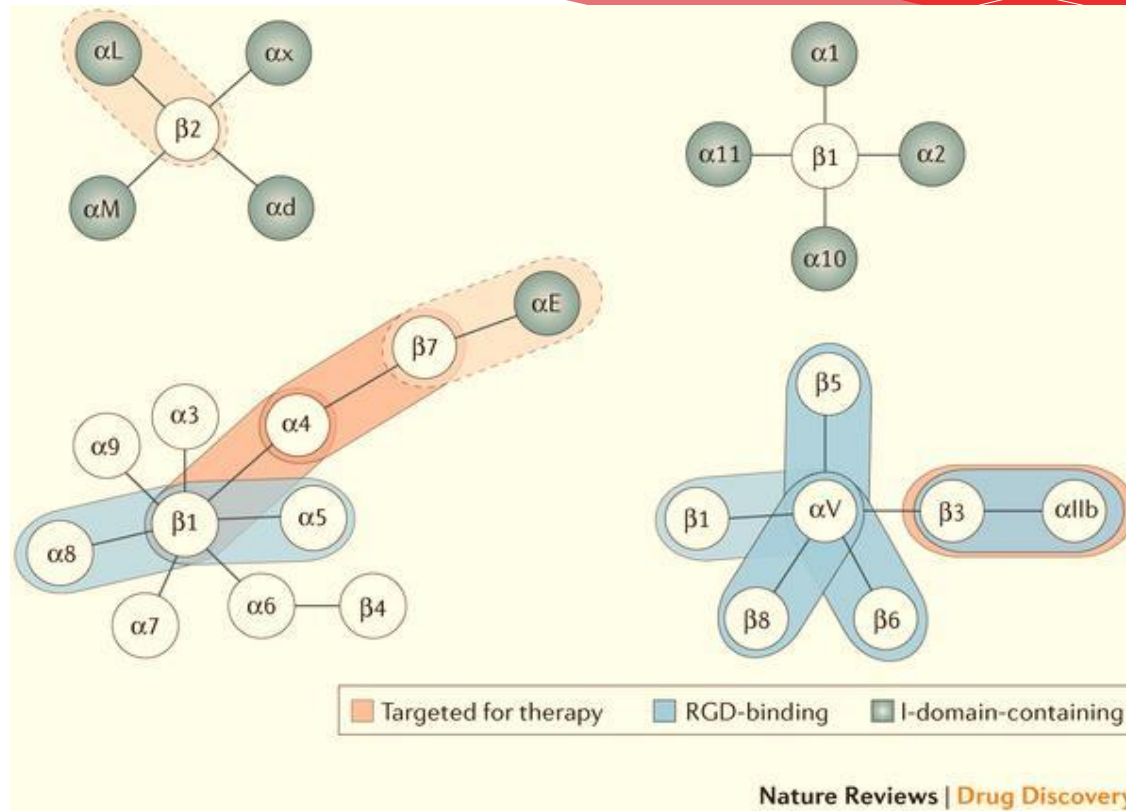


Lobaton T et al., Aliment Pharmacol Ther 39, 579, 2014

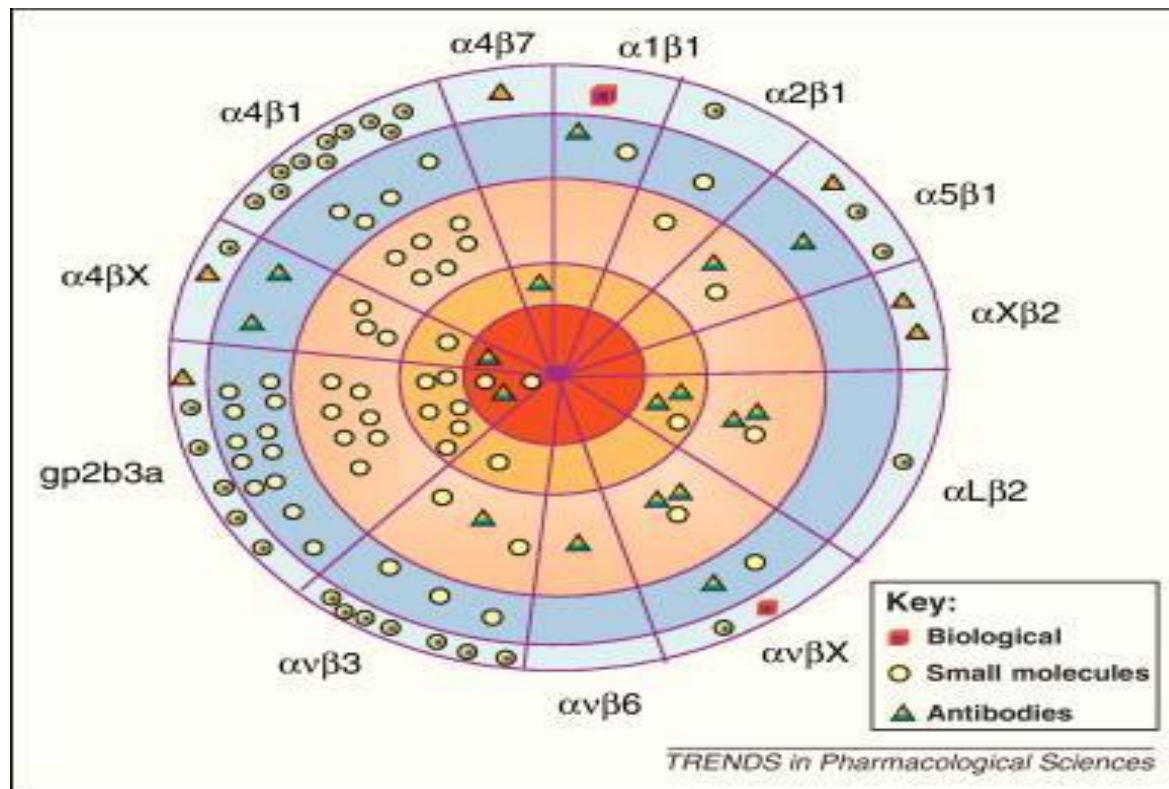
RUOLO DELLE MOLECOLE DI ADESIONE NELLA MIGRAZIONE DEI LINFOCITI DAL SANGUE AI TESSUTI ATTRAVERSO LE CELLULE ENDOTELIALI DEI VASI SANGUIGNI



INTEGRINE



INTEGRINE IN AMBITO FARMACEUTICO



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

Integrins	Addressins
αDβ2	VCAM-1
αLβ2	ICAM-1, ICAM-2
αMβ2	ICAM-1
α4β1	VCAM-1 (fibronectin)
α4β7	MAdCAM-1 (fibronectin)

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

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

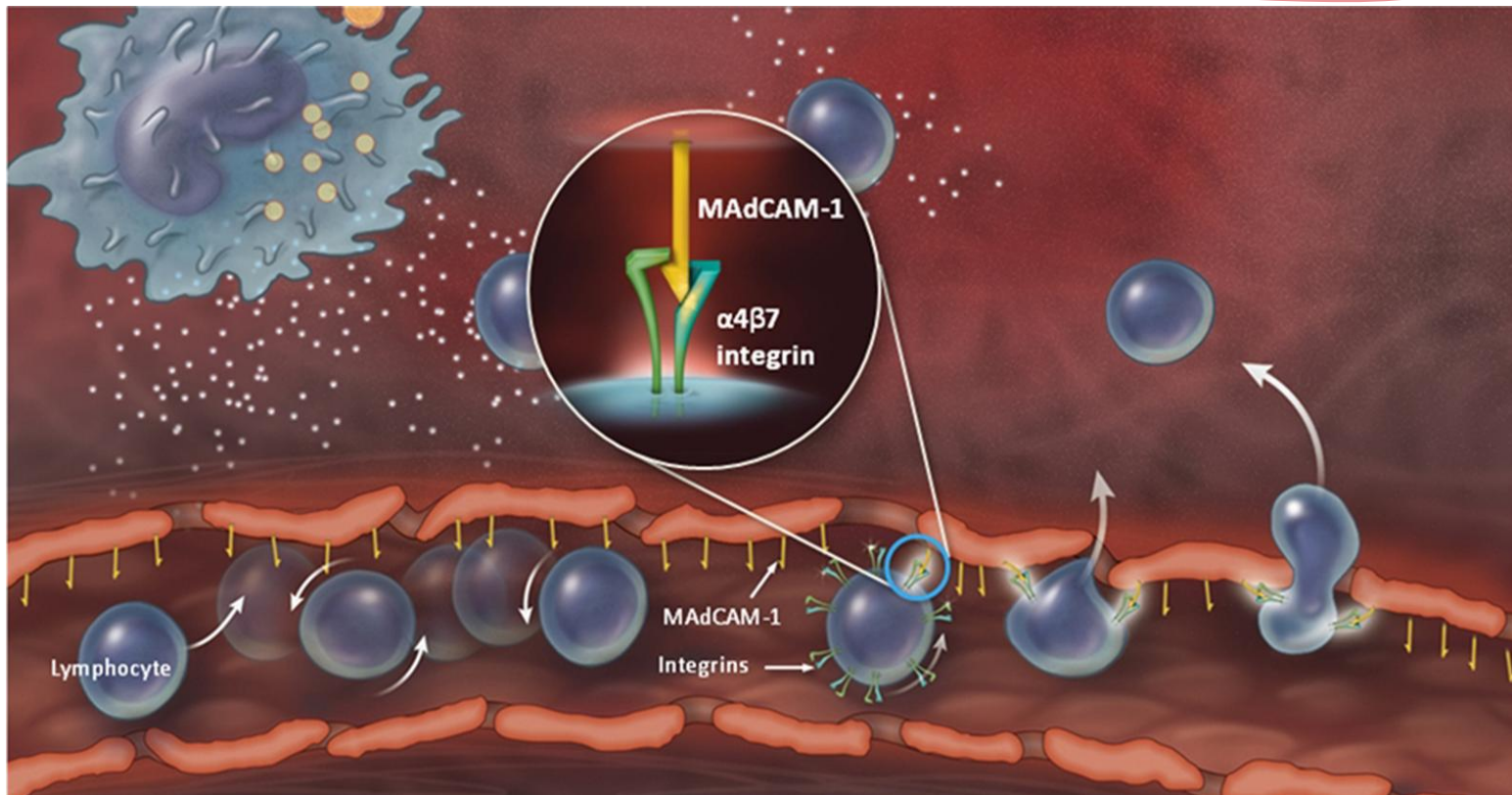
MODELLI DI INTERAZIONE TRA INTEGRINE E LEUCOCITI E LORO LEGAME ALLE CELLULE ENDOTELIALI

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

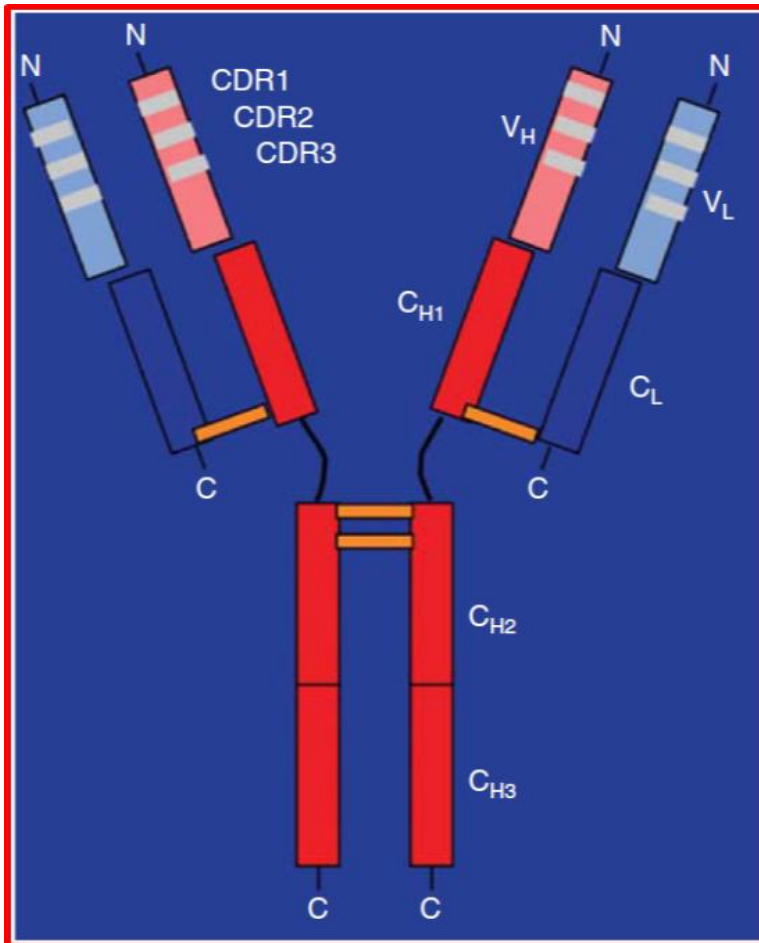
Lobaton T et al., Aliment Pharmacol Ther 39, 579, 2014

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

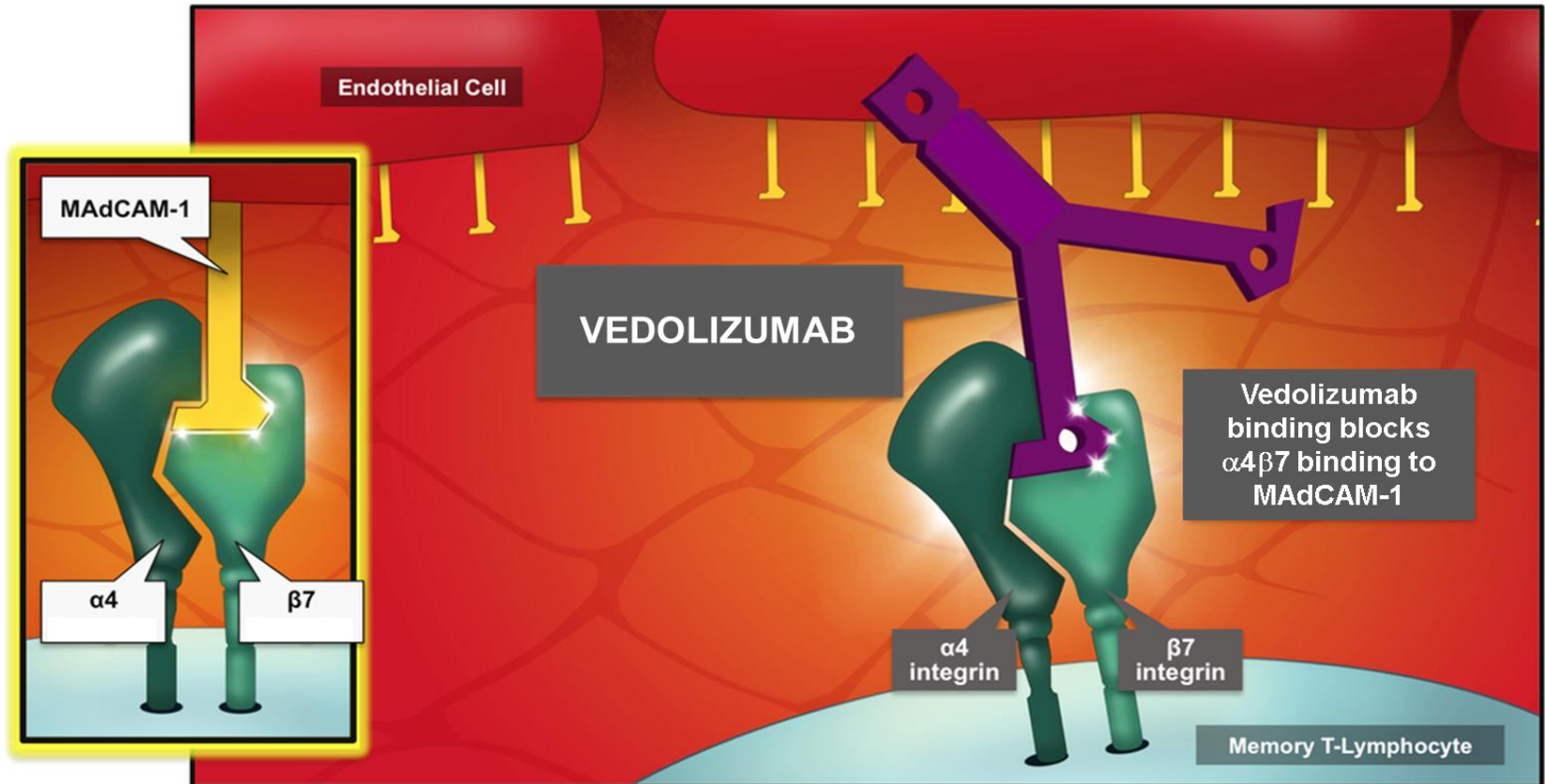


VEDOLIZUMAB E' UN ANTICORPO MONOCLONALE UMANIZZATO CAPACE DI NEUTRALIZZARE L'INTEGRINA $\alpha 4\beta 7$



- IL SUO PRECURSORE E' UN ANTICORPO MURINO ACT-1 CON CAMBIAMENTI PER MANTENERE L'AFFINITA' DI BERSAGLIO E RIDURRE L'IMMUNOGENICITA'
- SOSTITUZIONE DI SEQUENZE UMANE MANTENENDO LE SEQUENZE DEL DNA MURINO
- DUE AA DELLA SEQUENZA MURINA SONO STATI SOSTITUITI CON QUELLA UMANA PER RIDURRE L'IDROFOBICITA'

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

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

MANTENIMENTO DELLA REMISSIONE

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

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 RILASCIATA 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 AR. SS. LL. AR. CO. - AR. 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 α)

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 α)

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

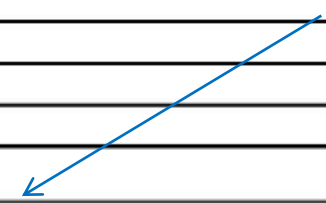
1- Scheda Registrazione paziente (RP)

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