

Place in therapy di Vedolizumab nella colite ulcerosa del paziente adulto

A cura della Commissione Regionale del Farmaco
(CoReFa)

Ottobre 2016

*Documento approvato nella seduta del 18/10/2016
della Commissione Regionale del Farmaco*

COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO (CoReFa)*

DIREZIONE REGIONALE SALUTE E POLITICHE SOCIALI DELLA REGIONE LAZIO

Lorella Lombardozi, Alessandra Mecozzi - Area Risorse farmaceutiche, Direzione Regionale Salute e Politiche Sociali, Regione Lazio

DIPARTIMENTO DI EPIDEMIOLOGIA DEL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE (SSR) DEL LAZIO

Antonio Addis (Coordinatore), ricercatore

Marina Davoli, medico epidemiologo

ESPERTI INDIVIDUATI ALL'INTERNO DEL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE (SSR) DEL LAZIO

Aldo Bertoli, specialista in Medicina interna, Policlinico Tor Vergata

Teresa Calamia, farmacista ospedaliera, ASL Roma 1

Alberto Chiriatti, medico di Medicina generale, ASL Roma 3

Enrico Cortesi, specialista in Oncologia, Policlinico Umberto I

Roberta Di Turi, farmacista ospedaliera, ASL Roma 3

Enrico Girardi, specialista in Infettivologia, IRCCS Lazzaro Spallanzani

Anna Kohn, specialista in Gastroenterologia, A.O. San Camillo Forlanini

Gerardo Miceli Sopo, farmacista ospedaliero, ASL Roma 2

Felice Musicco, farmacista ospedaliero, IRCCS I.F.O.

Roberto Ricci, specialista in Cardiologia, Ospedale S. Spirito, ASL Roma 1

Giuseppe Traversa, medico epidemiologo, Istituto Superiore di Sanità

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Laura Amato, Monica Pirri, Francesco Trotta - Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio

Alessandra Mecozzi, Massimo Sansone - Area Risorse farmaceutiche, Direzione Regionale Salute e Politiche Sociali, Regione Lazio

* Decreto del Commissario ad acta n. U00482 del 12 ottobre 2015 e successive integrazioni.

Il presente documento è stato redatto sulla base degli approfondimenti fatti dal Gruppo di Lavoro Regionale istituito con Determinazioni della Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria del Lazio nn. G05686 del 12/05/2015, G07923 del 26/06/2015, G08694 del 13/07/2015.

Place in therapy di Vedolizumab nella colite ulcerosa (CU) del paziente adulto della Commissione Regionale del Farmaco della Regione Lazio (CoReFa)

La Commissione Regionale del Farmaco della Regione Lazio (CoReFa), sulla base delle evidenze raccolte e discusse durante le fasi istruttorie, adotta le seguenti conclusioni all'unanimità:

Il limite principale per l'identificazione del place in therapy del vedolizumab nella colite ulcerosa dell'adulto è rappresentato dalla mancanza di RCT di efficacia e sicurezza comparativa di questo farmaco verso un controllo attivo. Pertanto, nella definizione del place in therapy vengono considerate anche le evidenze provenienti dai confronti indiretti.

Il risultato che emerge è che oggi, nella regione Lazio, sono identificabili due scenari diversi per l'utilizzo del vedolizumab:

Il linea:

Le evidenze disponibili basate su confronti indiretti indicano una sostanziale sovrapposibilità in termini di efficacia e sicurezza tra i farmaci biologici autorizzati (anti-TNF alfa e vedolizumab) nel caso di pazienti adulti che hanno fallito la terapia convenzionale per la CU da moderata a grave. In tale contesto, la scelta del farmaco biologico da utilizzare dopo il fallimento della terapia convenzionale dovrà favorire l'uso di quello più vantaggioso anche dal punto di vista economico.

III linea:

Sulla base delle evidenze raccolte e analizzate, l'uso di vedolizumab nella CU dell'adulto da moderata a grave è considerato vantaggioso per il Servizio Sanitario Regionale come terza linea di trattamento dopo fallimento della terapia convenzionale e di un anti-TNF alfa.

Ulteriori Raccomandazioni della CoReFa

Nell'ambito dell'approfondimento fatto dalla CoReFa, relativo alle presenti Linee di indirizzo, è emersa la necessità di raccomandare alle strutture di governo dell'Area Farmaceutica Regionale le seguenti attività:

- *prevedere l'istituzione di un PT web-based sul vedolizumab nelle indicazioni autorizzate (Crohn e CU);*
- *prevedere un monitoraggio dell'appropriatezza d'uso attraverso i consumi;*
- *divulgare il presente documento alle strutture del territorio coinvolte nella prescrizione, al fine di favorirne l'implementazione.*

Introduzione

Il presente documento ha l'obiettivo di illustrare il percorso seguito dalla CoReFa per identificare il corretto *place in therapy* del vedolizumab nel trattamento della colite ulcerosa (CU) del paziente adulto, quando rimborsato a carico del SSR del Lazio.

Gli elementi considerati ai fini dello sviluppo del documento sono i seguenti:

- 1) analisi dei farmaci autorizzati e delle rispettive indicazioni terapeutiche;
- 2) strategie terapeutiche nel trattamento della colite ulcerosa dell'adulto;
- 3) dati epidemiologici relativi alle condizioni per le quali anti-tnf/vedolizumab sono indicati;
- 4) analisi delle evidenze disponibili su efficacia e sicurezza comparativa del vedolizumab.

1) Analisi dei farmaci autorizzati e delle rispettive indicazioni terapeutiche

Le indicazioni terapeutiche del vedolizumab (Entyvio) prevedono che esso sia utilizzato per il trattamento di pazienti adulti con colite ulcerosa 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 alfa (TNF α) [1]. Il vedolizumab è un immunosoppressore biologico con selettività per l'intestino che si lega all'integrina $\alpha 4\beta 7$ presente sui linfociti gut-homing T helper, inibendo quindi l'adesione di queste cellule alla molecola di adesione cellulare addressina mucosale MAdCAM-1 espressa principalmente sulle cellule endoteliali dell'intestino. I linfociti T helper della memoria migrano di preferenza nel tratto gastrointestinale provocando l'infiammazione caratteristica della colite ulcerosa e della malattia di Crohn.

Tuttavia è opportuno tenere presente che per tale indicazione esistono altre alternative terapeutiche che prevedono diversi trattamenti farmacologici (tabella 1).

Tabella 1. Analisi delle indicazioni terapeutiche riportate negli RCP de farmaci biologici commercializzati per la colite ulcerosa

Indicazione	Indicazione (full)	principio attivo, (Nome commerciale), ATC code, data di approvazione EMA					
		infliximab (Remicade) L04AB02 08/1999	infliximab (Inflectra) L04AB02 09/2013	infliximab (Remsima) L04AB02 09/2013	adalimumab (Humira) L04AB04 09/2003	golimumab (Simponi) L04AB06 10/2009	vedolizumab (Entyvio) L04AA33 05/2014
Ulcerative colitis	indicated for treatment of moderately to severely active ulcerative colitis in adult patients who have had an inadequate response to conventional therapy including corticosteroids and 6-mercaptopurine (6-MP) or azathioprine (AZA), or who are intolerant to or have medical contraindications for such therapies.	✓	✓	✓	✓	✓	✓ ^a
Paediatric ulcerative colitis	indicated for treatment of severely active ulcerative colitis, in children and adolescents aged 6 to 17 years, who have had an inadequate response to conventional therapy including corticosteroids and 6-MP or AZA, or who are intolerant to or have medical contraindications for such therapies.	✓	✓	✓			

Originator;
 Biosimilare;
 a Come linea di trattamento anche dopo fallimento di un (TNF α) antagonist

Tali trattamenti consistono in 3 anticorpi monoclonali (infliximab, adalimumab e golimumab) che formano complessi stabili con il TNF- α umano, impedendo il legame del TNF- α ai suoi recettori, quindi neutralizzandone la funzione biologica. E' importante ricordare inoltre che per l'infliximab esistono due specialità biosimilari approvate per l'indicazione colite ulcerosa.

Gli anti-TNF alfa nella colite ulcerosa dell'adulto sono utilizzati prevalentemente in seconda linea, dopo fallimento delle terapie convenzionali; il vedolizumab è proposto come seconda o terza linea di trattamento dopo fallimento di un anti-TNF alfa.

In pediatria, è autorizzato solo l'infliximab.

2) Strategie terapeutiche nel trattamento della colite ulcerosa dell'adulto

Secondo le principali linee guida sulla gestione dei pazienti con CU, tra cui quella del NICE [2], la terapia convenzionale di prima linea per i pazienti con malattia attiva da moderata a severa include aminosalicilati, corticosteroidi, tiopurine e inibitori della calcineurina. In linea generale, il trattamento ideale per queste forme non deve perdere efficacia nel tempo e deve avere un buon profilo di sicurezza. I farmaci biologici e in particolare anti-TNF alfa rispondono a necessità terapeutiche per pazienti refrattari alla terapia convenzionale, in particolare possono essere individuate due diverse condizioni:

- a. Colite acuta severa (15-18%) che non risponde al trattamento intensivo con steroidi a dosaggio elevato (25-45%). E' considerata una terapia di seconda linea "rescue" in alternativa alla colectomia.
- b. Colite ulcerosa steroide dipendente refrattaria o intollerante agli immunosoppressori. Questa forma non richiede un trattamento di fase acuta quanto una terapia efficace a mantenere nel tempo una remissione clinica libera da steroidi.

E' opportuno ricordare che i pazienti che falliscono sia la terapia convenzionale che la terapia con anti-TNF alfa non hanno altre opzioni terapeutiche. Inoltre circa il 40% dei pazienti che falliscono la terapia convenzionale può andare incontro alla chirurgia. [3]

3) Dati epidemiologici relativi alle condizioni per le quali gli anti-TNF/vedolizumab sono indicati

Nel Lazio sono disponibili dati di prevalenza e incidenza della CU [4]. La prevalenza di CU risulta più elevata nei maschi (177 casi/100.000) rispetto alle femmine (144 casi/100.000). Inoltre la prevalenza di CU aumenta all'aumentare dell'età, raggiungendo un picco nella classe d'età 70-79 anni per entrambi i sessi (maschi 355 casi per 100.000; femmine 235 casi per 100.000). L'incidenza di CU, calcolata nel periodo 2008-2009, si attesta su 14.5 casi per 100.000 maschi e 12.2 casi per 100.000 donne. Anche in questo caso l'incidenza aumenta marcatamente all'aumentare dell'età fino alla terza decade di vita per entrambi i sessi; nei maschi l'incidenza di CU continua ad aumentare fino alla settima decade di vita con un picco di 21 casi per 100.000.



4) Analisi delle evidenze disponibili su efficacia e sicurezza comparativa del vedolizumab

La CoReFa ha identificato un quesito clinico specifico per il *place in therapy* sulla base del quale è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura.

Il quesito clinico era il seguente:

“Efficacia comparativa di vedolizumab verso la terapia convenzionale o verso i farmaci anti-TNF alfa nel trattamento di pazienti adulti con la colite ulcerosa.”

È stata definita una specifica strategia di ricerca bibliografica sulle principali banche dati biomediche che ha portato all'identificazione di 351 articoli (dopo eliminazione di duplicati) (vedi allegato 1 PICO e allegato 2 Strategia di ricerca).

Dopo valutazione dei titoli e degli abstract delle referenze disponibili sono stati selezionati 3 studi RCT con il vedolizumab nel setting colite ulcerosa [5-7]. In tutti e tre gli RCT il controllo era costituito dal placebo.

Dalla revisione della letteratura sono inoltre state evidenziate tre revisioni sistematiche sul vedolizumab nella colite ulcerosa che sono state quindi analizzate (tabella 2).

Tabella 2. Descrizione delle 3 revisioni sistematiche disponibili che confrontano vedolizumab vs placebo

Autore	Rivista	Anno	Titolo	Strategia di ricerca	Studi inclusi (RCT)	Intervento
Bickston SJ et al.	Cochrane database for systematic reviews	2014	Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis (Review)	15 giugno 2014	4	VDZ ^a vs PL ^b
Mosli MH et al.	Inflammatory Bowel Disease	2015	Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: A Cochrane systematic review and meta-analysis	15 giugno 2014	4	VDZ ^a vs PL ^b
Jin Y et al.	World Journal of Gastroenterology	2015	Meta-analysis of the effectiveness and safety of vedolizumab for ulcerative colitis	31 luglio 2013	3	VDZ ^a vs PL ^b

^a VDZ=vedolizumab; ^b PL=placebo



La revisione di Mosli et al. è un duplicato. La revisione di Jin et al. è stata esclusa poiché la strategia di ricerca è meno aggiornata e include un numero inferiore di RCT.

Viene quindi selezionata ai fini del presente documento la revisione sistematica Cochrane di Bickston et al. Tale revisione include anche i tre RCT dove il vedolizumab è confrontato con il placebo inizialmente selezionati dalla revisione della letteratura.

Sintesi risultati della revisione Cochrane di Bickston et al.

La revisione Cochrane ha incluso quattro studi (606 pazienti), le cui caratteristiche sono riportate nell' allegato 3.

Tutti gli studi sono stati valutati come aventi un basso rischio di bias (figura in basso).

Figure 2. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each include study.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Feagan 2000	+	+	+	+	+	+
Feagan 2005	+	+	+	+	+	+
Feagan 2013	+	+	+	+	+	+
Parikh 2012	+	+	+	+	+	+

Le analisi combinate hanno rivelato che vedolizumab era significativamente superiore al placebo per l'induzione della remissione, della risposta clinica e della remissione endoscopica e per la prevenzione delle ricadute (tabella 3).

Tabella 3. (Ripresa da Bickston SJ et al.) Sintesi risultati metanalisi RCT vedolizumab vs placebo

SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON [Explanation]

Vedolizumab versus placebo for induction of remission in ulcerative colitis						
Patient or population: Patients with moderately to severely active ulcerative colitis						
Settings: Outpatients						
Intervention: Vedolizumab versus placebo						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	Vedolizumab placebo versus				
Failure to induce clinical remission	915 per 1000 ¹	787 per 1000 (732 to 833)	RR 0.86 (0.80 to 0.91)	606 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ High	
Failure to induce clinical response	720 per 1000 ¹	490 per 1000 (425 to 562)	RR 0.68 (0.59 to 0.78)	601 (3 studies)	⊕⊕⊕○ Moderate ²	
Failure to induce endoscopic remission	809 per 1000 ¹	663 per 1000 (607 to 736)	RR 0.82 (0.75 to 0.91)	583 (3 studies)	⊕⊕⊕⊕ High	
Clinical relapse	841 per 1000 ¹	563 per 1000 (496 to 648)	RR 0.67 (0.59 to 0.77)	373 (1 study)	⊕⊕⊕○ Moderate ³	
Endoscopic relapse	802 per 1000 ¹	465 per 1000 (393 to 545)	RR 0.58 (0.49 to 0.68)	373 (1 study)	⊕⊕⊕○ Moderate ⁴	
Adverse events	799 per 1000 ¹	791 per 1000 (743 to 855)	RR 0.99 (0.93 to 1.07)	941 (2 studies) ⁵	⊕⊕⊕⊕ High	
Serious adverse events	121 per 1000 ¹	122 per 1000 (87 to 172)	RR 1.01 (0.72 to 1.42)	1122 (3 studies) ⁵	⊕⊕⊕○ Moderate ⁶	

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).
CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Control group risk estimates come from control arm of meta-analysis, based on included trials.

² Sparse data (342 events).

³ Sparse data (246 events).

⁴ Sparse data (215 events).

⁵ Includes full safety population from Feagan 2013 study (induction and maintenance phase).

⁶ Sparse data (136 events).

Dopo 4-6 settimane di terapia il 77% (293/382) dei pazienti trattati con vedolizumab non è riuscito a entrare in remissione clinica (fallimento) rispetto al 92% (205/224) dei pazienti trattati con placebo (RR 0.86, 95% CI 0,80-0,91; 4 studi, 606 pazienti). Dopo 6 settimane di terapia il 48% di pazienti trattati con

vedolizumab non ha raggiunto una risposta clinica rispetto al 72% dei pazienti trattati con placebo (RR 0.68, 95% CI 0,59-0,78; 3 studi 601, pazienti).

Dopo 4-6 settimane di terapia il 68% dei pazienti trattati con vedolizumab non ha raggiunto la remissione endoscopica rispetto all'81% dei pazienti trattati con placebo (RR 0.82, 95% CI 0,75-0,91; 3 studi, 583 pazienti). Dopo 52 settimane di terapia, il 54% dei pazienti trattati con vedolizumab ha avuto una recidiva clinica rispetto all'84% dei pazienti trattati con placebo (RR 0,67, IC 95% 0,59-0,77; 1 studio, 373 pazienti). Un piccolo studio (28 pazienti) non ha trovato alcuna differenza statisticamente significativa nella risposta endoscopica (RR 1.00, 95% CI 0,62-1,61).

Applicando il GRADE emerge che la qualità complessiva delle prove per i risultati primari è stata giudicata elevata per l'induzione della remissione e moderata per la recidiva (a causa del numero di dati limitato, 246 eventi).

Non vi era alcuna differenza statisticamente significativa tra vedolizumab e placebo in termini di rischio di qualsiasi evento avverso (RR 0.99, 95% CI 0,93-1,07), o eventi avversi gravi (RR 1.01, 95% CI 0,72-1,42).

Si è verificato un aumento statisticamente significativo dell'abbandono delle terapie a causa di eventi avversi: 6% dei pazienti con vedolizumab si è ritirato a causa di un evento avverso rispetto all'11% dei pazienti trattati con placebo (RR 0,55, 95% CI 0,35-0,87; 2 studi, 941 pazienti).

Gli eventi avversi comuni segnalati negli studi includono: peggioramento della colite ulcerosa, cefalea, nasofaringite, infezioni delle vie respiratorie superiori, nausea e dolori addominali.

La qualità dei dati (da moderata ad alta) provenienti da quattro studi dimostra che vedolizumab è superiore al placebo per l'induzione della remissione clinica, della risposta e della remissione endoscopica nei pazienti con colite ulcerosa attiva da moderata a grave, e per la prevenzione delle recidive nei pazienti con colite ulcerosa quiescente. Dati di qualità moderata provenienti da uno studio suggeriscono che vedolizumab è superiore al placebo per la prevenzione delle recidive nei pazienti con colite ulcerosa quiescente. Gli eventi avversi sembrano essere simili al placebo. Studi futuri sono necessari per definire la dose ottimale, la frequenza di somministrazione e l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di vedolizumab utilizzato per l'induzione e il mantenimento della terapia della colite ulcerosa. Vedolizumab dovrebbe essere confrontato ad altre terapie attualmente approvate per la colite ulcerosa in trial futuri.

Conclusioni della revisione della letteratura:

- 1) non vi sono al momento RCT di efficacia e sicurezza comparativa di vedolizumab verso controllo attivo;
- 2) i dati relativi al profilo terapeutico del vedolizumab si basano principalmente su trial randomizzati verso placebo;
- 3) una revisione sistematica della letteratura che ha incluso 4 RCT conferma che vedolizumab è superiore al placebo per l'induzione e il mantenimento della terapia della colite ulcerosa.

La CoReFa pertanto stabilisce di valutare le evidenze (revisioni sistematiche) che effettuano confronti indiretti tra vedolizumab e anti-TNF alfa, anche riguardo ai sottogruppi di pazienti specifici (es. anti-TNF naïve vs anti-TNF failure).

Ai fini del *place in therapy* saranno considerate le valutazioni HTA delle principali agenzie EU (IQWiG; NICE; HAS).

Analisi degli studi che prevedono confronti indiretti (network meta-analisi)

La ricerca bibliografica della letteratura ha permesso di identificare tre network meta-analisi (NMA) in cui venivano effettuati confronti indiretti tra vedolizumab e anti-TNF alfa in termini di efficacia e sicurezza.

Le tre NMA sono state analizzate e sintetizzate in tabella 4.

Tabella 4. Descrizione delle network meta-analisi che includono confronti indiretti tra vedolizumab e anti-TNF alfa

author	journal, year	study	setting	endpoint	n. studies	drugs	duration of induction/maintenance	patients	clinical response	clinical remission	mucosal healing	safety
Danese S.	Annals of internal medicine 2014	RCT	Moderately to severe active UC (induction and maintenance)	Clinical response, clinical remission, mucosal healing	7	ADA, INFL, GOL; VDZ	Induction 6-8 weeks; Maintenance up to 54 weeks	2282 patients; 1115 placebo, 1167 biol	Induction: infliximab is more likely to induce a favorable clinical outcome than adalimumab	None of the other indirect comparisons reached statistical significance	INF vs ADA. The ORs was 2.02 (CrI, 1.13 to 3.59) for the secondary outcomes of mucosal healing. None of the other indirect comparisons reached statistical significance	
Mei WQ.	World J Gastroenterolog 2015	RCT	Moderately to severe active UC (induction and maintenance)	Clinical response, clinical remission, mucosal healing	9	ADA, INFL, GOL; VDZ	Induction 6-8 weeks; Maintenance up to 54 weeks	4237 patients (484 were treated with infliximab; 685 with adalimumab; 970 with golimumab; 746 with vedolizumab; and 1352 with placebo)	Induction: infliximab better than ADA and GOL. GOL better than ADA. Maintenance: no difference between biologics agents.	Induction: ADA less effective than INF, but better than GOL, VDZ. No significant difference between the biological agents in maintenance phase.	Induction: INF better than ADA and GOL. GOL better than ADA. No significant difference was found between the biological agents in Maintenance phase.	
Mocko P.	Pharmacotherap 2016	RCT	Moderately to severe active UC (induction and maintenance)	Safety: AEs, SAEs, infections, serious infections, and AEs leading to discontinuation	7	ADA, INFL, GOL; VDZ	Induction 6-8 weeks; Maintenance up to 54 weeks	4952 patients				Induction: no significant differences in the safety profiles for adalimumab, golimumab, vedolizumab, and placebo. Maintenance: no significant differences in any of the evaluated endpoints.

Due NMA si concentrano sull'efficacia, mentre una ha come obiettivo primario la sicurezza. In tutti i casi sono stati inclusi solo RCT e la popolazione di riferimento è la CU da moderata a grave. Come esiti sono stati considerati la risposta clinica, la remissione clinica, la guarigione delle mucose e la sicurezza sia nella fase di induzione che di mantenimento. Sia le definizioni degli endpoint che quelle relative alla durata delle fasi di induzione e mantenimento sono omogenee tra gli studi. I farmaci considerati sono sempre infliximab, adalimumab, golimumab e vedolizumab. Le due NMA sull'efficacia danno risultati simili, evidenziando una maggiore efficacia di infliximab in particolare nella fase di induzione che tuttavia risulta statisticamente significativa rispetto ad adalimumab e golimumab. Nelle fasi di mantenimento non si osserva differenza significativa tra i vari biologici.

È opportuno considerare che la meta-analisi di Danese et al. può essere considerata più conservativa rispetto a quella di Mei et al., visto che ha incluso solo i dati su pazienti naïve per trattamento con biologici. Infatti alcuni RCT includevano sia pazienti che avevano fallito la terapia convenzionale (I linea) sia quelli che avevano fallito la terapia con biologici anti-TNF alfa (II linea). Inoltre nella fase di mantenimento due RCT (PURSUIT-M and GEMINI 1) avevano incluso in questa fase solo i pazienti che rispondevano all'induzione e che quindi avevano una maggiore probabilità di avere esito positivo nel follow-up a lungo termine. Pertanto la NMA di Danese et al. non effettua confronti indiretti sul mantenimento della risposta clinica.

Quanto appena descritto rappresenta uno dei limiti dei confronti indiretti attraverso le NMA. Un ulteriore elemento di eterogeneità è rappresentato dal fatto che gli RCT inclusi nelle NMA non tengono conto dei differenti schemi terapeutici utilizzati con i diversi farmaci. Inoltre, sono necessari ulteriori approfondimenti per verificare se gli schemi terapeutici degli RCT sono effettivamente riprodotti nella pratica clinica.

La terza NMA si concentra sulla sicurezza misurata come EA totali, SAE, infezioni e EA che portano alla discontinuazione. Anche per quanto riguarda la sicurezza non emergono differenze tra i diversi biologici sugli esiti di sicurezza, sia nella fase di induzione che in quella di mantenimento.

Analisi dei report prodotti dalle agenzie HTA:

Sono stati analizzati i report di tre principali agenzie di HTA in Europa (tabella 4).

Tutti i report richiamano che la prima linea della CU prevede, di norma, l'uso di ASA, steroidi o altri immunosoppressori. In tutti i casi l'efficacia è stata valutata in sottopopolazioni specifiche (anti-TNF alfa naïve e precedente esposizione ad anti-TNF alfa). Viene sempre evidenziata la mancanza di studi di efficacia comparativa testa a testa tra anti-TNF alfa e vedolizumab. Sia l'agenzia DE che FR si esprimono negativamente sul valore aggiunto del vedolizumab nei pazienti anti-TNF alfa naïve. La agenzia FR evidenzia un minimo valore aggiunto solo in terza linea dopo fallimento di steroidi, IS e anti-TNF alfa.

L'agenzia UK prevede la possibilità dell'uso del vedolizumab anche in seconda linea ma introducendo un vincolo di natura economica (Patient Access Scheme).

Tabella 4. Riassunto dei report di HTA su vedolizumab

HTA Agencies	Summary of HTA reports		
	Setting	Comparator	Valutazione
IQWIG (DE)	Anti-TNF alfa naïve; Anti-TNF alfa failed	Anti-TNF alfa	Added benefit not proven (in both settings)
HAS (FR)	Anti-TNF alfa naïve; Anti-TNF alfa failed	Anti-TNF alfa	Insufficient benefit in Anti-TNF alfa naïve; Minor clinical added value in anti-TNF alfa failed
NICE (UK)	Anti-TNF alfa naïve; Anti-TNF alfa failed	Anti-TNF alfa	Vedolizumab is recommended as an option for treating moderately to severely active ulcerative colitis only if the company provides vedolizumab with the discount agreed in the patient access scheme.

Considerazioni conclusive

Il limite principale per l'identificazione del place in therapy del vedolizumab nella CU dell'adulto è dettato dalla mancanza di RCT di efficacia e sicurezza comparativa di vedolizumab verso controllo attivo.

Oggi nella regione Lazio sono prevedibili due scenari diversi:

Il linea:

Le evidenze disponibili basate su confronti indiretti indicano una sostanziale sovrapposibilità in termini di efficacia e sicurezza tra i farmaci biologici autorizzati (anti-TNF alfa e vedolizumab) nel caso di pazienti adulti che hanno fallito la terapia convenzionale per la CU da moderata a grave. Nella scelta del farmaco biologico da utilizzare dopo il fallimento della terapia convenzionale si raccomanda di favorire l'uso del farmaco biologico più vantaggioso anche dal punto di vista economico.

III linea:

Sulla base delle evidenze raccolte e analizzate l'uso di vedolizumab nella CU dell'adulto da moderata a grave è considerato vantaggioso per il Servizio Sanitario Regionale come terza linea di trattamento dopo fallimento della terapia convenzionale e di un anti-TNF alfa.

Si suggerisce di prevedere l'istituzione di un PT web-based sul vedolizumab nelle indicazioni autorizzate (Crohn e CU). Dovrà essere previsto un monitoraggio dell'appropriatezza d'uso attraverso i consumi.

Bibliografia

- 1) Vedolizumab (Entivyo) RCO.
http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf
- 2) NICE. Clinical guideline 166. Ulcerative colitis: management in adults, children and young people. London: NICE; 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg166>
- 3) Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, Bernklev T, Henriksen M, Sauar J, Vatn MH, Moum B; IBSEN Study Group. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(4):431-40.
- 4) Di Domenicantonio R, Cappai G, Arcà M, Agabiti N, Kohn A, Vernia P, Biancone L, Armuzzi A, Papi C, Davoli M. Occurrence of inflammatory bowel disease in central Italy: a study based on health information systems. *Dig Liver Dis.* 2014 Sep;46(9):777-82.
- 5) Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Paré P, McDonald JW, Dubé R, Cohen A, Steinhart AH, Landau S, Aguzzi RA, Fox IH, Vandervoort MK. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *N Engl J Med.* 2005 Jun 16;352(24):2499-507.
- 6) Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2013 Aug 22;369(8):699-710. doi: 10.1056/NEJMoa1215734.
- 7) Parikh A, Leach T, Wyant T, Scholz C, Sankoh S, Mould DR, Ponich T, Fox I, Feagan BG. Vedolizumab for the treatment of active ulcerative colitis: a randomized controlled phase 2 dose-ranging study. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 Aug;18(8):1470-9. doi: 10.1002/ibd.21896. Epub 2011 Dec 6.

Allegato 1. PICO Framework

P: pazienti adulti con la colite ulcerosa

I: Vedolizumab

C: Anti-TNF alfa (infliximab, adalimumab, golimumab); Terapia convenzionale (5-ASA, steroidi, immunosoppressori)

O:

- Efficacia: Risposta clinica (Mayo score) considerando anche eventuali tempi di follow-up differenti, mucosal healing, QoL
- Sicurezza: Eventi Avversi (tutti i tipi); infezioni, discontinuazione (EA e perdita di efficacia), PML

s: RCT

Note: sottogruppi:

1. Induzione della remissione vs mantenimento
2. Anti-TNF alfa naïve (II linea) vs anti-TNF alfa failure (III linea)

Allegato 2. Strategia di ricerca bibliografica

La ricerca è stata effettuata sulle principali banche dati bibliografiche (The Cochrane Library, PubMed, Embase) e su siti di agenzie governative (CRD - Centre for Reviews and Dissemination, HTA - Health Technology Assessment, NHSEED - NHS Economic Evaluation Database).

Per ciascuna banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca, senza applicare alcuna restrizione di lingua o data di pubblicazione.

La ricerca della letteratura ha portato all'identificazione di 351 articoli (dopo eliminazione di duplicati).

Date Run: 16/06/2016

Description: Cochrane Reviews (21 hits); CENTRAL (73 hits); HTA (1 hits); NHSEED (2 hits)

ID	Query	Hits
#1	(ulcerat* and colitis)	2132
#2	proctocolitis or proctosigmoiditis or rectocolitis or rectosigmoiditis or proctitis	421
#3	1 or #2	524854
#4	MLN-02 or MLN02 or (MLN 02) or LDP-02 or LDP02 or (LDP 02) or MLN0002 or MLN-0002 or (MLN 0002) or LDP0002 or LDP-0002 or (LDP 0002) or vedolizumab	83
#5	anti-alpha4* or (anti alpha4*) or antialpha4* or (alpha4beta7 antibod*)	55
#6	#4 or #5	108
#7	#3 and #6 in Trials	73

PubMed (from January 1966 to June 2016)

Date Run: 16/06/2016

Description: PubMed (94 hits)

ID	Query	Hits
#14	#9 AND #10 AND #13	94
#13	#11 OR #12	464
#12	(anti-alpha4* OR (anti alpha4*) OR antialpha4* OR (alpha4beta7 antibod*))	191
#11	(MLN-02 OR MLN02 OR (MLN 02) OR LDP-02 OR LDP02 OR (LDP 02) OR MLN0002 OR MLN-0002 OR (MLN 0002) OR LDP0002 OR LDP-0002 OR (LDP 0002) OR vedolizumab)	289
#10	((ulcerat* AND colitis) OR proctocolitis OR proctosigmoiditis OR rectocolitis OR rectosigmoiditis OR proctitis)	43142
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	3820759
#8	randomized [tiab]	379088
#7	groups [tiab]	1607195
#6	trial [tiab]	431317
#5	randomly [tiab]	253907
#4	placebo [tiab]	176123
#3	drug therapy [sh]	1845915
#2	controlled clinical trial [pt]	498911
#1	randomized controlled trial [pt]	413309

EMBASE (from (January 1988 to June 2016)

Date Run: 16/06/20116

Description: embase.com (259 hits)

ID	Query	Hits
#10	#1 AND #4 AND #7 AND [humans]/lim AND [embase]/lim	259
#9	#1 AND #4 AND #7 AND [humans]/lim	261
#8	#1 AND #4 AND #7	265
#7	#5 OR #6	922
#6	mIn02:ab,ti OR 'mIn 02':ab,ti OR ldp02:ab,ti OR 'ldp 02':ab,ti OR mIn0002:ab,ti OR 'mIn 0002':ab,ti OR ldp0002:ab,ti OR 'ldp 0002':ab,ti	50
#5	vedolizumab:ab,ti OR 'vedolizumab'/exp	921
#4	#2 OR #3	60,920
#3	'ulcerative colitis'/exp	57,769
#2	proctocolitis:ab,ti OR proctosigmoiditis:ab,ti OR rectocolitis:ab,ti OR rectosigmoiditis:ab,ti OR proctitis:ab,ti	4,767
#1	'crossover procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'clinical trial'/exp OR placebo:ab,ti OR 'double blind':ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR assign*:ab,ti OR allocat*:ab,ti OR volunteer*:ab,ti OR random*:ab,ti OR factorial*:ab,ti OR crossover:ab,ti OR (cross:ab,ti AND over:ab,ti) OR 'randomized controlled trial'/exp	2,310,749

Allegato 3. Schede dei 4 RCT inclusi nella revisione sistematica Cochrane

Feagan 2000

Methods	Randomized, double-blind, placebo controlled trial involving one administration of placebo or vedolizumab at various doses. Evaluated 30 days after administration of study medication	
Participants	29 patients (17M/12F) with diagnosed ulcerative colitis (moderately severe as defined by a minimum Mayo Clinical score of ≥ 5 , ≥ 3 bowel movements per day and evidence of active disease on endoscopy) One patient was withdrawn for not meeting inclusion criteria	
Interventions	Vedolizumab 0.15mg/kg SC (n=5), vedolizumab 0.15mg/kg IV (n=5), vedolizumab 0.5mg/kg IV (n=5), vedolizumab 2.0mg/kg IV (n=5) or placebo (n=8)	
Outcomes	Endoscopic response (measured by a modified Baron score), Mayo Clinical score and adverse events	
Notes	Available as an abstract only	
<i>Risk of bias</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Computer-generated
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Centralized randomization
Blinding (performance bias and detection bias) All outcomes	Low risk	Double-blind Identical placebo
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	No attrition
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All outcomes were reported
Other bias	Low risk	No other issues

Feagan 2005

Methods	Randomised, double-blind, placebo-controlled, 8 week induction trial involving 20 centers. Computer-generated block randomization schedule	
Participants	181 adult subjects (98M/83F) with moderately active UC (ulcerative colitis clinical score 5 to 9, with either stool frequency or rectal bleeding score at least 1, and modified Baron score of at least 2, with disease minimum 25cm from anal verge). Exclusion criteria: oral corticosteroids within 4 weeks, topical mesalamine or corticosteroids within 1 week, immunosuppressive therapy within 3 months, severe disease, abnormal WBC, platelet, AST, ALT, or creatinine, positive stool test for infectious pathogens, proteinuria	
Interventions	MLN02 0.5mg/kg (n=58), MLN02 2mg/kg (n=60), or placebo (n=63) intravenous infusion on day 1 and day 29	
Outcomes	<p>Primary outcome measure: Clinical remission at week 6, defined as an ulcerative colitis clinical score of 0 or 1 and a modified Baron score of 0 or 1 with no evidence of rectal bleeding.</p> <p>Secondary outcome measures: Changes in ulcerative colitis clinical scores, Riley scores, and IBDQ scores. Proportion of subjects with clinical response (defined as a decrease of 3 or more on the Mayo score) at week 4 and 6, endoscopic remission (defined as a modified Baron score of 0) at week 4 and 6, endoscopic response (defined as a 2 or more grade improvement in the modified Baron score) at week 4 and 6. Patients were evaluated at baseline and one, two, four, and six weeks after randomization. Sigmoidoscopy was performed at weeks 0, 4 and 6</p>	
Notes		
<i>Risk of bias</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Quote: "according to a computer generated schedule" Comment: The sequence was randomised
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Centralized randomization
Blinding (performance bias and detection bias) All outcomes	Low risk	Quote: "Neither the investigators nor the patients were aware of the treatment assignment. The placebo was identical in appearance to MLN02." Comment: Blinding of assessors and participants was adequate
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Attrition rates in the groups were 2%, 8% and 5% for the MLN02 0.5mg/kg, MLN02 2.0mg/kg and placebo groups Quote: "No important differences were observed among the three groups in the reasons for withdrawal."
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All primary and secondary outcomes were reported.
Other bias	Low risk	No other apparent sources of bias.



Feagan 2013

Methods	Randomised, double-blind, placebo-controlled trial, induction (6 weeks) and maintenance (46 weeks) trial Participants were randomised to induction or placebo at week 0, then randomised again at week 6 to placebo or maintenance vedolizumab every four or eight weeks	
Participants	404 subjects (242M/162F) between the ages of 18 and 80 years with Mayo scores of six or greater and an endoscopic subscore of two or greater despite treatment with one or more of: corticosteroids, purine antimetabolites and TNF α antagonists Exclusion criteria: previous treatment with rituximab, natalizumab, efalizumab, VDZ or precursors; TNF α antagonist use within 60 days; use of cyclosporine, thalidomide and other investigational therapies; patients with toxic megacolon, ostomy, increased risk of infection, abdominal abscess, prior colonic resection, anticipated need for major surgery, colonic stricture, laboratory abnormalities, colonic dysplasia or adenoma, or diagnosed malignant neoplasm,	
Interventions	Induction phase: VDZ 300 mg intravenous (n=225) or placebo (n=149) Maintenance phase: VDZ maintenance dose every 8 weeks (n=122), VDZ maintenance dose every 4 weeks (n=125), or placebo (n=126)	
Outcomes	Primary outcomes: clinical response (defined as a decrease in Mayo score by three or more and a 30% decrease and a decrease in the rectal bleeding subscore of one or greater or an absolute rectal bleeding subscore of one or less) measured at week six and week 52 Secondary outcomes: clinical remission (defined as Mayo score of two or less and no subscores greater than one) and mucosal healing (defined as a Mayo endoscopic subscore of one or less) after week six, durability of the clinical responses and remissions (defined as the endpoint being met at weeks six and 52), mucosal healing (defined as Mayo endoscopic subscore of one or zero) at week 52, corticosteroid-free remission at week 52	
Notes		
Risk of bias		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Quote: "The randomization was computer-generated"
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Centralized randomization
Blinding (performance bias and detection bias) All outcomes	Low risk	Quote: "Neither the investigators nor the patients were aware of the treatment assignment"
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	The number of subjects who withdrew during the induction phase were 14 and 7 in the placebo and VDZ groups respectively
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All primary and secondary outcomes were reported
Other bias	Low risk	No other apparent sources of bias



Parikh 2012

Methods	Randomised trial comparing different doses of VDZ (2, 6 or 10 mg/kg) to placebo given on days 1, 15, 29 and 85 involving 11 centers. Outcomes were measured at multiple time points between day 1 and 253
Participants	47 subjects (20M/27F) between the ages of 18 and 70 with a confirmed diagnosis of UC for at least two years and a partial Mayo score of 1-7. The subjects were not excluded if the were on stable doses of one or more of: oral 5-aminosalicylates, corticosteroids, purine antimetabolites or methotrexate. Exclusion criteria: "anticipation of surgery;hemoglobin <10 g/dL; treatment with cyclosporine, tacrolimus or infliximab within 60 days of enrollment; dysplasia or colorectal cancer on most recent surveillance colonoscopy; colostomy, presence of fistulae or known fixed symptomatic intestinal stenosis; evidence of intestinal infection within four weeks of initial screening; toxic megacolon; history of hepatitis B, hepatitis C, or human immunodeficiency virus (HIV); recurrent or uncontrolled infections; active or latent tuberculosis (TB); or history of major neurological disease or neurological findings upon screening that could potentially confound the safety monitoring." One subject was found to be ineligible after randomisation but before administration of the therapy and removed from analysis
Interventions	VDZ 2 mg/kg (n=13), VDZ 6 mg/kg (n=14), VDZ 10 mg/kg (n=11) or placebo (n=9)
Outcomes	Primary outcomes: pharmacokinetics, pharmacodynamics, immunogenicity and safety Secondary outcomes: efficacy measured by partial Mayo score. "Clinical remission defined as partial Mayo score of two or less with no subscore greater than one." "Clinical response was defined as partial Mayo score decreased by two or more points and greater than or equal to 25% with decrease subscore for rectal bleeding of one or more points or absolute subscore for rectal bleeding of 0 or one." Fecal calprotectin levels were measured as an assessment of intestinal inflammation
Notes	NCT01177228
Risk of bias	

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Computer-generated
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Centralized randomization
Blinding (performance bias and detection bias) All outcomes	Low risk	Double-blind (protocol described on clinicaltrials.gov) Identical placebo
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Attrition during the study included one subject from the placebo group and the VDZ 2 mg/kg group
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All outcomes were reported
Other bias	Low risk	No other apparent sources of bias

