

Entyvio

R_x (F)

Takeda Pharma

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 108 mg
(Tillhandahålls ej) (Ofärgad till gul lösning.)

Selektiva immunsuppressiva medel

Aktiv substans:

Vedolizumab

ATC-kod:

L04AG05

Läkemedel från Takeda Pharma omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Entyvio injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 108 mg;
injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 108 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Subventioneras i andra linjen för patienter som inte nått
behandlingsmålet med konventionell terapi och som inte är*

lämpliga för behandling med en TNFa-antagonist. Subventioneras i tredje linjen för patienter som inte nått behandlingsmålet med en TNFa-antagonist.

Texten är baserad på produktresumé: 07/2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Indikationer

Ulcerös kolit

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 α -antagonist (antagonist mot tumörnekrosfaktor alfa).

Crohns sjukdom

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 α -antagonist (antagonist mot tumörnekrosfaktor alfa).

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Aktiva svåra infektioner som tuberkulos (tbc), sepsis, cytomegalovirus, listerios samt opportunistiska infektioner som progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Dosering

Behandling ska sättas in och övervakas av en specialistläkare med erfarenhet av diagnosticering och behandling av ulcerös kolit och Crohns sjukdom, se avsnitt Varningar och försiktighet. Patienterna ska föras med bipacksedeln.

Dosering

Ulcerös kolit och Crohns sjukdom

Den rekommenderade underhållsdosen av subkutant administrerat vedolizumab är 108 mg administrerat som subkutan injektion en gång varannan vecka efter minst 2 intravenösa infusioner. Den första subkutana dosen ska administreras vid tidpunkten för nästa schemalagda intravenösa dos och därefter varannan vecka. För intravenös dosering, se avsnitt Dosering i produktresumén för Entyvio 300 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Det finns otillräckliga data huruvida patienter med avtagande behandlingssvar på underhållsbehandling med subkutant administrerat vedolizumab skulle kunna ha nytta av en ökad dosfrekvens.

Det saknas data avseende övergång från subkutant administrerat vedolizumab till intravenöst administrerat vedolizumab under underhållsbehandling.

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

Återupptagen behandling och missad(e) dos(er)

Om behandlingen med subkutant administrerat vedolizumab avbryts eller om en patient missar en eller flera schemalagda doser av subkutant administrerat vedolizumab, ska patienten rådas att injicera nästa subkutana dos så snart som möjligt och därefter varannan vecka. I de kliniska prövningarna varade behandlingsavbrotten i upp till 46 veckor utan någon uppenbar ökning av biverkningar eller reaktioner vid injektionsstället efter återupptagandet av behandlingen med subkutant administrerat vedolizumab (se avsnitt Biverkningar).

Särskilda populationer

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter. Farmakokinetiska populationsanalyser visade inte på några ålderseffekter (se avsnitt Farmakokinetik)

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Vedolizumab har inte studerats hos patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion. Dosrekommendationer kan inte ges.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för vedolizumab för barn i åldern 0–17 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Entyvio injektionsvätska, lösning (i en förfylld spruta eller förfylld injektionspenna) är endast avsedd för subkutan injektion.

Efter övning i subkutan injektionsteknik kan patienten eller någon som vårdar denna injicera vedolizumab subkutant, om läkaren bedömer det lämpligt. Utförliga instruktioner för administrering med den förfyllda sprutan eller förfyllda injektionspennan finns i respektive bipacksedel.

Ytterligare anvisningar om förberedelser och särskilda anvisningar om hantering, se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Överkänslighetsreaktioner

I kliniska studier har överkänslighetsreaktioner rapporterats. Majoriteten av dessa var av lindrig till måttlig svårighetsgrad (se avsnitt Biverkningar).

Om en anafylaktisk reaktion eller annan allvarlig reaktion uppstår, måste behandlingen med vedolizumab avslutas omedelbart och lämpliga åtgärder sättas in (se avsnitt Kontraindikationer).

Infektioner

Vedolizumab är en tarmselektiv integrinantagonist utan någon identifierad systemisk immunosuppressiv aktivitet (se avsnitt Farmakodynamik).

Läkare ska vara medvetna om den potentiellt förhöjda risken för opportunistiska infektioner eller för infektioner mot vilka tarmen fungerar som en skyddande barriär (se avsnitt Biverkningar). Behandling ska inte ges till patienter med aktiva, svåra infektioner förrän infektionen är under kontroll. Behandlingen kan behöva avbrytas för patienter som drabbas av en svår infektion under tiden de långtidsbehandlas med vedolizumab. Försiktighet ska iakttas då vedolizumab övervägs till patienter med en kontrollerad, kronisk, svår infektion eller hos patienter som tidigare har drabbats av återkommande svåra infektioner. Patienterna ska noga undersökas för infektioner före, under och efter behandlingen.

Vedolizumab är kontraindicerat för patienter med aktiv tuberkulos (se avsnitt Kontraindikationer). Innan behandlingen med vedolizumab påbörjas måste patienterna kontrolleras för tuberkulos i enlighet med befintliga lokala rutiner. Om latent tuberkulos diagnosticeras måste lämplig tuberkulosbehandling påbörjas i enlighet med lokala rekommendationer innan vedolizumab sätts in. Patienter som diagnosticeras med tuberkulos under tiden som de behandlas med vedolizumab ska göra uppehåll i behandlingen tills tuberkulosinfektionen har eliminerats.

Vissa integrinantagonister och vissa systemiskt immunosuppressiva medel har associerats med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), en sällsynt och ofta dödlig opportunistisk infektion som orsakas av JC-viruset (John Cunningham-viruset). Genom att binda till $\alpha_4\beta_7$ -integrin som uttrycks på tarmsökande lymfocyter kan vedolizumab utverka en immunosuppressiv effekt specifikt i tarmen. Även om det inte observerades någon systemisk immunosuppressiv effekt hos friska försökspersoner är effekten på det systemiska immunsystemets funktion hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom inte känd.

Hälso- och sjukvårdspersonal ska övervaka patienter som behandlas med vedolizumab för eventuella nya eller förvärrade neurologiska tecken och symtom på det sätt som beskrivs i läkarnas utbildningsmaterial och om sådana uppstår överväga remiss till neurolog. Om PML misstänks ska behandlingen med vedolizumab avbrytas och om det bekräftas ska behandlingen avslutas permanent.

Maligniteter

Risken för maligniteter är förhöjd hos patienter med ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Immunmodulerande läkemedel kan öka risken för maligniteter (se avsnitt Biverkningar).

Tidigare och samtidig användning av biologiska läkemedel

Det finns inga data från kliniska prövningar med vedolizumab för patienter som tidigare har behandlats med natalizumab eller rituximab. Försiktighet ska iakttas då vedolizumab övervägs för dessa patienter.

Patienter som tidigare har exponerats för natalizumab ska normalt vänta i minst 12 veckor innan behandlingen med vedolizumab påbörjas, såvida inte patientens kliniska tillstånd indikerar något annat.

Det finns inga data från kliniska prövningar om samtidig användning av vedolizumab och biologiska immunosuppressiva medel. Användning av vedolizumab rekommenderas därför inte för sådana patienter.

Levande och orala vacciner

I en placebokontrollerad studie med friska försökspersoner gav en engångsdos på 750 mg vedolizumab ingen sänkning av det immuna skyddet mot hepatit B-virus hos försökspersoner som hade vaccinerats intramuskulärt med 3 doser rekombinant hepatit B-ytantigen. Försökspersoner som hade exponerats för vedolizumab hade sämre antikroppsutveckling efter att de hade fått ett avdödat, oralt koleravaccin. Effekten på andra orala och nasala vacciner är inte känd. Det rekommenderas att alla patienter har samtliga vaccinationer aktuella i enlighet med gällande riktlinjer för vaccinationer innan behandlingen med vedolizumab påbörjas. Patienter som behandlas med vedolizumab kan fortsätta att få icke-levande vacciner. Det finns inga data angående sekundär överföring av infektioner med levande vacciner hos patienter som får vedolizumab. Administrering av influensavaccin

ska ske via injektioner i linje med rutinmässig klinisk praxis. Andra levande vacciner får endast administreras samtidigt som vedolizumab om nyttan klart överväger riskerna.

Inducering av remission vid Crohns sjukdom

Inducering av remission vid Crohns sjukdom kan ta upp till 14 veckor hos vissa patienter. Orsaken till detta är inte helt känd och är möjligen relaterad till verkningsmekanismen. Detta bör beaktas, speciellt hos patienter som har svår sjukdomsaktivitet vid behandlingsstart och som inte tidigare har behandlats med TNF α -antagonister (se även avsnitt Farmakodynamik).

Explorativa analyser av subgrupper från de kliniska studierna vid Crohns sjukdom tyder på att vedolizumab som administreras till patienter utan samtidig behandling med kortikosteroider kan vara mindre effektivt för inducering av remission vid Crohns sjukdom än hos de patienter som redan får samtidig behandling med kortikosteroider (oavsett samtidig användning av immunmodulerare, se avsnitt Farmakodynamik).

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Vedolizumab har studerats på vuxna patienter med ulcerös kolit och Crohns sjukdom med samtidig behandling av kortikosteroider,

immunmodulerare (azatioprin, 6-merkaptopurin och metotrexat) och aminosalicylater. Farmakokinetiska populationsanalyser tyder på att samtidig behandling med sådana ämnen inte har någon kliniskt betydande inverkan på vedolizumabs farmakokinetik. Vedolizumabs inverkan på farmakokinetiken hos vanliga, samtidigt administrerade läkemedel har inte studerats.

Vaccinationer

Försiktighet ska iakttas då levande vacciner, och i synnerhet levande orala vacciner, ges samtidigt med vedolizumab (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Graviditet

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda lämplig preventivmetod under behandlingen och fortsätta göra det i minst 18 veckor efter avslutad behandling.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av vedolizumab hos gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Som en försiktighetsåtgärd bör användning av vedolizumab undvikas under graviditet, såvida inte nyttan klart överväger eventuella risker för både modern och fostret.

Amning

Vedolizumab har uppmätts i bröstmjolk. Effekten av vedolizumab hos ammade spädbarn och effekterna på mjölkproduktionen är inte kända. I en amningsstudie på helammande kvinnor med aktiv ulcerös kolit eller Crohns sjukdom som behandlades med vedolizumab, mättes koncentrationen av vedolizumab i bröstmjolk. Koncentrationen av vedolizumab i bröstmjolk var cirka 0,4 % till 2,2 % av maternell serumkoncentration som uppmätts i tidigare studier med vedolizumab. Den beräknade dagliga medeldosen av vedolizumab hos spädbarnet var 0,02 mg/kg/dag, vilket utgör cirka 21 % av viktjusterad daglig maternell medeldos.

Vid beslut om användning av vedolizumab till kvinnor som ammar ska behandlingens fördelar för modern och potentiella risker för barnet beaktas.

Fertilitet

Det finns inga data på vedolizumabs effekter på människors fertilitet. Fertilitetseffekter hos hanar och honor har inte formellt utvärderats i några djurstudier (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Vedolizumab har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, eftersom yrsel har rapporterats hos ett litet antal av patienterna.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna är infektioner (såsom nasofaryngit, övre luftvägsinfektion, bronkit, influensa och sinuit), huvudvärk, illamående, feber, trötthet, hosta och ledvärk.

Inga kliniskt relevanta skillnader i säkerhetsprofilen som helhet eller i biverkningar observerades hos patienter som fick vedolizumab subkutant jämfört med säkerhetsprofilen som observerades i kliniska studier med intravenöst administrerat vedolizumab, med undantag för reaktioner vid injektionsstället (vid subkutan administrering).

Tabell över biverkningar

Följande lista över biverkningar bygger på erfarenheter från kliniska studier och efter marknadsintroduktion och är ordnade efter systemorganklass. Inom systemorganklasserna anges biverkningarna under rubrikerna med hjälp av följande frekvenskategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Nasofaryngit
	Vanliga	Lunginflammation

		<i>Clostridium difficile</i> -infektion Bronkit Gastroenterit Övre luftvägsinfektion Influensa Sinuit Faryngit <i>Herpes zoster</i>
	Mindre vanliga	Luftvägsinfektion Vulvovaginal candidiasis Oral candidiasis
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Anafylaktisk reaktion Anafylaktisk chock
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Parestesi
Ögon	Mindre vanliga	Dimsyn
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni
Andningsvägarna, bröstorg och medias tinum	Vanliga	Orofaryngeal smärta Nästäppa Hosta
	Ingen känd frekvens	Interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen	Vanliga	Analabscess Analsprickor Illamående Dyspepsi Förstoppning Utspänd buk

		Flatulens Hemorroider
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag Klåda Eksem Rodnad Nattliga svettningar Akne
	Mindre vanliga	Follikulit
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Ledvärk
	Vanliga	Muskelspasmer Ryggsmärta Muskelsvaghet Trötthet Smärta i extremiteterna
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Feber Reaktioner vid infusionsstället (däribland: smärta och irritation vid infusionsstället). Infusionsrelaterad reaktion. Reaktioner vid injektionsstället [#]
	Mindre vanliga	Köldfrossa Köldkänsla

[#]Endast vid subkutan administrering.

Beskrivning av valda biverkningar

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället (inklusive smärta, ödem, erytem eller pruritus) rapporterades hos 5,1 % av patienterna som fick vedolizumab subkutan (poolad säkerhetsanalys). Inga av dessa resulterade i avbruten behandlingen eller ändringar i doseringsschemat. De flesta av reaktionerna vid injektionsstället gick över inom 1–4 dagar. Det förekom inga rapporter om anafylaktiska reaktioner efter subkutan administrering av vedolizumab.

Infektioner

I de kontrollerade GEMINI 1- och 2-studierna med intravenöst administrerat vedolizumab var infektionsfrekvensen 0,85 per patientår hos patienterna som fick vedolizumab och 0,70 per patientår hos patienterna som fick placebo. Infektionerna utgjordes till största delen av nasofaryngit, övre luftvägsinfektion, sinuit och urinvägsinfektioner. De flesta patienterna fortsatte behandlingen med vedolizumab när infektionen gått tillbaka.

I de kontrollerade GEMINI 1- och 2-studierna med intravenöst administrerat vedolizumab var frekvensen allvarliga infektioner 0,07 per patientår hos patienterna som fick vedolizumab och 0,06 per patientår hos patienterna som fick placebo. Det förekom ingen signifikant ökning av förekomsten av allvarliga infektioner över tiden.

I kontrollerade och öppna studier med vuxna patienter på intravenöst administrerat vedolizumab har allvarliga infektioner rapporterats, däribland tuberkulos, sepsis (vissa med dödlig utgång), salmonellasepsis, listeriameningit och cytomegaloviral kolit.

I kliniska studier med subkutant administrerat vedolizumab var infektionsfrekvensen 0,26 per patientår hos patienterna på vedolizumab. De oftast förekommande infektionerna var nasofaryngit, övre luftvägsinfektion, bronkit och influensa.

I kliniska studier med subkutant administrerat vedolizumab var frekvensen av allvarliga infektioner 0,02 per patientår hos patienter på subkutant administrerat vedolizumab.

I kliniska studier med intravenöst och subkutant administrerat vedolizumab var infektionsfrekvensen högre hos patienter på vedolizumab och med BMI på 30 kg/m² eller mer, jämfört med de med BMI under 30 kg/m².

I kliniska studier med intravenöst och subkutant administrerat vedolizumab rapporterades en något högre incidens av allvarliga infektioner hos patienter som fick vedolizumab och som tidigare behandlats med TNF α -antagonist, jämfört med patienter som inte tidigare behandlats med TNF α -antagonist.

Maligniteter

Totalt sett tyder inte resultaten från det kliniska programmet på att behandling med vedolizumab ger någon ökad risk för tumörsjukdomar, men antalet maligniteter var litet och

långtidsexponeringen var begränsad. Långtidsstudier över säkerheten pågår.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Doser på upp till 10 mg/kg (ungefär 2,5 gånger den rekommenderade dosen) har administrerats intravenöst i kliniska prövningar. Ingen dosbegränsande toxicitet observerades i kliniska prövningar.

Farmakodynamik

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 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. Vedolizumab varken binder till eller hämmar funktionen av $\alpha_4\beta_1$ - eller $\alpha_E\beta_7$ -integrinet.

$\alpha_4\beta_7$ -integrinet uttrycks på den delmängd minnes-T-hjälparlymfocyter som i första hand migrerar till mag-tarmkanalen och orsakar den inflammation som kännetecknar ulcerös kolit och Crohns sjukdom, vilka båda är kroniskt inflammatoriska och immunologiskt medierade mag-tarmtillstånd. Vedolizumab minskar inflammationen i mag-tarmkanalen hos patienter med 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 genom kärlendotelet in i parenkymet hos icke-humana primater och en trefaldig ökning av dessa celler i perifert blod induceras. Den murina prekursor till vedolizumab mildrade inflammationen i mag-tarmkanalen hos silkesapor med kolit, en modell av ulcerös kolit.

Hos friska försökspersoner och patienter med ulcerös kolit eller Crohns sjukdom orsakar vedolizumab ingen ökning av neutrofiler, basofiler, eosinofiler, B-hjälparlymfocyter och cytotoxiska T-lymfocyter, totalt antal minnes-T-hjälparlymfocyter, monocyter eller naturliga mördarceller i perifert blod och ingen leukocytos har observerats.

Vedolizumab påverkade inte immunologisk kontroll och förekomsten av inflammation i det centrala nervsystemet vid en experimentell autoimmun encefalomyelit hos icke-humana primater, en djurmodell av multipel skleros. Vedolizumab påverkade inte det immuna svaret mot en antigenprovokation i hud och muskel (se avsnitt Varningar och försiktighet). I motsats till detta hämmade vedolizumab det immuna svaret vid en antigenprovokation i tarmen hos friska frivilliga försökspersoner (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Immunogenicitet

Under behandling med vedolizumab kan antikroppar mot vedolizumab utvecklas, varav de flesta är neutraliserande. Bildandet av antikroppar mot vedolizumab är kopplat till ökad clearance av vedolizumab och lägre frekvens klinisk remission.

Farmakodynamisk effekt

I kliniska prövningar där vedolizumab gavs intravenöst till patienter i doser från 2 till 10 mg/kg observerades > 95 % mättnad av $\alpha 4\beta 7$ -receptorerna på den grupp av cirkulerande lymfocyter som är involverade i tarmens immunkontroll.

Vedolizumab påverkade inte transporten av CD4+ och CD8+ till CNS, vilket konstaterades genom att kvoten CD4+/CD8+ var densamma före och efter administrering av vedolizumab till friska frivilliga försökspersoner. Dessa data överensstämmer med undersökningar hos icke-humana primater där det inte observerades några effekter på det centrala nervsystemets immunologiska kontroll.

Klinisk effekt och säkerhet

Ulcerös kolit – vedolizumab som intravenös administrering

Effekt och säkerhet av intravenöst administrerat vedolizumab för behandling av vuxna patienter med ulcerös kolit med måttlig till svår sjukdomsaktivitet (Mayo-poäng 6 till 12, med endoskop-delpoäng ≥ 2) påvisades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som utvärderade effektmått efter 6 och 52 veckor (GEMINI 1). Patienterna som rekryterades hade genomgått minst 1 misslyckad konventionell behandling, t.ex. med kortikosteroider, immunmodulerare och/eller TNF α -antagonisten infliximab (däribland primära non-responders). Samtidig behandling med stabila doser av perorala aminosalicylater, kortikosteroider och/eller immunmodulerare tilläts.

För utvärderingen av effektmåtten 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 ≥ 3 poäng och ≥ 30 % från baslinjen, åtföljt av en minskning av delpoängen för rektal blödning med ≥ 1 poäng eller en absolut delpoäng för rektal blödning på ≤ 1 poäng). Tabell 2 visar resultaten från utvärderingen av de primära och sekundära effektmåtten.

Tabell 2. Effektergebnat från GEMINI 1 vid vecka 6

	Placebo	Vedolizumab
Effektmått	n = 149	n = 225

Kliniskt svar	26 %	47 %*
Klinisk remission [§]	5 %	17 % [†]
Slemhinne­läkning [¶]	25 %	41 % [‡]

*p < 0,0001

[†]p ≤ 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Klinisk remission: Total Mayo-poäng ≤ 2 poäng och inga enskilda delpoäng > 1 poäng

[¶]Slemhinne­läkning: Mayo endoskopi-del­poäng ≤ 1 poäng

Vedolizumabs positiva effekter på klinisk respons, remission och slemhinne­läkning observerades både hos patienter som inte tidigare hade behandlats med någon TNFα-antagonist och de som inte uppnått tillfredsställande behandlingssvar med en TNFα-antagonist.

I GEMINI 1 fick 2 patientgrupper vedolizumab vecka 0 och vecka 2. 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 1 av följande behandlingsregimer med början i vecka 6: vedolizumab 300 mg var 8:e vecka, vedolizumab 300 mg var 4:e vecka eller placebo var 4:e vecka. Med början i vecka 6 behövde patienterna som uppvisade ett kliniskt svar och fick kortikosteroider inleda en period med kortikosteroidnedtrappning. Primärt effektmått var andelen patienter i klinisk remission efter 52 veckor.

Tabell 3 visar resultaten från utvärderingen av de primära och sekundära effektmåten.

Tabell 3. Effektergebnat från GEMINI 1 vid vecka 52

	Placebo	Vedolizumab i.v. var 8:e vecka	Vedolizumab i.v. var 4:e vecka
Effektmått	n = 126*	n = 122	n = 125
Klinisk remission	16 %	42 % [†]	45 % [†]
Varaktigt kliniskt svar [¶]	24 %	57 % [†]	52 % [†]
Slemhinneleknin g	20 %	52 % [†]	56 % [†]
Varaktig klinisk remission [#]	9 %	20 % [§]	24 % [‡]
Kortikosteroidfri klinisk remission [∞]	14 %	31 % [§]	45 % [†]

*Placebogruppern innefattar dem som initialt fick vedolizumab i vecka 0 och vecka 2, och därefter randomiserades till att få placebo från vecka 6 till och med vecka 52.

[†]p < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

[¶]Varaktigt kliniskt svar: Kliniskt svar i vecka 6 och 52

[#]Varaktig klinisk remission: Klinisk remission i vecka 6 och 52

[∞]Kortikosteroidfri klinisk remission: Patienter som använde perorala kortikosteroider vid baslinjen och som inledde

kortikosteroidnedtrappning i vecka 6 och var i klinisk remission i 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

Explorativa analyser ger ytterligare data för de huvudsakliga subgrupper som studerats. Ungefär en tredjedel av patienterna hade tidigare behandlats med en TNF α -antagonist utan tillfredsställande resultat. Bland dessa patienter hade 37 % som fick vedolizumab var 8:e vecka, 35 % som fick vedolizumab var 4:e vecka och 5 % som fick placebo uppnått klinisk remission vecka 52. En varaktig klinisk respons (47 %, 43 %, 16 %), slemhinneläkning (42 %, 48 %, 8 %), varaktig klinisk remission (21 %, 13 %, 3 %) och kortikosteroidfri klinisk remission (23 %, 32 %, 4 %) observerades i den grupp som tidigare inte hade svarat på behandling med TNF α -antagonist och som behandlades med vedolizumab var 8:e vecka, vedolizumab var 4:e vecka respektive placebo.

Patienter som inte hade svarat på behandlingen efter 6 veckor fick vara kvar i studien och fick vedolizumab var 4:e vecka. Kliniskt svar mätt med partiell Mayo Score-skala uppnåddes i vecka 10 och vecka 14 av en större andel patienter behandlade med vedolizumab (32 % respektive 39 %) jämfört med patienter på placebo (15 % respektive 21 %).

Patienter som slutade svara på vedolizumab när de behandlades var 8:e vecka fick börja i en öppen förlängningsstudie där de fick vedolizumab var 4:e 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 4:e vecka. Hos dessa patienter uppnådde 45 % av patienterna klinisk remission i vecka 28 och 36 % av patienterna i vecka 52.

I denna öppna förlängningsstudie observerades fördelarna med vedolizumab, mätt med partiell Mayo Score, såsom klinisk remission och kliniskt svar i upp till 196 veckor.

Hälsorelaterad livskvalitet (HRQOL) utvärderades med hjälp av IBDQ-frågeformuläret, ett sjukdomsspecifikt mätverktyg, samt de allmänna verktygen SF36 och EQ5D. Explorativa analyser visar kliniskt betydelsefulla förbättringar för de grupper som fick vedolizumab. Förbättringarna var signifikant större än för placebogrupper vid vecka 6 och 52 mätt med EQ5D- och EQ5D-VAS-poäng, samtliga delpoäng i IBDQ (symtom från tarmen, systemisk funktion, känslomässig funktion och social funktion) och samtliga delpoäng i SF36, däribland övergripande fysisk funktion, PCS (Physical Component Summary), och övergripande mental funktion, MCS (Mental Component Summary).

Ulcerös kolit – vedolizumab som subkutan administrering

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie där effektmått utvärderades vid vecka 52 (VISIBLE 1), påvisades effekt och säkerhet av subkutant administrerat vedolizumab för behandling av vuxna patienter med ulcerös kolit med måttlig till svår sjukdomsaktivitet (6–12 poäng på Mayo-skalan med ≥ 2 poäng på den endoskopiska subskalan). I VISIBLE 1 (n = 383)

ingick patienter som sviktat på behandling med åtminstone 1 konventionellt läkemedel inklusive kortikosteroider, immunmodulerande läkemedel och/eller TNF α -antagonister (däribland primära non-responders). Samtidig användning av perorala aminosalicylater, kortikosteroider och/eller immunmodulerande läkemedel i oförändrad dos tilläts.

De patienter som uppnådde kliniskt svar vid vecka 6 efter öppen behandling med intravenöst vedolizumab randomiserades. För utvärdering av effektmått vid vecka 52 randomiserades 216 (56,4 %) patienter dubbelblindat enligt indelning (2:1:1) till 1 av följande behandlingsregimer: vedolizumab subkutant 108 mg varannan vecka, vedolizumab intravenöst 300 mg var 8:e vecka eller placebo.

Vid baslinjen var demografin jämförbar mellan grupperna som fick vedolizumab respektive placebo. Vid baslinjen var värdet på Mayo-skalan mellan 9 och 12 poäng (svår ulcerös kolit) hos ca 62 % av studiedeltagarna och mellan 6 och 8 poäng (medelsvår ulcerös kolit) hos ca 38 % av totala studiepopulationen.

Det primära effektmåttet, klinisk remission, definierades som ≤ 2 poäng på den totala Mayo-skalan och inga värden > 1 poäng på de enskilda subskalorna vid vecka 52 för patienter som uppnått kliniskt svar vid vecka 6 efter intravenös induktionsbehandling med vedolizumab. Kliniskt svar definierades som en minskning med ≥ 3 poäng på den totala Mayo-skalan och en minskning på ≥ 30 % i förhållande till baslinjen med en samtidig minskning av subskalan för rektalblödning på ≥ 1 poäng eller ett absolut värde för subskalan för rektalblödning på ≤ 2 poäng och ingen enskild subskala med värde > 1 poäng.

Tabell 4 visar resultaten för det primära och de sekundära effektmåten.

Tabell 4. Effekresultat för VISIBLE I vid vecka 52

Effektmått ^a	Placebo ^b n = 56	Vedolizum ab s.c. 108 mg varannan vecka n = 106	Vedolizum ab i.v. 300 mg var 8:e vecka n = 54	Beräknad ^c behandlin gsskillnad (95 % CI) vedolizum ab s.c. vs. placeb o	P-värde ^c
Klinisk re mission ^d	14,3 %	46,2 %	42,6 %	32,3 (19,7, 45,0)	p < 0,001
Slemhinne läkning ^e	21,4 %	56,6 %	53,7 %	35,7 (22,1, 49,3)	p < 0,001
Varaktigt kliniskt svar ^f	28,6 %	64,2 %	72,2 %	36,1 (21,2, 50,9)	p < 0,001
Varaktig klinisk rem ission ^g	5,4 %	15,1 %	16,7 %	9,7 (-6,6, 25,7)	p = 0,076 (NS)
Kortikoster oidfri klinisk rem ission ^h	8,3 %	28,9 %	28,6 %	20,6 (-4,5, 43,7)	p = 0,067 (NS)

^aEffektmåttan anges i den ordning som testning med fast sekvens utfördes i syfte att kontrollera för typ 1-fel vid 5 %

^bPlacebogrupperna inkluderar de patienter som fick vedolizumab intravenöst vid vecka 0 och 2 och som randomiserades att få placebo från vecka 6 till och med vecka 52.

^cBeräkning av behandlingsskillnaden samt p-värdena för alla effektmått baserar sig på Cochran-Mantel-Haenszels metod

^dKlinisk remission: Totala Mayo-skalan ≤ 2 poäng och inga enskilda subskalor med > 1 poäng vid vecka 52

^eSlemhinne-läkning: Mayo-endoskopisubskala ≤ 1 poäng

^fVaraktigt kliniskt svar: Kliniskt svar vid vecka 6 och vecka 52

^gVaraktig klinisk remission: Klinisk remission vid vecka 6 och vecka

52 ^hKortikosteroidfri klinisk remission: Patienter som använde perorala kortikosteroider vid baslinjen och som sedan avslutat användningen av kortikosteroider och var i klinisk remission vid vecka 52. Antalet patienter som använde perorala kortikosteroider vid baslinjen var $n = 24$ av dem som fick placebo, $n = 45$ av dem som fick vedolizumab subkutant och $n = 21$ av dem som fick vedolizumab intravenöst NS = icke signifikant (non-significant)(dubbelsidigt p-värde $> 0,05$)

Det primära och de sekundära effektmåtten analyserades i subgrupper med patienter som hade sviktat på tidigare behandling med TNF α -antagonist (37 %; $n = 80$) och patienter som var TNF α -antagonistnaiva (63 %; $n = 136$). Resultaten för de patienter som fick placebo respektive vedolizumab subkutant enligt dessa subgrupper anges i Tabell 5.

Tabell 5. VISIBLE 1. Resultat vid vecka 52 utifrån tidigare behandlingssvar med TNF α -antagonist

	Behandling varannan vecka	
	Placebo	Vedolizumab s.c. 108 mg
Behandlingssvikt med TNFα-antagonist	n = 19	n = 39
Klinisk remission	5,3 %	33,3 %
Slemhinne­läkning	5,3 %	46,2 %
Varaktigt kliniskt svar	15,8 %	66,7 %
Varaktig klinisk remis­ sion	0 %	2,6 %
Kortikosteroidfri klinisk remission ^a	8,3 %	27,3 %
Naiva för TNFα-antag onist	n = 37	n = 67
Klinisk remission	18,9 %	53,7 %
Slemhinne­läkning	29,7 %	62,7 %
Varaktigt kliniskt svar	35,1 %	62,7 %
Varaktig klinisk remis­ sion	8,1 %	22,4 %
Kortikosteroidfri klinisk remission ^b	8,3 %	30,4 %

^a Antalet patienter som sviktat på tidigare behandling med TNF α -antagonist och som använde perorala kortikosteroider vid baslinjen var n = 12 i placebogrupper och n = 22 i gruppen som fick vedolizumab subkutan

^bAntalet TNF α -antagonistnaiva patienter som använde perorala kortikosteroider vid baslinjen var n = 12 i placebogrupper och n = 23 i gruppen som fick vedolizumab subkutant

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) som är ett sjukdomsspecifikt instrument och EuroQol-5 Dimension (EQ-5D, som inkluderar EQ 5D VAS) som är ett allmänt instrument, användes för utvärdering av patienternas sjukdomsrelaterade livskvalitet (health related quality of life, HRQOL).

Arbetseffektiviteten utvärderades enligt enkäten Work Productivity and Activity Impairment (WPAI-UC). Patienterna som behandlades med vedolizumab subkutant bibehöll de förbättrade värdena i IBDQ, EQ-5D och WPAI-UC vid vecka 52 i högre utsträckning än patienterna som fick placebo.

Patienterna som fullföljde studien VISIBLE 1 kunde delta i en pågående, öppen förlängningsstudie för utvärdering av långtidssäkerhet och långtidseffekt av subkutant administrerat vedolizumab hos patienter med ulcerös kolit eller Crohns sjukdom.

Patienterna i VISIBLE 1 som inte uppnådde kliniskt svar vid vecka 6, fick en tredje dos vedolizumab 300 mg som intravenös infusion vid vecka 6. Av patienterna som fick en tredje dos vedolizumab 300 mg som intravenös infusion vid vecka 6 uppnådde 79,7 % (114/143) kliniskt svar vid vecka 14. De patienter som uppnådde kliniskt svar vid vecka 14 kunde gå med i den öppna förlängningsstudien och få vedolizumab 108 mg subkutant varannan vecka. Klinisk remission utvärderades enligt den partiella Mayo-skalan, som är ett standardiserat mått som omfattar 3 av de 4 subskalorna i den totala Mayo-skalan: avföringsfrekvens, rektalblödning och läkarens övergripande utvärdering. Klinisk

remission uppnåddes av 39,2 % (40/102) av dessa patienter vid vecka 40 efter att de övergått till vedolizumab subkutant i den öppna förlängningsstudien.

Patienterna som randomiserats till behandling med vedolizumab intravenöst i VISIBLE 1 fick vedolizumab 300 mg intravenöst vid vecka 0, 2, 6 och därefter var 8:e vecka till och med vecka 52. Vid vecka 52 kunde patienterna gå med i den öppna förlängningsstudien där de fick vedolizumab 108 mg subkutant varannan vecka. Klinisk remission enligt den partiella Mayoskalan bibehölls av 77 % av patienterna vid vecka 24 efter att de övergått till vedolizumab subkutant i den öppna förlängningsstudien.

Crohns sjukdom – vedolizumab som intravenös administrering

Effekt och säkerhet med intravenöst administrerat vedolizumab för behandling av vuxna patienter med Crohns sjukdom med måttlig till svår sjukdomsaktivitet (aktivitetsindex, CDAI, 220 till 450 poäng) utvärderades i 2 studier (GEMINI 2 och 3). Patienterna som rekryterades hade genomgått minst 1 misslyckad behandling, t.ex. med kortikosteroider, immunmodulerare och/eller TNF α -antagonister (däribland primära non-responders). Samtidig behandling med stabila doser av perorala kortikosteroider, immunmodulerare och antibiotika tilläts.

GEMINI 2-studien var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som utvärderade effektmått efter vecka 6 och vecka 52. Patienterna (n = 368) randomiserades dubbelblindat (3:2) till att få 2 doser vedolizumab 300 mg eller placebo i vecka 0 och vecka 2. De 2 primära effektmåtten var andelen patienter i klinisk remission (definierades som CDAI-poäng

≤ 150) vecka 6 och andelen patienter med bättre kliniskt svar (definierades som ≥ 100 poäng minskning av CDAI jämfört med baslinjen) vecka 6 (se Tabell 6).

GEMINI 2 omfattade 2 patientgrupper som fick vedolizumab vecka 0 och 2. 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 461 patienter från grupp 1 och 2 som hade behandlats med vedolizumab och uppnått ett kliniskt svar (definierades som ≥ 70 poäng minskning av CDAI jämfört med baslinjen) efter 6 veckor på ett dubbelblindat sätt (1:1:1) till 1 av följande behandlingsregimer med början vecka 6: vedolizumab 300 mg var 8:e vecka, vedolizumab 300 mg var 4:e vecka eller placebo var 4:e vecka. Patienterna som uppvisade kliniskt svar i vecka 6 fick börja en period med kortikosteroidnedtrappning. Primärt effektmått var andelen patienter i klinisk remission efter 52 veckor (se Tabell 7).

GEMINI 3 var en andra randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som utvärderade effekten i vecka 6 och vecka 10 hos den subgrupp patienter som tidigare inte uppnått ett tillfredsställande behandlingssvar varken vid minst 1 konventionell behandling eller vid behandling med en TNF α -antagonist (inklusive primära non-responders) samt hos hela patientgruppen, vilket även innefattade patienter som tidigare inte uppnått tillfredsställande behandlingssvar vid minst 1 konventionell behandling och som var naiva för behandling med en TNF α -antagonist. Patienter ($n = 416$), av vilka ungefär 75 % hade behandlats med en TNF α -antagonist 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 efter 6 veckor hos gruppen som tidigare hade behandlats med en TNF α -antagonist utan tillfredsställande resultat. Explorativa analyser visade att det föreligger kliniskt betydelsefulla resultat även om det primära effektmåttet inte uppfylldes, vilket kan utläsas i Tabell 6.

Tabell 6. Effektergebnat från GEMINI 2 och 3-studierna vid vecka 6 och vecka 10

Studie Effektmått	Placebo	Vedolizumab i.v.
GEMINI 2-studien		
Klinisk remission, vecka 6		
Totalt	7 % (n = 148)	15 %* (n = 220)
Svikt vid TNF α -antagonist(er)-behandling	4 % (n = 70)	11 % (n = 105)
Behandlingsnaiva för TNF α -antagonist(er)	9 % (n = 76)	17 % (n = 109)
Förstärkt kliniskt svar, vecka 6		
Totalt	26 % (n = 148)	31 % [†] (n = 220)
Svikt vid TNF α -antagonist(er)-behandling	23 % (n = 70)	24 % (n = 105)
Behandlingsnaiva för TNF α -antagonist(er)	30 % (n = 76)	42 % (n = 109)
Förändring av serum-CRP från baslinjen till vecka 6, medianvärde		
Totalt [‡]	-0.5 (n = 147)	-0.9 (n = 220)
GEMINI 3-studien		
Klinisk remission, vecka 6		
Totalt [‡]	12 % (n = 207)	19 % (n = 209)

Svikt vid TNF α -antagonist(er)-behandling ¶	12 % (n = 157)	15 % [§] (n = 158)
Behandlingsnaiva för TNF α -antagonist(er)	12 % (n = 50)	31 % (n = 51)
Klinisk remission, vecka 10		
Totalt	13 % (n = 207)	29 % (n = 209)
Svikt vid TNF α -antagonist(er)-behandling ¶,‡	12 % (n = 157)	27 % (n = 158)
Behandlingsnaiva för TNF α -antagonist(er)	16 % (n = 50)	35 % (n = 51)
Ihållande klinisk remission ^{#¶}		
Totalt	8 % (n = 207)	15 % (n = 209)
Svikt vid TNF α -antagonist(er)-behandling ¶,‡	8 % (n = 157)	12 % (n = 158)
Behandlingsnaiva för TNF α -antagonist(er)	8 % (n = 50)	26 % (n = 51)
Bättre kliniskt svar, vecka 6		
Totalt [^]	23 % (n = 207)	39 % (n = 209)
Svikt vid TNF α -antagonist(er)-behandling ‡	22 % (n = 157)	39 % (n = 158)
Behandlingsnaiva för TNF α -antagonist(er) [^]	24 % (n = 50)	39 % (n = 51)

*p < 0,05

†ej statistiskt signifikant

‡sekundärt effektmått, vilket ska betraktas som explorativt genom det förspecifierade statistiska testförfarandet

[‡]ej statistiskt signifikant, de andra effektmått testades därför inte statistiskt

[¶]n = 157 för placebo och n = 158 för vedolizumab

[#]ihållande klinisk remission: klinisk remission i vecka 6 och 10

[^]explorativt effektmått

Tabell 7. Effektnesultat från GEMINI 2 i vecka 52

	Placebo n = 153*	Vedolizumab i.v. var 8:e vecka n = 154	Vedolizumab i.v. var 4:e vecka n = 154
Klinisk remission	22 %	39 % [†]	36 % [‡]
Förstärkt kliniskt svar	30 %	44 % [‡]	45 % [‡]
Kortikosteroidfri klinisk remission [§]	16 %	32 % [‡]	29 % [‡]
Varaktig klinisk remission [¶]	14 %	21 %	16 %

*Placebogruppen innefattar dem som fick vedolizumab i vecka 0 och vecka 2, och randomiserades till att få placebo från vecka 6 till och med vecka 52.

[†]p ≤ 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Kortikosteroidfri klinisk remission: Patienter som använde perorala kortikosteroider vid baslinjen och som påbörjade kortikosteroidnedtrappning i vecka 6 och var i klinisk remission i 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

¶Ihållande klinisk remission: Klinisk remission vid ≥ 80 % av studiebesöken, däribland slutbesöket (vecka 52)

Effekten av samtidig användning av kortikosteroider och immunmodulerare på inducering av remission för vedolizumab undersöktes genom explorativa analyser. Kombinationsbehandling, främst vid samtidig användning av kortikosteroider, visade sig vara mer effektivt för inducering av remission vid Crohns sjukdom än behandling med endast vedolizumab eller samtidig användning av immunmodulerare, vilket uppvisade en mindre skillnad jämfört med placebo avseende remissionsfrekvens. Frekvensen för klinisk remission i GEMINI 2, vid vecka 6 var 10 % (skillnad mot placebo 2 %, 95 % KI: -6, 10) när vedolizumab administrerades utan kortikosteroider jämfört med 20 % (skillnad mot placebo 14 %, 95 % KI: 1, 29) när vedolizumab administreras samtidigt som kortikosteroider. I GEMINI 3, vid vecka 6 och 10 var frekvensen för klinisk remission 18 % (skillnad mot placebo 3 %, 95 % KI: -7, 13) respektive 22 % (skillnad mot placebo 8 %, 95 % KI: -3, 19) när vedolizumab administrerades utan kortikosteroider jämfört med 20 % (skillnad mot placebo 11 %, 95 % KI: 2, 20) respektive 35 % (skillnad mot placebo 23 %, 95 % CI: 12, 33) när vedolizumab administrerades samtidigt som kortikosteroider. Dessa effekter sågs oavsett om immunmodulerare administrerades samtidigt eller inte.

Explorativa analyser ger ytterligare data över de centrala subgrupper som studeras. I GEMINI 2 hade ungefär hälften av patienterna tidigare drabbats av behandlingssvikt på en TNF α -antagonist. Bland dessa patienter hade 28 % som fick vedolizumab

var 8:e vecka, 27 % som fick vedolizumab var 4:e vecka och 13 % som fick placebo uppnått klinisk remission i vecka 52. Förstärkt klinisk respons uppnåddes hos 29 %, 38 % respektive 21 % av patienterna och kortikosteroidfritt kliniskt svar uppnåddes hos 24 %, 16 % respektive 0 %.

Patienter som inte hade svarat på behandlingen efter 6 veckor i GEMINI 2 fick kvarstå i studien och fick vedolizumab var 4:e vecka. 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 %). Det förelåg ingen kliniskt betydelsefull skillnad avseende klinisk remission mellan behandlingsgrupperna vid dessa tidpunkter. 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.

Patienter som slutade svara på vedolizumab när de behandlades var 8:e vecka i GEMINI 2 fick börja i en öppen förlängningsstudie där de fick vedolizumab var 4:e vecka. Hos dessa patienter uppnådde 23 % av patienterna klinisk remission vecka 28 och 32 % av patienterna vecka 52.

Patienter som svarade på behandlingen efter att ha fått vedolizumab 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 4:e vecka. Hos dessa patienter uppnådde 46 % av patienterna klinisk remission vecka 28 och 41 % av patienterna vecka 52.

I denna öppna förlängningsstudie observerades klinisk remission och klinisk respons hos patienterna i upp till 196 veckor.

Explorativa analyser visar kliniskt betydelsefulla förbättringar för de grupper som fick vedolizumab var 4:e vecka och var 8:e vecka i GEMINI 2. Förbättringarna var signifikant större än för placebogrupperna från baslinjen till vecka 52 mätt med EQ5D- och EQ5D-VAS-poäng, total IBDQ-poäng och IBDQ-delpoäng för symtom från tarmen och systemisk funktion.

Crohns sjukdom – vedolizumab som subkutan administrering

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie där effektmått utvärderades vid vecka 52 (VISIBLE 2), påvisades effekt och säkerhet av subkutan administrerat vedolizumab för behandling av vuxna patienter med Crohns sjukdom med måttlig till svår sjukdomsaktivitet (220–450 poäng på CDAI-skalan). I VISIBLE 2 (n = 644) ingick patienter som inte svarat tillfredsställande på, som uppvisat avtagande behandlingssvar eller som var intoleranta mot ett konventionellt läkemedel inklusive kortikosteroider, immunmodulerande läkemedel och/eller TNF α -antagonister (däribland primära non-responders). Samtidig användning av perorala aminosalicylater, kortikosteroider och/eller immunmodulerande läkemedel i oförändrad dos tilläts.

De patienter som uppnådde kliniskt svar vid vecka 6 efter öppen behandling med intravenöst vedolizumab randomiserades. För utvärdering av effektmått vid vecka 52 randomiserades 409 (64

%) patienter dubbelblindat enligt indelning (2:1) till antingen vedolizumab 108 mg subkutan (n = 275) eller placebo subkutan (n = 134) varannan vecka.

Vid baslinjen var demografin jämförbar mellan grupperna som fick vedolizumab respektive placebo. Vid baslinjen var CDAI > 330 (svår Crohns sjukdom) hos ca 41 % och ≤ 330 (medelsvår Crohns sjukdom) hos ca 59 % av totala studiepopulationen.

Patienterna som uppnådde klinisk respons (definierat som en minskning av CDAI på ≥ 70 poäng jämfört med baslinjen) och som använde kortikosteroider, inledde en period med kortikosteroidnedtrappning från och med vecka 6. Det primära effektmåttet var andelen patienter i klinisk remission (CDAI ≤ 150 poäng) vid vecka 52. De sekundära effektmåten utgjordes av andelen patienter med förstärkt kliniskt svar (minskning på ≥ 100 CDAI-poäng jämfört med baslinjen) vid vecka 52, andelen patienter som var i remission och inte använde kortikosteroider (patienter som använde perorala kortikosteroider vid baslinjen, som slutat använda kortikosteroider och var i klinisk remission) vid vecka 52 samt andelen patienter som var TNFα-antagonistnaiva och som uppnådde klinisk remission (CDAI ≤ 150 poäng) vid vecka 52. Tabell 8 visar resultaten för det primära och de sekundära effektmåten.

Tabell 8. Effektergebnat från VISIBLE 2 vid vecka 52

Effektmått*	Vedolizumab s.c. 108 mg varannan	Beräknad [‡] behandlingss killnad (95 % CI)	P-värde [‡]
-------------	--	---	----------------------

	Placebo [†] n = 134	vecka n = 275	Vedolizumab s.c. vs. placebo	
Klinisk remission [§]	34,3 %	48,0 %	13,7 (3,8, 23,7)	p = 0,008
Förstärkt kliniskt svar [#]	44,8 %	52,0 %	7,3 (-3,0, 17,5)	p = 0,167 (NS)
Kortikosteroidfri klinisk remission ^{**}	18,2 %	45,3 %	27,1 (11,9, 42,3)	p = 0,002 [‡]
Klinisk remission hos TNF α -antagonistnaiva patienter ^{††}	42,9 %	48,6 %	4,3 (-11,6, 20,3)	p = 0,591 [‡]

*Effektmåtten anges i den ordning som testning med fast sekvens utfördes i syfte att kontrollera för typ 1-fel vid 5 %[†]Placebogruppen inkluderar de patienter som fick vedolizumab intravenöst vid vecka 0 och 2 och som randomiserades att få placebo från vecka 6 till och med vecka 52.

[‡]Beräkning av behandlingsskillnaden samt p-värdena för alla effektmått baserar sig på Cochrane-Mantel-Haenszels metod

[§]Klinisk remission: CDAI $\leq$ 150 poäng vid vecka 52

[#]Förstärkt kliniskt svar: Minskning på $\geq$ 100 poäng på CDAI-skalan vid vecka 52 jämfört med baslinjen (vecka 0)

^{**}Kortikosteroidfri klinisk remission: Patienter som använde perorala kortikosteroider vid baslinjen och som sedan avslutat användningen av kortikosteroider och var i klinisk remission vid

vecka 52. Antalet patienter som använde perorala kortikosteroider vid baslinjen var $n = 44$ av dem som fick placebo och $n = 95$ av dem som fick vedolizumab subkutant.

†† Klinisk remission ($\text{CDAI} \leq 150$ poäng vid vecka 52) hos $\text{TNF}\alpha$ -antagonistnaiva patienter ($n = 63$ placebo; $n = 107$ vedolizumab subkutant)

‡‡ nominellt p-värde

NS = icke signifikant (non-significant) (dubbelsidigt p-värde $> 0,05$)

Det primära och de sekundära effektmåttanalyserades utifrån följande subgrupper: $\text{TNF}\alpha$ -antagonistnaiva patienter (42 %; $n = 170$), patienter som hade sviktat på tidigare $\text{TNF}\alpha$ -antagonistbehandling (51 %; $n = 210$) och patienter som var exponerade för tidigare $\text{TNF}\alpha$ -antagonistbehandling men inte uppvisat behandlingssvikt (7 %; $n = 29$). Resultaten för de patienter som fick placebo respektive vedolizumab subkutant enligt dessa subgrupper anges i Tabell 9 och 10.

Tabell 9. Effekresultat vid vecka 52 för $\text{TNF}\alpha$ -antagonistnaiva patienter i VISIBLE 2

Effektmått	Placebo $n = 63$	Vedolizumab s.c. 108 mg varannan vecka $n = 107$	Behandlingsskillnad (95 % CI) vedolizumab s.c. vs. placebo
Klinisk remission	42,9 %	48,6 %	4,3 (-11,6, 20,3)
Förstärkt kliniskt svar	47,6 %	54,2 %	4,4 (-11,6, 20,3)

Kortikosteroidfri klinisk remission **	18,2 %	41,0 %	22,8 (-3,2, 46,8)
---	--------	--------	-------------------

**Antal TNF α -antagonistnaiva patienter som använde perorala kortikosteroider vid baslinjen var n = 22 i placebogrupper och n = 39 i gruppen som fick vedolizumab subkutant.

Tabell 10. Effekter resultat vid vecka 52 för patienter som hade sviktat på tidigare TNF α -antagonistbehandling i VISIBLE 2

Effektmått	Placebo n = 59	Vedolizumab s.c. 108 mg varannan vecka n = 151	Behandlingsskillnad (95 % CI) vedolizumab s.c. vs. placebo
Klinisk remission	28,8 %	46,4 %	17,6 (3,8, 31,4)
Förstärkt kliniskt svar	45,8 %	49,0 %	3,2 (-11,8, 18,2)
Kortikosteroidfri klinisk remission **	15,0 %	46,2 %	31,2 (5,2, 54,5)

** Antal patienter som hade sviktat på tidigare TNF α -antagonistbehandling och som använde perorala kortikosteroider vid baslinjen var n = 20 i placebogrupper och n = 52 i gruppen som fick vedolizumab subkutant.

HRQOL utvärderades med det sjukdomsspecifika instrumentet IBDQ och med det allmänna instrumentet EQ-5D (inklusive EQ-5D VAS). Arbetseffektiviteten utvärderades med WPAI-CD. Patienterna

som behandlades med vedolizumab subkutant bibehöll de förbättrade värdena i IBDQ, EQ-5D och WPAI-UC vid vecka 52 i högre utsträckning än patienterna som fick placebo. Patienterna som fullföljde studien VISIBLE 2 kunde delta i en pågående, öppen förlängningsstudie för utvärdering av långtidssäkerhet och långtidseffekt av subkutant administrerat vedolizumab hos patienter med ulcerös kolit eller Crohns sjukdom.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för vedolizumab för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för ulcerös kolit och Crohns sjukdom (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Farmakokinetiken för enskilda och upprepade doser av vedolizumab har studerats hos friska försökspersoner och hos patienter med måttligt till svår aktiv ulcerös kolit och Crohns sjukdom.

Absorption

Hos patienter som fick 300 mg vedolizumab som en 30 minuter lång intravenös infusion vecka 0 och 2 var de genomsnittliga dalkoncentrationerna i vecka 6 27,9 mikrog/ml (SD $\pm$ 15,51) vid ulcerös kolit och 26,8 mikrog/ml (SD $\pm$ 17,45) vid Crohns sjukdom. I studier med intravenöst administrerat vedolizumab fick patienterna 300 mg vedolizumab intravenöst var 8:e eller 4:e vecka från och med vecka 6. Hos patienter med ulcerös kolit var de genomsnittliga

jämviktsdalkoncentrationerna i serum 11,2 mikrog/ml (SD $\pm$ 7,24) respektive 38,3 mikrog/ml (SD $\pm$ 24,43). Hos patienter med Crohns sjukdom var de genomsnittliga jämviktsdalkoncentrationerna i serum 13,0 mikrog/ml (SD $\pm$ 9,08) respektive 34,8 mikrog/ml (SD $\pm$ 22,55).

Patienter med ulcerös kolit eller Crohns sjukdom som deltog i studier där vedolizumab gavs subkutant fick 108 mg vedolizumab varannan vecka från och med vecka 6. Den genomsnittliga minimikoncentrationen i serum vid steady state uppgick till 35,8 μ g/ml (SD $\pm$ 15,2) hos patienterna med ulcerös kolit och till 31,4 μ g/ml (SD $\pm$ 14,7) hos patienterna med Crohns sjukdom. Biotillgängligheten av vedolizumab efter en engångsdos på 108 mg vedolizumab subkutant i förhållande till en engångsdos vedolizumab intravenöst, var cirka 75 %. Mediantiden till maximal koncentrationen av vedolizumab i serum ($t_{\max}$) var 7 dygn (variationsvidd 3–14 dygn) och genomsnittlig maximal koncentration i serum ($C_{\max}$) var 15,4 μ g/ml (SD $\pm$ 3,2).

Distribution

Populationsfarmakokinetiska analyser tyder på att vedolizumabs distributionsvolym är ungefär 5 liter. Vedolizumabs plasmaproteinbindning har inte utvärderats. Vedolizumab är en terapeutisk monoklonal antikropp och förväntas inte binda till plasmaproteiner.

Vedolizumab passerar inte blod-hjärnbarriären efter intravenös administrering. Då 450 mg vedolizumab administrerades intravenöst detekterades det inte i cerebrospinalvätskan hos friska försökspersoner.

Eliminering

Populationsfarmakokinetiska analyser baserade på intravenösa och subkutana data tyder på att clearance av vedolizumab är cirka 0,162 l/dag (linjär eliminering), och halveringstiden i serum 26 dagar. Exakt hur elimineringen av vedolizumab går till är inte känt. Populationsfarmakokinetiska analyser tyder på att även om låga albuminnivåer, högre kroppsvikt och tidigare behandling med TNF-hämmare kan öka elimineringen av vedolizumab betraktas storleksordningen på dessa effekter inte vara kliniskt relevanta.

Linjäritet

Vedolizumab uppvisade linjär farmakokinetik vid serumkoncentrationer högre än 1 mikrog/ml.

Särskilda populationer

Populationsfarmakokinetiska analyser har visat att ålder inte påverkar elimineringen av vedolizumab hos patienter med ulcerös kolit eller Crohns sjukdom. Det har inte utförts några formella studier för att undersöka effekterna av nedsatt njur- eller leverfunktion på vedolizumabs farmakokinetik.

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Det har inte utförts några långtidsstudier av vedolizumab i djurmodeller för utvärdering av dess karcinogenicitet, eftersom det inte finns några modeller för farmakologiskt svar mot monoklonala antikroppar. Hos en farmakologiskt responsiv art (makaker) fann man inga belägg för cellulär hyperplasi eller systemisk immunmodulering som skulle kunna förknippas med onkogenes i 13 och 26 veckor långa toxikologistudier. Det observerades inte heller några effekter av vedolizumab på den proliferativa hastigheten eller cytotoxiciteten hos en human tumörcellinje som uttryckte $\alpha_4\beta_7$ -integrin *in vitro*.

Det har inte utförts några specifika fertilitetsstudier med vedolizumab. Från upprepade studier av allmäntoxicitet hos makaker går det inte att dra några definitiva slutsatser om de manliga reproduktionsorganen. Givet det faktum att vedolizumab inte binder till reproduktionsvävnad hos makaker och människor samt att hanmöss med en β_7 -integrin-knockoutgen fortfarande var fertila, förväntas vedolizumab inte påverka mäns fertilitet.

Administrering av vedolizumab till dräktiga makaker under större delen av dräktigheten ledde inte till några effekter på teratogenicitet, prenatal eller postnatal utveckling hos ungarna upp till 6 månaders ålder. Låga nivåer (< 300 mikrog/l) av vedolizumab uppmättes i bröstmjölken dag 28 efter förlossningen hos 3 av 11 makaker som behandlats med 100 mg/kg vedolizumab varannan vecka, men inte hos makaker som fick 10 mg/kg.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Entyvio 108 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Varje förfylld spruta innehåller 108 mg vedolizumab i 0,68 ml.

Entyvio 108 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Varje förfylld injektionspenna innehåller 108 mg vedolizumab i 0,68 ml.

Vedolizumab är en humaniserad, monoklonal IgG₁-antikropp, som produceras i äggstocksceller från kinesisk hamster (CHO-celler) med rekombinant DNA-teknik.

Förteckning över hjälpämnen

Citronsyramonohydrat

Natriumcitratdihydrat

L-histidin

L-histidinmonohydroklorid

L-argininhydroklorid

Polysorbat 80

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

24 månader

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Förvara den förfyllda sprutan eller den förfyllda injektionspennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Får ej frysas.

Om det behövs kan den förfyllda sprutan och förfyllda injektionspennan förvaras utanför kylskåpet i originalkartongen i rumstemperatur (upp till 25 °C) i upp till 7 dagar. Använd inte den förfyllda sprutan eller den förfyllda injektionspennan om den förvarats utanför kylskåpet i mer än 7 dagar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Anvisningar för administrering

Efter att den förfyllda sprutan eller förfyllda injektionspennan tagits ut ur kylskåpet, vänta 30 minuter före injicering så att lösningen hinner uppnå rumstemperatur.

Den förfyllda sprutan eller förfyllda injektionspennan får inte lämnas i direkt solljus.

Får ej frysas. Använd inte sprutan eller injektionspennan om den har varit frusen.

Granska lösningen visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Lösningen ska vara ofärgad till gul. Använd inte förfyllda sprutor eller förfyllda injektionspennor som innehåller synliga partiklar eller om lösningen är missfärgad.

Varje förfylld spruta eller förfylld injektionspenna är endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Ofärgad till gul lösning.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 108 mg Ofärgad till gul lösning.

2 styck förfylld injektionspenna, 11242:93, (F)

1 styck förfylld injektionspenna, *tillhandahålls ej*

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 108 mg Ofärgad till gul lösning.

1 styck förfylld spruta, *tillhandahålls ej*

2 x 1 styck förfylld spruta, *tillhandahålls ej*

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 108 mg