

Índice

1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada	2
2. Descripción de la enfermedad.....	3
3. Tratamiento de referencia de la patología.....	4
4. Evaluación de la eficacia y seguridad	6
5. Puntos clave.....	12
6. Referencias	13
7. Anexos	14

Los informes “síntesis de evidencia: medicamentos” proporcionan una revisión rápida de evidencias sobre determinados fármacos que han recibido recientemente la autorización de comercialización en nuestro país. También sobre fármacos comercializados con anterioridad para los que se aprueban nuevas indicaciones de uso. Se enfocan principalmente a medicamentos de ámbito hospitalario y tienen como objetivo servir como herramienta de ayuda a profesionales y grupos implicados en la evaluación y posicionamiento terapéuticos de estos fármacos.

1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada

En marzo de 2014, vedolizumab (Entyvio®) recibió la opinión positiva de la EMA para el tratamiento de pacientes con colitis ulcerosa moderada-grave que presentan respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a la terapia convencional o a la terapia anti-TNF α ¹.

Tabla 1. Características del medicamento evaluado.

Nombre genérico (nombre comercial)	Vedolizumab (Entyvio®).
Grupo farmacoterapéutico. Código ATC.	Fármacos inmunosupresores, inmunosupresores selectivos. L04AA33.
Mecanismo de acción	Anticuerpo monoclonal inmunoglobulina humanizada G1 (IgG1) dirigido contra la integrina $\alpha 4\beta 7$ de linfocitos humanos. La integrina $\alpha 4\beta 7$ se expresa en la superficie de una subpoblación de linfocitos T de memoria que migran preferentemente al tracto gastrointestinal y causan la inflamación característica de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn. Mediante la unión a la integrina $\alpha 4\beta 7$, vedolizumab impide esta migración hacia el tejido del parénquima inflamado.
Indicaciones aprobadas (Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada-grave con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a la terapia anti-TNFα. - Tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa moderada-grave con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a la terapia anti-TNFα. <p>(<i>European Medicine Agency (EMA)</i>, 20/0314: opinión positiva del CHMP)¹</p>
Posología recomendada	300 mg en semanas 0, 2 y 6, y posteriormente 300 mg cada 8 semanas ² .
Vía de administración	Perfusión intravenosa.
Presentación	Vial, 300 mg (polvo para concentrado para solución para perfusión).
Titular de la autorización de comercialización	Takeda Pharma A/S.

2. Descripción de la enfermedad

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria crónica intestinal, de etiología multifactorial, que afecta principalmente al colon. Se clasifica según su extensión en proctitis ulcerosa, colitis izquierda o colitis extensa; y según su severidad en colitis en remisión, leve, moderada o grave³.

Los síntomas de la enfermedad activa o de la recaída incluyen diarrea con sangre, necesidad urgente de defecar y dolor abdominal⁴.

La incidencia en Europa se estima entre 1,5 y 20,3 casos por 100.000 personas/año. Puede aparecer a cualquier edad, pero el pico de incidencia se encuentra entre los 15 y 25 años y entre los 55 y 65 años, siendo este último menor⁴.

3. Tratamiento de referencia de la patología

El abordaje de esta patología se centra en el tratamiento de los síntomas activos, mejorar la calidad de vida y mantener la remisión de la enfermedad. El tratamiento de elección para la enfermedad activa depende de la gravedad clínica, la extensión de la enfermedad y las preferencias del paciente, y puede incluir el uso de 5-aminosalicilatos (5-ASA), corticoesteroides, inmunosupresores y agentes biológicos. La cirugía puede considerarse como un tratamiento de emergencia de la colitis ulcerosa grave que no responde al tratamiento con fármacos⁴.

Las guías de práctica clínica de referencia³⁻⁶ contemplan el uso de aminosalicilatos, corticoesteroides e inmunosupresores tiopurínicos en el tratamiento convencional de la colitis ulcerosa leve-moderada. Por lo general, el manejo inicial del brote grave se basa en la administración de corticoesteroides intravenosos, siendo también una opción a considerar en el caso de pacientes con respuesta inadecuada a la terapia convencional. Otras alternativas disponibles en caso de fracaso a estos últimos son: los inhibidores de la calcineurina, los fármacos anti-TNF α y la cirugía. Normalmente se prefiere utilizar la terapia farmacológica como paso previo a la cirugía, aunque ésta puede ser una opción preferente en determinadas situaciones clínicas.

Hasta ahora, las estrategias farmacológicas utilizadas en caso de fracaso o respuesta inadecuada a un anti-TNF α han sido: la intensificación del tratamiento con el mismo fármaco (incremento de la dosis o de la frecuencia de administración, en función del fármaco utilizado), el cambio a otro anti-TNF α distinto o la administración de inhibidores de la calcineurina (siempre que estos no se hubieran empleado previamente y se consideraran clínicamente adecuados).

Desde el 20 de marzo de 2014, vedolizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la integrina $\alpha 4\beta 7$, cuenta con el dictamen positivo del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA para su utilización en el tratamiento de pacientes con colitis ulcerosa activa de moderada-grave que han tenido una respuesta inadecuada, no han respondido o son intolerantes al tratamiento convencional o a un anti-TNF α ¹.

Se realizó una búsqueda de guías de práctica clínica (30 de agosto de 2014) publicadas en los últimos cinco años en: *National Guideline Clearinghouse*, y en las páginas webs de las sociedades científicas correspondientes (sociedades científicas americana, británica y española). Se utilizaron términos libres. A continuación se detalla el tratamiento de elección de adultos con colitis ulcerosa moderada a grave que hayan fracasado a tratamiento con corticoesteroides, inmunosupresores o anti-TNF:

- **Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología GRADE (2013)³**: en los pacientes no respondedores o intolerantes a la terapia convencional la guía recomienda la utilización de ciclosporina (calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte), tacrólimus (calidad de la evidencia baja, grado de recomendación débil), infliximab (calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte) o adalimumab (calidad de la evidencia moderada, recomendación débil).

En pacientes que han fracasado a infliximab se recomienda la utilización de adalimumab con objeto de evitar o posponer la cirugía.

- **National Clinical Guideline Centre (NICE). Ulcerative colitis: management in adults, children and young people (2013)⁴:** en pacientes no respondedores o intolerantes a la terapia convencional los autores consideran a ciclosporina e infliximab como opciones disponibles con el fin de evitar la cirugía. No se hace alusión en la guía a pacientes que fracasen o sean intolerantes al tratamiento anti-TNF α .
- **Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management (2012)⁵:** las opciones para los pacientes no respondedores o intolerantes a la terapia convencional son el uso de tacrólimus, aunque recomienda utilizarlo con precaución debido a la poca calidad de la evidencia (nivel de evidencia 2b, grado de recomendación C), ciclosporina, infliximab y adalimumab (nivel de evidencia 1b, grado de recomendación B).

Para pacientes refractarios a dos líneas de tratamiento el uso de una tercera línea previa a la cirugía es controvertido. el fármaco propuesto a utilizar es infliximab en caso de que se halla empleado previamente ciclosporina y viceversa, aunque se señala en la guía que esto se debe hacer en pacientes menos graves debido a la elevada morbi-mortalidad observada en los estudios iniciales en pacientes con brotes severos.

- **Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee (2010)⁶:** Las opciones de tratamiento en pacientes no respondedores o intolerantes a la terapia convencional son tacrólimus, ciclosporina (nivel de evidencia A) e infliximab (nivel de evidencia A).

En pacientes que han perdido la respuesta a infliximab una opción es la intensificación del tratamiento doblando la dosis o acortando el intervalo posológico a la mitad.

4. Evaluación de la eficacia y seguridad

Metodología

Se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos para identificar la evidencia disponible en cuanto a eficacia y seguridad publicada en los últimos cinco años: *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) y MEDLINE (a través de Pubmed). Se utilizaron términos libres.

Además, se realizó una búsqueda manual en agencias reguladoras como la EMA [para localización del *European Public Assessment Reports* (EPAR)]; y en agencias de evaluación de tecnologías sanitarias como el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) o la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH).

Un único evaluador realizó la selección de los artículos, lectura crítica, extracción y análisis de los resultados.

Para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios seleccionados se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane⁷.

En la siguiente tabla se especifican la población, el medicamento a evaluar, los comparadores óptimos, las variables de resultado y los diseños a considerar.

Tabla 2. Pregunta de investigación mediante la utilización del modelo PICO (D)
(*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*).

Población	Pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, no han respondido o son intolerantes al tratamiento convencional o a la terapia anti-TNF α .
Intervención	Vedolizumab.
Comparador(es) más apropiado(s)	<ul style="list-style-type: none"> • En el caso de <u>pacientes con respuesta inadecuada o intolerantes a la terapia convencional</u>: inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) y fármacos anti-TNFα (infliximab, adalimumab y golimumab). • En el caso de <u>pacientes con respuesta inadecuada o intolerantes al tratamiento anti-TNFα</u>: intensificación del tratamiento con el mismo anti-TNFα (incremento de la dosis o la frecuencia de administración, en función del fármaco utilizado), cambio a otro fármaco anti-TNFα diferente, inhibidores de la calcineurina (en caso de que no se hayan usado previamente y se consideren clínicamente adecuados) o cirugía.
Resultados de eficacia	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta clínica y respuesta clínica mantenida • Remisión clínica y remisión clínica mantenida • Cicatrización mucosa • Remisión libre de corticoesteroides • Calidad de vida.
Resultados de seguridad	<ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos • Eventos adversos graves
Diseño	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones

	sistemáticas, metanálisis tradicionales, metanálisis en red y ensayos clínicos pivotaes [ensayos controlados aleatorizados (ECA) fase III].
--	---

Resultados de eficacia y seguridad

Se localizaron (fecha de la búsqueda: 30 de octubre de 2014) un total de 46 artículos (1 en *The Cochrane Library*, 0 en CRD y 45 en MEDLINE).

No se han localizado informes de evaluación de otras agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, que evalúen vedolizumab en la indicación señalada anteriormente. Se localizaron dos metaanálisis cuyos resultados se exponen más adelante^{8,9}. Para el análisis de los resultados de eficacia y seguridad se incluye el ensayo clínico aleatorizado (ECA) pivotal (Feagan *et al.* 2013)¹⁰. Por otra parte, se incluye información adicional extraída del informe EPAR¹¹.

ECA pivotal: Feagan *et al.* 2013¹⁰

Tabla 3. Características del ECA pivotal.

Estudio	C13006 (GEMINI 1)
Diseño	Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. El estudio constó de dos fases, una primera de inducción de 6 semanas de duración y una segunda de mantenimiento de 52 semanas de duración. En la fase de inducción los pacientes fueron estratificados según uso concomitante de corticoesteroides o inmunosupresores y exposición previa a fármacos anti-TNF α .
Duración	El primer paciente fue reclutado en enero de 2009 y el último paciente que completó el estudio lo hizo en marzo de 2012.
Hipótesis	Superioridad. <u>Fase de inducción:</u> los pacientes que reciban vedolizumab obtendrán una tasa de respuesta clínica en la semana 6 del 53% vs el 35% en el grupo de placebo. <u>Fase de mantenimiento:</u> los pacientes tratados con vedolizumab obtendrán una tasa de remisión clínica en la semana 52 del 50% vs el 30% en el grupo de placebo.
Grupo tratamiento	<u>Fase inducción:</u> - Cohorte 1 (n: 225): vedolizumab 300 mg en los días 1 y 15. - Cohorte 2 (n: 541): Para completar el número de pacientes necesarios para la fase de mantenimiento, se incluyó una segunda cohorte de pacientes que recibieron el mismo esquema que la cohorte 1 pero de forma abierta. <u>Fase mantenimiento:</u> - Grupo 1 (n: 122): Vedolizumab 300 mg/4 semanas - Grupo 2 (n: 125): Vedolizumab 300 mg/8 semanas
Grupo control	<u>Fase inducción (n: 149):</u> Placebo. <u>Fase mantenimiento (n:126):</u> Placebo.
Variables evaluadas	<u>Fase de inducción:</u> - Respuesta clínica en la semana 6 (Variable principal). - Remisión clínica en la semana 6. - Cicatrización de la mucosa en la semana 6. <u>Fase de mantenimiento:</u> - Remisión clínica en la semana 52 (Variable principal) - Respuesta clínica mantenida.

	<ul style="list-style-type: none"> - Remisión clínica mantenida. - Cicatrización de la mucosa en la semana 52. - Remisión clínica libre de corticoesteroides en pacientes que los recibían basalmente.
Descripción del tipo de análisis	<p><u>Fase de inducción:</u> Para conseguir una diferencia de 20 puntos o más en la tasa de respuesta clínica con un error alfa del 5% y una potencia de más del 90% era necesario incluir 375 pacientes randomizados a recibir vedolizumab o placebo en una proporción 3:2.</p> <p><u>Fase de mantenimiento:</u> Para conseguir una diferencia de 20 puntos o más en la tasa de remisión clínica con un error alfa del 5% y una potencia del 90% era necesario incluir 372 pacientes. Estimando una tasa de respuesta de los pacientes tratados con vedolizumab en la fase de inducción del 55% fue necesario incluir una segunda cohorte de 551 pacientes en la fase de inducción con el fin de obtener el tamaño muestral deseado.</p> <p>Para el análisis de la variable principal de eficacia en ambas fases se utilizó el Cochran-Mantel-Haenszel test de chi-cuadrado ajustado por factores de estratificación</p> <p>Se realizó un análisis por intención de tratar</p>
Criterios de Inclusión	De 18 a 80 años, diagnóstico de colitis ulcerosa moderada a severa con una puntuación en el índice de Mayo de 6-12 y una subpuntuación endoscópica ≥ 2 , fracaso a uno o más de los siguientes fármacos: corticoesteroides, inmunosupresores y anti-TNF α .
Criterios de Exclusión	Haber recibido vedolizumab, rituximab o natalizumab, diversas patologías gastrointestinales (megacolon tóxico, absceso abdominal, estenosis colónica...), riesgo incrementado de complicaciones infecciosas (hepatitis C o B, tuberculosis latente, inmunodeficiencias...), presencia de patología cancerosa.
Características basales (grupo vedolizumab vs placebo)	<p>Edad media: 40,1 vs 41,2;</p> <p>Sexo (%): hombres 61,7% vs 58%</p> <p>Puntuación Índice Mayo: 6,1 vs 6</p> <p>Puntuación IBDQ: 122 vs 126.</p> <p>Medicación concomitante:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Corticoesteroides: 36,7% vs 38,9% - Inmunosupresores: 18,9% vs 12,1% - Corticoesteroides e inmunosupresores: 16,5% vs 17,4% - Ninguna: 27,9% vs 31,5% <p>Fracaso previo anti-TNFα: 48% vs 49%</p>
<p>Curación clínica: reducción $\geq 30\%$ y ≥ 3 puntos en el índice total de Mayo respecto al valor basal acompañado por una reducción de la subpuntuación de hemorragia rectal ≥ 1 punto o una subpuntuación de hemorragia rectal ≤ 1 punto.</p> <p>Remisión clínica: puntuación en el índice de Mayo ≤ 2 no habiendo ninguna subpuntuación > 1.</p> <p>Cicatrización de la mucosa: subpuntuación endoscópica ≤ 1.</p> <p>Respuesta clínica mantenida: respuesta clínica tanto en la semana 6 como en la 52.</p> <p>Remisión clínica mantenida: remisión clínica tanto en la semana 6 como en la 52.</p>	

Tabla 4. Resultados de eficacia del ECA pivotal. Fase inducción.

	Vedolizumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	RAR (IC95%; p)
Curación clínica	106/225 (47,1)	35/149 (25,5)	21,7 (11,6-21,7; p<0,001)
Remisión clínica	38/225 (16,9)	8/149 (5,4)	11,5 (4,7-18,3; p:0,001)
Cicatrización mucosa	92/225 (40,9)	37/149 (24,8)	16,1 (6,4-25,9; p:0,001)

RAR: reducción absoluta del riesgo, IC: intervalo de confianza.

Tabla 5. Resultados de eficacia del ECA pivotal. Fase mantenimiento.

	Vedolizumab c/4 sem. n/N (%)	Vedolizumab c/8 sem. n/N (%)	Placebo n/N (%)	RAR c/4 sem (IC95%; p)	RAR c/8 sem (IC95%; p)
Remisión clínica	56/125 (44,8)	51/122 (41,8)	20/126 (15,9)	29,1 (17,9-40,4; p<0,001)	26,1 (14,9-37,2; p<0,001)
Respuesta clínica mantenida	65/125 (52)	69/122 (56,6)	30/126 (23,8)	28,5 (16,7-40,3; p<0,001)	32,8 (20,8-44,7; p<0,001)
Remisión clínica mantenida	30/125 (24)	25/122 (20,5)	11/126 (8,7)	15,3 (6,2-24,4; p:0,008)	11,8 (3,1-20,5; p:0,001)
Cicatrización mucosa	70/125 (56)	63/122 (51,6)	25/126 (19,8)	36,3 (24,4-48,3; p<0,001)	32 (20,3-43,8; p<0,001)
Remisión libre de corticoesteroides	33/73 (45,2)	22/70 (31,4)	10/72 (13,9)	31,4 (16,6-46,2; p:0,001)	17,6 (3,9-31,3; p<0,001)

RAR: reducción absoluta del riesgo, IC: intervalo de confianza.

Tabla 6. Resultados de seguridad del ECA pivotal.

Parámetro	Vedolizumab (n:620)		Placebo (n:265)	
	n	%	n	%
Eventos adversos frecuentes:				
- Cefalea	80	12,9	28	10,2
- Colitis ulcerosa	97	15,6	58	21,1
- Nasofaringitis	80	12,9	26	9,5
- Infección del tracto respiratorio superior	52	8,4	21	7,6
- Dolor óseo	56	9	25	9,1
- Náuseas	38	6,1	19	6,9
- Dolor abdominal	35	5,6	10	3,6
- Anemia	35	5,6	16	5,8
- Fatiga	33	5,3	10	3,6
- Tos	36	5,8	13	4,7
Evento adverso grave	77	12,4	37	13,5
Infección grave	12	1,9	8	2,9
Cáncer	1	0,2	3	1,1

Se muestran los eventos adversos que han afectado al menos al 5 % de la población estudiada y los eventos adversos graves más relevantes.

La incidencia de eventos adversos fue similar entre vedolizumab y placebo (80 % de la población tratada en cada grupo), así como la incidencia de eventos adversos graves (12-13%). Los eventos adversos relacionados con la medicación de estudio fueron algo más frecuentes en el grupo de vedolizumab (32%) que en el grupo de placebo (28 %), sin embargo no ocurrió así con los eventos adversos severos (2% en el grupo de vedolizumab frente al 3 % en el grupo de placebo). Sorprendentemente más pacientes tuvieron que suspender la medicación de estudio debido a eventos adversos y eventos adversos severos en el grupo de placebo (11 % y 5 % respectivamente) que en el grupo de vedolizumab (6 % y 3 % respectivamente). Finalmente se produjo una muerte en el grupo de vedolizumab y ninguna en el grupo de placebo.

Calidad del ensayo:

En general, el estudio presentó bajo riesgos de sesgos para la mayoría de los dominios considerados en la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane. Ver Anexo I.

Otros estudios

Recientemente han sido llevados a cabo dos metaanálisis^{8,9} en los que se compara vedolizumab frente a placebo, en uno de ellos, y frente al resto de tratamientos biológicos para la CU, en el otro.

En el estudio llevado a cabo por Bickston *et al*⁸ se metaanalizaron los datos fundamentalmente de 4 estudios en los que se comparó vedolizumab frente a placebo. De los 4 estudios incluidos, el estudio GEMINI 1 antes descrito es el que aportaba la mayor parte del peso en las variables de eficacia y prácticamente todo en las variables de seguridad. Por ello los resultados obtenidos por vedolizumab en este metaanálisis fueron similares a los obtenidos en el mencionado estudio y no merecen una discusión más extensa.

El estudio de Danese *et al*⁹ comparó entre sí a todos los tratamientos biológicos disponibles para la colitis ulcerosa, tanto en la fase de inducción, como en la de mantenimiento, en pacientes *naïve* al tratamiento anti-TNF α . El estudio realizó una comparación indirecta entre infliximab, adalimumab, golimumab y vedolizumab en la fase de inducción, hallando diferencias en la variable “respuesta clínica” solo entre infliximab y adalimumab a favor del primero (OR: 2,36; IC95%: 1,22-4,63). En cuanto a la fase de mantenimiento, los pacientes tratados con infliximab y adalimumab podían ser respondedores o no a la terapia de inducción, sin embargo los tratados con golimumab y vedolizumab fueron todos respondedores. Debido a esta diferencia no se efectuó una comparación indirecta entre los distintos tratamientos.

Fortalezas y limitaciones de la evidencia

La principal limitación del estudio GEMINI 1 es que el comparador no es el adecuado. En los pacientes que han fracasado a corticoesteroides, inmunosupresores o anti-TNF α existen múltiples opciones como se ha descrito en las distintas GPCs localizadas, por tanto, en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia tanto a terapia convencional, como a terapia antiTNF, vedolizumab debería haber sido comparado con un fármaco activo.

La población incluida en el estudio GEMINI 1 fueron pacientes que habían fracasado o eran intolerantes a la terapia convencional o a terapia anti-TNF α . Los pacientes que son intolerantes o han fracasado a la terapia convencional normalmente son tratados con infliximab en la práctica clínica habitual ya que ha demostrado ser efectivo³⁻⁶ y se tiene una amplia experiencia de uso con el fármaco. Por tanto para ver la relevancia real que puede tener

vedolizumab en el tratamiento de la patología, se debería haber establecido como criterio de inclusión que los pacientes no fueran candidatos a infliximab.

Las variables de eficacia y seguridad utilizadas en los estudios fueron las que se emplean habitualmente para medir la eficacia de los tratamientos en pacientes con EC, por tanto son variables válidas.

Los análisis de subgrupos realizados fueron los preespecificados en el protocolo y los resultados, por lo general, guardan concordancia con el análisis de la población total.

En el metaanálisis llevado a cabo por Danese *et al* que compara los diferentes tratamientos biológicos entre sí, solo se incluyeron pacientes *naïve* a anti-TNF α . Infliximab es un fármaco con amplia experiencia de uso que ha demostrado buenos resultados en este tipo de pacientes. Es en los pacientes que fracasan o que son intolerantes a infliximab donde, tanto vedolizumab como el resto de tratamientos biológicos, aportarían más valor añadido. Al excluir precisamente a estos pacientes del metaanálisis queda limitada la información más relevante sobre la eficacia de estos fármacos.

Tabla 7. Aplicabilidad de la evidencia.

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
Población	Se excluyeron pacientes que hubieran recibido rituximab, natalizumab o efalizumab, con diversas patologías gastrointestinales, riesgo incrementado de complicaciones infecciosas o presencia de patología cancerosa.
Intervención	La dosis (Vedolizumab 300 mg) es la autorizada y aprobada en ficha técnica. Se ensayaron dos pautas diferentes (c/4 semanas y c/8 semanas), habiéndose autorizado ésta última.
Comparadores	No se utiliza un comparador adecuado. En el caso de pacientes con respuesta inadecuada o intolerantes a la terapia convencional se deberían haber usado fármacos anti-TNF α (infliximab y adalimumab). En caso de fracaso o respuesta inadecuada a un anti-TNF α hay diversas opciones: la intensificación del tratamiento con el mismo fármaco, el cambio a otro anti-TNF α distinto o la administración de inhibidores de la calcineurina. Una de ellas es la que debería haberse utilizado en lugar de placebo.
Resultados	Los resultados medidos y los tiempos reflejan los beneficios clínicos y riesgos más importantes.
Entorno	El entorno geográfico y clínico del estudio pivotal refleja el entorno en el que la intervención será aplicada.

5. Puntos clave

Vedolizumab ha demostrado ser superior a placebo en pacientes con colitis ulcerosa moderada-grave que presentan respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a la terapia convencional o a la terapia anti-TNF α tanto en la fase de inducción como en la de mantenimiento. (Nivel de evidencia 1++). Sin embargo, no se disponen de datos de eficacia comparada respecto a la terapia estándar.

El perfil de eventos adversos de vedolizumab es el esperado debido al mecanismo de acción del fármaco y *a priori* no parece comportar un riesgo mayor que el resto de medicamentos anti-TNF α . (Nivel de evidencia 1++).

Vedolizumab no ha demostrado ser superior ni inferior al resto de medicamentos anti-TNF α en la inducción de la remisión en pacientes naïve a este grupo de fármacos. En cuanto al mantenimiento vedolizumab no ha sido comparado con otros fármacos anti-TNF α debido al diseño dispar de los estudios disponibles. (Nivel de evidencia 1++).

Se indica tras cada afirmación el nivel de evidencia según la clasificación propuesta por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*¹² (Anexo II).

6. Referencias

1. European Medicines Agency (EMA). CHMP summary of positive opinion for Entyvio® (vedolizumab) [Internet]. Londres: EMA; 2014 [citado 12 may 2014]. 2 p. Procedure number: EMA/CHMP/134524/2014. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002782/WC500163492.pdf
2. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto: Entyvio® (vedolizumab) [Internet]. Londres: EMA; 2014 [citado 15 Oct 2014]. 36 p. EMA/CHMP/134524/2014. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf
3. Gomollón F, García-López S, Sicilia B, Gisbert JP, Hinojosa J. Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología GRADE. Gastroenterol y Hepatol. 2013;36:e1-e47.
4. National Clinical Guideline Centre (NICE). Ulcerative colitis: management in adults, children and young people [Internet]. Londres: NICE; 2013 [citado 4 oct 2013]. 37 p. NICE clinical guideline, 166. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14189/64216/64216.pdf>
5. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. J Crohns Colitis. 2012 Dec;6:991-1030.
6. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol. 2010;105:501-23;quiz 524.
7. Higgins JPT, Green S (eds). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration; 2011. URL: <http://www.cochrane-handbook.org>
8. Bickston SJ, Behm BW, Tsoulis DJ, Cheng J, MacDonald JK, Khanna R, et al. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2014;8:CD007571.
9. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Lucenteforte E, Virgili G, Moja L, et al. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. Ann Intern Med. 2014;160:704-11.
10. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2013;369:699-710.
11. European Medicine Agency (EMA). Scientific discussion for Entyvio® (vedolizumab) [Internet]. Londres: EMA; 2014 [citado 20 Nov 2014]. Procedure number: EMEA/H/C/002728/II/0000. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002782/WC500168530.pdf
12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) SIGN 50: a guideline developer's handbook [Internet]. Edinburgh: Healthcare Improvement Scotland; c2001-2013. Section 7: Forming guideline recommendations. 2011 [citado 20 Nov 2014]; [2 p.]. URL: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/section7.html>

7. Anexos

Anexo I. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios.

Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos controlados aleatorizados, según la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane⁷

Dominios	Referencia: Feagan <i>et al.</i> 2013 ¹⁰ .
Generación de la secuencia	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento de la asignación	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo bajo
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo bajo
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo bajo
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo bajo

Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones⁷.

Anexo II. Niveles de evidencia científica del SIGN¹².

Niveles de evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

