

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	15

Los informes “síntesis de evidencia: medicamentos” proporcionan una revisión rápida de las 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 enfermedad de Crohn 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. Código ATC	Vedolizumab. Entyvio®. 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 enfermedad de Crohn es una patología crónica de carácter inflamatorio y transmural que puede afectar a cualquier parte del tracto gastrointestinal, y asociarse con manifestaciones sistémicas y extraintestinales^{3,4}. Su etiología exacta aún se desconoce, aunque determinados factores genéticos y de carácter ambiental, como el consumo de tabaco, incrementan el riesgo de padecerla³.

En el mundo occidental, la incidencia y consecuentemente la prevalencia de esta enfermedad se han visto considerablemente incrementadas en las últimas décadas; situándose en torno a 6-15 nuevos casos/100.000 habitantes/año y 50-200 casos/100.000 habitantes, respectivamente. El debut de la enfermedad puede aparecer a cualquier edad, aunque ocurre más frecuentemente entre los 20 y 30 años⁵. Aunque no se observan grandes diferencias en mortalidad, respecto a la población general, se trata de una enfermedad altamente discapacitante. Se estima que solo el 75% de los pacientes son plenamente capaces de trabajar un año después del diagnóstico; y que tras 5-10 años de evolución, el 15 % de los pacientes son incapaces de trabajar³.

Entre los síntomas típicos de la enfermedad de Crohn se incluyen el dolor abdominal, la diarrea y la pérdida de peso, siendo también frecuente la aparición de malestar general, anorexia o fiebre. El curso natural de la enfermedad se caracteriza por periodos de exacerbación que alternan con periodos de remisión o ausencia de los síntomas³.

La clasificación fenotípica de la enfermedad de Crohn se realiza en función de la edad al diagnóstico (A1: \leq 16 años; A2: 17-40 años; A3: $>$ 40 años), la localización (L1: ileal; L2: colónica; L3: ileocolónica; L4: gastrointestinal alta), y el patrón evolutivo de la misma (B1: no obstructivo-no fistulizante; B2: obstructivo; B3: fistulizante; p: afectación perianal)⁶. Adicionalmente, se han propuesto varios índices para cuantificar el grado de actividad de la enfermedad. El más comúnmente utilizado en el ámbito de los ensayos clínicos es el *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI), que se calcula en función de 8 variables, entre las que se incluyen síntomas clínicos y parámetros analíticos (para mayor detalle consultar Anexo I)⁷. Puntuaciones $<$ 150 se asocian con enfermedad quiescente, mientras que un CDAI \geq 150 indica enfermedad activa (leve: 150-220; moderada: 220-450; grave: $>$ 450)⁸.

3. Tratamiento de referencia de la patología

La enfermedad de Crohn es una condición crónica para la que no existe actualmente una cura médica, ni quirúrgica. El objetivo terapéutico se dirige fundamentalmente a inducir y mantener el control de los síntomas, mejorar la calidad de vida de los pacientes y minimizar las complicaciones que puedan surgir a corto y largo plazo⁹. La estrategia a seguir va a depender de la localización de la enfermedad, de la gravedad de la misma y de las complicaciones existentes en cada caso. El tratamiento incluye farmacoterapia, terapia nutricional y cirugía; ésta última reservada para pacientes con lesiones neoplásicas, estenosis obstructiva, complicaciones supurativas o enfermedad médicamente intratable⁹.

El manejo de la enfermedad de Crohn incluye el tratamiento de los síntomas agudos (inducción de la remisión) y la prevención de recurrencias (mantenimiento de la remisión o respuesta clínica). En general, las guías de práctica clínica de referencia⁹⁻¹⁴ contemplan el uso de aminosalicilatos, corticoesteroides e inmunosupresores en el tratamiento convencional de la patología, reservándose los fármacos anti-TNF α para pacientes que no han respondido de forma adecuada a la terapia convencional o que son intolerantes o presentan contraindicaciones a dichas terapias.

Hasta ahora, las estrategias farmacológicas a considerar en caso de fracaso o respuesta inadecuada a la terapia 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 natalizumab, aunque éste último no cuenta con la autorización de la EMA para su uso en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn.

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 [*Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP)] de la EMA para su utilización en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn 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 (30 de agosto de 2014) de guías de práctica clínica de los últimos cinco años en las siguientes bases de datos: *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 enfermedad de Crohn moderada a grave que hayan fracasado a tratamiento con corticoesteroides, inmunosupresores o anti-TNF en cada una de las guías localizadas:

- **The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults (2013)**⁹: las opciones de tratamiento en pacientes con respuesta inadecuada o intolerantes a la terapia convencional son los fármacos anti-TNF α infliximab (grado de recomendación A), adalimumab y certolizumab (no aprobado en España en esta indicación) (ambos grado de recomendación B).

En pacientes que no responden a anti-TNF α las opciones propuestas son el cambio a otro anti-TNF o tratamiento con natalizumab (grado de recomendación A).

- **Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa sobre el uso de fármacos antifactor de necrosis tumoral alfa en la enfermedad inflamatoria intestinal (2013)¹⁰:** esta guía se focaliza en la forma de utilizar los fármacos anti-TNF α en colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, considera que la indicación de estos fármacos es pacientes que sean intolerantes o hallan fracasado a la terapia convencional.

En los pacientes que han perdido la respuesta a los fármacos anti-TNF α se propone la intensificación del tratamiento preferentemente, o el cambio a otro anti-TNF α .

- **The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization (2011)¹¹:** en pacientes no respondedores o intolerantes a la terapia convencional se debe iniciar tratamiento con fármacos anti-TNF α (nivel de evidencia 1b) o ciclosporina (nivel de evidencia 2b). Entre ellos infliximab es el fármaco más estudiado y con mayor experiencia clínica, aunque estudios con otros fármacos como adalimumab, certolizumab y natalizumab, sugieren que podrían alcanzar niveles similares de eficacia (nivel de evidencia 5).

En los pacientes que han perdido respuesta al tratamiento anti-TNF α se puede hacer una intensificación de tratamiento o un cambio a otro anti-TNF α . En el caso de infliximab la evidencia respalda doblar la dosis (nivel de evidencia 1b) en vez de acortar el intervalo posológico (nivel de evidencia 2b), en el caso de adalimumab solo se contempla acortar el intervalo (nivel de evidencia 1b) y en el caso de certolizumab administrar dosis adicionales (nivel de evidencia 2b).

- **The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management (2010)¹²:** en pacientes no respondedores o intolerantes a la terapia convencional se recomienda la utilización de fármacos anti-TNF α (nivel de evidencia 1b, grado de recomendación B).

En pacientes que no responden a anti-TNF α una opción sería la intensificación del tratamiento (nivel de evidencia 5 grado de recomendación D) previa al cambio a otro anti-TNF α (nivel de evidencia 1b, grado de recomendación A).

- **Crohn's disease: management in adults, children and young people. NICE (2012)¹³:** la opción de tratamiento en pacientes no respondedores o intolerantes a la terapia convencional es la utilización de infliximab o adalimumab. No se hace alusión en la guía a casos de pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento anti-TNF α .
- **American Gastroenterological Association Institute guideline on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF- α biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease (2013)¹⁴:** infliximab y adalimumab aparecen como la opción de tratamiento en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave que no responden o son intolerantes al tratamiento convencional (Calidad de la evidencia moderada, grado de recomendación fuerte), en la guía también se menciona que certolizumab no debería ser utilizado en esta indicación. No se menciona el tratamiento ideal en pacientes no respondedores o intolerantes a un fármaco anti-TNF α .

4. Evaluación de la eficacia y seguridad

Metodología

Se realizó una búsqueda el 30 de octubre de 2014 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 Cochrane¹⁵.

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 enfermedad de Crohn 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>: fármacos anti-TNFα (infliximab y adalimumab). • En el caso de <u>pacientes con respuesta inadecuada a la terapia anti-TNFα</u>: intensificación del tratamiento con el mismo anti-TNF (incremento de la dosis o la frecuencia de administración, en función del fármaco utilizado) o cambio a otro fármaco anti-TNFα diferente.
Resultados de eficacia	<ul style="list-style-type: none"> • Remisión libre de corticoesteroides • Remisión clínica • Respuesta clínica • 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 un total de 50 artículos (5 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, revisiones sistemáticas o metaanálisis que evalúen vedolizumab en la indicación señalada anteriormente. Para el análisis de los resultados de eficacia y seguridad se incluye el ensayo clínico aleatorizado (ECA) pivotal (Sandborn *et al.* 2013)¹⁶. Por otra parte, se incluye información adicional extraída del EPAR¹⁷.

ECA pivotal: Sandborn *et al.* 2013¹⁶

Tabla 3. Características del ECA pivotal.

Estudio	C13007 (GEMINI 2)
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 fue en marzo de 2012.
Hipótesis	Superioridad. <u>Fase de inducción:</u> los pacientes que reciban vedolizumab obtendrán una tasa de remisión clínica en la semana 6, 16 puntos porcentuales mayor con respecto a placebo. <u>Fase de mantenimiento:</u> los pacientes que reciban vedolizumab obtendrán una tasa de remisión clínica en la semana 52, 16 puntos porcentuales mayor con respecto a placebo.
Grupo tratamiento	<u>Fase inducción:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Cohorte 1 (n: 220): vedolizumab 300 mg en los días 1 y 15. - Cohorte 2 (n: 748): 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> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo 1 (n:154): Vedolizumab 300 mg/4 semanas - Grupo 2 (n:154): Vedolizumab 300 mg/8 semanas
Grupo control	<u>Fase inducción (n: 148):</u> Placebo. <u>Fase mantenimiento (n:153):</u> Placebo.
Variables evaluadas	<u>Fase de inducción:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Remisión clínica en la semana 6 (Covariable principal). - Respuesta clínica mejorada en la semana 6 (Covariable principal). - Cambio en los niveles de Proteína C Reactiva (PCR) a la semana 6 con respecto al nivel basal. <u>Fase de mantenimiento:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Remisión clínica en la semana 52 (Variable principal) - Respuesta clínica mejorada en la semana 52. - Remisión clínica libre de corticoesteroides en pacientes que los recibían basalmente. - Remisión clínica mantenida.

Descripción del tipo de análisis	<p>Fase de inducción: Para conseguir una diferencia de 16 puntos porcentuales o más en la tasa de remisión clínica con un error alfa del 5 % y una potencia del 91 %, y una diferencia en la tasa de respuesta clínica mejorada de 15 puntos o más con un error alfa del 5 % y un potencia del 81 % era necesario incluir 375 pacientes randomizados a recibir vedolizumab o placebo en una proporción 3:2.</p> <p>Fase de mantenimiento: Para conseguir una diferencia de 16 puntos porcentuales o más en la tasa de remisión clínica con un error alfa del 5 % y una potencia del 89 % era necesario incluir 501 pacientes. Estimando una tasa de respuesta de los pacientes tratados con vedolizumab en la fase de inducción del 37 % fue necesario incluir una segunda cohorte de 748 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 enfermedad de Crohn moderada a grave con una puntuación en el CDAI de 220-450 y uno de los siguientes: PCR > 2,87 mg/l, hallazgo colonoscópico de más de 3 úlceras grandes o más de 10 úlceras pequeñas o calprotectina fecal > 250 µg/g heces, más evidencia de úlceras por diferentes técnicas de imagen. Fracaso a uno o más de los siguientes: corticoesteroides, inmunosupresores y anti-TNFα.
Criterios de Exclusión	Haber recibido vedolizumab, rituximab, natalizumab o efalizumab, 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): 35,7 vs 38,6</p> <p>Sexo (%): hombres 46,6 % vs. 46,6 %</p> <p>Puntuación CDAI (media): 323 vs. 325</p> <p>Niveles PCE (mg/l) (mediana): 10,6 vs. 13,7</p> <p>Niveles calprotectina fecal (µg/g) (mediana): 688 vs. 653</p> <p>Medicación concomitante:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Corticoesteroides: 34,7 % vs. 30,4 % - Inmunosupresores: 16,1 % vs. 16,9 % - Corticoesteroides e inmunosupresores: 16,9 % vs. 17,6 % - Ninguna: 32,5 % vs. 35,1 % <p>Haber fracasado al menos a un fármaco anti-TNFα: 59,5 % vs 47,3 %</p>
<p>Remisión clínica: puntuación en el <i>Crohn's Disease Activity index</i> (CDAI) ≤ 150 puntos.</p> <p>Respuesta clínica mejorada: reducción en la puntuación de la escala CDAI ≥ 100 puntos.</p> <p>Remisión clínica mantenida: remisión clínica en ≥80 de las visitas incluida la visita de fin de estudio.</p>	

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

Variables	Vedolizumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	RAR (IC95 %; p)
Remisión clínica	32/220 (14,5)	10/148 (6,8)	7,8 (1,2-14,3; p: 0,02)
Respuesta CDAI-100	69/220 (31,4)	38/148 (25,7)	5,7 (-3,6-15; p: 0,232)
Niveles de PCR	Sin cambios	Sin cambios	NA
RAR: reducción absoluta del riesgo, IC: intervalo de confianza, NA: No aplicable.			

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

Variables	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	56/154 (36,4)	60/154 (39)	33/153 (21,6)	14,7 (4,6- 24,7; p: 0,0042)	17,4 (7,3- 27,5; p: 0,0007)
Respuesta clínica mejorada	66/154 (45,5)	67/154 (43,5)	46/153 (30,1)	15,3 (4,6-26; p: 0,0053)	13,4 (2,8- 24; p: 0,0132)
Remisión libre de corticoesteroides	23/80 (28,8)	26/82 (31,7)	13/82 (15,9)	12,9 (0,3- 25,5; p: 0,045)	15,9 (3- 28,7; p: 0,0154)
Remisión clínica mantenida	25/154 (16,2)	33/154 (21,4)	22/153 (14,4)	2 (-6,3-10,2; p: 0,6413)	7,2 (-1,5-16; p: 0,1036)

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

Tabla 6. Resultados de seguridad del ECA pivotal.

Parámetro	Vedolizumab (n: 814)		Placebo (n: 301)	
	n	%	n	%
Eventos adversos frecuentes:				
- Exacerbación enfermedad de Crohn	164	20,1	65	21,6
- Artralgia	110	13,5	40	13,3
- Pirexia	110	13,5	10	13,3
- Nasofaringitis	100	13,3	24	8
- Cefalea	97	11,9	47	15,6
- Náuseas	90	11,1	30	10
- Dolor abdominal	79	9,7	39	13
- Fatiga	53	6,6	14	4,7
- Vómitos	49	6	23	7,6
- Dolor lumbar	38	4,7	12	4
Evento adverso grave	199	24,4	46	15,3
Infección grave	45	5,5	9	3
Cancer	4	0,5	1	0,3

El análisis de eventos adversos se realizó sobre los datos de la población de seguridad, que incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco

La incidencia de eventos adversos fue algo más alta en el grupo de vedolizumab (87 %) que en el grupo de placebo (82 %), así como los eventos adversos graves (24,4 vs 15,3 %). Los eventos adversos y los eventos adversos severos relacionados con la medicación de estudio también fueron más frecuentes en el grupo de vedolizumab (39 % y 4 % respectivamente) que en el grupo de placebo (32 % y 2 % respectivamente). Sin embargo un porcentaje similar de pacientes tuvo que suspender la medicación debido a un evento adverso (11 % en el grupo de vedolizumab frente a un 10 % en el grupo de placebo). Se produjeron 5 muertes durante el estudio, 4 de ellas en el grupo de vedolizumab y 1 en el grupo de placebo, ambas representaban menos del 1 % de la población tratada.

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 Cochrane¹⁵. Ver Anexo I.

Otros estudios

Con el fin de estudiar más a fondo el efecto de vedolizumab en la inducción de la remisión en población previamente tratada con fármacos anti-TNF α se diseñó el estudio C13011 (GEMINI 3)¹⁸, un ensayo clínico doble ciego randomizado, en el que el 75 % de los pacientes incluidos habían fracasado a un fármaco anti-TNF α . Los criterios de inclusión y exclusión fueron similares a los del estudio GEMINI 2 exceptuando el porcentaje de pacientes con fallo previo a anti-TNF α .

Se incluyeron 416 pacientes que fueron randomizados a recibir vedolizumab 300 mg en las semanas 0, 2 y 6 o placebo. La variable principal de eficacia fue la remisión clínica a la semana 6 en la población previamente tratada con anti-TNF α . Como variables secundarias se midieron la remisión clínica en toda la población en la semana 6 y remisión clínica en la semana 10, remisión clínica mantenida y respuesta clínica mejorada a la semana 6 y a la semana 10 tanto en la población previamente tratada a anti-TNF α como en toda la población.

No se encontraron diferencias entre vedolizumab y placebo en la variable principal de eficacia. En el grupo de pacientes previamente tratados con terapia anti-TNF α se observaron diferencias en las variables secundarias remisión clínica en la semana 10 (Dif: 14,4 %; IC95 %: 5,7-23,1 $p = 0,001$), respuesta clínica mejorada en las semanas 6 (Dif: 16,9; IC95 %:6,7-27,1 $p: 0,001$) y en la semana 10 (Dif: 22 %; IC95 % 11,4-32,6 $p < 0,001$). En la población total se observaron diferencias en todas las variables medidas.

Fortalezas y limitaciones de la evidencia

La principal limitación de los estudios GEMINI 2 Y GEMINI 3 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 hemos señalado en la pregunta de investigación PICO, por tanto vedolizumab debería haber sido comparado con un fármaco activo. Además hasta la fecha no se dispone de comparaciones indirectas entre los distintos tratamientos disponibles, lo que dificulta constatar la relevancia real del fármaco en la práctica clínica habitual.

Los pacientes no candidatos a recibir terapia convencional para la EC habitualmente reciben terapia anti-TNF α ; infliximab y adalimumab son dos fármacos con eficacia demostrada y amplia experiencia de uso en estos pacientes, por tanto, se podría decir que suponen la mejor alternativa terapéutica en esta situación. Sin embargo los pacientes que han fracasado a infliximab o adalimumab podrían beneficiarse de una nueva alternativa como vedolizumab. Para este fin se diseñó el estudio GEMINI 3, una iniciativa acertada ya que nos permite ver el efecto que el fármaco tiene sobre la población que más se podría beneficiar del mismo.

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.

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 enfermedad de Crohn 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. Sin embargo, se intuye un efecto modesto del fármaco, ya que en la fase de inducción, solo fue superior en una de las 2 covariables principales de eficacia y con una diferencia absoluta pequeña, mientras que en la fase de mantenimiento superó a placebo en la variable principal, pero lo hizo, y con escasa diferencia, solo en 2 de las 3 variables secundarias evaluadas. (Nivel de evidencia 1++).

El efecto de vedolizumab en la inducción de la remisión de pacientes que han sido tratados previamente con terapia anti-TNF α parece modesto, aunque en parte se podría interpretar como que tiene un inicio de acción más lento que el resto de fármacos anti-TNF α . vedolizumab no fue superior a placebo en la variable principal de eficacia (remisión clínica a la semana 6) aunque sí lo fue en 3 de las 4 variables secundarias evaluadas (remisión clínica en la semana 10 y respuesta clínica mejorada en la semana 6 y en la semana 10). Aún siendo el beneficio modesto, el paciente que ha sido ya tratado con un fármaco anti-TNF α o más, es el que más beneficio potencial podría obtener del tratamiento con vedolizumab debido a la falta de alternativas disponibles. Por tanto el fármaco podría jugar un papel relevante en este tipo de pacientes. (Nivel de evidencia 1++).

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 . Además, los datos disponibles parecen indicar un menor efecto sistémico de vedolizumab, algo esperable en base a la mayor especificidad de su mecanismo de acción. (Nivel de evidencia 1++).

Se indica tras cada afirmación el nivel de evidencia según la clasificación propuesta por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*¹⁹ (Anexo II).

6. Referencias

1. European Medicines Agency (EMA). CHMP summary of positive opinion for Entyvio[®] (vedolizumab) [Internet]. Londres: EMA; mar 2014 [consultado 12 May 2014]. 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 Medicine Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto: Entyvio[®] (vedolizumab) [Internet]. Londres: EMA; 2014 [consultado 15 Oct 2014]. EMA/CHMP/134524/2014. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf
3. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011;60:571–607.
4. Assasi N, Blackhouse G, Xie F, Marshall JK, Irvine EJ, Gaebel K, et al. Patient outcomes after anti TNF-alpha drugs for Crohn's disease. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2010;10:163–75.
5. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140:1785–94.
6. Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Classification of inflammatory bowel disease: the old and the new. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28:321–6.
7. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70:439–44.
8. Ueno F, Matsui T, Matsumoto T, Matsuoka K, Watanabe M, Hibi T. Evidence-based clinical practice guidelines for Crohn's disease, integrated with formal consensus of experts in Japan. *J Gastroenterol*. 2013;48:31–72.
9. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:465–84.
10. Cabriada JL, Vera I, Domènech E, Barreiro-de Acosta M, Esteve M, Gisbert JP, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa sobre el uso de fármacos antifactor de necrosis tumoral alfa en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36:127–46.
11. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PDR, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response?. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:199–213.
12. Dignass a, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis*. 2010;4:28–62.

13. National Clinical Guideline Centre (NICE). Crohn's disease: management in adults, children and young people [Internet]. Londres: NICE; 2012 [consultado 17 oct 2014]. NICE guidelines CG152. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg152>
14. Terdiman JP, Gruss CB, Heidelbaugh JJ, Sultan S, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute guideline on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF- α biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2013;145:1459–63.
15. Higgins JPT, Green S (ed). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [actualizado marzo 2011] [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011. [consultado 17 Oct 2014]. URL: <http://www.cochrane-handbook.org>
16. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013; 369:711-21.
17. European Medicine Agency (EMA). Scientific discussion. Entyvio[®] (vedolizumab) [Internet]. Londres: EMA; 29 may 2014 [consultado 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
18. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, D'Haens G, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. 2014;147:618-27.
19. 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 [consultado 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 Cochrane¹⁵

Dominios	Referencia: Sandborn <i>et al.</i> 2013 ¹⁶ .
Generación de la secuencia de aleatorización	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 intervenciones¹⁵.

Anexo II. Niveles de evidencia científica del SIGN¹⁹.

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.