

Vedolizumab

ENTYVIO® (Takeda)

RESUMEN

El vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a la integrina α4β7, una glucoproteína que es expresada mayoritariamente en la membrana de los linfocitos T colaboradores (Th) que migran al intestino, que son considerados como agentes implicados en los cuadros inflamatorios de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn. Ha sido autorizado para el tratamiento de cuadros activos moderados a graves de colitis ulcerosa o de enfermedad de Crohn, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o con un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNFα).

COLITIS ULCEROSA/ ENFERMEDAD DE CROHN

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa cursan de forma crónica con brotes de actividad inflamatoria que afectan al intestino, por lo que reciben el nombre genérico de **enfermedad inflamatoria intestinal**. Su origen o etiología se desconoce, habiéndose involucrado en ella principalmente factores genéticos, ambientales, inmunológicos y bacterianos. Las dos tienen en común aspectos epidemiológicos, clínicos, endoscópicos, radiológicos y patológicos, diferenciándose principalmente en que la **enfermedad de Crohn** puede afectar a todo el tracto digestivo (desde la boca hasta el ano), de forma segmentaria o intermitente, siendo una afectación de todas las capas de la pared intestinal (desde la mucosa hasta la serosa) y localizándose preferentemente en el íleon terminal – ileítis –, el colon derecho – colitis – y la región anal. Por su parte, la **colitis ulcerosa** afecta solamente a la mucosa del colon, de forma difusa y continua, iniciando la afectación en el recto, pudiendo extenderse desde allí a todo el colon (Angós, 2013).

La enfermedad inflamatoria intestinal se encuentra distribuida

en todo el mundo, pero es más frecuente en los países del Centro/Norte de Europa y Norteamérica que en los del Sur de Europa, Asia y Sudamérica. Afecta preferentemente a jóvenes adultos que viven en el medio urbano. La máxima incidencia de la enfermedad de Crohn está entre los 15 y 30 años, mientras que la de la colitis ulcerosa entre los 25 y 40 años. No existen diferencias en cuanto al sexo. La colitis ulcerosa es más frecuente (incidencia - nuevos casos – es de 3-15 casos por 100.000 habitantes/año y la prevalencia global es de 50-80) que la enfermedad de Crohn (incidencia de 1-10 y prevalencia de 20-100), pero esta diferencia tiende a disminuir. En general, la prevalencia es mayor en personas de raza blanca que de raza negra y en judíos (vs. no judíos). La incidencia en España parece haberse incrementado en los últimos años, variando de unas regiones a otras. La incidencia de colitis ulcerosa en nuestro país oscila entre 0,6 y 8 casos/100.000 habitantes/año, con una media de 3,8; las cifras correspondientes para la enfermedad de Crohn varían entre 0,4 y 5,5 casos/100.000/año, con una valor medio de 1,9. La prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal en España se estima alrededor de

87-110 casos/100.000 habitantes/año (Sicilia, 2009)

La máxima incidencia de nuevos casos de enfermedad de Crohn es durante la tercera década de la vida, disminuyendo posteriormente. Por su parte, la tasa de incidencia de la colitis ulcerosa es bastante estable entre la tercera y séptima décadas. Un tercio de los casos de enfermedad inflamatoria intestinal debutan aproximadamente antes de los 20 años, la mayoría en adolescencia y sólo un 4% antes de los 5 años. Si bien entre los niños pequeños hay más niñas que varones que presentan enfermedad de Crohn (1,5:1), aunque con tendencia a la igualdad, mientras que la relación entre los sexos ya es igual en la colitis ulcerosa.

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son enfermedades complejas, poligénicas, de penetrancia variable. Se estima que el riesgo de padecer enfermedad inflamatoria intestinal cuando un parente está afectado de enfermedad de Crohn es del 9,2% y del 6,2% cuando lo está de colitis ulceras. Cuando ambos padres tienen una enfermedad inflamatoria intestinal, el riesgo aumenta al 30%. La concordancia en gemelos monogigóticos para la enfermedad de Crohn es del 37,3% y del 10% para la colitis ulcerosa (para dígiticos del 7% y 3%, respectivamente).

Se han descubierto varias regiones de susceptibilidad en distintos cromosomas. Afectan sobre todo a la inmunidad innata, moléculas del sistema HLA, permeabilidad intestinal (integridad epitelial, adhesión celular), procesamiento intracelular de bacterias o respuesta inflamatoria. El primero descrito fue el gen *NOD2/CARD15* en el cromosoma 16 ligado a la enfermedad de Crohn, cuyo producto es una proteína de reconocimiento de péptidos bacterianos. Como se

ha indicado, la flora bacteriana endógena parece jugar un papel relevante en la patogenia, aunque por el momento se desconoce su interacción exacta con la respuesta inmune, fisiológica o patológica. Entre los factores ambientales, los que presentan una más clara relación de asociación son el tabaco (que implica un aumento del riesgo para la enfermedad de Crohn, pero una reducción para la colitis ulcerosa) y la apencidectomía, la cual se asocia con una disminución del riesgo de colitis ulcerosa (*Medina, 2010*).

La enfermedad inflamatoria intestinal es considerada como un proceso multisistémico, en el que ocasionalmente las manifestaciones extradigestivas preceden a los síntomas intestinales; de hecho, se estima que alrededor de un 25-30% de los pacientes presentarán alguna a lo largo de su evolución, siendo la artralgia y, en menor grado, la artritis las manifestaciones extraintestinales más frecuentes en el niño. La artritis tiende a ser mono o pauciarticular, asimétrica y migratoria, pudiendo afectar las sacroilíacas y la columna, en especial en varones HLA-B27 con afectación cólica. El eritema nodoso, la estomatitis aftosa son frecuentes en fases de actividad. El pioderma gangrenoso se asocia con más frecuencia a la colitis ulcerosa. Las manifestaciones oculares más habituales son conjuntivitis, episcleritis y uveítis anterior (enfermedad de Crohn). Dentro de las manifestaciones hepáticas se incluyen la esteatosis, hepatitis crónica autoinmune, pericolangitis y colangitis esclerosante (más frecuentemente asociada a la colitis ulcerosa). No es infrecuente la colelitiasis en pacientes con enfermedad de Crohn de larga evolución con afectación ileal. Pueden producirse manifestaciones urológicas como litiasis, fistulas enterovesicales, hidronefrosis y, en casos de larga evolución, amiloidosis renal.

La **enfermedad de Crohn**, al poder afectar a todo el tracto digestivo, desde la boca hasta el

ano, producirá diferentes tipos de síntomas, dependiendo de la zona del intestino que esté afectada y de la intensidad y tipo de inflamación que produzca. Los principales síntomas detectables con anterioridad al diagnóstico son dolor abdominal (85-90%), pérdida de peso (>3 kg; 55-60%), fiebre (50-60%), diarrea (>3 deposiciones/día; 50%) y sangre o mucosidad en las heces (30-35%). Sin embargo, el retraso de talla o puberal puede ser la manifestación única de la enfermedad de Crohn. La actividad inflamatoria especialmente y los tratamientos prolongados con corticoides alteran el crecimiento y la osificación, pueden afectar la talla final y aumentar el riesgo de fractura.

El comienzo es con frecuencia insidioso en forma de anorexia, astenia, fiebre intermitente, estancamiento ponderoestatural y manifestaciones articulares, orales o cutáneas. La palpación de efecto de masa abdominal inflamatoria en fossa iliaca derecha es característica y es manifiesta en más del 20% de los pacientes. Existe lesión perianal en forma de fisura, fistula o absceso en un 25-50% de los pacientes. La pérdida de peso es más frecuente e intensa que en la colitis ulcerosa y las complicaciones intestinales más frecuentes son: estenosis, fistulas y abscesos. En cambio, el megacolon tóxico y el cáncer son menos frecuentes.

Por su parte, los síntomas de la **colitis ulcerosa** se correlacionan con la extensión anatómica y la actividad de la inflamación de la mucosa del colon: sangrado o moco rectal (90-100%), dolores abdominales (60-65%), diarrea (60%), pérdida de peso (>3 kg; 25-30%), fiebre, tenesmo y anemia. Se consideran signos graves: fiebre elevada, afectación del estado general, retraso del crecimiento, distensión abdominal, timpanismo y dolor a la palpación abdominal. Puede manifestarse como una colitis fulminante con más de 6 deposiciones al día, con sangre abundante, anemia, hipoalbuminemia, altera-

ciones hidroelectrolíticas, fiebre y taquicardia. El abdomen puede estar distendido y doloroso a la palpación. Estas formas pueden evolucionar a megacolon tóxico con dilatación colónica superior a 6 cm asociada a cuadro séptico, gran distensión y dolor abdominal. Tanto la colitis grave como el megacolon tóxico presentan un alto riesgo de perforación, sepsis y hemorragia masiva. La complicación más grave y frecuente en la colitis ulcerosa de larga evolución es el cáncer.

Comparativamente, las complicaciones digestivas de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn difieren. Son raras o incluso inexistentes la estenosis, las fistulas y los abscesos en la colitis ulcerosa, mientras que son frecuentes en la enfermedad de Crohn; también es mucho más frecuente la patología anal en el enfermedad de Crohn (50-80%) que en la colitis ulcerosa (3-5%). Por el contrario, es más infrecuente en la enfermedad de Crohn la incidencia de perforación digestiva (1-2% vs. 3-5%).

Los pacientes con colitis y ulcerosa tienen tasas más altas de muerte por cualquier causa, por cáncer colorrectal, por enfermedad pulmonar y por enfermedad hepática alcohólica (*Bewtra, 2013*). Las tasas estandarizadas de mortalidad varían desde 0,44 hasta 7,14 para la colitis ulcerosa y de 0,71 a 3,20 para la enfermedad de Crohn; en término medio, la tasa estandarizada de mortalidad por cualquier causa en la colitis ulcerosa es de 1,19 (IC_{95%} 1,06 a 1,35), mientras que para la enfermedad de Crohn es 1,38 (IC_{95%} 1,23 a 1,55).

Las formas clínicas en las que puede presentarse la **colitis ulcerosa** se clasifican habitualmente por su forma de presentación y evolución. Así, en la forma aguda fulminante, que supone un 5-10% de los casos, implica un primer brote grave que requiere cirugía; la crónica-intermitente, con períodos de actividad intercalados con remisiones, representa el 60-75% de los casos], en tanto que la forma crónica-continua, en la que

la actividad inflamatoria no remite, se manifiesta en el 10-15% de los casos.

En ocasiones, también se clasifica de acuerdo a su grado de actividad (leve, moderada o grave) o a la extensión anatómica (proctitis/proctosigmoiditis, colitis izquierda o pancolitis). Ambos aspectos pueden variar durante la evolución de la enfermedad, siendo frecuente la extensión desde los segmentos distales hacia los proximales. Esto hace que siempre que la evolución clínica o la respuesta al tratamiento no sean las esperadas se deba realizar una colonoscopia con biopsias para confirmar el grado y extensión de la afectación.

La calidad de vida se verá afectada en mayor o menor grado durante los períodos de actividad, pero generalmente menos que la de los pacientes con enfermedad de Crohn. Afortunadamente, la calidad de vida durante los períodos de remisión suele ser similar a la de la población general. La mortalidad y la necesidad de cirugía serán mayores en el grupo de pacientes con colitis extensas y brotes agudos-fulminantes, sobre todo durante el primer año después del diagnóstico. Salvo este grupo de pacientes, el resto tiene una expectativa de vida casi similar a la del resto de la población. En cualquier caso, las formas más graves de colitis ulcerosa se asocian claramente con una peor calidad de vida, mayores costos de atención de salud y el deterioro en la productividad del trabajo y las actividades diarias (Gibson, 2014).

La evolución de la **enfermedad de Crohn** es prácticamente impredecible. La mayoría tiene un curso crónico intermitente, con exacerbaciones y remisiones separadas por períodos variables, que pueden oscilar entre semanas, meses o incluso años; de hecho, en torno al 10% permanece asintomática durante muchos años tras el primer brote. Sin embargo, la mayoría (70-90%) de los pacientes necesitará alguna intervención quirúrgica a lo largo

de su vida. La afectación ileocólica es la que con más frecuencia va a requerir la cirugía (hasta el 90% de casos), siendo las causas directas más frecuentes la aparición de estenosis con obstrucción intestinal aguda o recidivante, las fistulas, los abscesos y las perforaciones. Cuando la enfermedad de Crohn afecta al colon, el recurso a la cirugía viene determinado por las complicaciones perianales, la falta de respuesta al tratamiento farmacológico y el megacolon tóxico. En cualquier caso, un alto porcentaje de los pacientes sometidos a cirugía acabarán requiriendo nuevas intervenciones por la recurrencia de la enfermedad de Crohn en la zona operada (un 40-50% requerirá una segunda operación y, de éstos, el 25% una tercera).

La edad al diagnóstico, la enfermedad perianal, el uso inicial de los corticoesteroides y la localización parecen ser factores pronósticos independientes de enfermedad incapacitante. En este sentido, un metanálisis (Dias, 2013) encontró notables incrementos del riesgo relativo de desarrollar enfermedad incapacitante a los cinco años después del diagnóstico inicial de los pacientes menores de 40 años de edad ($OR= 2,47$; $IC_{95\%} 1,74$ a $3,51$), con el tratamiento inicial de corticosteroides para el primer brote ($OR= 2,42$; $IC_{95\%} 1,87$ a $3,11$) y con la enfermedad perianal ($OR= 2,00$; $IC_{95\%} 1,41$ a $2,85$).

La enfermedad inflamatoria intestinal se asocia a lesiones intestinales que potencialmente pueden evolucionar a tumores malignos. En este sentido, se estima que el riesgo medio de desarrollar cáncer colorrectal en la **colitis ulcerosa** varía entre el 1% y el 3%, siendo los principales determinantes de riesgo la duración de la enfermedad y la extensión de la colitis: máximo en los pacientes con pancolitis de más de 8-10 años de duración y aumenta en un 1% anual desde ese momento. También parecen influir la edad de comienzo (cuanto más joven, mayor riesgo), la actividad crónica continuada y la

presencia de zonas de estenosis. En las colitis izquierdas el riesgo comienza a incrementarse a partir de los 15 años de duración. Sin embargo, en las proctitis es similar al de la población general.

El riesgo de malignización de la **enfermedad de Crohn** es en general menor que en la colitis ulcerosa. El promedio de incidencia en todo el intestino es del 0,45%, con un 0,13% para el intestino delgado (sobre todo adenocarcinoma de íleon) y el resto para el colon y el recto. En la localización del colon el riesgo es menor que en la pancolitis ulcerosa y similar al de la colitis izquierda. Las áreas más inflamadas, las fistulas y la afectación del canal anal son las lesiones con mayor riesgo.

Los **objetivos terapéuticos** para la enfermedad inflamatoria intestinal consisten en inducir o mantener la remisión de las agudizaciones o brotes (eliminando los síntomas y minimizando los efectos colaterales y los eventos adversos a largo plazo), curar la mucosa, evitar complicaciones (p. ej.: fistulas, estenosis...), mejorar y mantener la calidad de vida, limitar o eliminar el uso de corticosteroides, evitar la hospitalización y la cirugía, y restaurar y mantener la nutrición.

Los pacientes con brotes graves deben ser hospitalizados ya que suelen requerir tratamiento intravenoso, aunque el resto puede recibir tratamiento ambulatorio. Dado que la etiología de la enfermedad inflamatoria intestinal sigue siendo poco conocida, el tratamiento farmacológico ha ido evolucionando de forma empírica, aunque con una clara dirección sobre el sustento inflamatorio intestinal. Para ello, se ha ido recurriendo históricamente a los fármacos antiinflamatorios disponibles en cada momento, aprovechando la experiencia clínica de uso. Y cuando el tratamiento farmacológico no permite un adecuado control, es preciso echar mano de la cirugía para corregir el problema. En el caso particular de la enfermedad de Crohn, el tabaquismo debe ser

erradicado de forma inmediata, ya que incrementa notablemente el riesgo de complicaciones y la propia evolución de la enfermedad, aumentando la necesidad de cirugía.

Los **aminosalicilatos** (ácido 5-aminosalicílico – mesalazina – y derivados) constituyen la primera línea de tratamiento en la **colitis ulcerosa**, tanto en la inducción como en el mantenimiento de la remisión. Los **corticosteroides** fueron los primeros fármacos en utilizarse ampliamente como tratamiento primario de la enfermedad inflamatoria intestinal; habitualmente producen una supresión importante de la inflamación y un rápido alivio de los síntomas, considerándose el tratamiento estándar de primera línea en los brotes moderados-graves, tanto de la colitis ulcerosa como de la enfermedad de Crohn, pero no tienen indicación en el mantenimiento de la remisión y además los efectos colaterales limitan su uso prolongado. A pesar de ello, hasta un 75% de los pacientes con enfermedad de Crohn y un 65% de aquellos con colitis ulcerosa llegan a necesitar tratamiento con corticosteroides en algún momento de su enfermedad.

El avance y el mejor entendimiento en el campo de la fisiopatología y en el área de la terapéutica de la enfermedad inflamatoria intestinal han derivado en un progresivo aumento del uso de fármacos **inmunosupresores** en los últimos años, tanto en la enfermedad de Crohn como en la colitis ulcerosa, ampliándose sus indicaciones y planteándose nuevas estrategias. Típicamente se han utilizado para limitar o eliminar el uso permanente de corticosteroides, en caso de corticodependencia en la enfermedad inflamatoria intestinal con actividad crónica persistente, y para el tratamiento de complicaciones penetrantes de la enfermedad de Crohn (sobre todo de las fistulas). Sin embargo, en las dos últimas décadas se ha consolidado la práctica de introducir precozmente estos fármacos para preve-

nir o reducir las complicaciones de la enfermedad. Los más utilizados son **tiopurinas** (mercaptopurina y azatioprina), **inhibidores de la calcineurina** (metotrexato y tacrolimus) y **metotrexato**.

Las **terapias biológicas** están constituidas por fármacos de carácter proteico (mayoritariamente, son anticuerpos monoclonales o fracciones de estos) dirigidos a regular la actividad de las proteínas que ejercen un papel clave en la compleja red de la respuesta inmune. Con la incorporación del vedolizumab ya son cuatro los fármacos aprobados para su empleo en la enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo a infliximab, adalimumab y golimumab), si bien adalimumab solo está indicado en cuadros pediátricos de enfermedad de Crohn y el golimumab en colitis ulcerosa. Todos, salvo el vedolizumab, son anticuerpos monoclonales IgG1 que actúan inhibiendo el **factor de necrosis tumoral alfa** (TNF α), por lo que globalmente reciben el nombre de agentes anti-TNF. El factor de necrosis tumoral es una potente citocina proinflamatoria que ejerce múltiples funciones en el desarrollo de la inflamación a diversos niveles; de ahí la importancia de su inhibición en la enfermedad inflamatoria intestinal (Cuéllar, 2014).

Aunque se les considera como fármacos particularmente útiles en cuadros refractarios o intolerantes a los tratamientos más convencionales, no todos los pacientes necesitan tratamiento con terapia biológica, ya que muchos pacientes presentan un curso benigno y no necesitarán, durante su evolución, tratamiento con inmunosupresores o terapia biológica. Actualmente, se estima (Angós, 2013) que alrededor del 15% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal reciben tratamiento biológico.

ACCIÓN Y MECANISMO

Vedolizumab es un inmunosupresor biológico específico del

intestino, autorizado para el tratamiento de cuadros activos moderados a graves de colitis ulcerosa o de enfermedad de Crohn, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o con un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

El vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a la integrina $\alpha 4\beta 7$, una glucoproteína que es expresada mayoritariamente en la membrana de los linfocitos T colaboradores (Th) que migran al intestino, los cuales son considerados como agentes implicados en los cuadros inflamatorios de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn. Mediante la unión a la integrina $\alpha 4\beta 7$ de estos linfocitos, vedolizumab inhibe la adhesión de estas células a la *molécula de adhesión celular adresina de la mucosa 1* (MadCAM-1), pero no a la *molécula de adhesión celular vascular 1* (VCAM-1). MadCAM-1 se expresa principalmente en las células endoteliales del intestino y juega un papel crítico en la migración de los linfocitos T a través del endotelio al parénquima inflamado del tubo gastrointestinal.

Vedolizumab no se une a otras integrinas, como la $\alpha 4\beta 1$ y la $\alpha E\beta 7$, ni inhibe su función. Tampoco parece afectar al recuento de neutrófilos, linfocitos T citotóxicos y B facilitadores. Esta acción selectiva sobre la integrina $\alpha 4\beta 7$ permite reducir la inflamación del tracto gastrointestinal, sin afectar a la vigilancia inmunológica del sistema nervioso central ni inhibir las respuestas inmunes.

ASPECTOS MOLECULARES

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 dirigido contra la integrina $\alpha 4\beta 7$ de linfocitos humanos. Está formado por dos cadenas ligeras

de la subclase kappa (κ) y otras dos cadenas pesadas IgG1, unidas por puentes disulfuro (-S-S-), formando la característica estructura en Y de las inmunoglobulinas IgG1. Cada molécula contiene doce enlaces disulfuro intracatenarios y cuatro intercatenarios. Tiene un peso molecular de 146,85 kD. Es fabricado mediante técnicas de ADN recombinante, utilizando células de ovario de hámster chino.

El vedolizumab guarda un cierto paralelismo con el natalizumab, que se une preferentemente a la integrina $\alpha 4\beta 1$ (el vedolizumab lo hace específicamente a la $\alpha 4\beta 7$). Esto implica que el natalizumab bloquea la interacción con su receptor análogo, la *molécula de adhesión celular vascular 1* (VCAM-1), y a los ligandos *osteopontina y segmento de conexión 1* (CS-1), un dominio alternativamente dividido de la fibronectina. Sin embargo, el natalizumab también bloquea la interacción de la integrina $\alpha 4\beta 7$ con la *molécula de adhesión celular adresina de la mucosa 1* (MadCAM-1).

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del vedolizumab han sido adecuadamente contrastadas en las indicaciones autorizadas mediante sendos ensayos clínicos de fase 3 (confirmatorios de eficacia y seguridad), aleatorizados, multicéntricos, doblemente ciegos y controlados con placebo.

El ensayo clínico pivotal en **colectitis ulcerosa** (Feagan, 2013; GEMINI 1) tuvo de dos fases, una de inducción y otra de mantenimiento. Incluyó un total de 895 pacientes adultos con enfermedad activa moderada a grave que previamente hubiesen sido insatisfactoriamente tratados con fármacos anti-TNF α o que fueran intolerantes a los mismos o al tratamiento convencional inmunomodulador. Los pacientes

fueron divididos en dos grupos o cohortes en la fase de inducción; en la cohorte 1 los pacientes (374) fueron aleatoriamente asignados a recibir una dosis de 300 mg de vedolizumab por vía IV o de placebo al principio del estudio y dos semanas después, mientras que en la cohorte 2 todos los pacientes (521) recibieron el tratamiento activo, procediéndose a su evaluación en la semana 6. Posteriormente, en la fase de mantenimiento, todos los pacientes que mostraron una respuesta clínica significativa a la semana 6 en la fase de inducción, fueron aleatoriamente asignados a recibir (en forma doblemente ciega) vedolizumab (300 mg) cada 4 u 8 semanas, o placebo, hasta totalizar 50 semanas. Asimismo, todos los pacientes que no respondieron durante la fase de inducción fueron tratados con vedolizumab cada 4 semanas (forma abierta) hasta la semana 50.

Los pacientes incluidos en el estudio tenían una duración (mediana) de la enfermedad de 4,9 años y una puntuación media global de 8,9 puntos de la escala de la Clínica Mayo (un 50% tenía una puntuación de al menos 9); asimismo, tenían afectados al menos 15 cm del colon; un 38% tenía colitis en el asa descendente y un 37% pancolitis.

La variable primaria utilizada en la fase de inducción fue la proporción de pacientes con una determinada variación en la puntuación de la Clínica Mayo (cuyo rango completo es de 0 a 12, con puntuación creciente en función de la actividad de la enfermedad); a los efectos de este estudio, se consideró como respuesta clínica en la fase de inducción a aquellos pacientes que experimentasen en la semana nº 6 una reducción de al menos un 30% y 3 puntos en la puntuación global, acompañada de una reducción de al menos un punto en la subescala de hemorragia rectal o una puntuación absoluta en la misma inferior a 1. Como variables secundarias se determinaron las tasas de remisión clínica

(definida como una puntuación global inferior a 2, sin que en ninguna de las subescalas tuvieran una puntuación mayor de 1) y la tasa de cicatrización de la mucosa colónica (puntuación de la subescala endoscópica no superior a 1). En la fase de mantenimiento, la variable primaria fue la tasa de pacientes con remisión clínica a la semana 52, mientras que como variable secundaria se determinó la respuesta clínica en las semanas 6 y 52.

Los resultados de la **fase de inducción** mostraron unas tasas de respuesta clínica a las seis semanas del 47,1% entre los pacientes tratados con vedolizumab y del 25,5% con placebo, con una diferencia con ajuste de los factores de estratificación de 21,7 puntos porcentuales ($IC_{95\%}$ 11,6 a 31,7; $p<0,001$) a favor del vedolizumab. Asimismo, las tasas de remisión clínica fueron del 16,9% vs. 5,4%, con una diferencia de 11,5 puntos porcentuales ($IC_{95\%}$ 4,7 a 18,3; $p<0,001$) y los de curación de la mucosa colónica del 40,9% vs. 24,8%, con una diferencia de 21,7 puntos ($IC_{95\%}$ 6,4 a 25,9; $p=0,0012$).

Por lo que respecta a la **fase de mantenimiento**, las tasas de remisión clínica a 52 semanas fueron del 41,8% (vedolizumab cada 8 semanas), 44,8% (vedolizumab cada 4 semanas) y 15,9% (placebo), siendo las diferencias de los dos primeros con respecto al placebo de 26,1 puntos porcentuales ($IC_{95\%}$ 14,9 a 37,2; $p<0,001$) y 29,1 puntos porcentuales ($IC_{95\%}$ 17,9 a 40,4; $p<0,001$), respectivamente. La remisión durable (mantenimiento desde la semana 6 a la 52) se produjo en el 56,6% (vedolizumab cada 8 semanas), 52,0% (vedolizumab cada 4 semanas) y 23,8% (placebo), siendo las diferencias con respecto al placebo de 32,8 puntos porcentuales ($IC_{95\%}$ 20,8 a 44,7; $p<0,001$) y 28,5 puntos porcentuales ($IC_{95\%}$ 16,7 a 40,3; $p<0,001$), respectivamente. Las tasas de curación clínica de la mucosa colónica fueron del 51,6% y 56,0% vs. 19,8%,

con una diferencia de 32,0 y 36,3 puntos, respectivamente ($p<0,0001$, en ambos casos). Finalmente, las tasas de remisión clínica sin recurrir a la administración de corticosteroides fueron del 31,4% y 45,2% vs. 13,9%, con una diferencia de 17,6 ($IC_{95\%}$ 3,9 a 31,3; $p=0,012$) y 31,4 puntos ($IC_{95\%}$ 16,6 a 46,2; $p<0,001$), respectivamente.

Por su parte, el ensayo clínico pivotal en **enfermedad de Crohn** (Sandborn, 2013; GEMINI 2) tuvo un diseño similar al anterior, incluyendo dos fases, una de inducción y otra de mantenimiento. Se llevó a cabo sobre un total de 1.115 pacientes adultos con enfermedad activa moderada a grave, con un índice CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*, cuyo rango es de 0 a 600) de 220 a 450, que previamente hubiesen sido insatisfactoriamente tratados con corticosteroides, inmunomoduladores (azatioprina, metotrexato, etc.) o fármacos anti-TNF α .

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a ser tratados durante la fase de inducción con una dosis por vía IV de 300 mg de vedolizumab o de placebo al principio del estudio y dos semanas después. Posteriormente, en la fase de mantenimiento, todos los pacientes que mostraron una respuesta clínica significativa a la semana 6 en la fase de inducción (461), fueron aleatoriamente asignados a recibir vedolizumab (300 mg) cada 4 u 8 semanas, o placebo, hasta totalizar 52 semanas.

Los pacientes incluidos en el estudio tenían una duración (mediana) de la enfermedad de 7 años y una puntuación media global de 324 puntos de la escala CDAI (un 44% tenía una puntuación superior a 330); asimismo, un 53% tenía niveles basales de proteína C reactiva superiores a 10 mg/l y un 56% presentaan niveles de calprotectina fecal por encima de los 500 μ g/g; un 55% tenían afectados tanto el íleon como el colon y un 42% habían sido intervenidos quirúrgicamente por este motivo. Un 50% de los pacientes había

recibido con anterioridad algún fármaco anti-TNF α (en concreto, un 26% habían recibido dos o más fármacos de este grupo). Un 49% había utilizado corticosteroides, un 46% mesalazina y un 35% inmunosupresores.

La variable primaria utilizada en la fase de inducción fue la proporción de pacientes con remisión clínica ($CDAI \leq 150$) y la de respuesta clínica mejorada (reducción de la puntuación CDAI ≥ 100 puntos) a la sexta semana; como variable secundario se determinó la variación de los niveles de proteína C reactiva (PCR). En la fase de mantenimiento, la variable primaria fue la tasa de pacientes con remisión clínica a la semana 52, mientras que como variable secundaria se determinó la respuesta clínica mejorada en la semana 52, tanto global como en ausencia de corticosteroides, así como la durabilidad de la remisión clínica ($CDAI \leq 150$ puntos durante $\geq 80\%$ de las visitas).

Los resultados de la **fase de inducción** mostraron unas tasas de remisión clínica a las seis semanas del 14,5% entre los pacientes tratados con vedolizumab y del 6,8% con placebo, con una diferencia con ajuste de los factores de estratificación de 7,8 puntos porcentuales ($IC_{95\%}$ 1,1 a 4,2; $p=0,0206$) a favor del vedolizumab. Asimismo, las tasas de respuesta clínica mejorada fueron del 31,4% vs. 25,7%, con una diferencia de 5,7 puntos porcentuales, estadísticamente no significativa ($IC_{95\%}$ 0,9 a 1,7; $p=0,2322$). La variación media de los niveles de PCR fue de -2,9 vs. -3,6, con una diferencia no significativa ($p=0,9288$).

Por lo que respecta a la **fase de mantenimiento**, las tasas de remisión clínica a 52 semanas fueron del 39,0% (vedolizumab cada 8 semanas), 36,4% (vedolizumab cada 4 semanas) y 21,6% (placebo), siendo las diferencias de los dos primeros con respecto al placebo de 17,4 puntos porcentuales ($IC_{95\%}$ 7,3 a 27,5; $p<0,001$) y 14,7 puntos porcentuales ($IC_{95\%}$ 4,6 a 24,7; $p=0,0042$), respectivamente. Las tasas de respuesta mejorada fue-

ron del 43,5%, 45,5% y 30,1%, respectivamente, con una diferencia estadísticamente significativa de 13,4 y 15,3 puntos porcentuales para vedolizumab cada 8 y 4 semanas vs. placebo. Las tasas de remisión clínica en pacientes que no recurrieron a los corticosteroides fueron del 31,7%, 28,8% y 15,9%, con una diferencia estadísticamente significativa de 15,9 y 12,9 puntos porcentuales vs. placebo. Asimismo, las tasas de respuesta durable fueron del 21,4%, 16,2% y 14,4%, con una diferencia de 7,2 y 1,5 puntos porcentuales vs. placebo, ambas estadísticamente no significativas.

En un análisis ulterior (Sands, 2014) de los datos de este último ensayo clínico, centrado en la respuesta en la fase de inducción en pacientes que previamente habían sido tratados infructuosamente con fármacos anti-TNF α ($n=315$), se observó que la tasa de remisión clínica en la semana sexta fue del 15,2% entre los tratados con vedolizumab vs. 12,1% con placebo, con una diferencia de 2,1 puntos porcentuales estadísticamente no significativa ($p=0,433$); por el contrario, a la décima semana, estos valores fueron del 26,6 vs. 12,1, con una diferencia estadísticamente significativa de 14,5 puntos porcentuales ($RR=2,2$; $IC_{95\%}$ 1,3 a 3,6; $p=0,001$). Se observó una mayor proporción de pacientes entre los tratados con vedolizumab con una respuesta clínica mejorada a la sexta semana (39,2% vs. 22,3%; $RR=1,8$; $IC_{95\%}$ 1,2 a 2,5; $p=0,001$).

Desde el punto de vista de la **seguridad clínica**, los efectos adversos más comunes con vedolizumab, tanto en pacientes con colitis ulcerosa como con enfermedad de Crohn, son nasofaringitis, cefalea y artralgia. Fueron más frecuentes las infecciones e infestaciones que con placebo, tanto en pacientes con colitis ulcerosa (42% vs. 31%), pero no así en aquellos con enfermedad de Crohn (39% vs. 44%). Igualmente, en general los eventos adversos graves también fueron más frecuentes con placebo que

con vedolizumab en los pacientes con colitis ulcerosa (16% vs 12%), pero no con enfermedad de Crohn (15% vs. 24%).

ASPECTOS INNOVADORES

El vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a la integrina $\alpha 4\beta 7$, una glucoproteína que es expresada mayoritariamente en la membrana de los linfocitos T colaboradores (Th) que migran al intestino, que son considerados como agentes implicados en los cuadros inflamatorios de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn. Ha sido autorizado para el tratamiento de cuadros activos moderados a graves de colitis ulcerosa o de enfermedad de Crohn, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o con un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos pivotales en pacientes con **colitis ulcerosa** muestran un beneficio clínico neto del tratamiento con vedolizumab, tanto en la fase de inducción como en la de mantenimiento, incluyendo a pacientes tratados previamente con terapia convencional como en pacientes no respondedores a fármacos anti-TNF α , aunque estos datos han sido obtenidos frente a placebo. No se dispone de ensayos clínicos directamente comparativos con los fármacos anti-TNF α actualmente autorizados para esta indicación: infliximab y golimumab. En general, los resultados de la fase de inducción mostraron unas tasas de respuesta clínica a las seis semanas del 47,1% entre los pacientes tratados con vedolizumab y del 25,5% con placebo; asimismo, las tasas de remisión clínica fueron del 16,9% vs. 5,4%, mientras que las de curación de la mucosa colónica fueron del 40,9% vs. 24,8%, diferencias todas ellas

significativas. Por lo que respecta a la fase mantenimiento, las tasas de remisión clínica a un año fueron del 42-45% vs. 16%, las de remisión durable del 52-57% vs. 24% (placebo), las de curación clínica de la mucosa colónica fueron del 52-56% vs. 20% y las de remisión clínica sin recurrir a la administración de corticosteroides fueron del 31-45% vs. 14%.

Los resultados obtenidos en los pacientes con **enfermedad de Crohn** mostraron unas tasas de respuesta y de remisión clínica algo inferiores que en los pacientes con colitis ulcerosa, tanto en inducción como en mantenimiento. En concreto, las tasas de remisión clínica a las seis semanas son 15 vs. 7% con placebo, mientras que las de respuesta clínica mejorada fueron del 31% vs. 26%, una diferencia que no es estadísticamente significativa. Aún más, entre los pacientes que previamente habían sido tratados infructuosamente con fármacos anti-TNF α , las tasas de remisión clínica en la semana sexta fueron del 15% vs. 12%, con una diferencia no significativa. Para que esta diferencia alcanzase la significación hubo de esperarse a la décima semana (26% vs. 12%), aunque sí hubo mejor respuesta clínica mejorada a la sexta semana (39% vs. 22%). En cuanto a la fase de mantenimiento en pacientes con enfermedad de Crohn, las tasas de remisión clínica a 52 semanas fueron del 36-39% vs. 22% y las de respuesta mejorada del 43-46% vs. 30%. Las tasas de remisión clínica en pacientes que no recurrieron a los corticosteroides fueron del 29-32% vs. 16%. No fue estadísticamente significativa la diferencia de las tasas de respuesta durable de vedolizumab y de placebo en estos pacientes (16-21% vs. 14%). En general, comparando indirectamente el vedolizumab con las alternativas disponibles en la enfermedad de Crohn, el efecto es modesto, particularmente en pacientes con tratamiento anti-TNF α previo insatisfactorio. Sin embargo, debe tenerse presente las escasas opciones terapéuticas disponibles para estos pacientes, para los que el vedolizumab puede representar una cierta ayuda; además, el perfil de seguridad de vedolizumab en enfermedad de Crohn parece similar a otros tratamientos biológicos. En cualquier caso, hasta el momento, no se ha identificado ningún caso de inmunosupresión sistémica ni de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), un síndrome extremadamente raro observado en unos pocos pacientes tratados con natalizumab (un anticuerpo monoclonal con un mecanismo anti-integrinas parcialmente relacionado con el del vedolizumab).

Según el *Informe de Posicionamiento Terapéutico* (AEMPS, 2015) vedolizumab constituye una alternativa más de tratamiento de inducción y mantenimiento en pacientes con colitis ulcerosa de moderada a grave que hayan fracasado al tratamiento con terapia convencional o con fármacos anti-TNF α . Por otra parte, en pacientes con enfermedad de Crohn, vedolizumab no representa una alternativa porque los datos obtenidos sugieren un efecto modesto en cuanto a la eficacia y un retraso en la inducción a la remisión en comparación con otros agentes biológicos; sin embargo, debido a las escasas alternativas terapéuticas en pacientes con fallo o intolerancia a los anti-TNF α , vedolizumab podría representar una opción de tratamiento en estos pacientes.

Por otro lado, no se dispone actualmente de datos sobre la utilización conjunta de vedolizumab con otros inmunomoduladores o con agentes anti-TNF α . En este sentido, sería especialmente interesante determinar la utilidad terapéutica de este tipo de combinaciones, sobre todo teniendo en cuenta los antecedentes existentes (Colombel, 2010), que muestran que la combinación de agentes anti-TNF α con tiopurinas se asocia con una mayor probabilidad de remisión clínica en pacientes con enfermedad de Crohn sin necesidad de recurrir a los corticosteroides.

VALORACIÓN

VEDOLIZUMAB

► ENTYVIO® (Takeda)

Grupo Terapéutico (ATC): L04AA. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA Y AGENTES INMUNOMODULADORES. Inmunosupresores selectivos.

Indicaciones autorizadas: Tratamiento de la colitis ulcerosa activa o de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o con un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

VALORACIÓN GLOBAL: INNOVACIÓN MODERADA. Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.



Novedad clínica: Posibilidad de asociar con otros tratamientos actualmente en vigor. Utilidad en cuadros refractarios a los tratamientos actuales o en pacientes en los que el tratamiento estándar está contraindicado.



Novedad molecular: Mecanismo de acción innovador frente al de los tratamientos previamente disponibles para la misma o similar indicación terapéutica.



FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Infliximab	Remicade	Merck Sharp Dohme	1999
	Inflectra	Hospira	2014
	Remsima	Kern	2014
Adalimumab	Humira ¹	Abbvie	2003
Golimumab	Simponi ²	Merck Sharp Dohme	2009
Vedolizumab	Entyvio	Takeda	2015

¹ Indicado solo en enfermedad de Crohn pediátrica.

² Indicado solo en colitis ulcerosa.

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Informe de Posicionamiento Terapéutico de vedolizumab (Entyvio®). Fecha de publicación: 10 de junio de 2015. <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-vedolizumab-Entyvio-GCPT.pdf>
- **Angós Musgo R.** Terapéutica de la enfermedad inflamatoria intestinal. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos del aparato digestivo, metabolismo y sistema endocrino*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2013. p. 227-248.
- **Bewtra M, Kaiser LM, TenHave T, Lewis JD.** Crohn's disease and ulcerative colitis are associated with elevated standardized mortality ratios: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19: 599-613. doi: 10.1097/MIB.0b013e31827f27ae.
- **Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al; SONIC Study Group.** Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010; 362(15): 1383-95. doi: 10.1056/NEJMoa0904492.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- **Cuellar Rodríguez S.** Enfermedad inflamatoria intestinal. *Panorama Actual Med*. 2014; 38(374): 455-71.
- **Dias CC, Rodrigues PP, da Costa-Pereira A, Magro F.** Clinical prognostic factors for disabling Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(24): 3866-71. doi: 10.3748/wjg.v19.i24.3866.
- **European Medicines Agency (EMA).** Entyvio®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/381071/2014; EMEA/H/C/002682. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002782/WC500168530.pdf
- **Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, et al; GEMINI 1 Study** Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013; 369(8): 711-21. doi: 10.1056/NEJMoa1215739.
- **Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, et al.** Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. 2014; 147(3): 618-627.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.05.008.
- **Sicilia B, Vicente R, Gomollon F.** Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa: discusión de la epidemiología clásica. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2009; 39(4).

Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013; 369(8): 699-710. doi: 10.1056/NEJMoa1215734.

- **Gibson PR, Vaizey C, Black CM, Nicholls R, Weston AR, Bampton P, Sparrow M, Lawrence IC, Selby WS, Andrews JM, Walsh AJ, Hetzel DJ, Macrae FA, Moore GT, Weltman MD, Leong RW, Fan T.** Relationship between disease severity and quality of life and assessment of health care utilization and cost for ulcerative colitis in Australia: a cross-sectional, observational study. *J Crohns Colitis*. 2014; 8(7): 598-606. doi: 10.1016/j.crohns.2013.11.017.

- **Kothari M, Mudireddy P, Swaminath A.** Patient considerations in the management of ulcerative colitis - role of vedolizumab. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 1235-42. doi: 10.2147/TCRM.S65650.

- **Medina Benítez E, Fuentes Lugo D, Suárez Cortina L, Prieto Bozano G.** Enfermedad inflamatoria intestinal. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNP-AEP*. <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/eii.pdf>

- **Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, Lukas M, et al; GEMINI 2 Study Group.** Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013; 369(8): 711-21. doi: 10.1056/NEJMoa1215739.

- **Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, et al.** Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. 2014; 147(3): 618-627.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.05.008.

- **Sicilia B, Vicente R, Gomollon F.** Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa: discusión de la epidemiología clásica. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2009; 39(4).