



REVISIÓN

Eficacia y seguridad de vedolizumab en el tratamiento de la colitis ulcerosa



Eugeni Domènech^{a,c,*} y Javier P. Gisbert^{b,c}

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España

^b Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Madrid, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD)

Recibido el 4 de julio de 2015; aceptado el 9 de noviembre de 2015

Disponible en Internet el 2 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE

Colitis ulcerosa;
Vedolizumab;
Enfermedad inflamatoria intestinal;
Integrinas;
Moléculas de adhesión

KEYWORDS

Ulcerative colitis;
Vedolizumab;
Inflammatory bowel disease;
Integrins;
Adhesion molecules

Resumen Las integrinas desempeñan un papel clave en el desarrollo y mantenimiento del proceso inflamatorio en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado con efecto predominante a nivel intestinal. Su mecanismo de acción consiste en una inhibición específica de la integrina $\alpha_4\beta_7$ de los leucocitos, lo que impide su interacción con la molécula de adhesión celular adresina de la mucosa 1 (MAdCAM-1) que participa en la migración de los linfocitos desde el torrente sanguíneo al tejido intestinal. Vedolizumab está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa activas, de moderadas a graves, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un antagonista del factor de necrosis tumoral α (TNF- α). En esta revisión se presentan los resultados clínicos más importantes de vedolizumab en el tratamiento de pacientes con colitis ulcerosa.

© 2016 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Efficacy and safety of vedolizumab in the treatment of ulcerative colitis

Abstract Integrins play a crucial role in the development and maintenance of the inflammatory process in patients with inflammatory bowel disease. Vedolizumab is a humanized monoclonal antibody with a predominantly gastrointestinal effect. It specifically inhibits leukocyte integrin $\alpha_4\beta_7$, thus preventing its interaction with mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1 (MAdCAM-1), which is involved in the migration of lymphocytes from the blood stream to the intestinal tissue. Vedolizumab is indicated in the treatment of moderate to severe active

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: eugenidomenech@gmail.com, edomenech.germanstrias@gencat.cat (E. Domènech).

Crohn's disease and ulcerative colitis in adult patients with poor response, loss of response, or intolerance to conventional treatment or to tumour necrosis factor alpha (TNF- α) antagonists. This review presents the most relevant clinical outcomes of vedolizumab in the treatment of patients with ulcerative colitis.

© 2016 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica e idiopática de la mucosa del colon. Afecta de forma prácticamente constante la mucosa rectal y se extiende en sentido proximal y de forma continua, y puede afectar la totalidad de la mucosa cólica. La CU se clasifica fenotípicamente, por la extensión de la afectación del colon, desde una proctitis hasta una colitis extensa¹.

Tanto la CU como la enfermedad de Crohn se desarrollan a partir de una respuesta inmunológica inapropiada, en sujetos genéticamente susceptibles, como resultado de interacciones complejas entre factores ambientales, microbianos y del sistema inmunológico intestinal². Entre los mecanismos fisiopatológicos propuestos en la CU se incluyen la alteración de la barrera epitelial, la rotura del equilibrio homeostático entre la inmunidad de la mucosa del huésped y la microbiota, la activación de los receptores *toll-like* de las células dendríticas, la desregulación de las respuestas inmunológicas a nivel de la mucosa y la lámina propia del colon inflamado (con participación, entre otros, de las células T colaboradoras y de NK, interleucinas 5, 10 y 13, citocinas relacionadas con las células Th2 y factor de necrosis tumoral α [TNF- α]), el reclutamiento y el tráfico leucocitario y, finalmente, diversos factores genéticos. El mejor conocimiento de los mecanismos inductores y perpetuadores de la inflamación de la mucosa colónica ha hecho posible la identificación de nuevas dianas terapéuticas y el desarrollo de nuevos fármacos con distintos mecanismos de acción³.

Tráfico linfocitario y antagonistas de las integrinas

Los linfocitos juegan un papel clave en la patogenia de la CU. Los inhibidores de las integrinas constituyen un grupo de fármacos que tienen como diana terapéutica la interrupción de los sistemas de adhesión y tráfico leucocitario, con la consiguiente reducción de la inflamación⁴. La capacidad de alterar los mecanismos intrínsecos de adhesión y transmisión de los linfocitos T a través de las células endoteliales del intestino inflamado puede contribuir a la resolución de la inflamación existente, así como al potencial control de la CU a largo plazo^{5,6}.

La migración de los leucocitos de la circulación sanguínea a través del endotelio intestinal acontece a través de una serie de mecanismos basados en sistemas de adhesión, en los que participan las integrinas $\alpha_4\beta_1$ y $\alpha_4\beta_7$, así como la molécula de adhesión vascular (VCAM-1) y

la molécula de adhesión celular adreína de la mucosa 1 (MAdCAM-1)⁶⁻⁸. La integrina $\alpha_4\beta_7$ se expresa en un subtipo concreto de linfocitos T colaboradores de memoria que migran preferentemente al tracto gastrointestinal y causan la inflamación característica de la CU⁹. Una vez que la migración transendotelial de leucocitos ha tenido lugar, el proceso inflamatorio se propaga gracias a la proliferación y activación local de linfocitos, y a la reducción en la salida de linfocitos de la mucosa. Las moléculas de adhesión también participan en la interacción entre las células T y las células dendríticas o mesenquimales de la mucosa y submucosa intestinal, facilitando la activación de los linfocitos T¹⁰. Por otra parte, las integrinas α_4 también juegan un importante papel en el proceso inflamatorio a través de interacciones con diversos ligandos tisulares que, a su vez, inducen señales coestimuladoras que determinan la proliferación y adhesión de los linfocitos T, la producción de citocinas y el aumento de la expresión de las células T de las metaloproteinasas de matriz que degradan la matriz extracelular y facilitan la migración celular¹¹. Así pues, la interrupción de las interacciones de las moléculas de adhesión puede ser efectiva para disminuir el reclutamiento de las células T, la inhibición de las señales de coestimulación locales, o una combinación de ambas (fig. 1).

Vedolizumab en el tratamiento de la colitis ulcerosa

El tratamiento de la CU depende, fundamentalmente, de la gravedad de los brotes de actividad y de la respuesta a los corticoesteroides. De hecho, la mitad de los pacientes con CU nunca requerirá tratamiento con corticoides y, por tanto, no precisará de otros fármacos aparte de los aminosalicilatos¹². Entre los pacientes que precisen corticoides orales o intravenosos, la mitad requerirá tratamientos inmunosupresores, ya sea para el tratamiento de la corticorrefractoriedad ya sea de la corticodependencia¹³. Vedolizumab tiene aprobada su indicación para el tratamiento de pacientes con CU activa con fracaso del tratamiento convencional (entendido como tratamiento con corticoesteroides o inmunosupresores tiopurínicos), lo que coincide con las indicaciones de infliximab, adalimumab y golimumab, los 3 fármacos anti-TNF- α aprobados en España para el tratamiento de la CU. Al margen de dicha indicación, vedolizumab puede representar una alternativa terapéutica de gran interés en el fallo primario o en la pérdida secundaria de respuesta al tratamiento con anti-TNF- α .

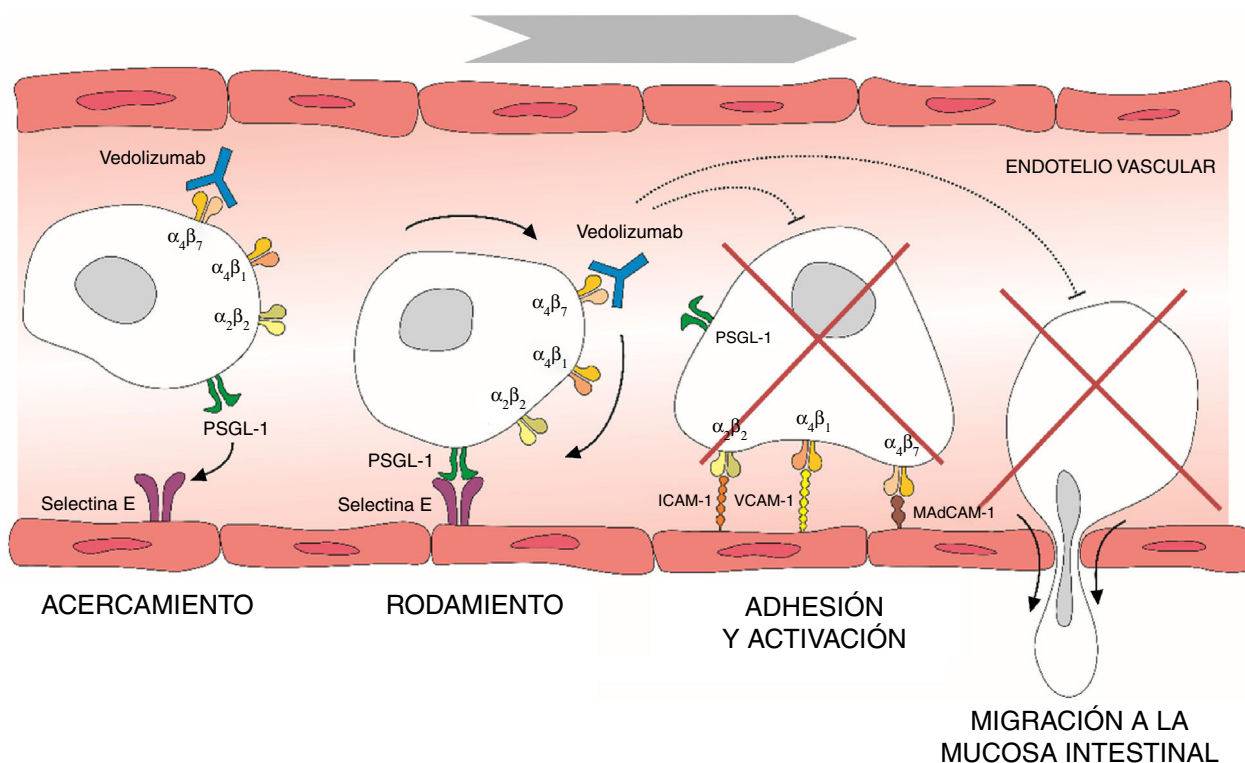


Figura 1 Proceso de migración de los linfocitos desde los vasos sanguíneos hacia la mucosa intestinal y mecanismo de acción de vedolizumab.

ICAM-1: *intercellular adhesion molecule 1*; MAdCAM-1: *mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1*; PSGL-1: *P-selectin glycoprotein ligand 1*; VCAM-1: *vascular cell adhesion molecule 1*.

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante del tipo IgG1 que actúa como inhibidor selectivo del heterodímero $\alpha_4\beta_7$, inhibiendo, por tanto, la adhesión y migración de los leucocitos hacia el tracto gastrointestinal¹⁴. El fármaco es un antagonista de la integrina $\alpha_4\beta_7$, sin actividad inmunosupresora sistémica identificada. Mediante la unión a $\alpha_4\beta_7$ de linfocito T, vedolizumab inhibe la adhesión de estas células a MAdCAM-1, pero no la VCAM-1¹⁵. La molécula de adhesión MAdCAM-1 se expresa en el intestino y en tejidos asociados al tracto digestivo (como el páncreas) y tejido linfoide (como las placas de Peyer, o *lamina propria* intestinal)¹⁶. Generalmente no se detecta en la mayoría de los tejidos extraintestinales (normales o inflamados), incluyendo aquellos con superficies mucosas, o en el endotelio de las venas del pulmón, hígado, riñón, corazón, glándulas salivales, útero, ovario, músculo esquelético, piel o parénquima cerebral¹⁶. Sin embargo, se ha detectado MAdCAM-1 en el tejido hepático tras inflamación prolongada asociada a enfermedad inflamatoria intestinal¹⁷. La molécula de adhesión MAdCAM-1 expresada en las células endoteliales del intestino juega un papel crítico en la migración de los linfocitos T a los tejidos del tracto intestinal. Vedolizumab, a diferencia de natalizumab, no se une a las integrinas $\alpha_4\beta_1$ y $\alpha E\beta_7$ ni inhibe su función. Asimismo, tampoco induce alteraciones en la inmunosupresión sistémica, hecho que no afecta a los mecanismos de vigilancia inmunológica del sistema nervioso central. Por ello, aunque el tratamiento con natalizumab está asociado con un aumento en el riesgo de leucoencefalopatía

multifocal progresiva (LMP), una enfermedad desmielinizante progresiva del sistema nervioso central causada por un tipo oportunista de poliomavirus humano (el virus John Cunninghamo virus JC), durante el desarrollo clínico de vedolizumab, que incluyó aproximadamente a 3.000 pacientes (media de exposición de 19 meses), no se ha comunicado ningún caso de LMP en pacientes tratados con este último fármaco a pesar de que más del 80% de los pacientes habían recibido tratamiento inmunosupresor previamente a su inclusión en el estudio¹⁸⁻²⁰.

En mayo de 2014, la Food and Drug Administration americana y la Agencia Europea de Medicamentos dieron la aprobación para la comercialización de vedolizumab (Entyvio®, Takeda Pharmaceuticals International GmbH) para el tratamiento de la enfermedad de Crohn y CU activas, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un antagonista del TNF- α ²¹.

Eficacia de vedolizumab en pacientes con colitis ulcerosa

Las versiones previas de vedolizumab se denominaban LDP-02, MLN02 y MLN0002. Para facilitar su lectura, en esta revisión, nos referiremos a todas las versiones como «vedolizumab». Los estudios de fase 1 en voluntarios sanos han confirmado el mecanismo de acción selectivo intestinal

de vedolizumab²², la ausencia de efecto sobre los linfocitos del líquido cefalorraquídeo (tasa CD4+:CD8+)²³ y la similitud en los parámetros farmacocinéticos en pacientes con CU y enfermedad de Crohn sin necesidad de variación de dosis en presencia de covariables como edad, sexo, peso, presencia de anticuerpos antivedolizumab y albúmina²⁴.

Asimismo, diferentes estudios de fase 2 en pacientes con CU activa han proporcionado datos de eficacia, seguridad, tolerabilidad y farmacocinética (tabla 1). En 46 pacientes incluidos en un estudio aleatorizado y doble ciego controlado con placebo, tratados con vedolizumab (2, 6 o 10 mg/kg) los días 1, 15, 29 y 85 o placebo, y monitorizados durante 8 meses, vedolizumab mostró una farmacocinética proporcional a la dosis, con saturación de los receptores $\alpha_4\beta_7$ de los linfocitos de la sangre periférica^{25,26}. En otro estudio de 29 pacientes con CU moderada-grave, se compararon varias dosis de vedolizumab (0,15 mg/kg por vía subcutánea o 0,15; 0,5 o 2 mg/kg i.v.) con placebo. La dosis de 0,5 mg/kg fue suficiente para lograr la saturación de los receptores $\alpha_4\beta_7$ de los linfocitos circulantes durante 30 días²⁷. En un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo que incluyó a 181 pacientes con CU activa y aleatorizados a tratamiento con 0,5 o 2 mg/kg (o placebo) los días 1 y 29, las tasas de remisión fueron significativamente superiores en el grupo de tratamiento activo²⁸ y a la sexta semana fueron del 33, 32 y 14% para los grupos tratados con 0,5, 2 mg/kg y placebo, respectivamente ($p=0,002$), con unas tasas de remisión endoscópica del 28, 12 y 8%, respectivamente²⁹.

La eficacia y seguridad de vedolizumab se ha estudiado en un ensayo clínico fase 3 en pacientes con CU (GEMINI 1)^{20,30}. Este ensayo integraba los resultados de 2 estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. En el estudio se incluyó a pacientes con CU activa definida como una puntuación en el índice de Mayo de 6 a 12, con una subpuntuación mínima de 2 en la sigmoidoscopia, y con fracaso de tratamientos previos (falta de respuesta o efectos adversos), incluyendo glucocorticoides, medicaciones inmunosupresoras o anti-TNF- α . En el estudio de terapia de inducción se incluyeron 2 cohortes: la cohorte 1 estaba formada por 374 pacientes que fueron tratados con 300 mg de vedolizumab i.v. o placebo en las semanas 0 y 2, y la cohorte 2 (estudio abierto), formada por 521 pacientes tratados con vedolizumab en estas mismas semanas. Se evaluó la respuesta clínica en ambas cohortes a la sexta semana. En el estudio de terapia de mantenimiento, los pacientes de ambas cohortes que mostraron respuesta a vedolizumab en la sexta semana fueron aleatorizados a continuar siendo tratados con vedolizumab, cada 4 u 8 semanas, o placebo hasta las 52 semanas. La variable principal en la fase de inducción fue la respuesta clínica a la sexta semana, definida como una disminución de la puntuación del índice de Mayo como mínimo de 3 puntos y una reducción como mínimo del 30% respecto a la puntuación basal, con una disminución como mínimo de un punto en la puntuación de rectorragia o una puntuación absoluta de sangrado rectal de 0 a 1. Las variables secundarias incluían la remisión clínica (puntuación del índice de Mayo de 2 o inferior sin subpuntuación de rectorragia superior a uno y curación mucosa definida como subpuntuación endoscópica de 0 a 1). La variable principal para la fase de mantenimiento era la remisión clínica a la

semana 52 y las variables secundarias fueron la respuesta clínica y la remisión clínica sostenidas (a las 6 y 52 semanas), la curación mucosa a las 52 semanas y la ausencia de tratamiento con corticoides en los pacientes que recibían esta medicación en situación basal. La calidad de vida se midió con el cuestionario específico para pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (IBDQ).

Tanto en el ensayo de tratamiento de inducción como en el de mantenimiento, las diferencias entre los grupos de tratamiento con vedolizumab y placebo fueron estadísticamente significativas en todas las variables de interés primarias y secundarias (tabla 2). Asimismo, los pacientes tratados con vedolizumab experimentaron mejoras más significativas en la puntuación parcial del índice de Mayo, en el IBDQ, en la concentración de calprotectina fecal y en el uso de glucocorticoides, que los pacientes tratados con placebo. En un análisis *posthoc*, no se observaron diferencias aparentes en eficacia de vedolizumab administrado cada 4 o cada 8 semanas. Respecto a los efectos adversos más frecuentes (cefalea, nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores, artralgia, náuseas, dolor abdominal, fatiga, anemia y tos) no se observaron diferencias entre los grupos de vedolizumab y placebo, si bien las infecciones graves fueron más frecuentes en el grupo de tratamiento activo (2,9 vs. 1,9%). No se observó ningún caso de LMP.

Los resultados del ensayo GEMINI 1 demostraron que vedolizumab era más eficaz que el placebo como tratamiento de inducción y mantenimiento en pacientes con CU activa. Asimismo, los análisis adicionales en otros subgrupos de pacientes de este ensayo, incluyendo el fracaso previo del tratamiento con anti-TNF- α o del tratamiento con inmunomoduladores³¹ o de los pacientes de las cohortes 1 y 2 no respondedores a la sexta semana³², también mostraron la superioridad de vedolizumab frente a placebo a las 6 y 52 semanas. La medición de la calidad de vida utilizando instrumentos genéricos, tales como la versión abreviada del cuestionario de salud SF-36 y la escala analógica visual del cuestionario EQ-5D, además del cuestionario específico IBDQ, también han demostrado que el tratamiento con vedolizumab ejerce efectos beneficiosos en la calidad de vida de los pacientes³³.

Por otra parte, se dispone ya de datos de eficacia de vedolizumab a más largo plazo derivados del estudio abierto de extensión del ensayo GEMINI 1 (GEMINI LTS), que incluyen resultados de remisión clínica hasta la semana 104³⁴. Así, en un total de 275 pacientes que completaron el ensayo GEMINI 1 y recibieron cualquier dosis de vedolizumab durante el GEMINI LTS, se obtuvo una remisión clínica en el 73% de los casos. Asimismo, en el subgrupo de pacientes con fracaso previo al tratamiento con anti-TNF- α , un 65% mantenían la remisión clínica a la semana 104³⁵. Más allá de la actividad clínica, también disponemos de resultados preliminares con relación a la cicatrización mucosa a las 52 semanas, que fue del 28% en el grupo vedolizumab frente al 8,7% en el grupo placebo ($p < 0,001$), con tasas de mejoría endoscópica y remisión clínica del 31 y del 13%, respectivamente ($p=0,001$)³⁶. Estos estudios también han permitido constatar que la eficacia de vedolizumab no difiere según la edad³⁷, los valores basales de calprotectina fecal³⁸ ni el uso concomitante de corticosteroides o inmunomoduladores³⁹. Por último, un estudio de extensión del ensayo GEMINI

Tabla 1 Ensayos clínicos de fase 2 de vedolizumab frente a placebo en pacientes con colitis ulcerosa activa

Autor (referencia)	Diseño	Participantes aleatorización	Dosis días de administración	VARIABLES del estudio	Resultados
Scholz (25)	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	46 pacientes 37 VDZ, 9 placebo 4:1	2, 6 o 10 mg/kg Días 1, 15, 29 y 85 Seguimiento hasta día 253	Concentraciones séricas VDZ Saturación de $\alpha_4\beta_7$ linfocitos periféricos Puntuación parcial en la escala Mayo	<p>↑ C_{max} y AUC de VDZ proporcional en función de dosis</p> <p>↓ concentración VDZ de forma monoexponencial hasta 1-10 $\mu\text{g/mL}$, luego de forma no lineal</p> <p>Saturación máxima de los receptores $\alpha_4\beta_7$</p> <p>No saturación con placebo</p> <p>Porcentaje de respondedores > 50% grupo VDZ 22 al 33% en el grupo placebo</p> <p>↓ calprotectina fecal en el grupo VDZ</p> <p>EA: cefalea, brote CU, infección tracto respiratorio superior y nasofaringitis</p>
Parikh (26)	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	46 pacientes 37 VDZ, 9 placebo 4:4:4:3	2, 6 o 10 mg/kg Días 1, 15, 29 y 85 Seguimiento hasta día 253	Concentraciones séricas de VDZ Saturación de $\alpha_4\beta_7$ linfocitos periféricos Puntuación parcial en la escala Mayo	<p>Igual que el estudio anterior</p> <p>En pacientes con enfermedad más activa, tasas de respuesta 68-89% en tratados con VDZ vs. 25%-50% en tratados con placebo</p>
Feagan (27)	Doble ciego controlado con placebo, dosis ascendente	29 pacientes	0,15 mg/kg s.c. 0,15, 0,5, 2,0 mg/kg i.v. (grupos 1-4) Seguimiento de 30 días	Puntuación en la escala Mayo Puntuación Baron (sigmoidoscopia)	<p>Dosis de 0,5 mg/kg suficiente para bloquear los receptores $\alpha_4\beta_7$ durante 30 días</p> <p>Respuesta endoscópica en 1/5, 0/5, 3/5 y 1/5 en los grupos 1-4 vs. 2/8 en el grupo placebo</p> <p>40% pacientes del grupo 3 mostraron remisión endoscópica y clínica completa</p>

Tabla 1 (Continuación)

Autor (referencia)	Diseño	Participantes aleatorización	Dosis días de administración	Variables del estudio	Resultados
Feagan (28)	Aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo	181 pacientes	Dos dosis i.v. de 0,5 o 2,0 mg/kg los días 1 y 29 o placebo	Remisión clínica definida por puntuación clínica CU (UCCS) de 0 o 1 y puntuación modificada de Baron (MBS) 0 o 1, sin sangre en las heces el día 43	Tasas de remisión del 33, 34 y 15% para las dosis de 0,5, 2,0 mg/kg y placebo, respectivamente ($p=0,03$). La proporción de pacientes con descensos de 3 puntos o más en la UCCS fue 66, 57 y 33%, respectivamente ($p=0,001$). EA graves en 8% tratados con VDZ vs. 5% con placebo
Feagan (29),	Aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo	181 pacientes	Dos dosis i.v. de 0,5 o 2,0 mg/kg los días 1 y 29 o placebo	Remisión clínica en la sexta semana definida por puntuación clínica CU (UCCS) de 0 o 1 y puntuación modificada de Baron (MBS) 0 o 1, sin sangre en las heces	Tasas de remisión del 33, 32 y 14% para las dosis de 0,5, 2,0 mg/kg y placebo, respectivamente ($p=0,03$). La proporción de pacientes con descensos de 3 puntos o más en la UCCS fue 66, 53 y 33%, respectivamente ($p=0,002$). Remisión endoscópica en 28% de los tratados con 0,5 mg/kg y 12% en los tratados con 2,0 mg/kg vs. 8% en los tratados con placebo ($p=0,007$)

CU: colitis ulcerosa; EA: efectos adversos; VDZ: vedolizumab.

1 demostró la seguridad de la readministración de vedolizumab cada 4 semanas tras un año sin tratamiento⁴⁰.

Dos revisiones sistemáticas han analizado la eficacia de vedolizumab en el tratamiento de la CU^{41,42}. En una de ellas⁴¹, que incluyó 8 ensayos aleatorizados y controlados de tratamiento con fármacos biológicos (vedolizumab, abatacept, visilizumab, golimumab), vedolizumab fue significativamente más efectivo que el placebo para lograr la respuesta clínica, la remisión clínica y la cicatrización mucosa en la fase de inducción, con beneficios relativos del 82, 166 y 75%, respectivamente ($p<0,001$ para

todas las comparaciones); en la fase de mantenimiento, vedolizumab alcanzó un porcentaje de remisión clínica y cicatrización mucosa significativamente mayor respecto al placebo ($p<0,01$). En otra revisión sistemática en la que se incluyeron 4 ensayos clínicos aleatorizados y controlados que comparaban vedolizumab con placebo, en un total de 606 pacientes, los análisis agregados demostraban la superioridad estadísticamente significativa de vedolizumab frente a placebo para inducir la remisión, la respuesta clínica, la remisión endoscópica y el mantenimiento de la remisión⁴².

Tabla 2 Resultados principales del ensayo de fase 3 GEMINI 1 20,30: vedolizumab (VDZ) frente a placebo

Desenlace de interés	Grupo de tratamiento	Porcentaje de pacientes	Diferencia (IC 95%)	p
<i>Terapia de inducción (cohorte 1 y 2)</i>				
Respuesta clínica	Placebo (n = 149)	25,5	21,7 (11,6-31,7)	< 0,001
	VDZ (n = 225)	47,1		
Remisión clínica	Placebo (n = 149)	5,4	11,5 (4,7-18,3)	0,001
	VDZ (n = 225)	16,9		
Curación mucosa	Placebo (n = 149)	24,8	16,1 (6,4-25,9)	0,001
	VDZ (n = 225)	40,9		
<i>Terapia de mantenimiento</i>				
Remisión clínica a las 52 semanas	Placebo (n = 126)	15,9	26,1 (14,9-37,2)	< 0,001
	VDZ (n = 122) cada 8 semanas	41,8		
Respuesta clínica sostenida	Placebo (n = 126)	15,9	29,1 (17,9-40,4)	< 0,001
	VDZ (n = 125) cada 4 semanas	44,8		
Remisión clínica sostenida	Placebo (n = 126)	23,8	32,8 (20,8-44,7)	< 0,001
	VDZ (n = 122) cada 8 semanas	56,6		
Curación mucosa a las 52 semanas	Placebo (n = 126)	23,8	28,5 (16,7-40,3)	< 0,001
	VDZ (n = 125) cada 4 semanas	52,0		
Remisión libre de glucocorticoides a la semana 52	Placebo (n = 126)	8,7	11,8 (3,1-20,5)	0,008
	VDZ (n = 122) cada 8 semanas	20,5		
Remisión libre de glucocorticoides a la semana 52	Placebo (n = 126)	8,7	15,3 (6,2-24,4)	0,001
	VDZ (n = 125) cada 4 semanas	24,0		
Remisión libre de glucocorticoides a la semana 52	Placebo (n = 126)	19,8	32,0 (20,3-43,8)	<0,001
	VDZ (n = 122) cada 8 semanas	51,6		
Remisión libre de glucocorticoides a la semana 52	Placebo (n = 126)	19,8	36,3 (24,4-48,4)	<0,001
	VDZ (n = 125) cada 4 semanas	56,0		
Remisión libre de glucocorticoides a la semana 52	Placebo (n = 126)	13,9	17,6 (3,9-31,3)	0,01
	VDZ (n = 122) cada 8 semanas	31,4		
Remisión libre de glucocorticoides a la semana 52	Placebo (n = 126)	13,9	31,4 (16,6-46,2)	<0,001
	VDZ (n = 125) cada 4 semanas	45,2		

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; VDZ: vedolizumab.

Seguridad del tratamiento con vedolizumab

Los efectos adversos más frecuentemente observados en pacientes tratados con vedolizumab incluyen nasofaringitis, cefalea, náuseas, artralgias, pirexia, fatiga, infecciones de las vías respiratorias superiores, tos y dolor abdominal⁴³. Los datos de seguridad descritos en una reciente revisión sistemática⁴¹ señalan que vedolizumab fue igual de seguro que el placebo en términos de riesgo de efectos adversos, efectos adversos graves o muertes en la fase de inducción. En la fase de mantenimiento, el riesgo de efectos adversos fue también similar entre pacientes tratados con vedolizumab o placebo, pero las diferencias entre grupos en el riesgo de efectos adversos graves fue marginalmente significativo (p=0,05). En una revisión sistemática de 4 ensayos clínicos con un total de 606 pacientes⁴², tampoco se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre vedolizumab y placebo en términos de riesgo para cualquier efecto adverso (riesgo relativo [RR] 0,99, intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,93-1,07) o efectos adversos graves (RR 1,01; IC95%: 0,72-1,42). Sin embargo, se observó una diferencia estadísticamente significativa en los pacientes que abandonaron a causa de un efecto adverso: 6% para vedolizumab vs. 11% en el caso del placebo (RR 0,55; IC95%: 0,35-0,87; 2 estudios, 941 pacientes). Por otra parte, no se han descrito

infecciones graves que incluyan LMP en pacientes con CU en el ensayo GEMINI 1²⁰.

Por último, se ha descrito una tasa de inmunogenicidad del 4% en los estudios controlados GEMINI 1 y 2 (56 de 1.434 pacientes)^{30,44,45}. La frecuencia de anticuerpos antivedolizumab detectados en los pacientes 16 semanas después de la última dosis de vedolizumab fue de aproximadamente el 10%^{30,44}. En dichos ensayos, el 5% de los pacientes que presentaron un efecto adverso considerado como relacionado con la perfusión por el investigador presentaron también positividad para anticuerpos antivedolizumab. Sin embargo, en general, no hubo correlación entre el desarrollo de anticuerpos antivedolizumab y la respuesta clínica o los efectos adversos.

Conclusiones

Vedolizumab ha demostrado ser más eficaz que el placebo para inducir y mantener la remisión clínica en la CU, de una forma similar a los agentes anti-TNF-α aprobados para el tratamiento de la CU (infliximab, golimumab y adalimumab). Vedolizumab ha sido aprobado para el tratamiento de los pacientes con CU con fracaso previo al tratamiento convencional, por lo que en esa indicación coincidiría con

la de los 3 fármacos anti-TNF- α actualmente aprobados en España para el tratamiento de la CU: infliximab, adalimumab y golimumab. Más allá de esta indicación aprobada, uno de los escenarios más atractivos es el de aquellos pacientes con exposición previa a anti-TNF. La pérdida secundaria de respuesta a los anti-TNF- α suele manejarse mediante la intensificación del mismo fármaco o el cambio a otro anti-TNF, estrategias que suelen incrementar los costes y que han demostrado una eficacia aceptable a corto, pero no a largo plazo. Por otra parte, alrededor del 25% de los pacientes no presentan respuesta primaria a un primer anti-TNF;^{46,47} en esta situación la eficacia de un segundo anti-TNF es todavía menor^{48,49}. Por todo ello, parece razonable que vedolizumab sea el fármaco de elección en ambas situaciones (fallo primario o secundario a anti-TNF- α), además de que se pueda utilizar como fármaco de primera línea en caso de fracaso o intolerancia a los inmunosupresores convencionales (tiopurínicos o metotrexato).

Por otra parte, vedolizumab ha demostrado ser un fármaco con un buen perfil de seguridad, sin haberse demostrado por el momento las complicaciones neurológicas (LMP) que se habían descrito previamente con otros fármacos que comparten un mecanismo de acción similar (inhibición de las integrinas), lo que probablemente se explica por la selectividad de vedolizumab sobre el tracto digestivo. Precisamente, esta selectividad podría suponer una ventaja sobre otros fármacos de efecto más inespecífico o sistémico, como los tiopurínicos, calcineurínicos o anti-TNF- α . Finalmente, la inmunogenicidad (esto es, la formación de anticuerpos frente a vedolizumab) parece ser infrecuente, posiblemente menor a la descrita con los fármacos anti-TNF- α .

En resumen, vedolizumab puede considerarse una opción prometedora para el tratamiento (inducción y, sobre todo, mantenimiento) de la CU moderada o grave. Su posición en el arsenal terapéutico con relación a los demás fármacos —en especial a los anti-TNF- α — no está aún establecida. Ello dependerá de la experiencia que se vaya acumulando con vedolizumab en cuanto a eficacia (incluyendo un mayor número de pacientes y un seguimiento más prolongado) y seguridad (si se confirma el favorable perfil de seguridad descrito hasta el momento). Por último, algunos aspectos relevantes deberán clarificarse en el futuro, como son la eficacia de vedolizumab en los pacientes con CU grave y corticorrefractaria, o el posible sinergia entre este fármaco y los inmunosupresores tradicionales.

Conflicto de intereses

Los autores no han recibido ninguna remuneración por la redacción de este artículo y han actuado con total independencia en su elaboración, sin que ningún empleado de Takeda Farmacéutica España haya participado en la redacción del mismo. Takeda Pharmaceuticals international tuvo la oportunidad de revisar el manuscrito.

E. Domènech: asesoramiento científico, conferencias, soporte para investigación o actividades formativas: MSD, AbbVie, Takeda, Hospira, Kern Pharma, Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals, Chiesi, Otsuka Pharmaceuticals, y Gebro Pharma.

J.P. Gisbert: asesoramiento científico, conferencias, soporte para investigación o actividades formativas: MSD, AbbVie, Takeda, Hospira, Kern Pharma, Pfizer, Janssen, Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals, Chiesi, Laboratorios Casen Fleet, Otsuka Pharmaceutical, Uriach y Dr. Falk Pharma y Gebro Pharma.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dra. Marta Pulido y a Nature Publishing Group Iberoamérica su ayuda para la redacción de este artículo, cuyo soporte editorial ha sido financiado por Takeda Farmacéutica España.

Bibliografía

1. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2009;361:2066–78, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr0804647>
2. Stefanelli T, Malesci A, Repici A, Vetrano S, Danese S. New insights into inflammatory bowel disease pathophysiology: Paving the way for novel therapeutic targets. *Curr Drug Targets.* 2008;9:413–8.
3. Gisbert JP, Domenech E. [Vedolizumab in the treatment of Crohn's disease] [artículo en español]. *Gastroenterol Hepatol.* 2015;38:338–48.
4. Ghosh S, Panaccione R. Anti-adhesion molecule therapy for inflammatory bowel disease. *Ther Adv Gastroenterol.* 2010;3:239–58.
5. Mitroulis I, Alexaki VI, Kourtzelis I, Ziogas A, Hajishengallis G, Chavakis T. Leukocyte integrins: Role in leukocyte recruitment and as therapeutic targets in inflammatory disease. *Pharmacol Ther.* 2015;147:123–35. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.11.008. Epub 2014 Nov 14.
6. Marafini I, Sedda S, Pallone F, Monteleone G. Targeting integrins and adhesion molecules to combat inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:1885–9, <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0000000000000091>
7. Danese S, Semeraro S, Marini M, Roberto I, Armuzzi A, Papa A, et al. Adhesion molecules in inflammatory bowel disease: Therapeutic implications for gut inflammation. *Dig Liver Dis.* 2005;37:811–8.
8. Fiorino G, Correale C, Fries W, Repici A, Malesci A, Danese S. Leukocyte traffic control: A novel therapeutic strategy for inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010;6:567–72, <http://dx.doi.org/10.1586/eci.10.40>
9. Ghosh N, Chaki R, Mandal SC. Inhibition of selective adhesion molecules in treatment of inflammatory bowel disease. *Int Rev Immunol.* 2012;31:410–27, <http://dx.doi.org/10.3109/08830185.2012.690794>
10. Hogaboam CM, Snider DP, Collins SM. Activation of T lymphocytes by syngeneic murine intestinal smooth muscle cells. *Gastroenterology.* 1996;110:1456–66.
11. Madri JA, Graesser D, Haas T. The roles of adhesion molecules and proteinases in lymphocyte transendothelial migration. *Biochem Cell Biol.* 1996;74:749–57.
12. Jess T, Riis L, Vind I, Winther KV, Borg S, Binder V, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: A population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:481–9.
13. Domènech E, Mañosa M, Cabré E. An overview of the natural history of inflammatory bowel diseases. *Dig Dis.* 2014;32:320–7.

14. Smith MA, Mohammad RA. Vedolizumab: An $\alpha 4\beta 7$ integrin inhibitor for inflammatory bowel diseases. *Ann Pharmacother*. 2014;48:1629–35.
15. Haddley K. Vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel disease. *Drugs Today (Barc)*. 2014;50:309–19, <http://dx.doi.org/10.1358/dot.2014.50.4.2125093>
16. Ogawa H, Binion DG, Heidemann J, Theriot M, Fisher PJ, Johnson NA, et al. Mechanisms of MAdCAM-1 gene expression in human intestinal microvascular endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2005;288:C272–81.
17. Rafiee P, Ogawa H, Heidemann J, Li MS, Aslam M, Lami-rand TH, et al. Isolation and characterization of human esophageal microvascular endothelial cells: Mechanisms of inflammatory activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003;285:G1277–92.
18. Hellwig K, Gold R. Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab. *J Neurol*. 2011;258:1920–8.
19. Danese S, Panes J. Development of drugs to target interactions between leukocytes and endothelial cells and treatment algorithms for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2014;147:981–9.
20. 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.
21. Takeda receives European Commission Marketing Authorisation for Entyvio® (vedolizumab) for the Treatment of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. Disponible en: <http://www.takeda.com/news/2014/20140528.6590.html>
22. Wyant T, Leach T, Sankoh S, Wang Y, Paolino J, Feagan B, et al. A phase 1, double-blind placebo-controlled single-dose study to determine the immune response to systemic and mucosal antigenic challenge in the presence of vedolizumab. *J Crohns Colitis*. 2013;7 Suppl 1:S248.
23. Milch C, Wyant T, Xu J, Kent W, Berger J, Fox IH. Vedolizumab does not reduce the CD4+CD8+ ratio in the CSF of health volunteers. *J Crohns Colitis*. 2012;6 Suppl 1:S102–3.
24. Rosario M, Dirks N, Gastonguay M, Fox I, Milton A. Population pharmacokinetic modelling of vedolizumab in patients with ulcerative colitis or Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8 Suppl 1:S225–6.
25. Scholz C, Wyant T, Leach T, Sankoh S, Mould DR, Patella M, et al. Clinical pharmacology of vedolizumab (MLN0002) in patients with active ulcerative colitis P164. *J Chrons Colitis*. 2009;3:S75–6, [http://dx.doi.org/10.1016/S1873-9946\(09\)60191-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1873-9946(09)60191-4)
26. Parikh A, Leach T, Wyant T, Scholz C, Sankoh S, Mould DR, et al. Vedolizumab for the treatment of active ulcerative colitis: A randomized controlled phase 2-ranging study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1470–9.
27. Feagan BG, McDonald JWD, Greenberg G, Wild G, Pare P, Fedorak RN, et al. An ascending dose trial of a humanized A_4B_7 antibody in ulcerative colitis (CU). *Gastroenterology*. 2000;118:A874.
28. Feagan B, Greenberg G, Wild G, McDonald J, Fedorak R, Pare P, et al. A randomized controlled trial of a humanized $\alpha_4\beta_7$ antibody in ulcerative colitis (UC). *Am J Gastroenterol*. 2003;98 Suppl:S248–9.
29. Feagan B, Greenberg G, Wild G, McDonald J, Fedorak R, Paré P, et al. Treatment of ulcerative colitis with humanized antibody to the $\alpha_4\beta_7$ integrin. *N Engl J Med*. 2005;352:2499–507.
30. Fragan B, Turgeerts P, Sands B, Sandborn W, Colombel JF, Hanauer S, et al. Vedolizumab maintenance for ulcerative colitis: Results of GEMINI I, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter phase 3 trial. *Am J Gastroenterol*. 2012;107 Suppl 1:S609–10.
31. Feagan B, Sands B, Sankoh S, Milch C, Fox I. Efficacy of vedolizumab in ulcerative colitis by prior treatment failure in GEMINI I, a randomised, placebo-controlled, double-blind, multi-centre trial. *J Crohns Colitis*. 2013;7 Suppl 1:S216.
32. Feagan B, Sandborn WJ, Smyth M, Sankoh S, Parikh A, Fox I. Effects of continued vedolizumab therapy for ulcerative colitis in week 6 induction therapy nonresponders. *J Crohns Colitis*. 2014;8 Suppl 1:S276–7.
33. Feagan B, Colombel JF, Rubin D, Mody R, Sankoh S, Laschó K. Improvements in health-related quality of life in patients with ulcerative colitis treated with vedolizumab. *J Crohns Colitis*. 2014;8 Suppl 1:S51–2.
34. Feagan B, Kaser A, Smyth M, Panaccione R, Sankoh S, Abhyankar B. Long-term efficacy of vedolizumab therapy for ulcerative colitis. *UEG Week 2014 Oral Presentations*. *United European Gastroenterol J*. 2014;2(15):A66.
35. Sandborn WJ, Colombel JF, Panaccione R, Lasch K, Sankoh K, Abhyankar B, et al. Deep clinical remission in patients with ulcerative colitis: Evaluating the effects of vedolizumab on various combinations of endoscopic and patient-reported outcomes. *J Crohns Colitis*. 2015;9 Suppl 1:S237–8.
36. Sandborn W, Colombel JF, Panaccione R, Lasch K, Mody R, Green R, et al. Deep remission as a predictor of clinical outcomes in vedolizumab-treated patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2015;9 Suppl 1:S299–300, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju027.558>
37. Yajnik V, Khan N, Dubinsky M, Axler J, Green A, Abhyankar B, et al. Efficacy and safety of vedolizumab with advancing age in patients with ulcerative colitis: Results from the GEMINI 1 study. *J Crohns Colitis*. 2015;9 Suppl 1:S363–4, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju027.684>
38. Reinish W, Lewis JD, Dassopoulos T, Ginsburg P, Sands BE, Feagan B, et al. Clinical response and remission with vedolizumab across a range of baseline fecal calprotectin levels in ulcerative colitis: Results from GEMINI 1. *J Crohns Colitis*. 2015;9 Suppl 1:S47.
39. Colombel JF, Loftus EV Jr, Siegel CA, Lewis JD, Smyth M, Sankoh S, et al. Efficacy of vedolizumab with concomitant corticosteroid or immunomodulator use in patients with ulcerative colitis from GEMINI 1. *J Crohns Colitis*. 2015;9 Suppl 1:S296–7.
40. Sands BE, Shafran I, Farraye FA, Cheifetz AS, Abhyankar B, Sankoh S, et al. Efficacy and safety of retreatment with vedolizumab in patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2015;9 Suppl 1:S37.
41. Kawalec P, Mikrut A, Lopuch S. Systematic review of the effectiveness of biological therapy for active moderate to severe ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:1159–70.
42. Brickston 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, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007571.pub2>
43. Smith MA, Mohammad RA. Vedolizumab: An $\alpha 4\beta 7$ integrin inhibitor for inflammatory bowel disease. *Ann Pharmacother*. 2014;48:1629–35, <http://dx.doi.org/10.1177/1060028014549799>
44. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al., GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369:711–21, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1215739>
45. Rosario M, Wyant T, Milch C, Parikh A, Feagan B, Sandborn WJ, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamics relationship and immunogenicity of vedolizumab in adults with inflammatory bowel disease: Additional results from GEMINI 1 and 2 studies. *J Crohns Colitis*. 2014;8 Suppl 1:S42–3.
46. Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: A review. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:760–7, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2008.88>

47. Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:685–98, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2011.103>
48. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: Loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:987–95, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04612.x>
49. Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: The efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:613–23, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.13083>