

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-213/V1/19012024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de vedolizumab (Entyvio®) en el tratamiento de la reservoritis crónica activa

Fecha de publicación: 19 de enero de 2024

Índice

Introducción.....	1
Vedolizumab (Entyvio®).....	2
Farmacología.....	3
Eficacia.....	3
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	9
Seguridad.....	9
Valoración del beneficio clínico.....	11
Discusión.....	12
Conclusión.....	15
Abreviaturas.....	16
Grupo de Expertos.....	17
Anexo.....	18
Referencias.....	21

Introducción

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que se produce en el colon y el recto, caracterizada por períodos de remisión y recaídas (1). En los últimos años han tenido lugar importantes avances en el tratamiento de la CU. No obstante, alrededor del 10%-35% de los pacientes con CU necesitan cirugía debido al curso de su enfermedad (2,3). La reservoritis es una inflamación que se produce en el reservorio ileo-anal, en pacientes con colitis ulcerosa que han sido sometidos a una proctocolectomía con anastomosis anal del reservorio ileal (IPAA) (4). Se estima que la incidencia de la reservoritis se encuentra entre el 7 y el 45% en aquellos pacientes tratados mediante proctocolectomía con anastomosis ileo-anal y construcción de reservorio (2,3).

La etiología de la reservoritis primaria no se conoce completamente, parece estar relacionada con disbiosis o sobrecrecimiento bacteriano y una respuesta inmune alterada (2). También se puede producir reservoritis secundaria a diferentes causas, entre otras, infección por *Clostridium difficile*, citomegalovirus, antiinflamatorios no esteroideos o isquemia (4,5).

La reservoritis es una enfermedad rara, su prevalencia se estima que está entre 1 y 5 por 10.000 habitantes en la Unión Europea (6,7). Se calcula que la prevalencia de pacientes con colitis ulcerosa, anastomosis anal del reservorio ileal y

reservoritis activa, que responde de forma inadecuada al tratamiento con antibióticos, es aproximadamente entre 2 y 3 por 100.000 pacientes (8).

La sintomatología más común de la reservoritis idiopática incluye diarrea, dolor abdominal, calambres, urgencia defecatoria, tenesmo, fiebre y, con menor frecuencia, manifestaciones extraintestinales (4,9). Cuando los pacientes muestran esta sintomatología se debe realizar un estudio y evaluar las características endoscópicas e histológicas para descartar causas secundarias. Se recomienda el uso del Pouchitis Disease Activity Index (PDAI) para valorar la actividad de la enfermedad, tiene 3 subíndices: clínico, endoscópico e histológico. Los pacientes con una puntuación de PDAI superior a 7 puntos se considera que tienen reservoritis. También puede utilizarse su forma modificada (mPDAI) que incorpora criterios clínicos y endoscópicos. El punto de corte de mPDAI para el diagnóstico de la reservoritis es de 5 puntos(2,4).

Las complicaciones de la reservoritis pueden incluir abscesos, fístulas y estenosis de la anastomosis del reservorio anal. La ileostomía definitiva y la pérdida del reservorio puede ser necesaria en aquellos pacientes que presentan una situación más grave (4,10).

Se han identificado diferentes factores de riesgo para el desarrollo de reservoritis, entre ellos se encuentran la colangitis esclerosante primaria, colitis ulcerosa extensa previa a la creación del reservorio, ileitis por reflujo y trombocitosis previa a la intervención (2).

Se puede establecer una clasificación en función de la duración de los síntomas. Cuando la duración de la reservoritis es <4 semanas sería aguda y si es >4 semanas crónica (4). Si se tiene en cuenta la respuesta a antibióticos, se considera que la reservoritis aguda responde a los antibióticos, mientras que la reservoritis crónica puede ser dependiente de antibióticos (*Chronic Antibiotic-Dependent Pouchitis-CADP*) o refractaria a los mismos (*Chronic Antibiotic-Refractory Pouchitis-CARP*) (4,5).

El objetivo del tratamiento es reducir el sobrecrecimiento bacteriano y la inflamación (11). Las opciones terapéuticas administradas para el control de la enfermedad se utilizan fuera de indicación (4,8). El tratamiento de primera línea de la reservoritis aguda es la administración de antibióticos, se puede considerar metronidazol o ciprofloxacino. Otras opciones terapéuticas que podrán ser consideradas para el tratamiento de la reservoritis aguda, incluyen la administración de corticoides o aminosalicilatos (4,5,10).

Se estima que entre un 10-20% de los pacientes desarrollaran reservoritis crónica a pesar del tratamiento con antibióticos. Se puede administrar para el tratamiento de los pacientes con reservoritis crónica nuevos ciclos de antibioterapia. Se recomienda la combinación de 2 antibióticos como ciprofloxacino y metronidazol o rifaximina. Se considera que una alternativa al tratamiento antibiótico es la administración de corticoides como budesonida o dipropionato de beclometasona. Otras opciones terapéuticas serían los tratamientos biológicos frente a Factor de Necrosis Tumoral (anti-TNF), como infliximab o adalimumab, o anti-IL-12 e IL-23, ustekinumab (5,10).

Vedolizumab (Entyvio®) (8,12)

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 dirigido contra la integrina $\alpha 4\beta 7$ de linfocitos humanos.

Está autorizado en las siguientes indicaciones:

- Colitis ulcerosa (CU): Tratamiento de la CU 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 (anti-TNF).

- Enfermedad de Crohn (EC): Tratamiento de la EC 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 (anti-TNF).
- Reservoritis: Tratamiento de la reservoritis crónica activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que se han sometido a proctocolectomía y anastomosis anal del reservorio ileal por CU, y hayan tenido una respuesta inadecuada o presenten pérdida de respuesta al tratamiento con antibióticos.

En las tres indicaciones la pauta posológica recomendada de vedolizumab es de 300 mg administrados mediante perfusión intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas a partir de entonces. Se presenta en viales que contienen 300 mg de polvo para solución para perfusión.

En la indicación de reservoritis el tratamiento con vedolizumab debe iniciarse a la vez que se administra el estándar de tratamiento con antibióticos (por ejemplo, cuatro semanas de ciprofloxacino). Se debe considerar la interrupción del tratamiento si no se observan evidencias del beneficio terapéutico en un plazo de 14 semanas tras el inicio del tratamiento con vedolizumab.

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por profesionales sanitarios especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la CU, la EC o la reservoritis. Se debe entregar a los pacientes el prospecto y la tarjeta de información.

Farmacología

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 dirigido contra la integrina $\alpha 4\beta 7$ de linfocitos humanos. El mecanismo de acción de vedolizumab se basa en el bloqueo exclusivo de la integrina $\alpha 4\beta 7$, mediador de la inflamación gastrointestinal. La integrina $\alpha 4\beta 7$ se expresa en la superficie de una subpoblación de linfocitos T que migran preferentemente al tracto gastrointestinal y que causan la inflamación característica de la CU y EC.

Mediante la unión a la integrina $\alpha 4\beta 7$ de ciertos linfocitos, vedolizumab inhibe la adhesión de estas células a la molécula de adhesión celular adhesina 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 los tejidos del tubo gastrointestinal. Vedolizumab reduce la inflamación gastrointestinal en pacientes con colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y reservoritis. Vedolizumab no se une a las integrinas $\alpha 4\beta 1$ ni $\alpha E\beta 7$ ni inhibe su función.

Eficacia (6,12)

El estudio pivotal para la indicación de reservoritis (Vedolizumab-4004, EARNEST) fue un estudio aleatorizado, doble ciego, de fase IV controlado con placebo y multicéntrico. Se diseñó para evaluar la eficacia y seguridad de vedolizumab IV 300 mg en el tratamiento de adultos, que se habían sometido a una proctocolectomía y anastomosis anal del reservorio ileal por colitis ulcerosa y que desarrollaron reservoritis crónica o recurrente.

El estudio incluyó un periodo de cribado de 4 semanas seguido de un periodo de tratamiento de 30 semanas. El primer análisis de eficacia se realizó a las 14 semanas y el análisis secundario a la semana 34 (4 semanas después de la última dosis de fármaco del estudio). Se estableció una entrevista telefónica sobre la seguridad a largo plazo en la semana 56.

La población representada en el estudio debían ser sujetos refractarios al tratamiento antibiótico con enfermedad activa, a pesar de recibir el tratamiento estándar, teniendo:

-Reservoritis crónica definida como reservoritis que requiere terapia antibiótica de mantenimiento de forma continuada durante ≥ 4 semanas antes de la visita endoscópica basal; o

-Reservoritis recurrente definida como reservoritis con ≥ 3 episodios recurrentes en un año antes del periodo de cribado, con cada episodio siendo tratado con una terapia antibiótica de ≥ 2 semanas u otra terapia prescrita.

Además, los sujetos tuvieron una puntuación mPDAI ≥ 5 y una subpuntuación endoscópica mínima de 2. Debían encontrarse entre los 18 y 80 años de edad incluidos y tener historial de proctocolectomía y anastomosis anal del reservorio ileal por colitis ulcerosa durante al menos 1 año antes del día 1 de la visita de aleatorización.

Los criterios de exclusión se dividieron en tres grupos: gastrointestinales, enfermedades infecciosas y criterios de exclusión generales. Entre otros criterios de exclusión gastrointestinales estaban: que el sujeto tuviera enfermedad de Crohn, síndrome de reservorio irritable o cuffitis. Entre las infecciones consideradas en los criterios de exclusión estaban: la infección activa (sepsis, citomegalovirus, listeriosis), tuberculosis latente o activa, infecciones crónicas por hepatitis B o C. Se estableció entre otros criterios de exclusión generales la exposición previa a vedolizumab, natalizumab, efalizumab, rituximab, etrolizumab, u otras terapias anti-MAdCAM-1. Así como que el sujeto hubiera recibido un medicamento biológico o biosimilar en los 60 días antes de la aleatorización.

Los pacientes recibieron vedolizumab IV o placebo a las semanas 0, 2, 6, 14, 22 y 30, según la pauta posológica aprobada para CU.

Todos los pacientes recibieron tratamiento antibiótico concomitante con ciprofloxacino de 500 mg dos veces al día hasta la semana 4. La administración adicional de antibióticos después de la semana 14 fue permitida para tratar los brotes cuando fuera necesario. La terapia antibiótica, si se estaba administrando antes del reclutamiento, debía mantenerse a una dosis estable hasta dos semanas antes de la aleatorización.

Otros medicamentos permitidos fueron 5-Aminosalicilato (5-ASA) y antidiarreicos para controlar la diarrea crónica hasta la semana 34, si los habían estado tomando a dosis estables durante ≥ 2 semanas antes de la primera dosis del medicamento en estudio; probióticos y/o inmunomoduladores hasta la semana 34, si se administraron durante ≥ 8 semanas antes de la aleatorización. Si se estaban administrando corticosteroides orales durante ≥ 4 semanas antes de la aleatorización, debieron reducirse después de la visita de la semana 4 y terminar en la semana 8.

Un total de 102 pacientes fueron asignados al tratamiento placebo (n=51) o a vedolizumab (n=51). Los sujetos fueron asignados en una proporción 1:1 para recibir la infusión de vedolizumab IV o placebo IV. La aleatorización fue estratificada para obtener una distribución similar en los dos grupos de tratamiento de sujetos con reservoritis recurrente o con reservoritis crónica.

Los grupos tratados con vedolizumab y placebo estuvieron equilibrados en general respecto a sus características demográficas y de la enfermedad. La mayoría de los sujetos fueron hombres (68,6%), con una media de edad de 41,9 años. La mayor parte de ellos (63,7%) con un periodo ≥ 7 años desde IPAA que es probable que represente a la población con reservoritis crónica idiopática. El 87,8% de los pacientes fueron de raza blanca. Los sujetos fueron aleatorizados por tipo de reservoritis con una distribución 1:1. Un 49% de los pacientes en el grupo placebo tuvieron reservoritis crónica y un 56,9% en el grupo de vedolizumab, por lo que la reservoritis recurrente estuvo presente en un 51% del grupo placebo y en un 43,1% del grupo tratado con vedolizumab.

La media basal de la puntuación total de mPDAI fue 8 (DS 1,68). El 62% de los sujetos tuvieron enfermedad moderadamente activa (5-8) y 36,3% gravemente activa (9-12); y 2 sujetos tuvieron una puntuación < 5 . Respecto al valor medio de PDAI fue 10,5 (DS 2,33) y el 80% tuvo enfermedad moderada (7-12) y el 18 % grave (13-18). Por lo tanto, la mayoría de la población tuvo una enfermedad moderadamente activa.

Los tratamientos previos que recibieron con mayor frecuencia los pacientes con reservoritis (después de la postcolectomía) fueron: ciprofloxacino (88,2%), metronidazol (68,6%), loperamida (25,5%), budesonida (22,5%), infliximab (21,6%), mesalazina (18,6%) y adalimumab (13,7%).

De los sujetos estudiados el 62,7% (64,7% del grupo de vedolizumab y 60,8% en el grupo placebo), habían recibido un tratamiento con anti-TNF antes o después de la colectomía. Sin embargo, a la mayoría de los pacientes del grupo placebo (74,5%) así como del grupo tratado con vedolizumab (70,6%) no se les administró anti-TNF para tratar la reservoritis. Al 29,4% de los sujetos del grupo tratado con vedolizumab y 23,5% del grupo placebo, se les administró tratamiento con anti-TNF y experimentaron fallo con la terapia anti-TNF postcolectomía.

Diez pacientes (19,6%) en el grupo tratado con vedolizumab y 12 pacientes (23,5%) en el grupo placebo habían recibido infliximab, mientras que 9 pacientes (17,6%) en el grupo de vedolizumab y 5 pacientes (9,8%) en el grupo placebo habían recibido adalimumab para reservoritis. Un 22,5% de los pacientes recibieron probióticos.

Los tratamientos previos incluyeron el uso de corticosteroides en el 9,8% en el grupo tratado con vedolizumab y 15,7% en el grupo placebo, cada uno de los cuales había recibido dosis estables de estos medicamentos durante 4 semanas antes de la aleatorización (como permitía el protocolo). En relación a la discontinuación del tratamiento antibiótico un 15% de los pacientes presentaron una respuesta inadecuada mientras que un 3% refirieron una pérdida de respuesta. La intolerancia al tratamiento no se notificó y la mayoría de los pacientes eligieron “otra” como razón para interrumpir el tratamiento antibiótico.

Se prohibió el tratamiento concomitante con antibióticos para la reservoritis desde la semana 1 hasta la 14 (excepto ciprofloxacino durante las 4 primeras semanas). No obstante, a pesar de que la terapia antibiótica concomitante estaba prohibida durante ese periodo, el 22,2% de los sujetos del grupo de vedolizumab y el 20% grupo del placebo recibieron tratamiento antibiótico concomitante. Hasta la semana 34, un 21,2% de los pacientes en el grupo de vedolizumab y un 12,5% en el grupo placebo recibieron terapia antibiótica concomitante.

Un 13,7% de los sujetos en el grupo tratado con vedolizumab y un 21,6% en el grupo placebo utilizaron corticosteroides durante el estudio.

El índice PDAI (puntuación global 18 puntos), contiene 3 escalas separadas de 6 puntos que se basan en los síntomas clínicos, los hallazgos endoscópicos y el cambio histológico. Los pacientes con una puntuación superior a 7 puntos se considera que tienen reservoritis. Respecto a mPDAI consiste en 2 escalas separadas de 6 puntos, que evalúan los dominios de los síntomas clínicos y los hallazgos endoscópicos, sin incluir resultados histológicos. El punto de corte de mPDAI para el diagnóstico de la reservoritis es de 5 puntos. Además, la puntuación mPDAI se utiliza para evaluar la gravedad de la enfermedad, una puntuación total de mPDAI <5 se considera enfermedad latente; una puntuación de 5 a 8 es moderadamente activa; y una puntuación de 9 a 12 gravemente activa.

La variable principal elegida fue la remisión clínicamente relevante de mPDAI después de 14 semanas de tratamiento definida como una puntuación mPDAI <5 y una reducción de la puntuación global ≥ 2 puntos respecto a la situación basal en la semana 14.

Las variables secundarias incluyeron la remisión clínicamente relevante de mPDAI en la semana 34, la remisión PDAI (puntuación <7 y disminución de puntuación PDAI ≥ 3 puntos respecto a la situación basal) en las semanas 14 y 34, tiempo hasta la remisión de PDAI y la respuesta parcial mPDAI (disminución puntuación mPDAI ≥ 2 respecto a la situación basal) en las semanas 14 y 34. También fueron variables secundarias el cambio respecto a la situación basal en la subpuntuación endoscópica, histológica y total de PDAI en las semanas 14 y 34, así como los cambios en el Cuestionario de Enfermedad Intestinal Inflamatoria (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire-IBDQ*) y la evaluación de Calidad de Vida Global de Cleveland (*Cleveland Global Quality of Life- CGQL*).

Resultados

La variable principal remisión clínica relevante de mPDAI a la semana 14, mostró un efecto mayor en el grupo tratado con vedolizumab IV 300 mg respecto al grupo tratado con placebo (ver tabla 1). La diferencia del tratamiento fue de 21,6 puntos porcentuales (p.p.) (IC 95% 4,9; 37,5, valor $p=0,013$).

Tabla 1. Remisión clínica (mPDAI) semana 14 (FAS)

Remisión clínica	Placebo (N=51)	Vedolizumab IV 300 mg (N=51)
Respondedores (%)	5 (9,8)	16 (31,4)
IC 95%	3,3; 21,4	19,1; 45,9
Diferencia vedolizumab – placebo (p.p.)	21,6 (4,9; 37,5)	
Valor p*	0,013	
Diferencia ajustada, Vedolizumab-placebo**	21,7 (6,5; 37)	
Diferencia ajustada reservoritis crónica	15,6 (-5,1; 36,2)	
Diferencia ajustada reservoritis recurrente	28,7 (6,1; 51,2)	
Valor p	0,007	

* El valor de p para la diferencia de los tratamientos en la tasa de respondedores lo proporcionó la prueba de chi cuadrado.

** La diferencia del riesgo, IC 95% y valor p se obtuvieron usando test estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel para cada tipo de reservoritis.

El análisis primario se basó en un análisis completo del conjunto de datos (*Full Analysis Set-FAS*) fue respaldado por los resultados obtenidos en dos análisis adicionales (*Last Observation Carried Forward-LOCF* y enfoque híbrido), pero el análisis por protocolo (19,4 p.p., IC 95% 0,4; 37,4, $p=0,064$) y el análisis del efecto del antibiótico concomitante antes de la semana 14 (15,7 p.p., IC 95% 0,7; 31,4, $p=0,067$) no alcanzaron la significación estadística. En el análisis de evaluación del tratamiento antibiótico concomitante, los sujetos de los que faltaban datos y aquellos que recibieron tratamiento antibiótico antes de la semana 14 fueron imputados como sujetos que no alcanzaron la remisión.

La variable secundaria, remisión clínicamente relevante de mPDAI en la semana 34, obtuvo una diferencia de vedolizumab respecto a placebo de 17,6 p.p. (valor nominal $p=0,043$). Los resultados del análisis por protocolo mostraron que la tasa de remisión en la población fue 16,2 p.p. mayor en el grupo de vedolizumab respecto al grupo placebo (valor nominal $p=0,112$). En los análisis LOCF y el análisis híbrido las tasas de remisión fueron 17,6 p.p. mayores en el grupo de vedolizumab respecto al grupo placebo (valor nominal $p=0,048$). El análisis realizado para evaluar el impacto del tratamiento antibiótico concomitante mostró una diferencia de tratamiento de 15,7 p.p. (valor nominal $p=0,054$).

Tabla 2. Remisión clínica (mPDAI) semana 34 (FAS)

Remisión clínica	Placebo (N=51)	Vedolizumab IV 300 mg (N=51)
Respondedores (%)	9 (17,6)	18 (35,3)
IC 95%	8,4; 30,9	22,4; 49,9
Diferencia: vedolizumab – placebo (p.p.)	17,6 (0,3; 35,1)	
Valor nominal p	0,043	

La tasa de remisión de PDAI en la semana 14 y en la semana 34 mostraron una diferencia en el efecto de los tratamientos (ver tabla 3). Los análisis de sensibilidad LOCF, el enfoque híbrido y el análisis que evaluó el efecto del tratamiento antibiótico concomitante antes de la semana 14, apoyaron la superioridad de vedolizumab respecto al placebo al inducir la remisión PDAI en la semana 14 y 34. En concreto el análisis del efecto del tratamiento antibiótico mostró una diferencia del tratamiento entre vedolizumab y placebo de 19,6 p.p. en la semana 14 (valor nominal $p=0,018$) y 17,6 p.p. (valor nominal $p=0,033$). El análisis por protocolo apoyó solo los resultados de la semana 14.

Tabla 3. Remisión PDAI semana 14 y 34 (FAS)

Remisión clínica	Semana 14		Semana 34	
	Placebo IV (N=51)	Vedolizumab IV 300 mg (N=51)	Placebo IV (N=51)	Vedolizumab IV 300 mg (N=51)
Nº sujetos alcanzaron remisión PDAI	5 (9,8)	18 (35,3)	9 (17,6)	19 (37,3)
IC 95%	3,3; 21,4	22,4; 49,9	8,4; 30,9	24,1; 51,9
Diferencia vedolizumab – placebo (p.p.)	25,5 (8,0; 41,4)		19,6 (1,9; 37,0)	
Valor nominal p	0,004		0,027	

Respecto a la variable secundaria tiempo hasta la remisión PDAI (FAS), en el grupo de vedolizumab 18 sujetos alcanzaron la remisión PDAI en el día 106 (semana 14+7 días) y 21 la alcanzaron en el día 253 (semana 34+14 días). En el grupo placebo 6 sujetos alcanzaron la remisión PDAI en el día 106 y 11 en el 253. El Hazard Ratio de vedolizumab vs placebo fue 3,95 (IC 95% 1,7; 9,4). La respuesta parcial de mPDAI (FAS) proporcionó una diferencia entre el tratamiento con vedolizumab y placebo en la semana 14 y semana 34 (ver tabla 4).

Tabla 4. Respuesta parcial de mPDAI (FAS) en la semana 14 y semana 34.

Remisión clínica	Semana 14		Semana 34	
	Placebo IV (N=51)	Vedolizumab IV 300 mg (N=51)	Placebo IV (N=51)	Vedolizumab IV 300 mg (N=51)
Nº sujetos alcanzaron remisión PDAI	17 (33,3)	32 (62,7)	15 (29,4)	26 (51,0)
Diferencia vedolizumab – placebo (p.p.)	29,4 p.p. (IC 95% 8; 47,6)		21,6 p.p. (IC 95% 1,9; 39,8)	
Valor nominal p	$p=0,003$		$p=0,026$	

El cambio medio desde la situación basal en la puntuación del dominio de inflamación endoscópica PDAI en la semana 14 fue mayor en el grupo de tratamiento de vedolizumab (-1,2; N = 45) que en el grupo de placebo (-0,1; N = 40) (valor nominal $p=0,002$). En la semana 34, el cambio desde el inicio en la puntuación del dominio de inflamación endoscópica fue -1,7 en el grupo de vedolizumab (N = 33) y -0,9 en el grupo de placebo (N = 32) (valor nominal $p=0,063$). En general, la subpuntuación endoscópica fue la única que mostró diferencias relevantes entre el grupo tratado con placebo y vedolizumab, los resultados fueron estadísticamente significativos en la semana 14. Los resultados de las subpoblaciones clínicas e histológicas revelaron solo una tendencia numéricamente mejor en los resultados de vedolizumab respecto al placebo. También se midió la media de cambio respecto a la situación basal de la puntuación total de PDAI en el grupo tratado con vedolizumab y placebo a la semana 14 y 34 (ver tabla 5).

Tabla 5. Cambio desde la situación basal de la puntuación total PDAI en la semana 14 y semana 34.

Remisión clínica	Semana 14		Semana 34	
	Placebo IV (N=51)	Vedolizumab IV 300 mg (N=51)	Placebo IV (N=51)	Vedolizumab IV 300 mg (N=51)
Media del cambio	-1,4	-3,1	-2,1	-3,9
Estimador Odds WMW* (IC 95%)	1,79 (0,86; 2,72)		1,76 (0,69;2,83)	
Valor nominal p	$p=0,025$		$p=0,062$	

*Wilcoxon-Mann-Whitney (WMW)

Los puntos finales que evaluaron la calidad de vida (IBDQ y CGQL) mostraron un cambio ligeramente mayor en el grupo tratado con vedolizumab respecto al grupo placebo. No obstante, las diferencias entre ambos grupos de tratamiento no fueron estadísticamente significativas respecto a la situación basal.

El análisis de subgrupos fue prespecificado. Las tasas de remisión de mPDAI en la semana 14 en el grupo tratado con vedolizumab fueron mayores respecto al grupo placebo, excepto en los subgrupos que tuvieron una histología basal sin o con leve infiltración de leucocitos polimorfonucleares y el subgrupo de pacientes de la región del sur de Europa, que incluyó Francia, España e Italia (placebo 2/13 (15,4%) vs vedolizumab 2/15 (13,3%)). El análisis de subgrupos sugirió una mayor respuesta en los pacientes con reservoritis recurrente 28,7 p.p. (IC 95% 6,1; 51,2) respecto a la reservoritis crónica 15,6 p.p. (IC 95% -5,1; 36,2). El análisis de subgrupos también mostró una mayor respuesta en pacientes a los que no se les administró anti-TNF postcolectomía, a los pacientes a los que se les administró un medicamento anti-TNF para el tratamiento de CU o reservoritis, pacientes con enfermedad moderada o severa e histología de abscesos de las criptas, y menos de 7 años desde IPAA hasta el inicio del tratamiento.

En la semana 34, las tasas de remisión mPDAI en el grupo de vedolizumab fueron generalmente mayores excepto en los subgrupos que tuvieron una histología basal sin o con leve infiltración de leucocitos polimorfonucleares. El análisis de subgrupos también sugirió mayor respuesta al tratamiento en los pacientes con reservoritis recurrente 25,5p.p. (IC 95% -0,6; 50,2) respecto a la reservoritis crónica 11 p.p. (IC 95% -14,6; 34,5). También se observó mayor respuesta en los pacientes a los que no se les administró anti-TNF postcolectomía, en los pacientes a los que se les administró un medicamento anti-TNF para el tratamiento de colitis ulcerosa o reservoritis, pacientes con enfermedad moderada o severa e histología de abscesos en las criptas. Asimismo, se detectó una mayor diferencia en el efecto del tratamiento en el subgrupo de enfermedad gravemente activa 28,1 p.p. (IC 95% 1,1; 55,2) respecto al de enfermedad moderadamente activa 8,6 p.p. (IC 95% -15,1; 31,2).

Limitaciones, validez y utilidad práctica

La reservoritis crónica y recurrente podría tener un curso clínico y una respuesta al tratamiento antibiótico diferente, así como una respuesta heterogénea a vedolizumab. Por lo tanto, la elección de mezclar ambos subtipos de reservoritis en el estudio no es la preferible, pero realizar un estudio para cada población habría sido complicado. En el estudio se realizó una aleatorización estratificada por el tipo de reservoritis, recurrente o crónica.

Los dos subgrupos que se definieron en el estudio parecen corresponder con la siguiente clasificación que se establece en la literatura: “crónica” definida como reservoritis crónica refractaria a antibióticos (*Chronic Antibiotic-Refractory Pouchitis-CARP*), mientras que “recurrente” se refiere a reservoritis crónica dependiente de antibióticos (*Chronic Antibiotic-Dependent Pouchitis-CADP*).

En general, se consideran apropiados los criterios de inclusión y exclusión para seleccionar a la población con reservoritis crónica idiopática. La selección de la variable principal mPDAI no está totalmente alineada con las recomendaciones de la guía de la EMA sobre desarrollo de medicamentos para el tratamiento de la Colitis Ulcerosa (11) debido a que mPDAI no evalúa la situación histológica y PDAI sí incluye un subíndice histológico. La Guía de la EMA también menciona la importancia de demostrar la eficacia en términos de sintomatología, así como de curación de la mucosa (incluyéndose evaluación histológica), estos se definen como puntos co-primarios (11). El cambio del punto final primario, de PDAI a la remisión clínicamente relevante de mPDAI se basó en que la sensibilidad y especificidad de mPDAI es supuestamente similar a la de PDAI.

La evaluación primaria de la inducción de la eficacia se estableció en la semana 14, lo que se considera aceptable y la evaluación de la duración de la eficacia en la semana 34. No obstante, los datos proporcionados por este estudio no permiten conocer cuándo se debería finalizar o retirar el tratamiento.

El análisis primario se realizó siguiendo FAS bajo el principio de intención de tratar. El estudio fue diseñado para evaluar la diferencia en el estimador, y el análisis de las dos poblaciones (reservoritis crónica y recurrente) en esta variable fue considerado como un análisis de sensibilidad. Por lo tanto, el análisis no siguió la directriz de la EMA sobre “Ajuste covariables en ensayos clínicos” al omitir la estratificación de las variables (15). No se realizaron ajustes de multiplicidad para la evaluación de las variables secundarias y exploratorias por lo que los valores de p fueron considerados como valores nominales de p.

Alrededor de los 38% de los sujetos incluidos en el Estudio EARNEST, tuvieron al menos 1 desviación significativa del protocolo, lo que comprendía el incumplimiento de los criterios de inclusión, la administración de medicamentos concomitantes (incluidos los antibióticos administrados después de la primera dosis del fármaco del estudio y antes de la semana 14, excluyendo los antibióticos complementarios administrados por protocolo hasta la semana 4), los procedimientos del estudio no realizados por protocolo (incluidos endoscopias que faltaban a la S14 o registros endoscópicos de baja calidad) y errores de medicación del estudio. El análisis por protocolo no mostró diferencias estadísticamente significativas (delta 19,4; IC95% 0,4; 39,4; p= 0,064), ni tampoco el análisis que evaluó el efecto del tratamiento antibiótico concomitante antes de la semana 14 (delta 15,7; IC95% 0,7; 31,4; p= 0,067).

Seguridad

Los datos de seguridad obtenidos en el estudio Vedolizumab-4004 (EARNEST) están respaldados por la amplia información proporcionada sobre el perfil de seguridad de vedolizumab IV en el Resumen Integrado de Seguridad (*Integrated Summary of Safety-ISS*). Este resumen incluye datos de los estudios clínicos de fase 3 en sujetos con CU o EC activa, de moderada a grave que apoyaron las solicitudes de autorización de comercialización para estas indicaciones. Además, se proporcionaron datos provisionales de un estudio de seguridad de extensión abierto (OLE). El ISS realiza un análisis de la seguridad en 3326 sujetos, 1279 sujetos con CU, 1850 sujetos con EC y 197 sujetos sanos,

que recibieron al menos 1 dosis de vedolizumab IV. Del total de sujetos incluidos en este análisis, 903 sujetos recibieron ≥ 24 infusiones con 4 semanas de seguimiento, y 415 recibieron ≥ 36 infusiones con 4 semanas de seguimiento.

En el estudio Vedolizumab-4004, se realizó una visita final de evaluación de la seguridad en la semana 48, 18 semanas después de la última dosis del medicamento. Además, los sujetos debían completar una encuesta telefónica para evaluar la seguridad a largo plazo 26 semanas después de la última dosis del medicamento en estudio.

La exposición al fármaco en el estudio Vedolizumab-4004 consistió en 6 infusiones IV al medicamento en estudio o al placebo. Las 6 infusiones planificadas se administraron a 32 de 51 sujetos (62,7 %) en el grupo de placebo y a 36 de 51 sujetos (70,6 %) en el grupo de vedolizumab.

La duración media de exposición fue de 157,6 (DS 76,43) días en el grupo placebo y 297 (DS 69,8) días en el grupo tratado con vedolizumab, lo que tiene en cuenta la semivida de vedolizumab. La máxima duración de la exposición de vedolizumab fue ≥ 48 semanas en 30 sujetos (58,8%). En el grupo placebo 31 sujetos (60,8%) notificaron una duración de la exposición entre 24 a < 32 semanas, que incluyó la duración planificada de 30 semanas.

El estudio vedolizumab-4004 proporcionó datos sobre los eventos adversos emergentes con el tratamiento (TEAEs), que se observaron en el 86,3% de los pacientes tratados con placebo y en el 92,2% de los sujetos tratados con vedolizumab. Estos eventos adversos fueron leves en el 21,6% de los sujetos del grupo placebo respecto al 29,4% de los tratados con vedolizumab. En el caso de los eventos adversos moderados se observaron en el 54,9% de los pacientes del grupo placebo vs 56,9% grupo de vedolizumab.

Respecto a los eventos adversos que estuvieron relacionados con el fármaco en la población combinada de CU y EC se presentaron en el 44% de los pacientes, mientras que en los pacientes con reservoritis se notificaron en el 24% de los pacientes. Asimismo, los eventos adversos que llevaron a la discontinuación fueron respectivamente en ambas poblaciones el 16% y 2%.

En el estudio Vedolizumab-4004, los TEAEs que se observaron por SOC (*System Organ Class*-Clasificación por órganos y sistemas) fueron, entre otros (grupo placebo vs grupo vedolizumab): alteraciones gastrointestinales (62,7% vs 70,6%), infecciones e infestaciones (29,4% vs 47,1), alteraciones musculoesqueléticas (29,4% vs 23,5%) y del tejido conectivo y alteraciones del sistema nervioso (9,8% vs 29,4%).

Los TEAEs que se notificaron con mayor frecuencia fueron (grupo placebo vs grupo vedolizumab): reservoritis (39,2% vs 47,1%), artralgia (17,6% vs 13,7%), dolor de cabeza (5,9% vs 19,6%), nasofaringitis (11,8% vs 11,8%), náuseas (9,8% vs 9,8%), dolor abdominal (5,9% vs 7,8%) y movimientos intestinales (3,9% vs 7,8%). Los eventos adversos más frecuentes notificados en el estudio vedolizumab-4004 fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido para este medicamento establecido en pacientes con EI.

Los eventos adversos de especial interés se definieron en el estudio vedolizumab-4004, teniendo en cuenta el mecanismo de acción de vedolizumab y su perfil de seguridad conocido. Las 5 categorías de eventos adversos de especial interés fueron: reacciones de hipersensibilidad que incluyen reacciones relacionadas con la infusión, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), daño hepático, neoplasias malignas e infecciones graves. Un total de 16 eventos adversos de especial interés fueron notificados, con una menor proporción en el grupo tratado con vedolizumab respecto al grupo placebo (9,8% vs 13,7%).

Reacciones de hipersensibilidad

Se produjeron en 3 sujetos (5,9 %) del grupo de vedolizumab y en 2 sujetos (3,9 %) del grupo placebo, ninguno de estos eventos fue una reacción relacionada con la infusión. Se consideró que estos eventos no estaban relacionados con el fármaco del estudio, excepto un evento de malestar en el pecho que ocurrió en 1 sujeto en el grupo de vedolizumab.

Daño hepático

Se notificó daño hepático en 1 sujeto (2,0 %) en el grupo de vedolizumab y en 3 sujetos (5,9 %) en el grupo de placebo. El aumento de las enzimas hepáticas en 1 sujeto del grupo tratado con vedolizumab fue de intensidad leve y el sujeto se recuperó durante el estudio.

Neoplasias malignas

Se informó sobre neoplasias malignas en 2 sujetos en el grupo placebo y en ninguno en el grupo de vedolizumab.

Infecciones graves

Solo 1 sujeto (2,0 %) en el grupo de vedolizumab experimentó una infección grave de gastroenteritis y ninguno en el grupo placebo. Se consideró que el evento no estuvo relacionado con el medicamento en estudio. El sujeto se recuperó y completó el estudio.

LMP

No se notificó ningún caso durante el estudio. La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una reacción adversa que se ha observado en pacientes que han sido tratados con natalizumab, que tiene un mecanismo de acción parcialmente similar a vedolizumab (16).

En el estudio de Vedolizumab-4004, al menos un evento adverso se relacionó con una exacerbación de reservoritis en 24 sujetos (47,1%) en el grupo placebo y 29 sujetos (56,9%) en el grupo tratado con vedolizumab. También se observaron más episodios de reservoritis en un mismo sujeto en el grupo tratado con vedolizumab respecto al placebo. 1 sujeto en el grupo tratado con placebo y 2 en el grupo tratado con vedolizumab refirieron eventos adversos graves relacionados con exacerbación de reservoritis. No se produjeron muertes en el estudio de Vedolizumab-4004.

La inmunogenicidad no se ha evaluado específicamente en el estudio Vedolizumab-4004, pero fue estudiada durante el tratamiento con vedolizumab IV en pacientes con EII. Los anticuerpos frente a vedolizumab se pueden desarrollar durante el tratamiento de vedolizumab, muchos de ellos son neutralizantes. Se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión en pacientes con anticuerpos frente a vedolizumab. La formación de anticuerpos anti vedolizumab está asociada con el aclaramiento aumentado de vedolizumab y con índices de remisión clínica inferiores (8,12).

En el grupo tratado con placebo se produjo la discontinuación del tratamiento en un 9,8% y en el grupo tratado con vedolizumab un 2% debido a los TEAEs.

Vedolizumab fue comercializado en 2014 y ha sido aprobado para el tratamiento de CU y EC en más de 70 países. Desde la autorización de vedolizumab, para infusión IV, la exposición mundial se estima que hasta marzo de 2021 fue aproximadamente de 722.703 paciente-años.

Valoración del beneficio clínico

El ensayo clínico Vedolizumab-4004 (EARNEST) proporcionó información sobre la eficacia y seguridad de vedolizumab IV. Los datos mostraron que vedolizumab tuvo un efecto superior respecto a placebo en la remisión de mPDAI en la semana 14 (21,6 p.p., $p=0,013$) y en la semana 34 (17,6 p.p., valor nominal $p=0,043$), que fue estadísticamente significativo. Además, se observó una diferencia del efecto de vedolizumab en la remisión de PDAI en la semana 14 (25,5 p.p., valor nominal $p=0,004$) y la semana 34 (19,6 p.p., valor nominal $p=0,027$). Es destacable que los resultados de los criterios de valoración de la calidad de vida (IBDQ y CGQL) no respaldan claramente el efecto de vedolizumab sobre el placebo, lo que cuestiona los beneficios de vedolizumab que perciben los pacientes

Discusión

Vedolizumab ha sido autorizado para el tratamiento de la reservoritis crónica activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que se han sometido a proctocolectomía y anastomosis anal del reservorio ileal por colitis ulcerosa y que hayan tenido una respuesta inadecuada o presenten pérdida de respuesta al tratamiento con antibióticos (12).

El desarrollo clínico de vedolizumab para la obtención de la indicación en reservoritis consistió en un único estudio, Vedolizumab-4004 (EARNEST), que fue doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico. Diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de vedolizumab IV 300 mg en el tratamiento de sujetos con proctocolectomía e IPAA por CU y que han desarrollado reservoritis crónica refractaria o recurrente. Tuvo un periodo de tratamiento de 30 semanas, con una visita final de seguimiento de la seguridad en la semana 48. Todos los sujetos recibieron de forma concomitante tratamiento antibiótico con ciprofloxacino 500 mg dos veces al día hasta la semana 4. El diseño del estudio pivotal se considera aceptable respecto a lo que establece la guía de la EMA sobre desarrollo de medicamentos para el tratamiento de la Colitis Ulcerosa (11).

El estudio incluyó sujetos con reservoritis activa (definida como una puntuación mPDAI ≥ 5 evaluada en una media de 3 días inmediatamente antes de la endoscopia de base y una subpuntuación mínima endoscópica de 2), que tuvieron reservoritis recurrente (con ≥ 3 episodios recurrentes en 1 año antes del periodo de cribado tratados con antibióticos durante ≥ 2 semanas o con otra terapia) o crónica (requirieron terapia antibiótica de mantenimiento administrada durante ≥ 4 semanas inmediatamente antes de la visita endoscópica inicial).

Debido a que ambos subtipos de reservoritis podrían tener una progresión clínica y respuesta al tratamiento diferente, a decisión de combinar ambos subtipos en el estudio no fue la preferible. Sin embargo, habría sido difícil desarrollar dos estudios diferentes y se realizó una aleatorización estratificada por tipo de reservoritis.

Un total de 102 pacientes fueron aleatorizados, tratados e incluidos en el FAS, 51 recibieron vedolizumab IV 300 mg y 51 placebo. Las características demográficas y de la enfermedad estuvieron equilibradas en ambos grupos de tratamiento. La mayoría de los sujetos fueron hombres (68,6%), con una media de edad de 41,9 años, la mayoría con un periodo ≥ 7 años desde IPAA, que es probable que represente a la población con reservoritis crónica idiopática. El 87,8% de los pacientes fueron de raza blanca. Los sujetos fueron aleatorizados por tipo de reservoritis con una distribución 1:1. Tuvieron reservoritis crónica un 49% de los pacientes en el grupo placebo y un 56,9% en el grupo de vedolizumab. Por lo tanto, un 51% del grupo placebo y en un 43,1% del grupo tratado con vedolizumab fueron clasificados con reservoritis recurrente. La media basal del total de la puntuación mPDAI fue 8 (DS 1,68) y la de PDAI fue 10,5 (DS 2,33). Por lo que la mayor parte de los sujetos tuvieron una enfermedad moderadamente activa.

Respecto al tratamiento previo con anti-TNF, un 62,7% de los pacientes fueron tratados con anti-TNF (pre- y postcolectomía), pero solo un 27,5% de los pacientes fueron tratados con terapia anti-TNF post-colectomía. Un 15% de los pacientes reportaron una respuesta inadecuada al tratamiento antibiótico mientras que solo un 3% obtuvo una pérdida de respuesta, la mayoría interrumpió el tratamiento por otras razones. La indicación solicitada fue revisada excluyendo a los pacientes que fueron intolerantes al tratamiento con antibióticos.

Aunque no se permitió la administración de antibióticos desde la semana 4 a la 14, un 22,2% de los pacientes en el grupo de vedolizumab y un 20% en el grupo placebo recibieron terapia antibiótica concomitante en la semana 14. Además, hubo más pacientes en el brazo de vedolizumab (21%) que en el placebo (12,5%) que recibieron tratamiento antibiótico en la semana 34. Esta desviación se consideró en el análisis de sensibilidad. Solo a una minoría de los pacientes se les administró de forma concomitante corticosteroides en el periodo basal.

Los puntos finales que se seleccionaron para el estudio tenían como objetivo evaluar el efecto de vedolizumab en la sintomatología, realizar una evaluación endoscópica e histológica, lo que se considera aceptable. No obstante, la selección de la variable principal mPDAI no siguió totalmente las recomendaciones de la Guía de la EMA, debido a que

mPDAI no incluye un subíndice histológico, a diferencia de PDAI (11). Se proporcionaron datos para apoyar la similitud de la sensibilidad y especificidad de mPDAI y PDAI en la reservoritis. La evaluación primaria de la inducción de la eficacia se estableció en la semana 14 y la evaluación de la duración de la eficacia en la semana 34.

Los resultados de la variable principal mostraron que una mayor proporción de pacientes estadísticamente significativa en el grupo de 300 mg de vedolizumab IV, alcanzó la remisión de mPDAI en la semana 14 en comparación con el grupo de placebo (31,4% frente a 9,8% respectivamente). Se observó una diferencia del efecto del tratamiento de 21,6 p.p. (IC 95%: 4,9; 37,5, $p=0,013$). El tamaño del efecto en el estimador primario parece diferente entre la reservoritis crónica (15,6 p.p., IC 95%: -5,1; 36,2) y recurrente (28,7 p.p., IC 95%: 6,1; 51,2), siendo amplios los intervalos de confianza. Desde una perspectiva clínica, se podría esperar un efecto menor en sujetos con reservoritis crónica refractaria a antibióticos con una enfermedad más difícil de tratar. Aunque se observó un efecto mayor del tratamiento en la reservoritis recurrente respecto a la crónica las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Desde una perspectiva metodológica, el tamaño muestral pequeño de los subgrupos se considera una limitación.

El análisis primario se vio apoyado por los resultados de dos análisis adicionales (LOCF y enfoque híbrido), mientras que el análisis por protocolo y el análisis del efecto del antibiótico concomitante antes de la semana 14 no alcanzaron la significación estadística.

La variable secundaria tasa de remisión mPDAI en la semana 34 mostró una diferencia del efecto del tratamiento de 17,6 p.p. (IC 95% 0,3; 35,1, $p=0,043$), lo que representa una disminución del efecto en la semana 34, pero en general el efecto se mantuvo. La tasa de remisión de PDAI en la semana 14 mostró una diferencia en el efecto de los tratamientos que fue 25,5 p.p. (IC 95% 8; 41,4, $p=0,004$), y en la semana 34, 19,6 p.p. (IC 95% 1,9;37, $p=0,027$). Por lo tanto, los resultados de PDAI fueron consistentes con los datos obtenidos con el índice mPDAI, apoyando el uso de mPDAI. No obstante, dado que las variables secundarias no se controlaron por multiplicidad, los valores de p son nominales.

Los resultados de la puntuación total compuesta de PDAI favorecieron a vedolizumab en la semana 14. Sin embargo, el análisis de los dominios de PDAI solo mostró mayor diferencia de tratamiento del grupo de vedolizumab en la subpuntuación endoscópica en la semana 14, lo que implica que los resultados en la puntuación total se deben principalmente a la subpuntuación endoscópica. Aunque no se demostró efecto clínico relevante en todos los componentes principales de la puntuación PDAI, si lo hizo en términos de puntuación endoscópica cuya relevancia recoge la Guía de la EMA (11).

Los resultados del análisis de la remisión clínica de mPDAI en la semana 14 en los subgrupos predefinidos mostraron mejores resultados en el subgrupo de enfermedad gravemente activa (22,2%, IC 95% 2,3;47,6) respecto a enfermedad moderadamente activa (18,2%, IC 95% -3,9; 39,3). En la semana 34 se observó una mayor diferencia en el efecto del tratamiento en el subgrupo de enfermedad gravemente activa 28,1% (IC 95% 1,1;55,2), comparado con el de enfermedad moderadamente activa 8,6% (IC 95% -15,1; 31,2). No se observó diferencia entre el grupo placebo y vedolizumab en la remisión clínica de mPDAI, en pacientes con histología basal sin o con leve infiltración de linfocitos polimorfonucleares. Por lo tanto, se ha especificado que vedolizumab está indicado para su administración en pacientes con reservoritis crónica activa de moderada a severa. Se entiende que los términos utilizados para denominar a los dos subgrupos de pacientes (reservoritis crónica o recurrente) se refieren a la siguiente clasificación: "crónica" definida como reservoritis crónica refractaria a antibióticos (CARP), mientras que "recurrente" se refiere a reservoritis crónica dependiente de antibióticos (CADP).

La evaluación de seguridad se basó en los datos proporcionados por el estudio Vedolizumab-4004, además de la información del Resumen integrado de seguridad. Este resumen incluyó los datos de los estudios de fase 3 realizados en sujetos con CU o EC moderada a grave para la solicitud de autorización de comercialización en estas indicaciones. En el estudio de Vedolizumab-4004 la duración media de la exposición se consideró adecuada, 297 días en el grupo tratado con Vedolizumab y 157,6 días en el grupo placebo.

Alrededor del 92% de los pacientes tratados con vedolizumab experimentaron al menos un evento adverso en comparación con aproximadamente el 86% de los sujetos que recibieron placebo. La mayor parte de los eventos adversos notificados fueron de intensidad leve o moderada en ambos grupos de tratamiento (leve: vedolizumab 29,4% vs placebo 21,6%; moderada: 56% vs 54,9%).

En general, la reservoritis fue el evento adverso más frecuente siendo en el grupo tratado con vedolizumab 47,1% y en el grupo placebo 39,2%, lo que sugiere una pérdida de eficacia. Los otros eventos adversos más frecuentes en el grupo de vedolizumab respecto al grupo placebo fueron: dolor de cabeza (19,6% vs 5,9%), infección en el tracto respiratorio superior (9,8% vs 2%), dolor abdominal (7,8% vs 5,9%), gripe (7,8% vs 2%), movimientos intestinales frecuentes (7,8% vs 3,9%).

Las reacciones adversas notificadas fueron consistentes con aquellas recogidas en el Resumen integrado de seguridad en sujetos con EII.

Actualmente, no existen alternativas terapéuticas a vedolizumab que estén autorizadas en el tratamiento de la reservoritis en la Unión Europea. La Guía de Consenso de la Organización Europea de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (*European Crohn's and Colitis Organisation-ECCO*) establece en pacientes con reservoritis crónica el tratamiento con una combinación de antibióticos. Otra opción es la administración de budesonida o dipropionato de beclometasona. En los casos de reservoritis refractaria a antibióticos se considera como una opción el tratamiento infliximab y como alternativa adalimumab (4).

La Guía de Consenso de la Sociedad Británica de Gastroenterología (*British Society of Gastroenterology-BSG*) sobre el manejo de enfermedad inflamatoria intestinal en adultos, propone considerar el tratamiento con biológicos antes que continuar con un tratamiento esteroideo a largo plazo. Para el tratamiento con biológicos de la reservoritis crónica refractaria, además de mencionar infliximab y adalimumab considera vedolizumab (3).

Recientemente el Consorcio Internacional del Reservorio Ileal ha publicado una guía de consenso sobre el tratamiento de la reservoritis, la enfermedad de Crohn, cuffitis y otras alteraciones inflamatorias del reservorio. Esta guía recoge la posibilidad de administrar tratamiento antibiótico en pacientes con reservoritis crónica. Sin embargo, también considera que puede ser necesaria la terapia con medicamentos biológicos para mantener la remisión en la enfermedad (5).

La guía de consenso del Consorcio Internacional establece la posibilidad de administrar budesonida como tratamiento de inducción en reservoritis refractaria. Para el tratamiento de mantenimiento en pacientes que han respondido a la terapia de inducción con budesonida se les podría administrar una dosis baja de este medicamento. Se menciona la preferencia de administrar vedolizumab respecto a los agentes anti-TNF, como tratamiento de inducción en pacientes con reservoritis refractaria a antibióticos. También se considera ustekinumab para el tratamiento de inducción de reservoritis refractaria, aunque la evidencia disponible es más limitada. Para el tratamiento de mantenimiento se consideró que se debía continuar con el tratamiento biológico si había demostrado inducir efecto (5,17).

Existen estudios abiertos que muestran un efecto de budesonida y beclometasona en la inducción de la remisión en pacientes con reservoritis crónica refractaria. No obstante, estos estudios se han realizado en un número limitado de pacientes (18,19). Además, habría que considerar el perfil de seguridad de estos medicamentos en el tratamiento a largo plazo.

Se ha publicado una revisión sistemática en la que se concluyó que el tratamiento con infliximab o adalimumab mostraban un efecto significativo en pacientes con reservoritis crónica (20). También, se ha realizado un estudio con adalimumab doble ciego, aleatorizado y controlado en pacientes con reservoritis crónica refractaria. En este estudio no se observó un beneficio clínico que fuera estadísticamente significativo (21). Se ha realizado una revisión

sistemática en pacientes con reservoritis crónica refractaria que recibieron tratamiento biológico, en la que se obtuvo una tasa de mejora clínica del 71,4% en los pacientes tratados con infliximab, 58,2% en el grupo de adalimumab y 47,9% en el grupo de vedolizumab, y una remisión clínica del 65,7%, 31% y 47,4% con infliximab, adalimumab y vedolizumab respectivamente (17).

En un estudio retrospectivo realizado en 33 pacientes con reservoritis crónica refractaria, se observó remisión clínica relevante en el 43,5% de los pacientes tratados con infliximab, 38,5% en el grupo tratado con adalimumab y 60% en el grupo de vedolizumab. La interrupción del tratamiento se produjo en un 73,9% de los pacientes tratados con infliximab, 77% del grupo de adalimumab y 26,7% del grupo de vedolizumab. Un 40,7% de los pacientes interrumpieron la terapia con infliximab debido principalmente a reacciones de perfusión (22).

Por lo tanto, los datos disponibles sobre las diferentes opciones de tratamiento no permiten concluir la superioridad de un medicamento biológico respecto a otro. Además, se debe considerar las diferencias que existen en el diseño de los distintos estudios realizados con cada uno de los medicamentos, respecto a los criterios de inclusión, resultados clínicos y tiempo en el que se evalúa el efecto.

Conclusión

Vedolizumab IV ha demostrado una eficacia superior al placebo en el tratamiento de pacientes con reservoritis crónica. Se observó una diferencia del efecto de vedolizumab respecto a placebo en la remisión de mPDAI de 21,6 p.p. (IC 95% 4,9; 37,5) en la semana 14 y 17,6 p.p. (IC 95% 0,3; 35,1) en la semana 34. Además, vedolizumab demostró una diferencia del efecto en la remisión de PDAI que fue 25,5 p.p. (IC 95% 8,0; 41,4) en la semana 14 y 19,6 p.p. (IC 95% 1,9; 37,0) en la semana 34. Los resultados de calidad de vida no apoyaron claramente el efecto de vedolizumab sobre placebo.

El perfil de seguridad de vedolizumab en el tratamiento de la reservoritis se considera aceptable y en general es consistente con los datos obtenidos en los estudios previos realizados en pacientes con CU y EC.

Debido a su perfil de eficacia y seguridad, vedolizumab puede considerarse como una opción terapéutica en aquellos pacientes con reservoritis crónica activa, de moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada o presenten pérdida de respuesta al tratamiento con antibióticos. Se desconoce la eficacia comparativa de la utilización de corticoides tópicos u orales o fármacos anti-TNF, si bien no están autorizados en esta indicación, respecto a vedolizumab. El tratamiento con vedolizumab debe iniciarse a la vez que se administra el estándar de tratamiento con antibióticos.

Abreviaturas

CU: colitis Ulcerosa

EC: Enfermedad de Crohn

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Anti-TNF: anti-factor de necrosis tumoral

IPAA: Ileal Pouch-Anal Anastomosis

PDAI: Pouchitis Disease Activity Index (PDAI)

mPDAI: modified Pouchitis Disease Activity Index

CADP: Chronic Antibiotic-Dependent Pouchitis

CARP: Chronic Antibiotic-Refractory Pouchitis

IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

CGQL: Cleveland Global Quality of Life

FAS: Full Analysis Set

LOCF: Last Observation Carried Forward

Grupo de Expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), el Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis ulcerosa (GETECU), la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) y la Confederación de Asociaciones de Enfermos de Crohn y Colitis Ulcerosa (ACCU) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Nombre	Entyvio® (Vedolizumab)	Infliximab	Adalimumab
Presentación	Concentrado para solución para perfusión (300 mg en polvo).	Concentrado para solución para perfusión (100 mg).	40 mg solución inyectable en jeringa precargada.
Posología	300 mg administrados mediante perfusión intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas a partir de entonces.	<u>Colitis ulcerosa</u> 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas siguientes, y posteriormente cada 8 semanas.	<u>Colitis ulcerosa</u> La dosis de inducción recomendada es de 160 mg en la Semana 0 y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas. (Vía subcutánea).
Indicación aprobada en FT o no	Tratamiento de reservoritis crónica activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que se han sometido a proctocolectomía y anastomosis anal del reservorio ileal por colitis ulcerosa, y hayan tenido una respuesta inadecuada o presenten pérdida de respuesta al tratamiento con antibióticos.	Indicación no aprobada.	Indicación no aprobada.

<p>Efectos adversos</p>	<p>Las reacciones adversas (RA) más comunes son infecciones (nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, gripe y sinusitis), cefalea, náuseas, pirexia, fatiga, tos y artralgia. También se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión (disnea, broncoespasmos, urticaria, rubefacción, erupción y aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca).</p> <p>Los anticuerpos frente a vedolizumab pueden desarrollarse durante el tratamiento de vedolizumab, la mayoría de los cuales son neutralizantes. Su formación está asociada con el aclaramiento aumentado de vedolizumab y con índices de remisión clínica inferiores.</p>	<p>La reacción adversa más frecuente en ensayos clínicos fue la infección del tracto respiratorio superior. Las RA más graves asociadas son reactivación del VHB, ICC (insuficiencia cardiaca congestiva), infecciones graves (septicemia, oportunistas y tuberculosis), reacciones de hipersensibilidad retardada, reacciones hematológicas, lupus eritematoso sistémico, trastornos desmielinizantes, hepatobiliares, linfomas, leucemia, carcinoma de células de Merkel, melanoma, neoplasias pediátricas, sarcoidosis, y reacciones graves a la perfusión.</p> <p>Se pueden desarrollar anticuerpos frente al infliximab y se ha asociado con un aumento en la frecuencia de las reacciones a la perfusión.</p>	<p>Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron infecciones (como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y sinusitis), reacciones en el lugar de inyección, cefalea y dolor músculo esquelético.</p> <p>Su uso puede afectar a la defensa del cuerpo contra infecciones y cáncer. Se han notificado infecciones mortales o que amenazan la vida del paciente, reactivación del VHB, varios tipos de tumores y reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves.</p>
<p>Utilización de recursos*</p>	<p>El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por profesionales sanitarios especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la reservoritis.</p>	<p>El tratamiento se debe iniciar y supervisar por médicos cualificados, se debe administrar por profesionales sanitarios cualificados en la detección de problemas relacionado con la perfusión.</p>	<p>El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de aquellas indicaciones autorizadas.</p>

<p>Conveniencia**</p>	<p>Contraindicaciones:</p> <p>Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.</p> <p>Infecciones graves activas, como tuberculosis, sepsis, citomegalovirus y listeriosis, e infecciones oportunistas como leucoencefalopatía multifocal progresiva.</p>	<p>Contraindicaciones:</p> <p>Hipersensibilidad al principio activo, a otras proteínas murinas. Tuberculosis u otras infecciones graves (septicemia, abscesos e infecciones oportunistas). Insuficiencia cardiaca moderada o grave (NYHA clases III/IV).</p>	<p>Contraindicaciones:</p> <p>Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Tuberculosis activa u otras infecciones graves (sepsis, e infecciones oportunistas). Insuficiencia cardiaca moderada a grave (NYHA clases III/IV).</p>
<p>Otras características diferenciales</p>	<p>Se debe administrar en un centro de salud equipado que permita controlar las reacciones de hipersensibilidad agudas.</p> <p>Es necesario monitorizar a los pacientes de forma continua durante cada perfusión. En las 2 primeras perfusiones, es necesario monitorizarlos durante aproximadamente 2 horas después de haber finalizado la perfusión. En las perfusiones posteriores se les debe monitorizar durante aproximadamente 1 hora después de haber finalizado la perfusión.</p>	<p>Se debe administrar por vía intravenosa durante un periodo de 2 horas. Se mantendrá a los pacientes en observación durante al menos 1-2 horas después de la perfusión debido a las reacciones agudas relacionadas con la perfusión.</p> <p>Debe estar disponible un equipo de emergencia (con adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial). Para disminuir el riesgo de aparición de reacciones relacionadas con la perfusión, se puede administrar un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol y disminuir la velocidad.</p>	

* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas, p.ej. prueba diagnóstica diferencial, administración en hospital de día vs tratamiento oral o subcutáneo, etc.

** Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas que puedan influir en su eficacia o eficiencia. P.ej. Relacionados con la administración, preparación, adherencia, interacciones relevantes, o contraindicaciones.

Referencias

1. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umapathy C, Ziade N, Hashash JG. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Dis Mon.* 2019 Dec;65(12):100851.
2. Barreiro-de Acosta M, Gutierrez A, Rodríguez-Lago I, Espín E, Ferrer Bradley I, Marín-Jimenez I, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre la reservoritis en la colitis ulcerosa. Parte I: epidemiología, diagnóstico y pronóstico. *Gastroenterología y Hepatología.* Volume 42, Issue 9, 2019, Pages 568-578.
3. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68:s1-s106.
4. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al.; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis.* 2017 Jun 1;11(6):649-670.
5. Shen B, Kochhar GS, Rubin DT, Kane SV, Navaneethan U, Bernstein CN, et al. Treatment of pouchitis, Crohn's disease, cuffitis, and other inflammatory disorders of the pouch: consensus guidelines from the International Ileal Pouch Consortium. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022 Jan;7(1):69-95.
6. Orphanet: Pouchitis. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=217067
7. Public summary of opinion on orphan designation Metronidazole for the treatment of pouchitis. EMA/COMP/247584/2011. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/11/875-public-summary-opinion-orphan-designation-metronidazole-treatment-pouchitis_en.pdf
8. Entyvio Public Assessment Report. Procedure No. EMEA/H/C/002782/II/0061. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/entyvio-h-c-2782-ii-0061-epar-assessment-report-variation_en.pdf
9. Barreiro-de Acosta M, Bastón-Rey I, Calviño-Suárez C, Enrique Domínguez-Muñoz J. Pouchitis: Treatment dilemmas at different stages of the disease. *United European Gastroenterol J.* 2020 Apr;8(3):256-262.
10. Barreiro-de Acosta M, Marín-Jimenez I, Rodríguez-Lago I, Guarner F, Espín E, Ferrer Bradley I, et al. en representación de GETECCU. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on pouchitis in ulcerative colitis. Part 2: Treatment. *Gastroenterol Hepatol.* 2020 Dec;43(10):649-658. Erratum in: *Gastroenterol Hepatol.* 2021 Apr;44(4):320.
11. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis (CHMP/EWP/18463/2006 Rev.1). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/development-new-medicinal-products-treatment-ulcerative-colitis>
12. Ficha técnica Entyvio®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114923001/FT_114923001.html
13. Ferrante M, D'Haens G, Dewit O, Baert F, Holvoet J, Geboes K, et al. Efficacy of infliximab in refractory pouchitis and Crohn's disease-related complications of the pouch: a Belgian case series. *Inflamm Bowel Dis.* 2010 Feb;16(2):243-9.
14. Barreiro-de Acosta M, García-Bosch O, Souto R, Mañosa M, Miranda J, García-Sánchez V, et al. ; Grupo joven GETECCU. Efficacy of infliximab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis: a multicenter study. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 May;18(5):812-7.
15. Guideline on adjustment for baseline covariates in clinical Trials. EMA/CHMP/295050/2013. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-adjustment-baseline-covariates-clinical-trials_en.pdf
16. Ficha técnica Tysabri®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/06346001/FT_06346001.pdf
17. Chandan S, Mohan BP, Kumar A, Khan SR, Chandan OC, Kassab LL, et al. Safety and Efficacy of Biological Therapy in Chronic Antibiotic Refractory Pouchitis: A Systematic Review With Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2021 Jul 1;55(6):481-491.
18. Gionchetti P, Rizzello F, Poggioli G, Pierangeli F, Laureti S, Morselli C, et al. Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 May 15;25(10):1231-6.
19. Gionchetti P., Calabrese C., Calafiore A., Praticò C., Poggioli G., Laureti S., et al. Oral beclomethasone dipropionate in chronic refractory pouchitis, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 8, Issue 7, 1 July 2014, Pages 649–653,

20. Segal JP, Ding NS, Worley G, Mclaughlin S, Preston S, Faiz OD, et al. Systematic review with meta-analysis: the management of chronic refractory pouchitis with an evidence-based treatment algorithm. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Mar;45(5):581-592. Erratum in: *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Mar;47(6):864.

21. Kjær MD, Qvist N, Nordgaard-Lassen I, Christensen LA, Kjeldsen J. Adalimumab in the treatment of chronic pouchitis. A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol.* 2019 Feb;54(2):188-193.

22. Verstockt B, Claeys C, De Hertogh G, Van Assche G, Wolthuis A, D'Hoore A, et al. Outcome of biological therapies in chronic antibiotic-refractory pouchitis: A retrospective single-centre experience. *United European Gastroenterol J.* 2019 Nov;7(9):1215-1225.

23. Ficha técnica Remicade®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99116001/FT_99116001.html

24. Ficha técnica Humira®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/103256013/FT_103256013.html