



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de vedolizumab (Entyvio®)

IPT, 17/2018. V2

Fecha de publicación: 24 de abril de 2018^{† ‡}

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) son un grupo de patologías caracterizadas por una activación inmunitaria crónica o recidivante en el tracto intestinal. Dentro de este grupo de enfermedades se encuentran la Colitis Ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Mientras que en la CU puede verse afectado el colon y el recto, total o parcialmente, la EC se localiza en cualquier parte del tracto gastrointestinal. Son patologías crónicas que cursan con brotes de actividad en los que experimentan síntomas, y fases de remisión de la enfermedad donde los síntomas disminuyen o desaparecen. Los síntomas más frecuentes son dolor abdominal, rectorragia, diarrea sanguinolenta, urgencia defecatoria, falta de apetito, pérdida de peso y anemia debido al sangrado intestinal. Los pacientes pueden también presentar manifestaciones y complicaciones extraintestinales como colangitis esclerosante primaria, espondilitis anquilosante, complicaciones renales, hematológicas, oculares o cutáneas como el eritema nodoso y el pioderma gangrenoso así como un riesgo incrementado de desarrollo de cáncer de colon.

La etiología precisa de estas enfermedades se desconoce aunque se considera que estarían implicados una combinación de factores genéticos y medioambientales. El sistema inmunitario tiene un papel clave en la patogénesis de la enfermedad observándose a nivel de la mucosa intestinal una respuesta inmune alterada activándose distintos mecanismos inmunológicos que producen el daño tisular inflamatorio.

Según los datos aportados por el Titular de la Autorización de la Comercialización las enfermedades inflamatorias intestinales afectan a 2,2 millones de personas en Europa. Los datos disponibles para España, publicados en el año 2001, indicaban en el momento de publicación, un incremento en la incidencia tanto de CU como de la EC, oscilando entre 0,6 y 8 casos/100.000 habitante/año, con un valor medio de 3,8, para la CU y entre 0,4 y 5,5 casos/100.000 habitante/año, con un valor medio de 1,9 para la EC (1).

La terapéutica actual para el abordaje de CU y EC consiste en un tratamiento escalonado basado principalmente en el grado de actividad de la enfermedad y en la extensión y localización de la misma. El tratamiento inicial comienza con medicamentos antiinflamatorios (5-ASA) aumentando progresivamente a corticoides e inmunomoduladores como azatioprina (AZA), 6-mercaptopurina (6-MP) o metotrexato. Desde hace algunos años se han autorizado distintos anticuerpos monoclonales, por ejemplo, infliximab, adalimumab, indicados en aquellos pacientes que no responden adecuadamente a ciclos completos de los tratamientos convencionales, no los toleran o tienen contraindicaciones médicas específicas a dicho tratamiento.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 5 de noviembre de 2014.

[‡] En esta nueva versión se han modificado las consideraciones finales del GCPT.

VEDOLIZUMAB (ENTYVIO®)

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 (2):

- Colitis Ulcerosa: Tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, 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 alfa (TNF α).
- Enfermedad de Crohn: Tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta, o intolerancia al tratamiento convencional o a un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

En ambas indicaciones el régimen de dosificación recomendado es de 300 mg de vedolizumab administrados mediante perfusión intravenosa de 30 minutos en la semana cero, dos y seis y cada ocho semanas a partir de entonces.

Los pacientes que hayan experimentado una disminución en su respuesta podrían beneficiarse de un aumento en la frecuencia de dosificación de 300 mg de vedolizumab cada cuatro semanas.

En pacientes que hayan respondido al tratamiento, los corticosteroides pueden reducirse y/o suspenderse, de acuerdo al tratamiento estándar.

En el caso de CU se debe reconsiderar la continuación del tratamiento si no se observan beneficios terapéuticos en la semana 10.

En el caso de EC aquellos pacientes que no hayan mostrado respuesta en la semana 10 pueden beneficiarse de una dosis adicional de vedolizumab, y en aquellos que respondan se debe continuar el tratamiento cada 8 semanas a partir de la semana 14. Si no se observa respuesta en la semana 14 el tratamiento debe ser discontinuado.

Vedolizumab se presenta en viales que contienen 300 mg de polvo para concentrado para solución para perfusión. Tras la reconstitución, cada ml contiene 60 mg de vedolizumab.

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la CU o EC. Los pacientes deben ser monitorizados durante y después de la perfusión, así como recibir el prospecto y la tarjeta de alerta.

Farmacología (7)

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 (3).

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 adreína 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 no se une a las integrinas $\alpha 4\beta 1$ ni $\alpha E\beta 1$ ni inhibe su función.

El programa de desarrollo de vedolizumab incluye 19 estudios clínicos: 7 estudios fase I en voluntarios sanos, 8 estudios fase Ib/2 en pacientes con CU y EC y 4 estudios fase III en pacientes con CU y EC.

Eficacia (3)

Colitis Ulcerosa

Se realizaron estudios de búsqueda de dosis para ambas indicaciones (L199-016 y C13002).

El estudio pivotal para la indicación de CU (C13006) fue un ensayo de fase III, aleatorizado controlado con placebo, ciego y multicéntrico en el que se incluyeron pacientes adultos con el objetivo de evaluar la eficacia de vedolizumab en el tratamiento de inducción y mantenimiento de pacientes con CU de moderada a grave con falta de respuesta o intolerancia a tratamiento convencional y/o anti-TNF α .

El estudio constó de dos fases. La fase de inducción tuvo una duración de 6 semanas y se compone de dos cohortes de pacientes: la cohorte 1, correspondiente a la parte doble ciego y aleatorizada del estudio y cohorte 2, pacientes que recibieron directamente el medicamento objeto del estudio de forma abierta. En la fase de inducción los pacientes fueron tratados con 300 mg de vedolizumab o placebo en las semanas 0 y 2. En la fase de mantenimiento los pacientes que alcanzaron respuesta clínica en la semana 6 fueron aleatorizados 1:1:1 a recibir placebo o vedolizumab 300 mg cada 4 u 8 semanas hasta la semana 50. El número total de pacientes incluidos en ambas cohortes fue de 895.

Se incluyeron pacientes con una duración media de la enfermedad de 6,9 años (mediana 4,9 años) y una actividad media basal medida por la escala Mayo de 8,6. El 50% de los pacientes tenían una puntuación completa de 9 a 12 (incluidos). Adicionalmente, los pacientes debían tener evidencia de CU desde el recto en sentido proximal (≥ 15 cm del colon comprometido), de hecho la mayoría de los pacientes tenían colitis en asa descendente (38%) o bien pancolitis (37%). Además, debían presentar una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al menos a uno de los siguientes tratamientos: prednisona (30 mg), azatioprina, ($\geq 1,5$ mg/kg) 6-mercaptopurina ($\geq 0,75$ mg/kg) o antagonista TNF α (infliximab). Los grupos de tratamiento de la población ITT fueron comparables respecto a las características basales. Las características basales de enfermedad y demográficas de los pacientes de la cohorte 2 también fueron comparables a los pacientes aleatorizados en la cohorte 1.

La variable primaria de eficacia en la fase de inducción fue la proporción de pacientes con respuesta clínica a la semana 6, definida como una reducción $\geq 30\%$ y ≥ 3 puntos en el índice total de Mayo respecto al valor basal acompañado por una reducción de la subpuntuación de hemorragia rectal ≥ 1 punto o una subpuntuación de hemorragia rectal ≤ 1 punto. Como variables secundarias se evaluaron la remisión clínica, definida como una puntuación en el índice de Mayo ≤ 2 no habiendo ninguna subpuntuación >1 , y la cicatrización de la mucosa, definida como una subpuntuación endoscópica ≤ 1 .

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas frente a placebo en todas las variables evaluadas: diferencia frente a placebo en la respuesta clínica de 21,7 % (IC 95%: 11,6- 31,7, $p<0,0001$), en el caso de la remisión clínica una diferencia de 11,5% (IC95%: 4,7-18,3, $p=0,0009$) y de un 16,1 % (IC95%: 6,4-25,9, $p=0,0012$) para la cicatrización de la mucosa.

En la fase de mantenimiento la variable primaria fue la proporción de pacientes en remisión clínica a la semana 52 observándose una diferencia porcentual respecto a placebo del 26,1% (IC95%: 14,9-37,2 $p<0,001$) en la rama de dosificación cada 8 semanas y del 29,1% (IC95%: 17,9-40,4 $p<0,001$) en la rama de dosificación cada 4 semanas.

En la variable secundaria relativa al mantenimiento de la respuesta clínica, definida como respuesta clínica en la semanas 6 y 52, se obtuvo una diferencia frente a placebo de 32,8% (IC95%: 20,8-44,7 $p<0,0001$) en la rama de dosificación cada 8 semanas y de

28,5% (IC95%: 16,7-40,3 $p<0,0001$) en la rama de dosificación cada 4 semanas. El porcentaje de pacientes que mantuvieron la remisión clínica en la semana 52, definida como remisión clínica de la enfermedad en las semanas 6 y 52, fue también más alto en ambas ramas comparadas con placebo, con una diferencia del 11,8 % (IC95%: 3,1-20,5 $p=0,0079$) en la rama de dosificación cada 8 semanas y del 15,3 % (IC95%: 6,2-24,4 $p=0,0009$) en la rama de dosificación cada 4 semanas. En relación a la cicatrización de la mucosa en la semana 52 los datos refieren una diferencia frente a placebo de 32% (IC95%: 20,3-43,8 $p<0,0001$) en la rama de dosificación cada 8 semanas y un 36,3% (IC95%: 24,4-48,3 $p<0,0001$) en la rama de dosificación cada 4 semanas.

De acuerdo al protocolo del estudio toda la población ITT que continuaba la fase de mantenimiento y estaba en tratamiento con corticosteroides en la semana 6 (aproximadamente el 58%) comenzó una reducción gradual de los corticoides. La diferencia frente a placebo de pacientes en remisión sin tratamiento con corticosteroides en la semana 52 fue de 17,6% (IC95%: 3,9-31,3 $p=0,0120$) y de 31,4% (IC95%: 16,6-46,2 $p<0,001$) en la rama de dosificación cada 8 y cada 4 semanas, respectivamente.

Enfermedad de Crohn

El estudio pivotal (C13007) tuvo un diseño similar al previamente comentado para CU: estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con dos fases, una fase de inducción y otra fase de mantenimiento.

El objetivo del estudio era demostrar la eficacia de vedolizumab en pacientes que habían fracasado a 1 o más tratamientos convencionales para la EC incluyendo corticoides, inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato) y anti-TNF α (infliximab, adalimumab y certolizumab). La inclusión de pacientes con tratamiento previo con anti-TNF α se limitó al 50% de la población total del estudio.

Los criterios de inclusión fueron pacientes con enfermedad activa de moderada a grave con una puntuación en el índice de actividad en la EC (CDAI) de 220 a 450 y uno de los siguientes criterios: nivel de proteína C reactiva (PCR) $>2,87$ mg/L o ileocolonoscopia documentada con un mínimo de 3 ulceraciones no anastomóticas (cada una $>0,5$ cm de diámetro) o 10 ulceraciones aftosas (que afectan al menos a 10 cm continuos de intestino) compatibles con EC, dentro de los 4 meses anteriores a la randomización o calprotectina fecal >250 mcg/g junto con enterografía por tomografía, enterografía por resonancia magnética (RM), radiografía de colon con contraste o cápsula endoscópica que revele ulceraciones de Crohn, dentro de los 4 meses anteriores a la aleatorización.

No se observaron diferencias en las características basales demográficas o de la enfermedad en los pacientes incluidos en el estudio. Se incluyeron pacientes con una media de duración de la enfermedad de 9 años (mediana 7 años) y una media de actividad de la enfermedad medida por la puntuación en la escala CDAI de 323.6. La puntuación basal CDAI fue >330 en el 44% de los pacientes. La mayoría de los pacientes tenían valores de proteína C reactiva basal >10 mg/L (53%) y niveles de calprotectina fecal de 500 $\mu\text{g/g}$ (56%), con afectación tanto de íleon como de colon presente en el 55%. El 42% de los pacientes tenía historia previa de cirugía. La mayoría no tenía enfermedad fistulizante (63%). El 62% de los pacientes tenían manifestaciones extraintestinales (un 82% tenían historia de manifestaciones extraintestinales). El 50% había recibido tratamiento previo con antagonistas TNF α . De los 368 pacientes incluidos en la población ITT, 21% había fallado al tratamiento previo con anti-TNF, un 21% había fallado a dos anti-TNF y un 5% había fallado a 3 fármacos anti-TNF. El 79% de los pacientes tomaba medicación concomitante para la EII, siendo los corticosteroides la más frecuente (49%), seguida de 5-ASAs (46%) e inmunosupresores (35%).

Tanto la aleatorización como el esquema de tratamiento fueron idénticos a los utilizados en el estudio C13006 para CU. Con una fase de inducción y una fase de mantenimiento.

Se incluyeron un total de 1115 pacientes adultos mayores de 18 años, 368 asignados a la cohorte 1 y 747 asignados a la cohorte 2.

Las variables primarias de eficacia fueron la remisión clínica a la semana 6, definida como CDAI ≤ 150 puntos y la respuesta clínica mejorada a la semana 6, definida como una reducción ≥ 100 puntos en la escala CDAI con respecto al nivel basal. El cambio en los niveles de PCR a la semana 6 se midió como variable secundaria. En la fase de mantenimiento la variable relativa a la duración de la remisión clínica se definió como una puntuación en el CDAI ≤ 150 puntos en el $\geq 80\%$ de la visitas del estudio incluyendo la visita final. Como variables secundarias se incluyeron la proporción de pacientes con respuesta clínica mejorada y con mantenimiento de la remisión sin corticosteroides, ambas a la semana 52, así como la duración de la remisión clínica.

Los resultados obtenidos en la fase de inducción muestran una diferencia con placebo a favor de vedolizumab de 7,8% (IC95%: 1,2-14,3 p=0,0206) en la variable relativa a la remisión clínica, y de 5,7% IC95%: -3,6-15 p=0,2322) en cuanto a la respuesta clínica mejorada. No se observaron diferencias entre los tratamientos para la variable secundaria relativa al cambio en los niveles de PCR. La mediana observada fue de -0,5 mg/l en el grupo tratado con placebo y de -0,9 mg/l en el grupo tratado con vedolizumab.

En la fase de mantenimiento la diferencia frente a placebo en la variable primaria de remisión clínica fue de un 17,4% (IC95%: 7,3-27,5 p=0,0007) en la rama de dosificación cada 8 semanas y de 14,7% (IC95%: 4,6-24,7 p=0,0042) en la rama relativa a la administración cada 4 semanas a favor de vedolizumab.

En cuanto a la respuesta clínica mejorada las diferencias frente a placebo fueron de 13,4% (IC95%: 2,8-24 p=0,0132) en la rama de dosificación cada 8 semanas y de 15,3% (IC95%: 4,6-26 p=0,0053) en la rama de dosificación cada 4 semanas. Respecto a la remisión clínica sin tratamiento con corticoides las diferencias frente a placebo fueron de 15,9% (IC95%: 3-28,7 p=0,0154) en la dosificación cada 8 semanas y del 12,9% (IC95%: 0,3-25,5 p=0,0450) en dosificación cada 4 semanas.

Las diferencias frente a placebo para la remisión clínica duradera fueron de 7,2% (IC95%: -1,5-16 p=0,1036) cada 8 semanas y 2% (IC95%: -6,3-10,2 p=0,6413) cada 4 semanas. Estos datos no demostraron diferencias significativas aunque se observa una tendencia favorable a la rama de dosificación cada 8 semanas.

Como estudio de soporte (C13011) se incluyó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que aproximadamente el 75% de los pacientes eran pacientes no respondedores al tratamiento con anti-TNF α y el 25% pacientes naïve. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre vedolizumab y placebo a la semana 6 en la proporción de pacientes en remisión clínica a la semana 6 en la población no respondedora al tratamiento con anti-TNF α (variable primaria de eficacia). De los pacientes que recibieron vedolizumab el 15,2% alcanzaron la remisión clínica mientras que con placebo el número de pacientes fue de 12,1% observándose una diferencia de 3% (IC95%: -4,5-10,5; p=0,4332).

Con respecto a las variables secundarias se observó una diferencia en la tasa de remisión clínica frente a placebo a la semana 6 de 6,9% (IC95%: 0,1-13,8 p= 0,0478) para toda la población. En cuanto a datos de remisión en la semana 10 se obtuvo una diferencia de 14,4% para la población que había fracasado previamente con anti-TNF α (26,6% vs. 12,1%; p= 0,0012) y un 15,5% en toda la población (p<0,0001).

Con respecto a la remisión clínica mantenida la diferencia con respecto a placebo fue de 3,7% (p=0,2755) en la subpoblación con fracaso previo a anti-TNF α y de un 7% (p=0,0249) para toda la población.

Seguridad (10-11)

Los principales datos de seguridad provienen de los estudios pivotaes de 52 semanas de duración (C13006 en la indicación de CU y C13007 para la indicación de EC) así como de un estudio de extensión en curso (C13008) para pacientes con ambas patologías que incluye pacientes que participaron en el programa de desarrollo clínico y que recibieron alguna dosis de vedolizumab.

A lo largo del desarrollo clínico 1.195 pacientes han sido expuestos a vedolizumab durante 12 meses y 502 pacientes durante 24 meses o más.

Los efectos adversos más comunes para ambas patologías fueron náuseas, nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, artralgia, pirexia, fatiga, cefalea, tos y reacciones relacionadas con la perfusión.

Entre las reacciones adversas de especial interés están las infecciones, trastornos gastrointestinales, y trastornos del sistema nervioso. Con la excepción de los referidos al sistema nervioso, estos son similares a los comunicados con anti-TNF α .

En pacientes con CU las infecciones e infestaciones se comunicaron con más frecuencia en el grupo de vedolizumab que en el de placebo (42% vs. 31%). Las infecciones más frecuentes fueron: infecciones del tracto respiratorio superior; infecciones gastrointestinales relacionadas con la patología de base. Se comunicaron dos casos de sepsis y ninguno de tuberculosis (TB). El tratamiento concomitante con corticosteroides y/o inmunomoduladores no incrementó las tasas de infección de modo significativo.

En pacientes con EC las infecciones e infestaciones se comunicaron con una frecuencia de 39% en el grupo de vedolizumab y de 44% en el grupo placebo. Las infecciones e infestaciones comunicadas fueron similares a las observadas en el grupo de pacientes con CU. Las más comunes fueron infecciones respiratorias (tanto del tracto superior como inferior).

Los casos de sepsis, infecciones por *Clostridium difficile*, *Candida* y Herpes fueron mayores que en el caso de los pacientes con CU.

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una reacción adversa grave observada en pacientes tratados con natalizumab, que comparte parcialmente el mecanismo de acción de vedolizumab. Hasta el momento no se ha identificado ningún caso de LMP ni tampoco de inmunosupresión sistémica, tuberculosis pulmonar o extrapulmonar, si bien el riesgo de desarrollo no se puede excluir.

La tasa de inmunogenicidad combinada de los grupos tratados con placebo en los estudios pivotaes fue del 4% durante el tratamiento. Esta frecuencia se incrementó a 10% en las semanas posteriores al tratamiento (16 semanas después de la última dosis).

En el estudio C13006 (CU) se comunicó al menos un acontecimiento adverso grave (AAG) en el 16% de los pacientes tratados con placebo y en el 12% de los pacientes tratados con vedolizumab,

En el estudio C13007 (EC) la tasa de pacientes que experimentaron un AAG en el grupo de placebo fue del 15 % y, a diferencia del estudio C13006, fue significativamente más alta en el grupo de vedolizumab (24%)

Se comunicaron un total de 12 muertes, 4 en pacientes con CU y 8 en pacientes con EC. La causa más común en los pacientes con EC fue la sepsis, si bien se indica que la sepsis tuvo lugar durante o tras la cirugía abdominal practicada como consecuencia de las exacerbaciones o complicaciones o debido a la implantación de dispositivos.

DISCUSIÓN

Colitis ulcerosa

Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos para la indicación de CU muestran el beneficio clínico del tratamiento con vedolizumab (3,4), tanto en la fase de inducción como en la de mantenimiento y tanto en pacientes tratados previamente con terapia convencional como en pacientes no respondedores a un anti-TNF α (infiximab), si bien el efecto fue algo menor en este último grupo. Estos datos han sido obtenidos frente a placebo.

En la práctica clínica, la elección de un medicamento biológico u otro, (tras el fracaso o imposibilidad de otros abordajes terapéuticos), se llevará a cabo dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la necesidad de la rapidez en la respuesta y otros aspectos relevantes.

No se dispone de comparaciones directas con tratamientos como infiximab, adalimumab o golimumab. Un network meta-análisis publicado recientemente (5) realiza una comparación indirecta entre estos medicamentos y vedolizumab como tratamiento de inducción a la remisión de la CU. El análisis incluye únicamente aquellos pacientes naïve al tratamiento con anti-TNF α . Los resultados del estudio mostraron diferencias en la variable principal de eficacia (respuesta clínica) únicamente entre infiximab y adalimumab a favor del primero (OR: 2,36; IC95%: 1,22-4,63). Estos resultados sugerirían que infiximab es el fármaco más eficaz y que adalimumab es el que menos eficacia presenta, si bien hay que tener en cuenta que para la realización de este análisis se ha eliminado la población previamente tratada incluida en los estudios ULTRA 2 y GEMINI 1 correspondiente a adalimumab y vedolizumab respectivamente, lo que impacta considerablemente en el número de pacientes tratados con vedolizumab finalmente incluidos en el meta-análisis y por lo tanto en sus posibles resultados. Además, teniendo en cuenta que se trata de comparaciones indirectas y debido a las diferencias en las poblaciones de estudio, cualquier conclusión debe tomarse con las precauciones oportunas. Así, los datos disponibles parecen indicar que vedolizumab puede ser una alternativa terapéutica en la colitis ulcerosa con una eficacia similar a fármacos anti-TNF.

En particular, para el tratamiento en pacientes con fallo previo a otro anti-TNF α (infiximab), situación que se enfrenta con frecuencia creciente en la práctica clínica, hasta la fecha sólo se disponía de datos con adalimumab. En el estudio ULTRA-II (6) se realizó un análisis de subgrupos para comprobar la respuesta a adalimumab en pacientes previamente tratados y no tratados con fármacos anti-TNF α . Adalimumab no fue superior a placebo respecto a la remisión clínica en la semana 8, pero sí fue ligeramente mejor en la semana 52 (3% vs. 10% p:0.039). Teniendo en cuenta estos resultados y, en ausencia de comparaciones directas con otros anticuerpos monoclonales, vedolizumab parece una opción terapéutica con un beneficio al menos similar al obtenido con adalimumab en la población de pacientes previamente tratados con fármacos anti-TNF. La mayoría de los efectos adversos observados en esta indicación son efectos esperados debido al mecanismo de acción del medicamento y en principio no parecen comportar riesgos relevantes diferentes a otros medicamentos del mismo grupo terapéutico. Los datos disponibles en el momento de registro parecen indicar un menor efecto sistémico de vedolizumab respecto de los fármacos anti-TNF.

Enfermedad de Crohn

Los resultados globales obtenidos en los ensayos clínicos para la indicación en EC frente a placebo permitieron la autorización de la misma basada en un balance beneficio/riesgo favorable, basado en una eficacia modesta y un perfil de seguridad con un aparente menor efecto sistémico respecto de otros fármacos biológicos disponibles para el tratamiento de la EC.

Sin embargo, para posicionar el fármaco en terapéutica es necesario poner estos datos en el contexto de las alternativas terapéuticas disponibles. A pesar de no disponerse de datos de comparaciones directas, y de la existencia de diferencias en el diseño de los estudios entre las alternativas terapéuticas, las similitudes entre los estudios en EC para los diferentes anticuerpos monoclonales en cuanto a la población incluida (en todos enfermedad de Crohn de moderada a grave) y en la definición de la medición de la variable de eficacia CDAI < 150 (variable primaria en adalimumab y vedolizumab y secundaria en infiximab), nos inducen a considerar que, de manera general, el efecto de vedolizumab es modesto en comparación con las alternativas disponibles en la enfermedad de Crohn. De hecho, en población naïve al tratamiento con anti-TNF α en los estudios con infiximab (7) y adalimumab (8) frente a placebo se mostraron tasas de remisión clínica en la fase de inducción del 48% vs. 4% a favor de infiximab en la semana 4 y de un 12% vs. 24% o 36% dependiendo de la rama de dosificación a favor de adalimumab en la semana 4. En la fase de mantenimiento los datos de respuesta clínica para infiximab en la semana 54 mostraron un beneficio frente a placebo de un 22% o de 32% en función de la rama de dosificación utilizada así como diferencias de entre 14,7% y 24% a favor de infiximab en la remisión clínica.

Los datos disponibles con adalimumab (8) en pacientes con tratamiento previo con infiximab procedentes de los estudios GAIN (9) (todos los pacientes eran intolerantes o habían fracasado a infiximab) y CHARM (10) (pacientes naïve al tratamiento con anti-TNF α y con fracaso previo a anti-TNF α) mostraron los siguientes resultados:

- El estudio GAIN midió la remisión clínica y la respuesta clínica (disminución de 100 o más puntos en el índice CDAI) en la semana 4, obteniendo unos resultados del 7% vs. 21% y del 25% vs. 38% a favor de adalimumab respectivamente.
- El estudio CHARM evaluó la remisión clínica, la respuesta clínica y los pacientes con remisión libre de esteroides durante ≥ 90 días en la semana 26 y 56. En la semana 26 los resultados para la remisión clínica y la respuesta clínica fueron de 17% vs 40% y 27% vs. 52% respectivamente a favor de adalimumab en la rama de administración en semanas alternas. En la semana 56 los resultados para la remisión clínica y la respuesta clínica fueron de 12% vs. 36% y de 17% vs. 41% respectivamente a favor de adalimumab en la rama de administración en semanas alternas. Adicionalmente se indica que los resultados de remisión clínica permanecieron relativamente constantes, independientemente de si había un tratamiento previo con antagonistas del TNF α o no.

Los datos disponibles hacen pensar que este aparente menor efecto podría explicarse parcialmente por un retraso en el inicio del mismo de vedolizumab, de forma que a la semana 6 no se puede estimar el efecto máximo del fármaco. De hecho, los resultados obtenidos sugieren que algunos pacientes podrían beneficiarse de una dosis adicional a la semana 10. Sin embargo, se recomienda no continuar el tratamiento en el caso de no observar evidencia del efecto terapéutico en la semana 14. Por todo ello, vedolizumab no presenta ventajas en términos de eficacia respecto a las alternativas terapéuticas existentes en el tratamiento de la EC. Al efecto modesto en cuanto a la eficacia de vedolizumab en la EC se uniría un retraso en la inducción a la remisión en comparación con las alternativas terapéuticas, lo cual puede ser una desventaja difícilmente aceptable en determinados pacientes en los que se precise una inducción rápida.

En el caso de pacientes con fallo a anti TNF α previo o con intolerancia a anti TNF α , a pesar de la limitada eficacia en esta subpoblación, debe tenerse en cuenta las escasas opciones terapéuticas disponibles y, por tanto, vedolizumab podría considerarse una alternativa terapéutica.

El perfil de seguridad de vedolizumab en enfermedad de Crohn parece similar a otros tratamientos biológicos. En base a la evidencia disponible en el momento del registro, podría esperarse un menor efecto de inmunodepresión sistémica con vedolizumab. Hasta el momento, no se ha identificado ningún caso de inmunosupresión sistémica. Sin embargo, los datos son limitados en el momento actual como para hacer ninguna consideración relevante en este sentido.

CONCLUSIÓN

Colitis Ulcerosa

Vedolizumab constituye una alternativa más de tratamiento de inducción y mantenimiento en pacientes con colitis ulcerosa de moderada a grave que hayan fracasado al tratamiento con terapia convencional o con fármacos anti-TNF α .

Enfermedad de Crohn

En la enfermedad de Crohn, vedolizumab no representa una alternativa porque los datos obtenidos sugieren un efecto modesto en cuanto a la eficacia y un retraso en la inducción a la remisión en comparación con otros agentes biológicos. Sin embargo, debido a las escasas alternativas terapéuticas en pacientes con fallo o intolerancia a los anti TNF α , vedolizumab podría representar una opción de tratamiento en estos pacientes.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Vedolizumab ha sido financiado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa moderada o grave y enfermedad de Crohn activa moderada a grave, en aquellos pacientes en los cuales ha fracasado el tratamiento con terapia convencional y con fármacos anti-TNF α , o como alternativa a los anti-TNF α cuando exista contraindicación.

En febrero 2018 se resuelve una modificación de las condiciones de financiación, ampliándose las mismas a toda la indicación terapéutica recogida en su ficha técnica. Estas consideraciones finales no modifican el posicionamiento clínico por lo que no se considera necesario modificar las conclusiones previas.

REFERENCIAS

1. Pajares JM, Gisbert JP. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Spain. A systematic review. Rev Esp Enferm Dig 2001; 93: 9-20.
2. Ficha Técnica de Entyvio disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf.
3. Informe Público de Evaluación Europeo (EPAR) disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002782/WC500168530.pdf.
4. Bickston SJ, Behm BW, Tsoulis DJ, Cheng J, MacDonald JK, Khanna R et al. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Aug 8;8:CD007571.
5. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Lucenteforte E, Virgili G, Moja L et al. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. Ann Intern Med. 2014 May 20;160(10):704-11.
6. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2012 Feb;142(2):275-65e1-3.

7. Ficha Técnica de Remicade disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf.
8. Ficha Técnica de Humira disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf.
9. Sandborn WJ, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007 Jun 19;146(12):829-38.
10. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Kamm MA, Yu AP, Wu EQ et al. Comparison of two adalimumab treatment schedule strategies for moderate-to-severe Crohn's disease: results from the CHARM trial. Am J Gastroenterol 2009; 104: 1170-1179.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Comunidad Autónoma de Castilla La Mancha

María Isabel Vera Mendoza

Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Puerta de Hierro, Madrid.

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

El Laboratorio Titular, la Asociación Española de Gastroenterología, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y la Confederación de Asociaciones de enfermos de Crohn y Colitis Ulcerosa de España han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico.