

Terapia biológica con vedolizumab en paciente con enfermedad inflamatoria intestinal

Carla J. Gargallo-Puyuelo¹ y Fernando Gomollón^{1,2*}

¹Servicio de Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. IIS Aragón, CIBEREHD; ²Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza. Zaragoza, España

Resumen

El arsenal terapéutico para la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se ha ido ampliando en los últimos años. La etiopatogenia de la EII es compleja, ya que en estos pacientes hay implicadas múltiples vías patogénicas en el desarrollo y perpetuación de la inflamación. Vedolizumab (VDZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado que antagoniza de forma selectiva la unión entre la integrina $\alpha 4\beta 7$ de los leucocitos y la molécula de adhesión celular adresina de la mucosa 1 (MAdCAM-1), que se expresa en el intestino delgado y el colon. Su principal acción es impedir el tráfico de leucocitos del torrente sanguíneo a los tejidos inflamados. Por este motivo, y a diferencia de natalizumab (también un fármaco antiintegrina), VDZ puede considerarse un inmunosupresor específico del intestino, lo que lo convierte en un fármaco con mejor perfil de seguridad. VDZ está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) activas, de moderadas a graves, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un antagonista del factor de necrosis tumoral α (TNF- α). El presente artículo revisa el papel de los fármacos antiintegrina en la EII, prestando especial atención a sus propiedades farmacocinéticas/farmacodinámicas, indicaciones, eficacia y seguridad. (IBD Rev. 2018;4:106-18)

Corresponding author: Fernando Gomollón, fgomollon@gmail.com

Palabras clave: Vedolizumab. Integrina. Natalizumab. Seguridad. Eficacia. Mecanismo de acción.

Introducción

La EC y la CU son dos EII crónicas con una etiopatogenia muy compleja. Múltiples factores

están implicados en su desarrollo, evolución y pronóstico. Tanto la CU como la EC se desarrollan a partir de una respuesta inmunológica inapropiada, en sujetos genéticamente susceptibles, como resultado de interacciones complejas entre factores ambientales, microbianos y del sistema inmune intestinal.

Actualmente existen múltiples tratamientos para la EII, pero todos ellos distan de la perfección. Por una parte, tenemos los tratamientos

Corresponding author:

*Fernando Gomollón
E-mail: fgomollon@gmail.com

convencionales no biológicos, como los aminosalicilatos, los corticoides o los inmunomoduladores (azatioprina, mercaptopurina y metotrexato). Los aminosalicilatos no son eficaces en la EC, y en la CU, aunque sí son efectivos tanto para inducir la remisión en brotes leves o moderados como para el mantenimiento, resultan insuficientes en brotes graves o como tratamiento de mantenimiento en algunas ocasiones. Los corticosteroides son eficaces para inducir la remisión, pero no logran mantenerla a largo plazo. Los fármacos inmunomoduladores se asocian a una incidencia relativamente alta de efectos adversos, por lo que a menudo deben ser retirados. Además, tienen un mecanismo de acción lento, lo que disminuye su utilidad para inducir la remisión. Por todo lo anterior, hasta en casi un tercio de los pacientes es preciso emplear los llamados «fármacos biológicos». Estos fármacos han aparecido en las últimas décadas y actualmente son clave en el tratamiento de los pacientes con EII compleja. Los primeros fármacos biológicos en ser utilizados en la EII fueron los bloqueantes del factor de necrosis tumoral α (anti-TNF- α) (infliximab, adalimumab, certolizumab o golimumab), cuyo blanco terapéutico es la excesiva activación del sistema inmune adaptativo. Pero estos fármacos tienen ciertas limitaciones, pues el 20-40% de los pacientes no responderán a la inducción (fracaso primario), el 70-80% de los pacientes no alcanzarán una remisión completa y el 30-40% perderán respuesta a largo plazo (fracaso secundario). Además, no hay que olvidar que estos fármacos no son inocuos. Los efectos secundarios asociados, aunque infrecuentes, pueden ser graves (riesgo incrementado de infecciones sistémicas, psoriasis, reagudización de insuficiencia cardíaca crónica...)^{1,2}. Por lo tanto, los pacientes con EII requieren el desarrollo de tratamientos con mecanismos de acción distintos e innovadores.

Comunicación entre células. Tráfico de leucocitos

La comunicación entre células es esencial para la vida, pero también para la aparición y

perpetuación de la inflamación. La migración de leucocitos activados hacia los tejidos afectados es uno de los mecanismos clave en la autoperpetuación inflamatoria en la EII. Para iniciar la infiltración de leucocitos en el lugar de la inflamación es preciso que los leucocitos que viajan por el torrente sanguíneo se adhieran al endotelio y migren a través del mismo mediante la llamada «cascada de adhesión leucocitaria». En esta cascada intervienen múltiples moléculas de adhesión^{3,4}. En una fase inicial las selectinas, moléculas de adhesión presentes en la pared vascular, se unen a los receptores glicoproteicos y glicolipídicos de los leucocitos y producen un enlentecimiento en el rodamiento de los mismos por el torrente sanguíneo. Posteriormente, diversas citocinas se unen a receptores de los leucocitos produciendo una activación de ciertas integrinas leucocitarias. Estas integrinas se unirán más firmemente a las adhesinas («receptores *homing* de linfocitos») o a moléculas de adhesión de la superfamilia de las inmunoglobulinas presentes en el endotelio y producirán un cese en el rodamiento de los leucocitos por el torrente sanguíneo y el comienzo de su migración a través de la pared vascular. Por lo tanto, combinaciones diferentes de selectinas, citocinas, integrinas y adhesinas permitirán un tráfico tejido-específico de los leucocitos activados⁵.

Dentro de las alternativas terapéuticas al bloqueo del TNF- α destacan los fármacos dirigidos contra las integrinas. Las integrinas son receptores heterodiméricos transmembrana expresados en la superficie de las células, incluidos los linfocitos. Hasta el momento se han identificado 18 subunidades α y 8 unidades β , que generan al menos 24 heterodímeros con amplias funciones en los seres humanos. Para conocer mejor el mecanismo de acción de los fármacos que vamos a comentar a lo largo del presente manuscrito nos centraremos en tres integrinas: $\alpha 4\beta 1$, $\alpha 4\beta 7$ y $\alpha E\beta 7$. Estas integrinas se expresan en ciertas subpoblaciones de leucocitos con patrones de migración concretos. Los leucocitos

Integrinas	Lugar de expresión de la integrina	Ligandos
$\alpha 4\beta 1$	Leucocitos	MAdCAM-1, VCAM-1, fibronectina, ADAM, ICAM-4, trombospondina, osteopontina
$\alpha 4\beta 7$	LT naive CD4+ y CD8+, LT memoria CD4+ y CD8+, linfocitos B, eosinófilos, células natural killer	MAdCAM-1, VCAM-1, fibronectina
$\alpha E\beta 7$	LT, células dendríticas, mastocitos	E-cadherina

	Lugar de expresión
VCAM-1	Intestino, cerebro, corazón
MAdCAM-1	Principalmente intestino
Fibronectina	Amplo, pero principalmente intestino

Figura 1. Integrinas y ligandos.

VCAM-1: *vascular cell adhesion molecule-1*; ADAM: *a disintegrin and metalloproteinase*; ICAM-4: *intercellular adhesion molecule-4*.

que expresan $\alpha 4\beta 1$ migran preferentemente al sistema nervioso central, la médula ósea o la piel, los que expresan $\alpha 4\beta 7$ migran al intestino y los que expresan $\alpha E\beta 7$ al intestino, pulmón o piel. Como hemos comentado previamente, estas integrinas presentes en los leucocitos se unirán a ciertos ligandos para permitir su migración⁶. En la figura 1 se muestran los principales ligandos de las integrinas $\alpha 4\beta 1$, $\alpha 4\beta 7$ y $\alpha E\beta 7$, y los lugares de expresión de los mismos, así como las células en las que se expresan preferentemente dichas integrinas.

En resumen, la integrina $\alpha 4\beta 7$ se expresa moderadamente en varios tipos de leucocitos, pero preferentemente en los linfocitos T (LT) memoria CD4+, que migrarán selectivamente al tracto gastrointestinal y se unirán a MAdCAM-1. La interacción MAdCAM-1/ $\alpha 4\beta 7$ es la única identificada como muy selectiva para el tracto gastrointestinal, por lo que el bloqueo de esta comunicación podrá evitar la extravasación de linfocitos al tejido inflamado⁹.

Tabla 1. Fármacos antiintegrina

Fármaco	Integrina bloqueada
Natalizumab	$\alpha 4\beta 1$ y $\alpha 4\beta 7$
Vedolizumab	$\alpha 4\beta 7$
Etrolizumab	$\alpha 4\beta 7$ y $\alpha E\beta 7$

Fármacos antiintegrina

Actualmente existen tres fármacos antiintegrina (natalizumab, VDZ y etrolizumab), aunque sólo VDZ y natalizumab están autorizados por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) para el tratamiento de la EII⁷ (Tabla 1).

Natalizumab (Tysabri®, cocomercializado por Elan y Biogen, Cambridge, EE.UU.) es un anticuerpo monoclonal recombinante IgG4 que bloquea la subunidad $\alpha 4$ de la integrina $\alpha 4\beta 7$ y el primer fármaco antiintegrina

comercializado para su uso en seres humanos. En 2001 se publicó el primer ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo que evaluaba la eficacia de natalizumab. Se compararon 30 pacientes con EC activa tratados con natalizumab frente a placebo, y se mostró un descenso significativo de la actividad inflamatoria según el *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) en la segunda semana tras la administración de una única dosis del fármaco en comparación con el placebo⁸. Cuatro años después, en 2005, se publicaron dos ensayos controlados (ENACT-1 y ENACT-2), que incluyeron 905 pacientes y 2,339 pacientes, respectivamente, que mostraron la eficacia de natalizumab como terapia de inducción y mantenimiento en la EC activa, así como un perfil de seguridad aceptable⁹. Sin embargo, ese mismo año saltó la alarma a nivel internacional por la aparición de tres casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva producida por el virus JC (John Cunningham) en pacientes en tratamiento combinado con natalizumab e interferón β o azatioprina, lo que obligó a la retirada temporal de natalizumab del mercado. Hoy se sabe que este mayor riesgo de reactivación del virus JC se debe a que natalizumab inhibe la migración de linfocitos a través de la barrera hematoencefálica, lo que altera la inmunovigilancia del sistema nervioso central, y se estima que la incidencia de esta infección oportunista grave es de 1/1,000 pacientes tratados con natalizumab (IC 95%: 1/200-1/2,800). En 2006 este fármaco antiintegrina se reintrodujo nuevamente en los mercados europeo y americano, pero sujeto a un estricto programa de seguimiento. En 2007 se publicó un nuevo ensayo clínico controlado con placebo, el ENACORE, que confirmaba la eficacia de natalizumab como terapia de inducción en pacientes con EC moderada-grave¹⁰. Todos estos datos provocaron que en el año 2008 la FDA aprobara nuevamente el uso de natalizumab en pacientes con EC moderada o grave que no respondieran o fueran intolerantes al tratamiento convencional o al tratamiento con anti-TNF. A

diferencia de ésta, la EMA no ha aprobado su uso en la EC, aunque sí en la esclerosis múltiple. De todas formas, no es sorprendente que la aceptación de la terapia con natalizumab por parte de los gastroenterólogos se haya visto limitada por las preocupaciones relacionadas con el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Destacar que su uso junto con inmunomoduladores, la presencia de anticuerpos antiviral JC y/o la larga duración del tratamiento son factores de riesgo para el desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Finalmente, añadir que natalizumab no ha sido bien estudiado en la CU¹⁰⁻¹².

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante del tipo IgG1. Su principal diferencia con natalizumab es su gran selectividad gastrointestinal y, por tanto, su mejor perfil de seguridad. VDZ no atraviesa la barrera hematoencefálica tras su administración intravenosa, no habiéndose detectado el fármaco en líquido cefalorraquídeo de sujetos sanos después de la administración de 450 mg intravenosos. Además, no afecta a la migración de CD4+ ni de CD8+ al sistema nervioso central, lo que queda demostrado por la no modificación de la relación CD4+/CD8+ en el líquido cefalorraquídeo antes y después de la administración del fármaco en voluntarios sanos¹³. Estos datos son coherentes con las investigaciones en primates, que no detectaron efectos sobre la inmunovigilancia del sistema nervioso central, aunque tampoco previnieron su inflamación o desmielinización¹⁴. La selectividad de VDZ también se ha confirmado en estudios clínicos. En un estudio de vacunación en voluntarios sanos, VDZ atenuó la respuesta a un antígeno enteral (vacuna oral del cólera), pero no afectó a la respuesta a un antígeno parenteral (vacuna intramuscular de la hepatitis B)¹⁵. El mecanismo de acción de VDZ consiste en un antagonismo selectivo de la unión de las células que expresan $\alpha 4\beta 7$ a las células que expresan la MadCAM-1 o fibronectina. Este efecto inhibitorio es reversible al retirar VDZ,

pues la unión de los linfocitos del torrente sanguíneo a la MAdCAM-1 es parcialmente restaurada en 24 h y totalmente restaurada en 4 días. La integrina $\alpha 4\beta 7$, aunque se expresa moderadamente en varios tipos de leucocitos, como células B o eosinófilos, fundamentalmente se expresa en un tipo de LT memoria CD4+. MAdCAM-1 se expresa principalmente en las células endoteliales del intestino y juega un papel crítico en la migración de los LT a los tejidos del tubo gastrointestinal, como hemos comentado previamente. Las consecuencias fisiológicas del bloqueo de la unión de $\alpha 4\beta 7$ y fibronectina no se conocen con exactitud. Sabemos que la fibronectina tiene muchos ligandos y que la integrina $\alpha 4\beta 7$ no es el principal. Probablemente existe redundancia de fibronectina y, por tanto, VDZ no contribuiría selectivamente a producir ningún efecto extraintestinal a causa de dicho bloqueo. Hay que destacar que VDZ no afecta a la función de los linfocitos, sólo impide su extravasación a nivel intestinal¹⁶.

Etrolizumab (RHuMab $\beta 7$, PRO145223, RG-7413; manufacturado por Genentech, San Francisco, EE.UU.) es un anticuerpo monoclonal humanizado tipo IgG1 que tiene un doble efecto terapéutico al inhibir la interacción integrina $\alpha 4\beta 7$ con MAdCAM-1 y la interacción integrina $\alpha E\beta 7$ con E-cadherina a nivel mucoso. El mecanismo de acción de etrolizumab parece extremadamente valioso para el manejo de la inflamación en la EII, principalmente debido al bloqueo concomitante de la interacción $\alpha E\beta 7$ -E-cadherina, que evita la adhesión de las células T intraepiteliales a las células epiteliales. Esto hace que etrolizumab sea una terapia particularmente selectiva para el intestino, ya que sólo el 1-2% de los linfocitos circulantes expresan $\alpha E\beta 7$, mientras que está presente en más del 90% de los linfocitos intraepiteliales. En un ensayo clínico en fase II (EUCALYPTUS) controlado con placebo, etrolizumab ha mostrado eficacia en el tratamiento de inducción para pacientes con CU activa moderada-grave,

con tasas de remisión iniciales de hasta el 21% en pacientes no respondedores a anti-TNF- α . Actualmente se están realizando ensayos en fase III para evaluar la eficacia y la seguridad a largo plazo de etrolizumab en la CU y la EC^{17,18}.

Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de vedolizumab

Con respecto a la distribución de VDZ, los análisis de farmacocinética poblacional indican que el volumen de distribución de VDZ es de aproximadamente 5 l. En relación con su eliminación, VDZ tiene un aclaramiento total en el organismo de aproximadamente 0.157 l/día y una semivida plasmática de 25 días¹⁹. Los parámetros farmacocinéticos son similares en pacientes con EC y CU, sin necesidad de variar la dosis en función de la edad, sexo, peso, presencia de anticuerpos anti-VDZ y albúmina. No se han realizado estudios específicos para examinar los efectos de la insuficiencia renal o hepática sobre la farmacocinética de este fármaco, por lo que no se pueden dar recomendaciones posológicas en estas poblaciones de pacientes²⁰.

En los ensayos clínicos con VDZ en un rango de dosis de 2-10 mg/kg, se observó un grado de saturación superior al 95% en los receptores $\alpha 4\beta 7$ de los subconjuntos de linfocitos circulantes implicados en la vigilancia inmunitaria del intestino^{20,21}. Un estudio farmacocinético reciente, realizado en una cohorte de pacientes en tratamiento con VDZ en vida real, ha mostrado que la integrina $\alpha 4\beta 7$ presente en los LT memoria de sangre periférica es casi totalmente ocupada durante la inducción y el mantenimiento con VDZ, independientemente de la respuesta clínica o de la concentración del fármaco en la sangre. Esto sugiere que los niveles del fármaco en la mayor parte de los no respondedores suelen ser suficientes para realizar el antagonismo selectivo de la unión integrina $\alpha 4\beta 7$ y MAdCAM-1. Por tanto, parece necesario explorar otros modos de acción de

VDZ y elucidar otros mecanismos subyacentes de no respuesta²².

Por último, es importante mencionar que VDZ no incrementa el número global de leucocitos ni el de ninguna de sus subpoblaciones²³.

Indicaciones, dosis y frecuencia de administración de vedolizumab

En mayo de 2014, tanto la FDA como la EMA aprobaron la comercialización de VDZ (Entyvio®, Takeda Pharmaceuticals International GmbH) para el tratamiento de la CU y la EC activa moderada-grave en pacientes adultos que hubieran tenido una respuesta inadecuada, presentaran pérdida de respuesta o fueran intolerantes al tratamiento convencional o con un anti-TNF- α .

Según la ficha técnica²⁴, la pauta posológica recomendada es de 300 mg administrados mediante perfusión intravenosa (durante 30 min) en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas a partir de entonces tanto en la EC como en la CU. En el caso de la CU, el tratamiento continuado debe reconsiderarse cuidadosamente si no se observan evidencias de beneficios terapéuticos en la semana 10. En el caso de la EC, los pacientes que no han respondido podrían beneficiarse de una dosis adicional de VDZ en la semana 10 y aquéllos que respondan continuarían con el tratamiento cada 8 semanas a partir de la semana 14. No se debe continuar el tratamiento en pacientes con EC si no se observan evidencias de beneficios terapéuticos en la semana 14. Tanto en la EC como en la CU, los pacientes que hayan experimentado una disminución de respuesta podrían beneficiarse de un aumento en la frecuencia de la administración a 300 mg cada 4 semanas. Esta conclusión se basa en los resultados del estudio GEMINI LTS, en el que los pacientes que habían participado previamente en el estudio GEMINI II y que habían perdido respuesta a la dosis estándar (300 mg cada 8 semanas) recibían

una dosis «intensificada» del fármaco (300 mg cada 4 semanas), con lo que se lograba un incremento en la eficacia sin aumentar la incidencia de los efectos adversos²⁵.

Si tras la interrupción del tratamiento existe la necesidad de repetir el tratamiento con VDZ, se puede considerar su administración una vez cada cuatro semanas. El periodo de interrupción del tratamiento en ensayos clínicos tuvo una duración máxima de un año. Se recuperó la eficacia sin aumentos evidentes en las tasas de acontecimientos adversos o reacciones relacionadas con la perfusión durante la repetición del tratamiento con VDZ²⁴.

Eficacia y seguridad de vedolizumab en la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Ensayos clínicos esenciales

Colitis ulcerosa

La eficacia y la seguridad de VDZ en la CU se estudiaron en el ensayo clínico en fase III GEMINI I²⁶. Este ensayo integraba los resultados de dos estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Se incluyeron pacientes con CU activa y con fracaso primario o secundario a tratamientos previos (glucocorticoides, inmunosupresores o anti-TNF- α). En el estudio de eficacia en la inducción se incluyeron dos cohortes: la primera formada por 374 pacientes tratados con 300 mg de VDZ intravenoso o placebo en las semanas 0 y 2, y la segunda (estudio abierto) formada por 521 pacientes tratados con VDZ en las semanas 0 y 2. En el estudio de terapia de mantenimiento, los pacientes de ambas cohortes que mostraron respuesta a VDZ en la semana 6 fueron aleatorizados a continuar con VDZ, cada 4 u 8 semanas, o placebo hasta la semana 52. La variable principal en la fase de inducción fue la respuesta clínica en la semana 6. Las variables secundarias incluían la remisión clínica. La variable principal para la fase de mantenimiento era la remisión clínica a la semana 52, y las variables

Tabla 2. Estudio GEMINI I en la semana 6

	Placebo (n = 149)	VDZ (n = 225)	Valor de p
Respuesta clínica	26%	47%	< 0.0001
Remisión clínica	5%	17%	< 0.001
Cicatrización de la mucosa	25%	41%	< 0.05

Tabla 3. Estudio GEMINI I en la semana 52

	Placebo (n = 153)	VDZ cada 8 semanas (n = 122)	VDZ cada 4 semanas (n = 125)
Remisión clínica	16%	42%*	45%*
Respuesta clínica duradera	24%	57%*	52%*
Cicatrización de la mucosa	20%	52%*	56%*
Remisión clínica mantenida	9%	20% [†]	24% [‡]
Remisión clínica sin corticoides	14%	31% [†]	45%*

*p < 0.0001.

†p < 0.05.

‡p < 0.001.

secundarias fueron la respuesta clínica y la remisión clínica sostenidas, la curación mucosa (semana 52) y la ausencia de tratamiento con corticoides. Tanto en el ensayo de tratamiento de inducción como en el de mantenimiento, las diferencias entre los grupos de tratamiento con VDZ y placebo fueron estadísticamente significativas en todas las variables de interés primarias y secundarias (Tablas 2 y 3). Por otra parte, en el estudio abierto de extensión del ensayo GEMINI I (GEMINI LTS), que incluyó resultados de remisión clínica hasta la semana 104, mostró que de un total de 275 pacientes que completaron el ensayo GEMINI I y recibieron cualquier dosis de VDZ durante el GEMINI LTS se obtuvo una remisión clínica en el 73% de los casos. Asimismo, en el subgrupo de pacientes con fracaso previo al tratamiento con anti-TNF- α , un 65% mantenía la remisión clínica a la semana 104²⁷.

Enfermedad de Crohn

La eficacia y la seguridad de VDZ para el tratamiento de pacientes adultos con EC activa moderada o grave fueron evaluadas en los ensayos clínicos en fase III GEMINI II y III^{28,29}. Los pacientes incluidos habían fracasado (primario o secundario) al menos a un tratamiento (corticosteroides, inmunomoduladores, y/o antagonistas del TNF- α).

GEMINI II²⁸ fue un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que las variables de eficacia se evaluaron en las semanas 6 y 52. Los pacientes (n = 368) fueron aleatorizados en un diseño doble ciego (3:2) a recibir dos dosis de 300 mg de VDZ o placebo en las semanas 0 y 2. Las dos variables principales fueron la proporción de pacientes en remisión clínica en la semana 6 y la proporción de pacientes con respuesta clínica mejorada en la semana 6. El

Tabla 4. Estudios GEMINI II y III en las semanas 6 y 10

Variable de eficacia	Placebo % (n)	VDZ % (n)
Estudio GEMINI II		
Remisión clínica (semana 6):		
– Global	7 (148)	15* (220)
– Fracaso anti-TNF- α	4 (70)	11 (105)
– Sin tratamiento previo con anti-TNF- α	9 (76)	17 (109)
Respuesta clínica (semana 6):		
– Global	26 (148)	31† (220)
– Fracaso anti-TNF- α	23 (70)	24 (105)
– Sin tratamiento previo con anti-TNF- α	30 (76)	42 (109)
Estudio GEMINI III		
Remisión clínica (semana 6):		
– Global [†]	12 (207)	19 (209)
– Fracaso anti-TNF- α [§]	12 (157)	15 [¶] (158)
– Sin tratamiento previo con anti-TNF- α	12 (50)	31 (51)
Remisión clínica (semana 10):		
– Global	13 (207)	29 (209)
– Fracaso anti-TNF- α ^{†,§}	12 (157)	27 (158)
– Sin tratamiento previo con anti-TNF- α	16 (50)	35 (51)
Remisión clínica mantenida (semana 6) ^{§,***} :		
– Global	8 (207)	15 (209)
– Fracaso anti-TNF- α ^{†,§}	8 (157)	12 (158)
– Sin tratamiento previo con anti-TNF- α	8 (50)	26 (51)
Repuesta clínica (semana 6):		
– Global ^{††}	23 (207)	39 (209)
– Fracaso anti-TNF- α [†]	22 (157)	39 (158)
– Sin tratamiento previo con anti-TNF- α ^{††}	24 (50)	39 (51)

*p < 0.05.

†No estadísticamente significativo.

‡Variable secundaria que debe considerarse exploratoria (preespecificado).

§n = 157 para placebo y n = 158 para vedolizumab.

¶No estadísticamente significativo, por lo que el resto de variables no fueron analizadas estadísticamente.

**Remisión clínica mantenida: remisión clínica en las semanas 6 y 10.

††Variable exploratoria.

ensayo GEMINI II incluía dos cohortes de pacientes que recibieron VDZ en las semanas 0 y 2: en la cohorte 1 los pacientes fueron aleatorizados a recibir 300 mg de VDZ o placebo, y en la cohorte 2 los pacientes fueron tratados con 300 mg de VDZ en esquema

Tabla 5. Estudio GEMINI II en la semana 52

	Placebo (n = 153)	VDZ cada 8 semanas (n = 154)	VDZ cada 4 semanas (n = 154)
Remisión clínica	22%	39%	36%*
Remisión clínica sin corticoides	30%	44%	45%†
Remisión clínica mantenida	14%	21%	16%

*p < 0.001.

†p < 0.05.

abierto. Para evaluar la eficacia en la semana 52, 461 pacientes de las cohortes 1 y 2 que fueron tratados con VDZ y habían logrado una respuesta clínica (disminución ≥ 70 puntos en la puntuación del CDAI con respecto al nivel basal) en la semana 6 fueron aleatorizados en un diseño doble ciego (1:1:1) a uno de los siguientes esquemas, que comenzaron a partir de la semana 6: 300 mg de VDZ cada 8 semanas, 300 mg de VDZ cada 4 semanas o placebo cada 4 semanas. Los resultados de este ensayo se muestran en la tabla 4. A los pacientes que presentaron pérdida de respuesta a VDZ cuando recibieron el tratamiento cada 8 semanas en el ensayo GEMINI II se les permitió participar en un estudio de extensión abierto y recibir VDZ cada 4 semanas. En estos pacientes, la remisión clínica se logró en el 23% de los casos en la semana 28 y en el 32% en la semana 52. A los pacientes que lograron respuesta clínica después de recibir VDZ en las semanas 0 y 2, y que después fueron aleatorizados a placebo (durante un periodo de 6 a 52 semanas) y presentaron pérdida de respuesta, se les permitió entrar en el estudio de extensión abierto y recibir VDZ cada 4 semanas. En estos pacientes, la remisión clínica se logró en el 46% de los casos en la semana 28 y en el 41% en la semana 52 (Tabla 5). En el estudio GEMINI LTS, un estudio de extensión abierto en el que 295 pacientes que completaron el GEMINI II (durante el primer año de tratamiento) fueron seguidos a lo largo de un segundo

año, durante el cual recibían VDZ 300 mg cada 4 semanas, la tasa de remisión global a los 2 años fue del 61%.

El estudio GEMINI III²⁹ fue un segundo ensayo que evaluó la eficacia en las semanas 6 y 10 en el subgrupo de pacientes que habían fracasado (fallo primario o secundario) al menos a un tratamiento convencional (corticoides y/o inmunomoduladores). De los pacientes incluidos (n = 416), aproximadamente un 75% habían fracasado al tratamiento con anti-TNF- α . Los pacientes fueron aleatorizados a recibir 300 mg de VDZ o placebo en las semanas 0, 2 y 6. La variable principal fue la proporción de pacientes en remisión clínica en la semana 6 de la subpoblación que había fracasado al tratamiento con anti-TNF- α . Como se indica en la tabla 4, aunque no se demostraron diferencias significativas en la variable principal, los análisis exploratorios mostraron resultados clínicamente relevantes en las demás variables del estudio.

Los análisis *post hoc* de los datos de los ensayos GEMINI muestran una mayor tasa de remisión a los 12 meses en los pacientes sin fracaso previo a anti-TNF- α (GEMINI II 49 vs. 28% GEMINI I; 47 vs. 36%)^{30,31}.

Seguridad

En los ensayos GEMINI I y II^{26,28}, en los que participaron 1,434 pacientes que recibieron VDZ y 297 pacientes que recibieron placebo durante un máximo de 52 semanas, se

notificaron acontecimientos adversos en el 84% de los pacientes tratados con VDZ y en el 78% de los tratados con placebo. El 19% de los pacientes tratados con VDZ experimentaron acontecimientos adversos graves frente al 13% de los tratados con placebo. Se observaron tasas similares de acontecimientos adversos en los grupos de los ensayos clínicos en fase III con administración de dosis cada 8 y 4 semanas. La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a acontecimientos adversos fue del 9% en los pacientes tratados con VDZ y del 10% en los tratados con placebo. Los efectos adversos más frecuentes fueron: nasofaringitis, cefalea, náuseas, artralgias, pirexia, fatiga, infecciones de las vías respiratorias superiores, tos y dolor abdominal. Las reacciones infusionales fueron infrecuentes, sólo en el 4% de los pacientes tratados con VDZ y en el 3% de los tratados con placebo. La tasa de infecciones fue de 0.85 por paciente-año en los pacientes tratados con VDZ y de 0.70 en los tratados con placebo. Las infecciones consistieron fundamentalmente en nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis e infecciones de las vías urinarias. La mayoría de los pacientes continuaron con VDZ una vez desaparecida la infección. La tasa de infecciones graves fue de 0.07 por paciente-año en los pacientes tratados con VDZ y de 0.06 en los tratados con placebo. Con el tiempo, no se produjo un aumento significativo en la tasa de infecciones graves.

Finalmente, en cuanto al riesgo de neoplasias, los resultados hasta la fecha no sugieren un aumento del riesgo a desarrollar neoplasias malignas. Sin embargo, el número de neoplasias malignas fue pequeño y la exposición a largo plazo resultó limitada. La reducción en la inmunovigilancia como consecuencia de la inhibición leucocitaria sigue siendo una preocupación teórica para la aparición de neoplasias a nivel gastrointestinal, por lo que se precisan registros de seguridad a largo plazo²⁴.

Immunogenicidad

En el ensayo GEMINI I (pacientes con CU), de los 620 pacientes tratados con VDZ, 23 (3.7%) tuvieron anticuerpos positivos anti-VDZ en cualquier momento y 6 (1.0%) presentaron muestras persistentemente positivas hasta la semana 52²⁶. En el ensayo GEMINI II (pacientes con EC), de los 814 pacientes en los que se evaluó la presencia de anticuerpos, 33 (4.1%) tuvieron anticuerpos anti-VDZ en al menos un análisis y 3 (0.4%) presentaron dos o más muestras consecutivas con anticuerpos positivos²⁸.

Eficacia y seguridad de vedolizumab en la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Estudios de práctica real

Los datos de estudios de práctica real son muy importantes para posicionar los nuevos fármacos en la práctica clínica, ya que la mayor parte de los pacientes que vemos en nuestras consultas a diario no cumplen con los criterios precisos para entrar en los principales ensayos clínicos. Recientemente se han publicado varios estudios que evalúan VDZ en la práctica real. En 2018, Kotze, et al. han evaluado en su estudio la eficacia de VDZ en alcanzar la remisión clínica, endoscópica y/o radiológica en 222 pacientes con EII. Los autores mostraron que al final del seguimiento las tasas de remisión objetiva (endoscópica y/o radiológica) fue del 20% en la cohorte de pacientes con EC altamente refractarios y del 50% en los pacientes con CU³². También este mismo año (2018) se han publicado dos metaanálisis de estudios en práctica real cuyos resultados son consistentes con los datos de los ensayos clínicos ya comentados, y que constatan el beneficio del uso de VDZ a largo plazo tanto en la CU como en la EC^{33,34}. Engel, et al. realizaron un metaanálisis de 9 estudios que incluía 1,565 pacientes adultos con EC o CU. En los pacientes con EC, la respuesta clínica y la remisión se lograron en el 45% (IC 95%: 28-64%) y el 32% (IC 95%:

12-62%) de los casos, respectivamente, en la semana 52. En la CU, la respuesta clínica y la remisión se lograron en el 48 y 39% de los pacientes, respectivamente, en la semana 52³³. Schreiber, et al. incluyeron 89 publicaciones en su metaanálisis con 9,486 pacientes. Los autores mostraron que aproximadamente la mitad de los pacientes con CU (46%; IC 95%: 37-56%) y un tercio de los que padecían EC (30%; IC 95%: 20-42%) lograban la remisión clínica al año de tratamiento con VDZ³⁴. Aproximadamente un cuarto de los pacientes con EC y CU lograron la remisión clínica sin corticoides a la semana 14 y un 42% de los pacientes con CU y un 31% de los pacientes con EC al año de tratamiento. Las tasas de respuesta clínica fueron superiores al 52% (IC 95%: 37-65%) en los casos de CU y al 40% (IC 95%: 29-52%) en la EC. Las tasas de curación mucosa oscilaron del 33 al 77% en los casos con CU y del 6 al 63% en los pacientes con EC al mes 12 de tratamiento. Los datos *post-marketing* confirman el excelente perfil de seguridad de VDZ observado en los estudios de registro. Los datos de seguridad reportados por ambos metaanálisis son consistentes con los mostrados por los ensayos GEMINI, sin nuevos o inesperados efectos adversos. Los efectos adversos más comunes fueron las infecciones del tracto respiratorio superior, como nasofaringitis, artralgias, infección por *Clostridium difficile* y astenia. Las reacciones infusionales fueron muy infrecuentes y se manifestaron con síntomas pseudogripales, prurito o parestesias. Una revisión sistemática de 6 estudios de cohorte poscomercialización (1,049 pacientes, 403 persona-año), publicada en 2017 y que valoró de forma específica la seguridad de VDZ, muestra tasas de infección del 8% (82/1,049), de infección entérica del 2% (21/1,049) y de efectos adversos del 16% (166/1,049)³⁵.

Un tema importante en el tratamiento con VDZ es qué hacer cuando existe pérdida de respuesta. Peyrin-Biroulet, et al. han realizado un metaanálisis que evalúa la pérdida de respuesta a VDZ y la habilidad de la intensificación

en restaurar la respuesta tanto en pacientes adultos con EC como en aquéllos con CU³⁶. La mayor parte de los pacientes incluidos habían recibido tratamiento previo con anti-TNF- α . La incidencia de pérdida de respuesta fue de 47.9 por 100 persona-año de seguimiento en la EC y de 39.8 por 100 persona-año de seguimiento en la CU. La intensificación a 300 mg cada 4 semanas restauró la respuesta en más de la mitad de los pacientes con fracaso secundario (53.8%; IC 95%: 21.8-82.9%; $I^2 = 77\%$).

Predictores de respuesta a vedolizumab

Dada la existencia de múltiples posibilidades terapéuticas para el tratamiento de la EII, algunas de las cuestiones que nos planteamos en la práctica clínica son qué fármaco elegir y si usar un tratamiento combinado con inmunomoduladores. En los ensayos GEMINI I y II, el uso concomitante de inmunomoduladores no se asoció a mejores resultados. La interpretación de estos datos debe realizarse teniendo en cuenta el pequeño número de pacientes que recibieron tratamiento combinado y su interrupción durante el tratamiento de mantenimiento en ambos ensayos. Datos similares se han observado en estudios de práctica real³⁷⁻⁴⁰. Únicamente un estudio multicéntrico ha mostrado un incremento en las tasas de respuesta y remisión con el tratamiento combinado (VDZ + inmunomodulador)⁴¹.

Una revisión reciente resume los predictores de respuesta y remisión clínica con VDZ. Los pacientes con menos actividad inflamatoria, *naïve* a anti-TNF y con niveles valle de VDZ más altos durante la inducción parecen tener una probabilidad mayor de responder al tratamiento, tanto en EC como en CU⁴². A este respecto es interesante el sistema de puntuación desarrollado y validado recientemente por Dulai, et al. para identificar a los pacientes con EC que responderán con más

probabilidad a VDZ. Según este modelo, el momento ideal para usar VDZ sería precozmente en el desarrollo de la enfermedad antes del uso de fármacos anti-TNF- α y antes del desarrollo de complicaciones relacionadas con la EC⁴³.

Conclusiones

Vedolizumab representa una novedad terapéutica interesante para el tratamiento de los pacientes con EC y CU refractarios a tratamientos convencionales o anti-TNF- α . La eficacia y la seguridad de este fármaco han sido demostradas en los ensayos clínicos GEMINI y posteriormente se han confirmado en estudios clínicos de práctica real. La evidencia disponible muestra que VDZ tiene un buen perfil de seguridad. Aunque no existen ensayos que comparen de forma directa los distintos tratamientos biológicos en términos de seguridad, en pacientes en los que sea preferible evitar la inmunosupresión sistémica (pacientes con alto riesgo de infecciones oportunistas o ancianos), VDZ podría ser una alternativa más segura. Finalmente, cada vez existe más evidencia que muestra que el uso precoz de VDZ en la historia de la EII incrementa su eficacia, con lo que retrasarlo y usarlo como fármaco de segunda línea en el algoritmo terapéutico puede representar una importante desventaja para su implantación.

Conflicto de intereses

Carla J. Gargallo ha recibido honorarios por conferencias de Shire y Takeda, así como becas de viaje de Takeda, MSD y Abbvie.

Fernando Gomollón ha recibido honorarios por conferencias de Abbvie, Janssen, MSD y Takeda, así como becas de viaje de Takeda y becas de investigación de MSD y Abbvie (al grupo de investigación).

Bibliografía

1. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on

- Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(7):769-84.
2. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3-25.
3. Sergé A. The molecular architecture of cell adhesion: dynamic remodeling revealed by videonanoscopy. *Front Cell Dev Biol*. 2016;4:36.
4. Kiermaier E, Sixt M. Immunology. Fragmented communication between immune cells. *Science*. 2015;349(6252):1055-6.
5. Mitroulis I, Alexaki VI, Kourtzelis I, Ziogas A, Hajishengallis G, Chavakis T. Leukocyte integrins: role in leukocyte recruitment and as therapeutic targets in inflammatory disease. *Pharmacol Ther*. 2015;147:123-35.
6. Thomas S, Baumgart DC. Targeting leukocyte migration and adhesion in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflammopharmacology*. 2012;20(1):1-18.
7. Lobatón T, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Review article: anti-adhesion therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(6):579-94.
8. Gordon FH, Lai CW, Hamilton MI, Allison MC, Srivastava ED, Fowweather MG, et al. A randomized placebo-controlled trial of a humanized monoclonal antibody to alpha4 integrin in active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2001;121(2):268-74.
9. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2005;353(18):1912-25.
10. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, Lashner BA, Panaccione R, Present DH, et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology*. 2007;132(5):1672-83.
11. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1870-80.
12. Park SC, Jeon YT. Anti-integrin therapy for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2018;24(17):1868-80.
13. Milch C, Wyant T, Xu J, Parikh A, Kent W, Fox I, et al. Vedolizumab, a monoclonal antibody to the gut homing $\alpha 4 \beta 7$ integrin, does not affect cerebrospinal fluid T-lymphocyte immunophenotype. *J Neuroimmunol*. 2013;264(1-2):123-6.
14. González-Amaro R, Mittelbrunn M, Sánchez-Madrid F. Therapeutic anti-integrin (alpha4 and alphaL) monoclonal antibodies: two-edged swords? *Immunology*. 2005;116(3):289-96.
15. Wyant T, Leach T, Sankoh S, Wang Y, Paolino J, Pasetti MF, et al. Vedolizumab affects antibody responses to immunisation selectively in the gastrointestinal tract: randomised controlled trial results. *Gut*. 2015;64(1):77-83.
16. Soler D, Chapman T, Yang LL, Wyant T, Egan R, Fedyk ER. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti-alpha4beta7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;330(3):864-75.
17. Verstockt B, Ferrante M, Vermeire S, Van Assche G. New treatment options for inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol*. 2018;53(5):585-90.
18. Vermeire S, O'Byrne S, Keir M, Williams M, Lu TT, Mansfield JC, et al. Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2014;384(9940):309-18.
19. Rosario M, Dirks N, Gastonguay M, Fox I, Milton A. Population pharmacokinetic modelling of vedolizumab in patients with ulcerative colitis or Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(Suppl 1):S225.
20. Gisbert JP, Domènech E. Vedolizumab in the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38(5):338-48.
21. Dirks NL, Rosario M, Gastonguay MR, Fox I, Milton A. Population pharmacokinetic modeling of vedolizumab in patients with ulcerative colitis or Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014;146.S-S591.
22. Ungar B, Kopylov U, Yavzori M, Fudim E, Picard O, Lahat A, et al. Association of vedolizumab level, anti-drug antibodies, and $\alpha 4 \beta 7$ occupancy with response in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(5):697-705.e7.
23. Parikh A, Leach T, Wyant T, Scholz C, Sankoh S, Mould DR, et al. Vedolizumab for the treatment of active ulcerative colitis: A randomized controlled phase 2 dose-ranging study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(8):1470-9.
24. Vedolizumab. Ficha técnica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_es.pdf
25. Sandborn WJ, Feagan B, Reinisch W, Smyth M, Xu J, Parikh A, et al. Efficacy of continued vedolizumab therapy in patients with Crohn's disease who did not respond to vedolizumab induction therapy at week 6. *J Crohns Colitis*. 2014;8 (Suppl 1):S274-5.

26. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369(8):699-710.
27. Feagan B, Kaser A, Smyth M, Panaccione R, Sankoh S, Abhyankar B. Long-term efficacy of vedolizumab therapy for ulcerative colitis. UEG Week 2014 Oral Presentations. *United European Gastroenterol J*. 2014;2(Suppl 1):A66.35.
28. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369:711-21.
29. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. 2014;147(3):618-27.e3.
30. Sands BE, Sandborn WJ, Van Assche G, Lukas M, Xu J, James A, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease in patients naïve to or who have failed tumor necrosis factor antagonist therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(1):97-106.
31. Feagan BG, Rubin DT, Danese S, Vermeire S, Abhyankar B, Sankoh S, et al. Efficacy of vedolizumab induction and maintenance therapy in patients with ulcerative colitis, regardless of prior exposure to tumor necrosis factor antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(2):229-39.e5.
32. Kotze PG, Ma C, Almutairdi A, Al-Sarmaki A, Devlin SM, Kaplan GG, et al. Real-world clinical, endoscopic and radiographic efficacy of vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(6):626-37.
33. Engel T, Ungar B, Yung DE, Ben-Horin S, Eliakim R, Kopylov U. Vedolizumab in IBD—Lessons From Real-world Experience; A Systematic Review and Pooled Analysis. *J Crohns Colitis*. 2018;12(2):245-57.
34. Schreiber S, Dignass A, Peyrin-Biroulet L, Hather G, Demuth D, Mosli M, et al. Systematic review with meta-analysis: real-world effectiveness and safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2018;53(9):1048-64.
35. Bye WA, Jairath V, Travis SPL. Systematic review: the safety of vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(1):3-15.
36. Peyrin-Biroulet L, Danese S, Argollo M, Pouillon L, Peppas S, González-Lorenzo M, et al. Loss of response to vedolizumab and ability of dose intensification to restore response in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018. [Epub ahead of print]
37. Amiot A, Grimaud JC, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X, et al. Effectiveness and safety of vedolizumab induction therapy for patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(11):1593-601.
38. Kopylov U, Ron Y, Avni-Biron I, Koslowsky B, Waterman M, Daher S, et al. Efficacy and safety of vedolizumab for induction of remission in inflammatory bowel disease—the Israeli real-world experience. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(3):404-8.
39. Dulai PS, Singh S, Jiang X, Peerani F, Narula N, Chaudrey K, et al. The real-world effectiveness and safety of vedolizumab for moderate-severe Crohn's disease: results from the US VICTORY consortium. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(8):1147-55.
40. Shelton E, Allegretti JR, Stevens B, Lucci M, Khalili H, Nguyen DD, et al. Efficacy of vedolizumab as induction therapy in refractory IBD patients: a multicenter cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(12):2879-85.
41. Allegretti JR, Barnes EL, Stevens B, Storm M, Ananthakrishnan A, Yajnik V, et al. Predictors of clinical response and remission at 1 year among a multicenter cohort of patients with inflammatory bowel disease treated with vedolizumab. *Dig Dis Sci*. 2017;62(6):1590-6.
42. Barré A, Colombel JF, Ungaro R. Review article: predictors of response to vedolizumab and ustekinumab in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):896-905.
43. Dulai PS, Boland BS, Singh S, Chaudrey K, Koliiani-Pace JL, Kochhar G, et al. Development and validation of a scoring system to predict outcomes of vedolizumab treatment in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2018;155(3):687-95.e10.