



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Artículo bilingüe inglés/castellano

Vedolizumab in Crohn Disease genesis-sefh drug evaluation report*

Vedolizumab en Enfermedad de Crohn; Informe de evaluación GENESIS-SEFH

Jenifer González Chávez¹, Rocío Asensi Díez¹, Rocío Tamayo Bermejo¹, Emilio Jesús Alegre del Rey² and Noemí Martínez López de Castro³

¹Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga. ²Hospital Universitario de Puerto Real, Cádiz. ³Hospital de Meixoeiro, Vigo. Spain.

Introduction

Crohn's Disease (CD) is a chronic and incurable process. The incidence of new CD cases presents a high variation between geographical areas. In Spain, data published in 2014 have shown an incidence of 8.9 cases per 100,000 inhabitants and year. The prevalence in Spain, though very difficult to determine, has been estimated about 137.17 cases / 100,000 inhabitants (95% confidence interval 114-160)².

The objective of treatment is to achieve and to sustain complete remission of the disease, and to prevent and to treat complications. The clinical heterogeneity of CD will require individualized treatment, which depends on multiple factors, including localization, severity, evolution pattern, previous response to treatment, and presence of complications.

Overall, CD patients have recurrent attacks, with acute exacerbations interspersed with periods of remission or less active disease. Treatment is largely directed at symptom relief rather than cure, and active treatment of acute disease (inducing remission) should be distinguished from preventing relapse (maintaining remission)³.

Glucocorticoids appear as first line of treatment. For patients who cannot tolerate or are contraindicated glucocorticoids, oral budesonide can be considered. Amino-

salicylates such as aminosalicilic acid or mesalazine (5-ASA) are another alternative to corticoids. Treatment with budesonide or 5-ASA cannot be used in case of severe exacerbations of the disease.

Azathioprine (AZA) or 6-mercaptopurine (6-MP) must be added to treatment if there are 2 or more exacerbations within one year, or if there has been low response to glucocorticoids. If AZA or 6-MP cannot be tolerated, or if there is a deficiency of thiopurine methyltransferase, treatment can be combined with glucocorticoids and methotrexate.

In case of no response or contraindication to conventional therapy, biologic therapy with anti-tumour necrosis factor alpha (TNF- α) drugs is recommended for severe exacerbations of the disease. These drugs present two important characteristics: fast onset of action for induction of clinical remission, and efficacy in maintenance of the remission induced by the drug itself. There are two anti-TNF drugs approved in Spain for CD: infliximab (IFX) and adalimumab (ADA).

The current recommendation would be to use conventional sequential treatment, with well established periods of time based on the evolution of the disease, in order to introduce the biological-immunomodulator treatment

*This paper is an abstract of vedolizumab drug evaluation report by GENESIS-SEFH (Group for Innovation, Assessment, Standardisation and Research in the Selection of Drugs of the Spanish Society of Hospital Pharmacy) that can be retrieved in his entire form from GENESIS web (<http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/>). This evaluation has been made with the aid of MADRE 4.0 application¹.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rocio.asensi.sspa@juntadeandalucia.es (Rocío Asensi Díez).

without delay; this has been called an “accelerated step-up” strategy^{4,5}.

A meta-analysis made by *Peyrin-Biroulet et al*⁶ has shown that IFX, ADA and certolizumab are effective drugs for induction of remission. Certolizumab has only been approved for CD in Switzerland, but not in the rest of Europe. Certolizumab, as well as natalizumab, have been approved by the FDA for induction of remission in CD^{7,8}.

There are no comparative “head to head” clinical trials (CTs) between the two biological agents available in our country (IFX and ADA), in order to guide the choice⁵.

If the anti-TNF drug loses efficacy after one year, the administration interval can be shortened, or the dose can be increased. If regardless of this, there is no increase in efficacy, treatment can be continued with a second anti-TNF^{4,5,9,10}.

Vedolizumab (VDZ) (Entyvio®, Lab Takeda Pharma) appears in this context; it has been approved by the European Medicines Agency (EMA)¹¹ and the Spanish Agency of Medicines and Healthcare Products (AEMPS)¹² for treatment of adult patients with moderately to severely ulcerative colitis and active Crohn’s disease who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a TNF α antagonist.

VDZ is a humanized immunoglobulin G1 (IgG1) monoclonal antibody directed against the human lymphocyte integrin $\alpha 4\beta 7$. The $\alpha 4\beta 7$ integrin is expressed on the surfaces of both T and B lymphocyte subpopulations, including at the surface of a discrete subset of memory T lymphocytes that preferentially migrate into the gastrointestinal tract. The recommended dose regimen is 300 mg administered by intravenous infusion at zero, two and six weeks and then every eight weeks thereafter.

Efficacy

Two CTs have been carried out with VDZ in CD: GEMINI II¹³ which compared VDZ vs. placebo for treatment of moderate-severe CD, and GEMINI III¹⁴ which compared VDZ vs. placebo for treatment of CD in patients with previous TNF antagonist failure.

GEMINI II is an international Phase III, randomized, parallel-group, double blind, placebo controlled study consisted of separate induction and maintenance trials which included 1,115 patients between both trials. It consists of two phases: an induction phase and a maintenance phase. In this clinical trial, approximately 50% of patients had had treatment failure with one or more TNF antagonists. The aim of this study was to determine the effect of VDZ in patients who have failed 1 or more standard therapies for CD, including immunomodulators (AZA, 6-MP, or methotrexate) and TNF α antagonists. To ensure that the efficacy of VDZ could be evaluated in patients who are naïve to TNF α antagonists, enrollment of patients with previous

TNF α antagonist exposure was to be limited to no more than 50% of the overall study population.

In the double-blind induction trial (cohort 1), patients were randomly assigned, in a 3:2 ratio, to receive intravenous VDZ, at a dose of 300 mg, or placebo at weeks 0 and 2 and were followed through week 6, at which time disease status was assessed.

To fulfill the sample-size requirements for the maintenance trial, additional patients were enrolled in an open-label group (cohort 2), which received the same VDZ induction regimen that was used for the patients assigned to VDZ in cohort 1. Patients from both cohorts who had a clinical response (i.e., ≥ 70 -point decrease in the CDAI [Crohn’s Disease Activity Index] score) with VDZ at week 6 were randomly assigned, in a 1:1:1 ratio, to continue in a blinded fashion to receive VDZ every 8 weeks, VDZ every 4 weeks, or placebo, for up to 52 weeks.

The two primary end points in the trial of induction therapy were clinical remission (CDAI score of ≤ 150 points and CDAI-100 response (≥ 100 -point decrease in the CDAI score) at week 6.

CDAI is the gold standard used in clinical trials in order to quantify clinical activity. From a clinical point of view, the disease is classified into: mild activity (150-220 CDAI), moderate activity (220-450 CDAI) and severe activity (>450 CDAI).

GEMINI III is an international Phase III, randomized, placebo-controlled, double-blind, multinational, multicenter trial which included 416 patients. The primary objective of this study was to determine the effect of VDZ induction therapy on clinical remission at week 6 in patients with CD and previous TNF antagonist failure (75% of enrolled patients). Eligible patients then were assigned randomly 1:1 to receive VDZ 300 mg or placebo, administered intravenously at weeks 0, 2, and 6. Secondary objectives included determining the effects of VDZ on the CDAI-100 response at week 6 and clinical remission at week 10 in the TNF antagonist-failure population and on remission at weeks 6 and 10 in the overall population.

Tables 1 and 2 show the main results of these trials: GEMINI II y III respectively.

Safety

Based on the clinical trial experience, the most frequent adverse events were: nasopharyngitis, headache, arthralgia, abdominal pain and infections; and the most severe were: anaemia, disease exacerbation, anal and abdominal abscesses, severe infections, and various neoplasias.

In GEMINI II, a female patient developed breast cancer during the induction phase; while in the maintenance phase, there was a case of carcinoid tumour in the appendix, another case of squamous cell carcinoma, and a case of basal cell carcinoma.

In GEMINI III, a male patient developed neurological symptoms during the clinical trial, and even though Pro-

Table 1. Results of pivotal clinical trial: GEMINI II

Results in the INDUCTION PHZASE. WEEK 6					
Variable assessed in the clinical trial	VDZ N = 220	Placebo N= 148	Difference as ARR (CI 95%)	p	NNT (CI 95%)
Primary outcome					
Week 6:					
– Clinical remission*	14.5 %	6.8%	7.8% (1.6-14)	0.02	13 (7 to 62)
– CDAI-100 response**	31.4%	25.7%	5.7% (-3.6-15.0)	0.23	N/A
Results in the MAINTENANCE PHASE. WEEK 52					
Primary outcome	VDZ N=154 in each arm	Placebo N=153	Difference as ARR (CI 95%)	p	NNT
Clinical remission* at week 52 VDZ every 4 weeks	36.4%	21.6%	14.8 (4.8-24.8)	0.0042	7 (5 to 21)
Clinical remission* at week 52 VDZ every 8 weeks	39%		17.4% (7.3-27.5)	0.0007	6 (4 to 14)
Secondary outcomes	VDZ N=154 in each arm	Placebo N=153	Difference as ARR (CI 95%)	p	NNT
CDAI-100 response** VDZ every 4 weeks	45.5%	30.1%	15.4% (4.7-26)	0.0053	7 (4 to 22)
CDAI-100 response** VDZ every 8 weeks	43.5%		13.4% (2.8-24)	0.0132	8 (5 to 36)
Durable clinical remission*** VDZ every 4 weeks	16.2%	14.4%	2% (-6.2-10)	0.6413	N/A
Durable clinical remission*** VDZ every 8 weeks	21.4%		7% (-1.5-15.6)	0.1036	N/A
Glucocorticoid-free remission****					
VDZ every 4 weeks (N=80)	28.8%	15.9%	13% (0.3-25.8)	0.045	8 (4 to 334)
VDZ every 8 weeks (N=82)	31.7%		15.5% (2.5-28.4)	0.0154	7 (4 to 41)

VDZ: Vedolizumab; AAR: Absolute risk reduction; NNT=Number needed to treat.

*Clinical remission (CDAI score of ≤150 points)

**CDAI-100 response: a decrease of 100 points or more in the score on the Crohn’s Disease Activity Index [CDAI] from the baseline.

***Durable clinical remission defined as clinical remission at ≥80% of study visits, including the final visit at week 52.

**** Glucocorticoid-free remission defined as the proportion of patients with clinical remission at week 52 who were using corticosteroids from the start and had discontinued them at the start of Week 6.

gressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) was ruled out, the patient was withdrawn from the study because he presented an ependimoma, which was the only neoplasia developed during this clinical trial.

There have been no reports of extra-pulmonary or systemic tuberculosis with VDZ.

The safety and efficacy of vedolizumab in children aged 0 to 17 years old have not been established. No data are available. No interaction studies have been performed. It is recommended to continue studying its long-term safety.

Economic area

Because the price of VDZ has not yet been established in Spain, the economic analysis has been conducted with

the invoicing price taken from the application of medications in special situations¹⁵.

With this reservation, and according to incremental cost analysis, VDZ appears as the most expensive alternative, compared vs. anti-TNFs: ADA and IFX.

According to the GEMINI II data and the incremental cost of treatment vs placebo (regardless administration costs in hospital), the estimated additional cost for each additional patient who achieves clinical remission at Week 6 would be € 135,173. According to the same study, the estimated additional cost for each additional patient with durable clinical remission at Week 52 with VDZ every eight weeks would be € 166,368.

According to the GEMINI III data and the incremental cost of treatment vs placebo (regardless administration costs in hospital), the estimated additional cost for

Table 2. Results of pivotal clinical trial: GEMINI III

Results TNF antagonist–failure population					
Variable assessed in the clinical trial	VDZ N (158)	Placebo N (157)	Difference as ARR (CI 95%)	P	NNT (CI 95%)
Primary outcome					
– Clinical remission* at week 6	15.2%	12.1%	3.1% (– 4.5– 10.7)	0.433	– – – – –
Secondary outcomes					
– Clinical remission* at week 10	26.6%	12.1%	14.5% (5.9– 23.1)	0.001	7 (5 to 17)
– Clinical remission* at week 6 and 10	12%	8.3%	3.7%	0.276	N/A
– CDAI– 100 response** at week 6	39.2%	2.3%	17% (7– 27)	0.001	6 (4 to 15)
– CDAI– 100 response** at week 10	46.8%	2.8%	22% (12– 32)	<0.0001	5 (4 to 9)
Results Overall population					
Variable assessed in the clinical trial	VDZ N (209)	Placebo N (207)	Difference as ARR (CI 95%)	P	NNT (CI 95%)
Primary outcome					
– Clinical remission* at week 6	19.1%	12.1%	7% (0.1– 14)	0.0478	14 (7 to 818)
Secondary outcomes of interest					
– Clinical remission* at week 10	28.7%	13%	15.7% (8– 23.3)	<0.0001	7 (5 to 13)
– Clinical remission* at week 6 and 10	15.3%	8.2%	7.1%	0.25	N/A
– CDAI– 100 response** at week 6	39.2%	22.7%	16.5% (7.8– 25.3)	0.0002	7 (4 to 13)
– CDAI– 100 response** at week 10	47.8%	24.2%	23.6% (14.8– 32.6)	<0.0001	5 (4 to 7)
Results Naive population					
Variable assessed in the clinical trial	VDZ N (51)	Placebo N (50)	Difference as ARR (CI 95%)	P	NNT
Primary outcome:					
– Clinical remission* at week 6	31.4%	12%	19.4 (3.8– 35)	0.012	5 (3 a 26)

VDZ: Vedolizumab; AAR: Absolute risk reduction; NNT=Number need to treat.

*Clinical remission (CDAI score of ≤ 150 points).

**CDAI– 100 response: a decrease of 100 points or more in the score on the Crohn's Disease Activity Index [CDAI] from the baseline.

each additional patient in the “overall study population” (which included: prior TNF antagonists failure and TNF antagonists-naive patients) who achieve clinical remission at week 6 would be € 145,572. According to the same study, the estimated additional cost for each patient in the “naive” sub-group who achieve clinical remission at Week 6 would be € 51,990. (Table 3).

In terms of the budget impact at national level, if we consider VDZ as second line, according to the failure rates obtained from CTs: GEMINI II and III, its budget impact after failure to anti-TNF would be € 30,694,896–€ 40,926,528 per year in order to treat 1,107-1,476 patients in Spain.

In third line treatment, its budget impact after failure to two anti-TNF, where currently there is not therapeutic

option, would be € 30,694,896 € to € 62,831,648 € per year in order to treat 1,107-2,266 patients in Spain. (Table 4)

Additional considerations

Placebo was used as comparator in both clinical trials, and VDZ showed superiority vs. placebo in both studies. However, there are currently two anti-TNF drugs approved in Spain and used in clinical practice for moderate-severe CD treatment after failure with conventional therapy; namely, IFX and ADA. These drugs have demonstrated their efficacy for CD, with patients achieving fast remission. However, both drugs will cease being equally effective over time, and it is necessary to change their dosing regi-

Table 3. Incremental cost-effectiveness ratio of vedolizumab

Incremental cost-effectiveness ratio (ICER)						
Reference	Type of result	Outcome assessed	Comparator	NNT (CI 95%)	Incremental Cost (A-B)	ICER (CI 95%)
GEMINI II	Induction Phase	Clinical remission (CDAI≤150 scores) at week 6	Placebo	13 (7 to 62)	10,398 €	€ 135,174 (72,786-644,676)
	Maintenance Phase	Clinical remission at week 52 with VDZ every 8 weeks	Placebo	6 (4 to 14)	27,728 €	€ 166,368 (110,912-388,192)
GEMINI III	TNF antagonist-failure population	Clinical remission at week 6	Placebo	N/A p>0,05	N/A	N/A
	Overall population	Clinical remission at week 6	Placebo	14 (7 to 818)	10,398 €	€ 145,572 (72,786-8,505,564)
	Naive population	Clinical remission at week 6	Placebo	5 (3 to 26)	10,398 €	€ 51,990 (31,194-270,348)

The ICER is presented according to NNT and incremental or differential cost vs. placebo (the comparator in GEMINI II and III), and regardless administration costs in hospital. NNT=Number need to treat; ICER=Incremental cost-effectiveness ratio.

men or the type of anti-TNF drug in order to control the disease outbreaks.

Both, GEMINI II and GEMINI III included TNF antagonist-failure population: approximately 50% and 75% in GEMINI II and III respectively. However, the different rates of failure to one or two anti-TNFs in both clinical trials appear to be striking. The population with failure to one anti-TNF drug was 21% and 22%-28% (GEMINI II and III respectively), and with failure to two anti-TNFs was 21% and 39-43% (GEMINI II and III respectively).

In GEMINI II, it was observed that VDZ is effective for the induction of clinical remission, defined as CDAI≤ 150 scores at week 6; but not in terms of CDAI-100 response at week 6.

Among patients who achieved clinical remission with VDZ at week 6, the best response rates: clinical remission and clinical remission in glucocorticoid-free patients were in those patients receiving VDZ every 8 weeks. CDAI-100 responses were better in patients receiving VDZ more frequently (every 4 weeks).

In the induction phase, we observed that clinical remission and CDAI-100 response were better for those patients who continued treatment with glucocorticoid than those who were treated with VDZ alone until week 6.

In GEMINI III, for the primary outcome, proportion of patients in clinical remission at week 6 for the TNF antagonist-failure population, no statistically significant difference was observed between the VDZ and placebo groups. However, in the overall population, a greater proportion of VDZ-treated patients than placebo-treated patients were in clinical remission at week 6

The CDAI-100 response at week 6 for the TNF antagonist-failure population and overall population was statistically significant in patients treated with VDZ. Effects of VDZ on clinical remission may not become evident until between weeks 6 and 10. It could be deduced that the time to achieve remission with VDZ may be ten weeks in patients with CD, particularly in patients with previous TNF antagonist failure. Results in the TNF antagonist-failure population showed a clinically important increase over time in the proportion of VDZ-treated patients in remission, from 15.2% at week 6 to 26.6% at week 10. However, the remission rate in placebo-treated patients remained constant at 12.1% at weeks 6 and 10.

If we analyze the results of clinical remission at week 10, the difference in ARR between TNF antagonist-failure population and the overall population was small (14.5% vs. 15.7% respectively). This result could suggest the need of an additional treatment dose (weeks 0, 2 and 6), and a

Table 4. Economic estimate considering VDZ as 2nd and 3rd line of treatment after anti-TNF

Estimate of the number of patients/year who are candidate to treatment at a national level, estimated annual cost, and annual efficacy units.				
Number of patients per year	Incremental cost per patient vs. placebo	NNT	Annual economic impact	Annual efficacy units
1,107-1,476 patients	€ 27,728	6	€ 30,694,896 - € 40,926,528	184-246
1,107-2,266 patients	€ 27,728	6	€ 30,694,896 - € 62,831,648	189-387

longer time (10 weeks) of follow-up to observe a clinically relevant benefit.

Clinical remission at weeks 6 and 10 was not achieved either in TNF antagonist–failure population and the overall population, but better results in this outcome were achieved in the overall population.

In the TNF antagonist–naïve population the clinical remission at week 6 was 31.4% vs. 12% (VDZ vs. placebo).

In both clinical trials best results were observed with the simultaneous use of glucocorticoids.

The lack of statistical significance of primary outcome results contrasts with the GEMINI II induction study results in patients with previous TNF antagonist failure. However, several patient characteristics and design parameters differed between these 2 studies (e.g., differences in upper CDAI score cut-off values, defined by entry criteria, and in mean CDAI scores, and re-randomization at week 6 in GEMINI II). Observed differences in week 6 remission rates between overall populations of the two studies may be attributable to variations between 2 otherwise similar patient populations, including proportions of patients with previous exposure to 1, 2, or 3 TNF antagonists (GEMINI II, 47.6%; GEMINI III, 75.7%). The upper bound of patients' CDAI scores (GEMINI II, 450; GEMINI III, 400) or random variation could have accounted for the observed differences in subgroup analyses of week 6 remission rates among TNF antagonist–naïve patients.

In conclusion, effects of VDZ induction therapy were modest overall, according to the results observed in both CTs. The maintenance effects were not evaluated in GEMINI III. However, the modest efficacy of VDZ induction therapy was contrasted by the benefit of VDZ maintenance therapy over the course of 52 weeks in GEMINI II. In this study, in those patients with clinical remission in the induction phase, clinical remission occurred in 39% and 36.4% of those who continued with VDZ every 8 and every 4 weeks, respectively vs. 21.6% of patients on placebo arm. Effects were similar between clinical remission at week 52 and clinical remission of glucocorticoids-free population.

Conclusion; therapeutic positioning and conditions of use

In view of the efficacy and safety results, the proposed positioning is considered Category D-1 (category explanation is included in MADRE program¹): It is included in the formulary with specific recommendations: as an alternative in the second or third line of treatment for moderate to severe Crohn's Disease.

Bibliography*

- Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, et al. Group for Innovation, Assessment, Standardisation and Research in the Selection of Drugs (GENESIS) of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH). Support method for decision making in assessment and appraisal of medicines (MADRE). Version 4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2013. ISBN: 978-84-695-7629-8. Available at http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/MADRE%204_0_Procedures%20manual_Dec_2013.pdf.
- Lucendo AJ, Hervías D, Roncero Ó, Lorente R, Bouhmidí A, Angueira T, et al. Epidemiology and temporal trends (2000-2012) of inflammatory bowel disease in adult patients in a central region of Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Dec; 26(12):1399-407.
- NICE clinical guideline 152. Crohn's disease. Management in adults, children and young people. October 2012. [Acceso el 25/08/2014]. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg152>.
- Cabriada JL, Vera I, Domènech E, Barreiro-de Acosta M, Esteve M, Gisbert JP et al. (Grupo GETECCU). Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa sobre el uso de fármacos antifactor de necrosis tumoral en la enfermedad inflamatoria intestinal (2013). *Gastroenterol Hepatol*. 2013; 36(3):127-146.
- Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010; 4(1): 28–62.
- Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel J-F. Efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor agents in Crohn's disease: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6 (6):644–53.
- Ficha técnica Cimzia®. U.S. Food and Drug Administration (FDA). [Acceso el 25/08/2014]. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125160s215lbl.pdf
- Ficha técnica Tysabri® U.S. Food and Drug Administration (FDA). [Acceso el 25/08/2014]. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125104s840s847s889lbl.pdf.
- NICE technology appraisal guidance 187. Infliximab (review) and adalimumab for the treatment of Crohn's disease. May 2010. [Acceso el 25/08/2014]. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta187>.
- Informe técnico sobre anti TNF en enfermedad inflamatoria intestinal: Infliximab y Adalimumab. SESCAM. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha. [Acceso el 25/08/2014]. Available at: http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/infliximab_y_adalimumab.pdf.
- EMA. Entyvio. Assessment report. EMA/CHMP/676643/2013. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 20 March 2014. [Acceso el 22/07/2014]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002782/WC500168530.pdf.
- Ficha técnica Entyvio® European Public Assessment Report. [Acceso el 25/08/2014]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf.
- 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.
- Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel J-F, 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; 147:618-627.
- Gestión de medicamentos en situaciones especiales de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [Acceso el 07/03/2015]. Available at: <https://mse.aemps.es/mse/loginForm.do>

*This is a summary of the most relevant references; the full list can be retrieved from the original drug evaluation report GENESIS-SEFH (Spanish): (<http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>).

Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) es un proceso crónico e incurable. La incidencia de nuevos casos de EC varía mucho entre áreas. En España, datos publicados recientemente en 2014 sitúan la incidencia en 8,9 casos por 100.000 habitantes y año. La prevalencia en España se estima alrededor de 137.17/100.000 habitantes (IC 95% 114-160)².

El objetivo del tratamiento consiste en conseguir y mantener la remisión completa de la enfermedad y en evitar y tratar las complicaciones. La heterogeneidad clínica de la EC va a requerir un tratamiento individualizado que depende de múltiples factores entre los que destacan la localización, la gravedad, el patrón evolutivo, la respuesta previa al tratamiento y la presencia de complicaciones.

Por lo general, las personas con EC tienen exacerbaciones agudas intercaladas con períodos de remisión o enfermedad menos activa. El tratamiento se dirige en gran medida a aliviar los síntomas en lugar de curar. El tratamiento activo de la enfermedad aguda (inducción de la remisión) debe distinguirse de la prevención de la recaída (mantenimiento de la remisión)³.

Como primera línea de tratamiento están los glucocorticoides. En personas que no puedan tolerar o estén contraindicados los glucocorticoides se puede considerar budesonida por vía oral. Otra alternativa a los corticoides, son los aminosalicilatos: el ácido aminosalicílico o mesalazina (5-ASA). En caso de exacerbaciones graves de la enfermedad, no será posible llevar a cabo el tratamiento con budesonida o 5-ASA.

Se debe añadir al tratamiento azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP) si hay 2 o más exacerbaciones en el periodo de un año o si no ha habido suficiente respuesta a los glucocorticoides. Si no se toleran AZA o 6-MP, o si hay deficiencia de tiopurina metiltransferasa (TPMT), se puede combinar el tratamiento con glucocorticoides y metotrexato (MTX).

En el caso de no responder a la terapia convencional o que ésta esté contraindicada, para exacerbaciones graves de la enfermedad, se recomienda la terapia biológica: los fármacos anti factor de necrosis tumoral (TNF- α). Estos fármacos presentan dos características importantes: rapidez de acción en la inducción de la remisión clínica, y eficacia en el mantenimiento de la remisión inducida por el propio fármaco. Existen dos anti-TNF aprobados en España para la EC: infliximab (IFX) y adalimumab (ADA).

Lo más recomendable actualmente sería emplear un tratamiento convencional, secuencial con plazos de tiempo bien prefijados en función del curso evolutivo de la enfermedad para introducir el tratamiento inmunomodulador-biológico sin demora, lo que ha sido denominado como estrategia «*step-up* acelerada»^{4,5}.

Un meta análisis elaborado por Peyrin-Biroulet et al⁶, indica que IFX, ADA y certolizumab son fármacos eficaces para inducir la remisión. Certolizumab sólo está autoriza-

do en Suiza para EC, pero no en el resto de Europa. Dicho fármaco, junto con el natalizumab están aprobados por la FDA para la inducción de la remisión de EC.^{7,8}

No existen ensayos comparativos “head to head” entre los dos biológicos disponibles en nuestro país (IFX y ADA) que puedan orientar la elección⁵.

Si se pierde la eficacia del anti-TNF al cabo de un año, se podrá acortar el intervalo de administración o aumentar la dosis. Si aún así no aumenta la efectividad, se puede continuar el tratamiento con un segundo anti-TNF^{4,5,9,10}.

En este contexto aparece vedolizumab (VDZ Entyvio®, Lab Takeda Pharma) aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)¹¹ y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMyPS)¹² para el tratamiento de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o con un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a la integrina $\alpha 4\beta 7$, que se expresa mayoritariamente en linfocitos T colaboradores que migran al intestino. La pauta posológica recomendada es de 300 mg administrados mediante perfusión intravenosa en las semanas 0, 2 y 6 y cada 8 semanas a partir de entonces.

Eficacia

Se han llevado a cabo 2 Ensayos clínicos (EECC) con VDZ en EC: GEMINI II¹³ que compara VDZ con placebo, para el tratamiento de la EC de moderada a grave y GEMINI III¹⁴ que compara VDZ frente a placebo para el tratamiento de la EC después de haber fallado al tratamiento previo con anti-TNF.

El GEMINI II es un ensayo fase III, multicéntrico, doble ciego, internacional, aleatorizado, controlado con placebo de grupos paralelos que incluyó 1.115 pacientes entre las dos cohortes. Consta de 2 fases: una fase de inducción y una de mantenimiento. En este ensayo aproximadamente la mitad de los pacientes habían fallado a anti-TNF previamente. El objetivo de este estudio fue determinar el efecto de VDZ en pacientes que habían fallado a 1 o mas terapia convencionales previas para EC incluyendo inmunomoduladores (6-MP, AZA o MTX) y a anti-TNF alfa. Para asegurarse que la eficacia de VDZ se evaluara en pacientes naive a anti-TNF no se permitió reclutar mas del 50% de pacientes respecto a la población total incluida con fallo previo a anti-TNF.

En la fase de inducción (cohorte 1) los pacientes fueron randomizados en un ratio 3:2 para recibir bien VDZ a dosis de 300 mg IV o placebo a las semanas 0 y 2 y fueron seguidos hasta la semana 6, tiempo en el cual se midió el estado de la enfermedad.

Para la fase de mantenimiento tenemos la cohorte de la fase de inducción en tratamiento con VDZ y una cohorte 2 que recibieron VDZ de manera abierta durante también 2 semanas. Los pacientes de ambas cohortes que obtuvieron respuesta a la semana 6 (disminución de CDAI \geq 70 puntos) fueron randomizados en un ratio 1:1:1 para continuar el ciego y recibir o bien VDZ *c/* 8 semanas, VDZ *c/* 4 semanas o placebo durante 52 semanas. El resto de pacientes que no alcanzaron respuesta en la semana 6 fueron asignados a recibir VDZ *c/*4 semanas, pero no fueron randomizados. Las dos variables principales de eficacia en la fase de inducción fueron: Remisión clínica (puntuación CDAI \leq 150 puntos y respuesta clínica mejorada (re-

ducción \geq 100 puntos en la escala CDAI-100 con respecto al nivel basal) a la semana 6.

El CDAI (Crohn's Disease Activity Index) es el patrón de oro para cuantificar la actividad clínica utilizado en los ensayos clínicos. Desde el punto de vista clínico, se clasifica brote leve (CDAI de 150 a 220), brote moderado (CDAI de 220 a 450) y brote grave (CDAI $>$ 450).

El GEMINI III es un ensayo fase III, multicéntrico, doble ciego, internacional y controlado con placebo que incluyó 416 pacientes. Tenía como objetivo primario determinar el efecto de VDZ como terapia de inducción de la remisión clínica en la semana 6 en pacientes con fallo a anti-TNF previos (75% de los pacientes incluidos en el ensayo). El

Tabla 1. Resultados del ensayo GEMINI II

Resultados. FASE DE INDUCCIÓN. SEMANA 6.					
Variable evaluada en el estudio	VDZ N = 220	Placebo N= 148	Diferencia (RAR) (IC95%)	P	NNT (IC95%)
Resultado principal					
Semana 6:					
- Remisión clínica*	14,5 %	6,8%	7,8% (1,6-14)	0,02	13 (7 a 62)
- Respuesta clínica mejorada**	31,4%	25,7%	5,7% (-3.6-15.0)	0,23	np
RESULTADOS EN FASE DE MANTENIMIENTO. SEMANA 52					
Resultado principal	VDZ N=154 en cada grupo	Placebo N=153	Diferencia (RAR) (IC95%)	P	NNT
Remisión clínica semana 52 VDZ <i>c/</i> 4 semanas	36,4%	21,6%	14,8 (4,8-24,8)	0,0042	7 (5 a 21)
Remisión clínica semana 52 VDZ <i>c/</i> 8 semanas	39%		17,4% (7,3-27,5)	0,0007	6 (4 a 14)
Resultados secundarios	VDZ N=154 en cada grupo	Placebo N=153	Diferencia (RAR) (IC95%)	P	NNT
Respuesta clínica mejorada** VDZ <i>c/</i> 4 semanas	45,5%	30,1%	15,4% (4,7-26)	0,0053	7 (4 a 22)
Respuesta clínica mejorada** VDZ <i>c/</i> 8 semanas	43,5%		13,4% (2,8-24)	0,0132	8 (5 a 36)
Remisión clínica duradera*** VDZ <i>c/</i> 4 semanas	16,2%	14,4%	2% (-6,2-10)	0,6413	np
Remisión clínica duradera*** VDZ <i>c/</i> 8 semanas	21,4%		7% (-1.5-15,6)	0,1036	np
- Remisión clínica libre de corticoides****					
VDZ <i>c/</i> 4 semanas (N=80)	28,8%	15,9%	13% (0,3-25,8)	0,045	8 (4 a 334)
VDZ <i>c/</i> 8 semanas (N=82)	31,7%		15,5% (2,5-28,4)	0,0154	7 (4 a 41)

VDZ: Vedolizumab; RAR=Reducción absoluta de riesgo; NNT= Numero necesario de pacientes a tratar para obtener una unidad adicional de eficacia.

*Remisión clínica (CDAI \leq 150 puntos)

**Respuesta clínica mejorada (reducción \geq 100 puntos en la escala CDAI-100 con respecto al nivel basal)

***Remisión clínica duradera: se definió como remisión clínica en \geq 80% de las visitas de estudio incluida la visita final.

****Remisión clínica libre de corticoides se definió como la proporción de pacientes con remisión clínica a la semana 52 que usaban corticoides desde el comienzo y los habían dejado al comienzo de la semana 6.

Tabla 2. Resultados del ensayo GEMINI III

Resultados: Población con fallo previo a Anti-TNF					
Variable evaluada en el estudio	Vedolizumab N (158)	Placebo N (157)	Diferencia (RAR) (IC95%)	P	NNT (IC 95%)
Resultado principal					
– Remisión clínica semana 6 para pacientes con fallo previo a anti-TNF	15,2%	12,1%	3,1% (-4,5-10,7)	0,433	–
Resultados secundarios de interés					
– Remisión clínica semana 10	26,6%	12,1%	14,5% (5,9-23,1)	0,001	7 (5 a 17)
– Remisión clínica semana 6 y 10	12%	8,3%	3,7%	0,276	np
– Respuesta clínica mejorada semana 6	39,2%	22,3%	17% (7-27)	0,001	6 (4 a 15)
– Respuesta clínica mejorada semana 10	46,8%	24,8%	22% (12-32)	<0,0001	5 (4 a 9)
Resultados: Población general					
Variable evaluada en el estudio	Vedolizumab N (209)	Placebo N (207)	Diferencia (RAR) (IC95%)	P	NNT (IC95%)
Resultado principal					
– Remisión clínica semana 6	19,1%	12,1%	7% (0,1-14)	0,0478	14 (7 a 818)
Resultados secundarios de interés					
– Remisión clínica semana 10	28,7%	13%	15,7% (8-23,3)	<0,0001	7 (5 a 13)
– Remisión clínica semana 6 y 10	15,3%	8,2%	7,1%	0,25	np
– Respuesta clínica mejorada semana 6	39,2%	22,7%	16,5% (7,8-25,3)	0,0002	7 (4 a 13)
– Respuesta clínica mejorada semana 10	47,8%	24,2%	23,6% (14,8-32,6)	<0,0001	5 (4 a 7)
Resultados: Subgrupo NAIVE					
Variable evaluada en el estudio	Vedolizumab N (51)	Placebo N (50)	Diferencia RAR (IC95%)	P	NNT
Resultado principal					
– Remisión clínica semana 6	31,4%	12%	19,4 (3,8-35)	0,012	5 (3 a 26)

grupo activo recibió una dosis de VDZ de 300 mg en la semana 0, 2 y 6. El grupo control recibió placebo en esas mismas semanas. Los objetivos secundarios del ensayo fueron determinar el efecto de VDZ en respuesta clínica mejorada a la semana 6 y remisión clínica semana 6 y 10 de la población con fallo a anti-TNF y remisión clínica semana 6 y 10 de la población global.

Respecto a los resultados obtenidos en los ensayos: GEMINI II y III se observan en la Tabla 1 y 2 respectivamente.

Seguridad

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes son nasofaringitis, dolor de cabeza, artralgia, dolor abdominal e infecciones, y los más graves fueron anemia, exacerbación de la enferme-

dad, abscesos anales y abdominales, infecciones graves y distintas neoplasias.

En GEMINI II, una paciente desarrolló cáncer de mama en la fase de inducción, mientras que en la fase de mantenimiento, hubo un caso de tumor carcinoide en el apéndice, otro de carcinoma de piel de células escamosas, y un caso de carcinoma de piel de células basales.

En GEMINI III, durante el ensayo, un paciente desarrolló síntomas neurológicos y aunque se descartó una leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), fue retirado del estudio por presentar un ependimoma, que fue la única neoplasia desarrollada durante el estudio.

Con VDZ no ha habido notificación de tuberculosis extrapulmonares o sistémicas.

No se dispone de datos para establecer la seguridad en niños de 0 a 17 años. Además, no se han realizado

Tabla 3. Coste eficacia incremental

Coste Eficacia Incremental (CEI) Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
GEMINI II	Principal INDUCCIÓN	Remisión clínica (CDAl≤150 puntos) semana. 6	Placebo	13 (7 a 62)	10.398 €	135.174 € (72.786-644.676)
	Principal MANTENIMIENTO	Remisión clínica en la semana 52 con VDZ c/8 semana	Placebo	6 (4 a 14)	27.728 €	166.368 € (110.912-388.192)
GEMINI III	Principal Con fallo previo anti-TNF	Remisión clínica semana 6	Placebo	np P>0.05	np	np
	Subgrupo Población general	Remisión clínica semana 6	Placebo	14 (7 a 818)	10.398 €	145.572 € (72.786-8.505.564)
	Subgrupo Naive	Remisión clínica semana 6	Placebo	5 (3 a 26)	10.398 €	51.990 € (31.194-270.348)

Se presenta el resultado de CEI base según el NNT y del coste incremental o diferencial respecto a placebo (que es con lo que se compara en GEMINI II y III) y sin tener en cuenta los costes de hospital de día. CEI: coste eficacia incremental.

estudios de interacciones. Se recomienda que se siga estudiando la seguridad a largo plazo.

Área económica

Debido a que el precio del VDZ aun no está fijado en España, el análisis económico se ha realizado con el precio de facturación tomado de la aplicación de medicamentos en situaciones especiales¹⁵.

Con estas salvedades, y de acuerdo al análisis coste-incremental, VDZ resulta la alternativa más costosa comparado con los anti-TNF: ADA e IFX.

Según los datos del estudio GEMINI II y el coste incremental del tratamiento respecto a placebo (sin considerar los costes de Hospital de Día), por cada paciente adicional que alcance remisión clínica en semana 6 el coste adicional estimado es de 135.174 €. Del mismo estudio por cada paciente adicional que se mantenga en remisión clínica en semana 52 el coste adicional estimado es de 166.368 €.

Según los datos del estudio GEMINI III y el coste incremental del tratamiento respecto a placebo (sin considerar los costes de Hospital de Día), por cada paciente adicional del subgrupo "población global" (que incluía

tanto pacientes sin tratamiento previo como pacientes pretratados tras fallo previo a anti-TNF) que alcancen remisión clínica en semana 6 el coste adicional estimado es de 145.572€. Del mismo estudio, por cada paciente del subgrupo "pacientes sin tratamiento previo" que alcance remisión clínica en semana 6 el coste adicional estimado es de 51.990€ (Tabla 3).

Respecto al impacto económico a nivel estatal, si consideramos a VDZ en segunda línea el impacto tras fracaso a un anti-TNF según los porcentajes de fracaso obtenidos de GEMINI II y III, el impacto sería de 30.694.896 €/año-40.926.528 €/año para tratar 1.107-1.476 pacientes en el territorio nacional.

En tercera línea, el impacto económico tras fracaso a 2 anti-TNF, donde actualmente no tendríamos ninguna otra opción terapéutica, sería de 30.694.896 €/año-62.831.648 €/año para tratar 1.107-2.266 pacientes en el territorio nacional (Tabla 4).

Consideraciones adicionales

El comparador empleado en ambos ensayos clínicos fue placebo. VDZ en ambos ensayos muestra superior-

Tabla 4. Estimación económica considerando a VDZ en 2ª línea y 3ª línea de tratamiento tras anti-TNF

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento a nivel estatal, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente vs placebo	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
1.107-1.476 pacientes	27.728 €	6	30.694.896 €-40.926.528 €	184-246
1.107-2.266 pacientes	27.728 €	6	30.694.896 €-62.831.648 €	189-387

dad frente a placebo. Sin embargo, en la actualidad existen dos fármacos anti-TNF aprobados en España y que se emplean en la práctica habitual para el tratamiento de la EC de moderada a grave tras fracaso a terapia convencional: IFX y ADA. Estos fármacos han demostrado ser efectivos para la EC, alcanzando los pacientes una rápida remisión. Sin embargo, ambos, dejan de ser igual de efectivos a lo largo del tiempo, y es necesario para controlar los brotes de la enfermedad, cambiar la pauta o el tipo de anti-TNF.

Tanto en GEMINI II como en GEMINI III, había pacientes que habían fracasado previamente a fármacos anti-TNF, 50% aproximadamente en GEMINI II y 75% aproximadamente en GEMINI III. Sin embargo llama la atención los diferentes porcentajes de fracaso a 1 ó 2 anti-TNF de ambos ensayos clínicos. La población con fallo a un anti-TNF fue del 21% y 22%-28% (GEMINI II y III respectivamente) y con fallo a dos anti-TNF fue de 21% y 39-43% (GEMINI II y III respectivamente)

En GEMINI II se observa que VDZ es eficaz en la inducción de la remisión clínica definida como CDAI \leq 150 puntos en la semana 6, pero no en la respuesta clínica mejorada (CDAI-100) en semana 6.

De aquellos pacientes que efectivamente obtuvieron respuesta en la semana 6 con VDZ las tasas de respuesta en cuanto a remisión clínica y remisión clínica en pacientes libres de corticoides son mejores en los pacientes que reciben VDZ c/8 semanas, mientras que en respuesta clínica mejorada los resultados son mejores en pacientes que reciben VDZ cada menos tiempo (c/4 semanas).

Respecto a los resultados de análisis exploratorios con corticoides en fase de inducción, observamos que tanto la remisión clínica como la respuesta clínica mejorada son mejores en aquellos pacientes que permanecieron en tratamiento combinado con corticoide que con VDZ solo hasta la semana 6.

En GEMINI III, no se alcanzó significación estadística en la variable principal, remisión clínica a la semana 6 en los pacientes con fallo previo a anti-TNF, sin embargo, sí se observaron diferencias estadísticamente significativas en esta misma variable en la población global a favor de VDZ.

La respuesta clínica mejorada en la semana 6 en pacientes con fallo previo a anti-TNF y en población global fue estadísticamente significativa en los pacientes tratados con VDZ y aumentó con el tiempo. Se deduce de estos resultados que el tiempo para lograr la remisión con VDZ pueda ser de 10 semanas, particularmente en pacientes con fallo previo a anti-TNF. En la población con fallo previo a anti-TNF, el % de pacientes en remisión clínica pasa de 15,2% (semana 6) a 26,6% (semana 10) en solo 4 semanas, mientras permanece constante en la rama de placebo (12,1%).

Esto último se observa también al analizar los resultados de remisión clínica a la semana 10. No hay apenas diferencias en las RAR entre la población con fallo previo

a anti-TNF y la población global (14,5% vs. 15,7%) respectivamente. Este resultado podría sugerir la necesidad de una dosis de tratamiento adicional (es decir, semanas 0, 2 y 6) y un tiempo más largo (10 semanas) de seguimiento para observar un beneficio clínicamente relevante.

La remisión clínica en las semanas 6 y 10 no se alcanzó ni en la sub-población con fallo previo a anti-TNF ni tampoco en la población global, pero se obtuvieron mejores resultados en la población global en esta variable.

En el subgrupo de población sin tratamiento previo la remisión clínica en semana 6 fue de 31,4% vs 12% (VDZ vs placebo).

Respecto al uso concomitante de corticoides en el ensayo GEMINI III se observan mejores resultados con el uso de corticoides, al igual que en GEMINI II.

Las diferencias observadas en las tasas de remisión clínica a la semana 6 entre ambos estudios GEMINI II y III podrían ser debidas a las distintas poblaciones de partida como son la proporción de pacientes con exposición previa anti-TNF (1, 2 ó 3), en el GEMINI II (47,6%) y en GEMINI III (75,7%). Los valores de corte de CDAI de ambos ensayos, en GEMINI II (450) vs GEMINI III (400) así como la variación aleatoria entre el subgrupo de pacientes sin tratamiento previo que podría haber influido en las diferencias observadas en las tasas de remisión clínica a la semana 6 entre los pacientes no tratados con anti-TNF de ambos ensayos.

En conclusión los efectos de VDZ en inducción son modestos en general observando los resultados de ambos ensayos, mientras que los efectos en mantenimiento en GEMINI III no se pueden valorar debido a la corta duración del ensayo. En cambio, en GEMINI II, si se observan efectos en mantenimiento a la semana 52. En este ensayo entre los pacientes que responden en la fase de inducción, la remisión clínica ocurre en el 39% y el 36,4% de los que continúan con VDZ c/8 y c/4 semanas respectivamente vs 21,6% de los pacientes que están con placebo. Los efectos fueron similares entre remisión clínica a la semana 52, y la remisión clínica de los pacientes libres de corticoides.

Conclusión-Posicionamiento terapéutico y condiciones de uso.

A la vista de los resultados de eficacia y seguridad, el posicionamiento propuesto es de considerarlo Categoría D-1. Se incluye en la Guía Farmacoterapéutica con recomendaciones específicas: Como una alternativa eficaz, en segunda o tercera línea de tratamiento de la enfermedad de Crohn de moderada a grave.

Bibliografía

1. Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, et al. Group for Innovation, Assessment, Standardisation

- and Research in the Selection of Drugs (GENESIS) of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH). Support method for decision making in assessment and appraisal of medicines (MADRE). Version 4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2013. ISBN: 978-84-695-7629-8. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/MADRE%204_0_Procedures%20manual_Dec_2013.pdf.
2. Lucendo AJ, Hervías D, Roncero Ó, Lorente R, Bouhmidí A, An-gueira T et al. Epidemiology and temporal trends (2000-2012) of inflammatory bowel disease in adult patients in a central region of Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Dec; 26(12):1399-407.
 3. NICE clinical guideline 152. Crohn's disease. Management in adults, children and young people. October 2012. [Acceso el 25/08/2014]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg152>.
 4. Cabriada JL, Vera I, Domènech E, Barreiro-de Acosta M, Esteve M, Gisbert JP et al. (Grupo GETECCU). Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa sobre el uso de fármacos antifactor de necrosis tumoral en la enfermedad inflamatoria intestinal (2013). *Gastroenterol Hepatol*. 2013; 36(3):127-146.
 5. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010; 4 (1): 28-62.
 6. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor agents in Crohn's disease: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(6):644-53.
 7. Ficha técnica Cimzia®. U.S. Food and Drug Administration (FDA). [Acceso el 25/08/2014]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125160s215lbl.pdf
 8. Ficha técnica Tysabri® U.S. Food and Drug Administration (FDA). [Acceso el 25/08/2014]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125104s840s847s889lbl.pdf.
 9. NICE technology appraisal guidance 187. Infliximab (review) and adalimumab for the treatment of Crohn's disease. May 2010. [Acceso el 25/08/2014]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta187>.
 10. Informe técnico sobre anti TNF en enfermedad inflamatoria intestinal: Infliximab y Adalimumab. SESCAM. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha. [Acceso el 25/08/2014]. Disponible en: http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/infliximab_y_adalimumab.pdf.
 11. EMA. Entyvio. Assesment report. EMA/CHMP/676643/2013. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 20 March 2014. [Acceso el 22/07/2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002782/WC500168530.pdf.
 12. Ficha técnica Entyvio® European Public Assessment Report. [Acceso el 25/08/2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf.
 13. 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.
 14. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel J-F, 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; 147:618-627.
 15. Gestión de medicamentos en situaciones especiales de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [Acceso el 07/03/2015]. Disponible en: <https://mse.aemps.es/mse/loginForm.do>.