



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 002-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 EFICACIA Y SEGURIDAD DE VEDOLIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COLITIS ULCERATIVA ACTIVA MODERADA A SEVERA REFRACTARIA O CON INTOLERANCIA A INFLIXIMAB

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Enero, 2019



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado - Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Teófilo Fernando Quispe Chullo - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - ESSALUD.
6. Luis Alberto Cervera Caballero - Médico Gastroenterólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - ESSALUD.
7. Gabriel Vidal Domínguez - Médico Internista, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI- ESSALUD. Eficacia y seguridad de vedolizumab en pacientes adultos con colitis ulcerativa activa moderada a severa refractaria a Infliximab. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 002-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú.2019.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

| | |
|----------|--|
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| CU | Colitis ulcerativa |
| DIGEMID | Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas |
| ECA | Ensayo clínico aleatorizado |
| ECCO | European Crohn's and Colitis Organisation |
| EII | Enfermedad Intestinal idiopática |
| EMA | European Medicines Agency |
| EQ-5D | European Quality of Life-5 Dimension score |
| ETS | Evaluación de tecnología sanitaria |
| FDA | Food and Drug Administration |
| GPC | Guía de práctica clínica |
| IBDQ | Inflammatory Bowel Disease score |
| IC | Intervalo de confianza |
| IETSI | Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud |
| MA | Metaanálisis |
| NMA | Metaanálisis en red |
| NICE | National Institute for Health and Excellence Care |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| PANCCO | Pan American Crohn's and Colitis Organization |
| PICO | Paciente, Intervención, Comparación, Resultado |
| RS | Revisiones sistemáticas |
| SF-36 | 36-Item Short –Form Health Survey |
| SMC | Scottish Medicines Consortium |
| TNF-alfa | Factor de necrosis tumoral alfa |

CONTENIDO

| | |
|---|-----------|
| I. RESUMEN EJECUTIVO | 5 |
| II. INTRODUCCIÓN | 8 |
| A. ANTECEDENTES | 8 |
| B. ASPECTOS GENERALES | 9 |
| C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: VEDOLIZUMAB..... | 11 |
| III. METODOLOGÍA | 13 |
| A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA..... | 13 |
| B. TÉRMINOS DE BUSQUEDA..... | 13 |
| C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS..... | 13 |
| IV. RESULTADOS | 14 |
| A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA | 15 |
| B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA | 17 |
| i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA..... | 17 |
| ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS | 20 |
| iii. ESTUDIOS PRIMARIOS | 24 |
| V. DISCUSIÓN | 35 |
| VI. CONCLUSIONES | 38 |
| VII. RECOMENDACIONES | 40 |
| VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 41 |
| IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO | 43 |

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La colitis ulcerativa (CU) es una enfermedad crónica y debilitante con gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. Los pacientes con CU en quienes el tratamiento convencional y el uso de inmunosupresores son ineficaces pueden acceder al uso de infliximab, un medicamento de origen biológico, inmunosupresor antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) que está disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Sin embargo, aquellos pacientes adultos, con CU activa moderada a severa, que experimentan una respuesta inadecuada, pérdida de la respuesta o desarrollan intolerancia a infliximab requieren una alternativa de tratamiento que pruebe ser eficaz y segura. Así, el presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de vedolizumab, para el tratamiento de pacientes adultos con CU activa moderada a severa refractaria o con intolerancia al tratamiento con infliximab.
- Vedolizumab es un medicamento de origen biológico que induce inmunomodulación con selectividad intestinal y actualmente es planteado como una alternativa en pacientes adultos con CU activa moderada a severa refractaria o con intolerancia a infliximab. Su esquema de tratamiento incluye una fase de inducción y una fase de mantenimiento.
- Luego de una búsqueda sistemática, se identificaron tres guías de práctica clínica (GPC), tres evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), y un ensayo clínico aleatorizado (ECA) GEMINI I, realizado en pacientes con CU activa moderada a severa. Así, los resultados de este ECA son la evidencia principal en la cual se basan las GPC y las ETS mencionadas. No obstante, la evidencia proveniente de este ECA es indirecta con respecto a la pregunta PICO de interés del presente dictamen, puesto que su objetivo no fue evaluar el uso de vedolizumab específicamente en la población refractaria o intolerante a infliximab.
- Con respecto a las guías incluidas, la GPC de Toronto Consensus - 2015 recomienda el uso de vedolizumab en casos de CU con falla de respuesta primaria y falla de respuesta secundaria a antagonistas TNF-alfa en base a evidencia que, según su calificación, es de muy baja calidad. Sin embargo, no describe su posición respecto a la indicación de vedolizumab en pacientes que desarrollaron intolerancia a antagonistas TNF-alfa. Por otro lado, la GPC de la *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) recomienda considerar el uso de vedolizumab en pacientes que han experimentado fracaso de tratamiento a antagonistas TNF-alfa, calificando el nivel de evidencia como un estudio

observacional con efecto dramático¹, esta guía no diferencia la indicación entre falla de respuesta primaria, falla de respuesta secundaria o intolerancia a antagonistas TNF - alfa. Por último, la GPC de la *Pan American Crohn's and Colitis Organization*, realiza una recomendación inespecífica que no permite tener certeza de su postura con respecto a la indicación de vedolizumab en pacientes adultos con CU activa moderada a severa refractaria o con intolerancia a antagonistas TNF-alfa.

- El estudio GEMINI I, considerado como la evidencia central con relación al uso de vedolizumab en pacientes adultos con CU moderada a severa, consistió en un ECA de fase III, doble ciego, que evaluó dos dosis distintas de vedolizumab contra placebo. Se incluyeron a pacientes que presentaran enfermedad con falla de respuesta o intolerancia a azatioprina, mercaptopurina, corticosteroides o un inhibidor del TNF-alfa. El estudio tuvo una duración de 52 semanas y consistió en una fase de inducción (primeras 6 semanas) seguida de una fase de mantenimiento (hasta las 52 semanas). Debido a que el estudio no fue diseñado para realizar conclusiones directas sobre la eficacia de vedolizumab en pacientes con CU activa moderada a severa refractaria o con intolerancia a infliximab (un anti-TNF), se reporta la evidencia proveniente de un análisis por subgrupo y un análisis post hoc de los datos obtenidos en dicho ensayo. Es de notar que de por sí esto ya representa una limitación con respecto a la validez de los resultados de dichos análisis, dado que se pierde el efecto de la aleatorización en la población estudiada, y por lo tanto estos resultados son tomados de manera exploratoria.
- Así, los resultados del análisis por subgrupo del ECA GEMINI I, realizados específicamente en la población con falla de respuesta primaria, falla de respuesta secundaria o intolerancia a antagonistas TNF-alfa, muestran que durante la fase de inducción no hubo una diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los grupos de vedolizumab en comparación con placebo, con respecto a la remisión clínica o la endoscópica. Con relación a la fase de mantenimiento, la selección de los participantes excluyó a aquellos que no habían experimentado respuesta clínica al tratamiento con vedolizumab en la fase de inducción. Esto último genera un sesgo de selección y afecta la generalidad de sus resultados en la población de interés. Un segundo análisis post hoc del ECA GEMINI I evaluó el efecto del tratamiento al final de la fase de mantenimiento con vedolizumab sobre los índices de calidad de vida (IBDQ, EQ-5D y SF-36 con componentes mental y físico) de los pacientes con CU moderada a severa que hubieran recibido previamente antagonistas TNF-alfa. Así, en dicho análisis no se observó una diferencia clínica o estadísticamente significativa, que indique un beneficio en la calidad de vida parte de alguna de las dos dosis de

¹ Efecto dramático es una calificación que usa la guía para hacer referencia al afecto del tratamiento.

vedolizumab evaluadas, en comparación a placebo. Con respecto a los eventos adversos reportados en el estudio GEMINI I y su extensión (el análisis preliminar del estudio GEMINI Long Term Safety) se observa que el perfil de seguridad sería similar al observado en el grupo de placebo. Finalmente, en relación a los otros desenlaces de eficacia incluidos en la pregunta PICO del presente dictamen, tales como una menor necesidad de tratamiento quirúrgico o mejores indicadores nutricionales, estos no han sido evaluados en el ensayo GEMINI I.

- Las ETS identificadas en el presente dictamen (elaboradas por NICE, CADTH y SMC), también incluyeron el estudio GEMINI como parte de su evidencia de eficacia y seguridad. Así, estas agencias deciden aprobar el uso de vedolizumab para pacientes con CU activa moderada a severa refractaria o intolerante a antagonista TNF-alfa, pero solo luego de acordar un descuento sobre el precio del medicamento negociado con la compañía farmacéutica que lo produce. Esto último, con la finalidad de que vedolizumab llegue a ser sea costo-efectivo para los sistemas de salud de los países correspondientes a agencia evaluadora (Reino Unido, Canadá, y Escocia respectivamente). Con ello, no es posible extrapolar sus recomendaciones al contexto de EsSalud.
- Como se menciona previamente, en la actualidad no se ha identificado un ensayo clínico realizado específicamente en la población de interés del presente dictamen y los resultados obtenidos del ensayo GEMINI I al provenir de análisis por subgrupo y análisis post hoc de seguimiento solo puede ser considerados como exploratorios, ya que estos presentan características que disminuyen la validez de sus resultados. Así, se recomienda cautela a la hora de extrapolar sus resultados a la población de interés del presente dictamen. Por lo tanto, a la fecha, no existen argumentos técnicos que permitan establecer que algunas de las dos dosis de vedolizumab supone un beneficio adicional con respecto a placebo, con relación a desenlaces clínicos de relevancia, establecidos en la pregunta PICO validada del presente dictamen, para pacientes con CU activa moderada a severa refractaria o intolerante a tratamiento previo.
- Lo mencionado previamente, sumado al alto costo de vedolizumab, no permite asumir un perfil de costo-oportunidad que sea favorable para sistemas públicos de servicios de salud. Es decir que, en el escenario de recursos limitados, como es el caso de nuestro sistema de salud, la inversión de estos recursos en el financiamiento de vedolizumab implicaría poner en riesgo el financiamiento de otras tecnologías eficaces y seguras disponibles en la actualidad para los asegurados, lo cual no es posible justificar con la evidencia actual con respecto al beneficio de vedolizumab sobre los desenlaces de relevancia clínica.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI no aprueba el uso de vedolizumab para el tratamiento de pacientes adultos con CU activa moderada a severa refractaria a infliximab.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de vedolizumab, para el tratamiento de pacientes con colitis ulcerativa activa moderada a severa refractaria o con intolerancia a infliximab. Así, el médico gastroenterólogo César Alberto García Delgado y la médica gastroenteróloga Claudia Cecilia Mori Torres, del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI las solicitudes de uso del producto farmacéutico vedolizumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según las siguientes preguntas PICO iniciales:

Red Prestacional Sabogal

Pregunta PICO 1 inicial propuesta

| | |
|----------|---|
| P | Paciente adulto con diagnóstico de colitis ulcerativa moderada. Resistente a terapia convencional y anti-TNF suministrado por la institución. |
| I | Vedolizumab 300 mg en dosis de inducción: semana 0, 2 y 6; luego cada 8 semanas según respuesta clínica. |
| C | “No hay comparador disponible aprobado en EsSalud” |
| O | Respuesta clínica en la semana 6: <ul style="list-style-type: none">• Disminución de síntomas y• Curación de mucosa (endoscopia). Control definitivo de la anemia luego de la curación mucosa. |

Pregunta PICO 2 inicial propuesta

| | |
|----------|---|
| P | Paciente adulto con diagnóstico de colitis ulcerativa moderada. Resistente a terapia convencional y evento adverso a anti-TNF suministrado por la institución. |
| I | Vedolizumab 300 mg en dosis de inducción: semana 0, 2 y 6; luego cada 8 semanas según respuesta clínica. |
| C | “No hay comparador disponible aprobado en EsSalud” |
| O | Respuesta clínica en la semana 6: <ul style="list-style-type: none">• Disminución de síntomas y• Curación de mucosa (endoscopia). Control definitivo de la anemia luego de la curación mucosa. |

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevaron reuniones técnicas con el Dr. Gabriel Vidal Domínguez, médico internista del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren; el Dr. Luis Alberto Cervera Caballero, médico gastroenterólogo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y la Dra. María Cecilia Cabrera Cabrejos, médica gastroenteróloga del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen; junto con representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Pregunta PICO validada con especialistas

| | |
|----------|---|
| P | Paciente adulto con diagnóstico de colitis ulcerativa moderada a severa activa, refractaria o con intolerancia a infliximab. |
| I | Vedolizumab |
| C | Mejor terapia de soporte o placebo. |
| O | <ul style="list-style-type: none"> • Remisión clínica y endoscópica de acuerdo al Índice Mayo • Necesidad de cirugía • Mortalidad • Calidad de vida • Eventos adversos • Desnutrición |

B. ASPECTOS GENERALES

La CU, se encuentra dentro de la categoría de enfermedad inflamatoria intestinal idiopática (EII), siendo la más frecuente de ese grupo. Es una enfermedad crónica que generalmente se presenta de forma clínica en la segunda o tercera década de la vida, con un segundo pico por encima de los 60 años, aunque puede presentarse desde el primer año hasta la novena década de la vida. La incidencia global se reporta como 1.2 a 20.3 casos por 100,000 personas por año, con una prevalencia de 7.6 a 245 casos por 100,000 personas por año (Feuerstein y Cheifetz 2014).

La CU se caracteriza por inflamación continua de la mucosa colónica que se extiende proximalmente desde el recto. La sintomatología de CU presenta diarrea sanguinolenta, dolor abdominal, urgencia y tenesmo. Los pacientes pueden presentar pérdida de peso u otros síntomas sistémicos como fiebre. La enfermedad comienza gradualmente y progresa por varias semanas y puede asociar una serie de manifestaciones extraintestinales que afectan la piel, las articulaciones, los ojos y el hígado. La historia natural de la enfermedad transcurre entre períodos de remisión y reactivación con distintos grados de severidad (Feuerstein y Cheifetz 2014; Danese y Fiocchi 2011).

La severidad clínica, es medida por índices de actividad y severidad de la enfermedad, con los cuales se clasifica la inflamación como leve, moderada y severa a través de criterios clínicos y endoscópicos. El Índice Mayo es el más frecuentemente usado en ensayos clínicos por lo que se detalla a continuación (Feuerstein y Cheifetz 2014).

Tabla 1. Índice de Mayo

| CRITERIO | PUNTUACIÓN | | | |
|-------------------------------------|------------|--|--|-----------------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Frecuencia defecatoria | Normal | 1-2 más de lo habitual | 3-4 más de lo habitual | >4 de lo habitual |
| Sangrado Rectal | Ninguno | Hilos hemáticos en menos de la mitad de las deposiciones | Sangrado visible en la mayoría de las deposiciones | Rectorragia sin heces |
| Apariencia endoscópica de la mucosa | Normal | Enfermedad leve | Enfermedad moderada | Enfermedad grave |
| Valoración médica global | Normal | Enfermedad leve | Enfermedad moderada | Enfermedad grave |

Dentro de las alternativas de tratamiento actuales, la cirugía está disponible como tratamiento curativo. Sin embargo, tiene un impacto negativo e irreversible en el estilo y calidad de vida de los pacientes. En ese sentido, en la actualidad las terapias médicas son la base del tratamiento de la CU (Danese y Fiocchi 2011).

Las distintas terapias en pacientes con CU son indicadas según la severidad clínica y la localización de la inflamación. Los esquemas incluyen: 5-aminosalicilatos (mesalazina), corticosteroides, tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina), inhibidores de la calcineurina (ciclosporina A), antagonistas del TNF-alfa (infiximab) (Danese y Fiocchi 2011; Feuerstein y Cheifetz 2014), los cuales están actualmente disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Sin embargo, un grupo de pacientes no experimenta mejoría a pesar del tratamiento con infiximab, debido al desarrollo de intolerancia o a una respuesta refractaria o también llamada falla de respuesta (que incluye una falla de respuesta primaria: caracterizada por una respuesta inadecuada desde el inicio del tratamiento; o falla de respuesta secundaria: caracterizada por la pérdida de una respuesta inicial).

En el año 2014, el uso de inhibidores selectivos de moléculas de adhesión, específicamente vedolizumab, fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) como una alternativa terapéutica para inducir la remisión de actividad y como terapia de mantenimiento para pacientes adultos con CU moderada o grave (FDA ID:3509973).

Vedolizumab se encuentra actualmente disponible en el mercado nacional. En ese sentido, los especialistas han solicitado al IETSI la evaluación de la terapia con vedolizumab en pacientes adultos con CU activa moderada o severa refractaria a infliximab.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: VEDOLIZUMAB

Vedolizumab (ENTYVIO®) es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 de origen biológico, que se une específicamente a la integrina $\alpha 4\beta 7$ y bloquea su interacción con la molécula de adhesión celular de la mucosa-1 (MAdCAM-1, por sus siglas en inglés) e inhibe la migración de linfocitos T a través del endotelio, con dirección al tejido intestinal inflamado. Vedolizumab, por lo tanto, ofrece terapia inmunomoduladora selectiva del intestino sin inmunosupresión sistémica («Marketing authorisation | European Medicines Agency» 2014).

En los Estados Unidos (FDA ID:3509973) y en la Unión Europea (European Medicines Agency [EMA] 20/0314) el fármaco vedolizumab está aprobado en pacientes adultos con CU moderada a grave que tienen una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a la terapia convencional o a la terapia con antagonistas del TNF-alfa («European Medicines Agency» 2014)(«U S Food and Drug Administration ID: 3509973» 2014).

La dosis recomendada de vedolizumab es de 300 mg administrados por infusión intravenosa a las 0, 2 y 6 semanas y luego cada 8 semanas a partir de entonces. La vida media posterior a cada dosis es de aproximadamente 25 días («European Medicines Agency» 2014).

La FDA indica que se han reportado casos de hipersensibilidad al fármaco, incluido un caso de anafilaxia. También se han reportado infecciones serias en pacientes que recibían vedolizumab, por cuanto no está recomendado en pacientes con infecciones severas activas hasta que se encuentren controladas («U S Food and Drug Administration ID: 3509973» 2014).

Respecto a las interacciones farmacológicas, debido al potencial incremento en el riesgo de infecciones, está recomendado evitar su asociación con fármacos anti TNF-alfa y valorar el riesgo – beneficio del uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con vedolizumab («U S Food and Drug Administration ID: 3509973» 2014).

De acuerdo con información de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), vedolizumab tiene registro sanitario nro. BE01037, vigente en el territorio peruano desde febrero de 2016 hasta febrero de 2021. La presentación disponible es: vial de 300 mg que contiene polvo para concentrado para solución para

perfusión endovenosa (DIGEMID 2018). La información disponible acerca del precio de vedolizumab en Perú, procede del observatorio de precios de DIGEMID que registra precios en establecimientos de salud privados, por un valor de S/ 15 281.94 por vial de 300 mg de vedolizumab, no hay registros procedentes de instituciones públicas. Este precio difiere del que figura en el expediente que solicitó su evaluación, en el cual figura un costo por unidad de S/ 8 439.00, sin embargo, no se especificó la fuente de esta cotización (DIGEMID 2018).

En base a los dos escenarios y al esquema de tratamiento con vedolizumab para CU, se requieren 09 viales para el tratamiento de un año:

- Fase de inicio: 300 mg semana 0, semana 2 y semana 6.
- Fase de mantenimiento: 300 mg cada 8 semanas.

Con base en el precio que figura en el observatorio de DIGEMID el costo anual de la compra de vedolizumab ascendería a S/ 137 537.46 por paciente a tratar.

III. METODOLOGÍA.

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de vedolizumab en pacientes adultos con CU activa moderada a severa refractarios a infliximab. La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como *Food and Drug Administration* (FDA), *European Medicines Agency* (EMA), Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID), Organización Mundial de la Salud (OMS). Se realizó tanto una búsqueda sistemática como una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica descritas a continuación *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y *Scottish Medicines Consortium* (SMC). Se empleó además un motor de búsqueda para las bases de datos de *National Library of Medicine* (PubmedMedline), *Translating Research into Practice* (TRIP Database). La búsqueda se enfocó en guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, identificándose términos en lenguaje simple, así como términos booleanos relacionados a la población de interés, la intervención y el desenlace según la pregunta PICO especificada.

B. TÉRMINOS DE BUSQUEDA

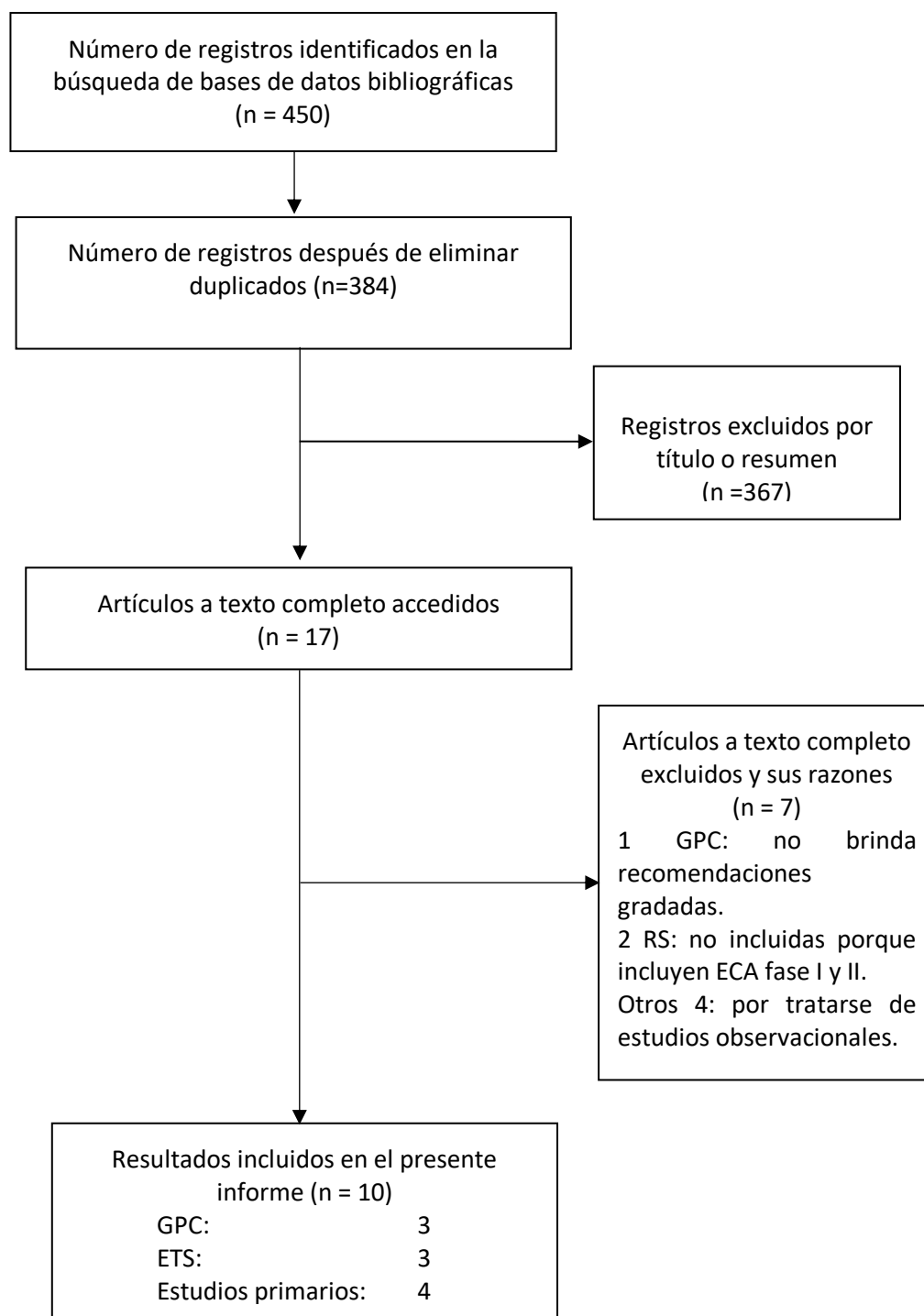
Ver Tablas 1 a 3 del Material suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS), metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente. Se revisaron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o metaanálisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de vedolizumab como tratamiento de pacientes con pacientes adultos con CU activa moderada a severa refractaria o con intolerancia a infliximab. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

Guías de práctica clínica:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia

- European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) – *“Guideline/Consensus Paper: Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis-2017”* (Magro et al. 2017; Harbord et al. 2017).
- Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organization (PANCCO) - 2016 (Yamamoto-Furusho et al. 2017).
- Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus-2015 (Bressler et al. 2015).

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia

- Eliadou et al., 2015 – *“New Zealand Society of Gastroenterology Guidelines for the Management of Refractory Ulcerative Colitis”*. No se incluyó debido a que no brinda recomendaciones gradadas.

Evaluación de tecnologías sanitarias:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia

- National Institute for Health and Excellence Care (NICE) - *“Vedolizumab for the Treatment of Adults with Moderate-to-Severe Active Ulcerative Colitis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal”*, 2015 («Vedolizumab for Treating Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis | Guidance and Guidelines | NICE» 2015; Essat et al. 2016).
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) Recommendation - (Entyvio — Takeda Canada Inc.) Indication: Ulcerative Colitis 2015 («Vedolizumab | CADTH.ca» 2015).

- Scottish Medicines Consortium (SMC) - “Vedolizumab 300 mg powder for concentrate for solution for infusion (Entyvio®) SMC No. (1064/15)”, 2015 («Vedolizumab (Entyvio) SMC» 2015).

Revisiones sistemáticas

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia

- Mosli, et al., 2015 – “*Vedolizumab for Induction and Maintenance of Remission in Ulcerative Colitis: Cochrane Systematic Review and Meta-analysis*”. No se incluyó debido a que utiliza información de ECA de fase I y fase II para valoración de eficacia; el único ECA de fase III que incluye (GEMINI I), ha sido incorporado dentro de este dictamen.
- Paschos, et al., 2018 – “*Systematic review with network meta-analysis: the impact of medical interventions for moderate-to-severe ulcerative colitis on health-related quality of life*”. No se incluyó debido a que utiliza información de ECA de fase I y fase II y el único ECA de fase III que incluye (GEMINI I), ha sido incorporado dentro de este dictamen.

No se encontraron otras revisiones sistemáticas que respondieran a la pregunta PICO.

Estudios primarios:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia

- Feagan, et al., 2013 - “*Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis*” (Ensayo clínico de fase III GEMINI I ClinicalTrials.gov ID: NCT00783718) (Feagan et al. 2013). Además, se incluyeron 3 publicaciones relacionadas con este trabajo, por ser importantes en la valoración de sus resultados en la población de interés de la pregunta PICO.
 - Feagan, et al., 2017 - “*Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists*” (Feagan et al. 2017A).
 - Feagan, B. G., H. Patel, J.-F. Colombel, D. T. Rubin, A. James, R. Mody, y K. Lasch., 2017 - “*Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomised GEMINI 1 Trial*” (Feagan et al. 2017B).

- Loftus, et al., 2017 - “*Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis*”, que corresponde a un análisis preliminar del estudio de extensión para valorar seguridad de vedolizumab (Loftus et al. 2017).

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia

- De Vos, et al., 2017 - “*Efficacy of vedolizumab for induction of clinical response and remission in patients with moderate to severe inflammatory bowel disease who failed at least two TNF antagonists*”. No incluido por tratarse de un estudio sin grupo de control y de baja calidad metodológica.
- Eriksson, et al., 2017 - “*Long-term effectiveness of vedolizumab in inflammatory bowel disease: a national study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG)*”. No incluido por tratarse de un estudio sin grupo de control y de baja calidad metodológica.
- Amiot, et al., 2017 - “*One-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicentre cohort study*”. No incluido por tratarse de un estudio sin grupo de control y de baja calidad metodológica.
- Stallmach, et al., 2016 - “*Vedolizumab provides clinical benefit over 1 year in patients with active inflammatory bowel disease – a prospective multicenter observational study*”. No incluido por tratarse de un estudio sin grupo de control y de baja calidad metodológica.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

ECCO - Guideline/Consensus Paper: Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis – 2017 (Harbord et al. 2017; Magro et al. 2017)

La GPC de la *European Crohn’s and Colitis Organisation* (ECCO) describe que realizaron una convocatoria abierta para los expertos participantes. Se establecieron grupos de trabajo para revisar las declaraciones de consenso publicadas en el 2012, después de lo cual se emitió una recomendación sobre si se requería una revisión basada en los avances en la literatura publicada. Su metodología incluyó una revisión de la literatura y dos rondas de votación con los representantes de los 35 países miembros de la ECCO. Las declaraciones de ECCO fueron finalizadas por los autores en una reunión en octubre de 2015 y representan un consenso con el acuerdo de al

menos el 80 % de los participantes. No se dispone de información acerca de revisiones externas e independientes previas a su publicación. Algunos miembros del comité de expertos participantes han declarado conflictos de interés con la compañía fabricante de vedolizumab.

La GPC de ECCO recomienda que vedolizumab puede considerarse como una alternativa de tratamiento en pacientes con CU moderada a severa que experimentan fracaso del tratamiento con antagonistas TNF-alfa. A esta recomendación le otorgan un nivel de evidencia 2. Dentro de los criterios del *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence*, se atribuye este nivel de evidencia a aquella que es resultado de un “Ensayo aleatorizado o estudio observacional con efecto dramático”. La recomendación tuvo un fuerte nivel de consenso entre los expertos y se sustentó en los resultados del ECA GEMINI I.

En conclusión, la GPC de ECCO realizó una recomendación fuerte del uso de vedolizumab en pacientes que experimentaron fracaso al tratamiento con antagonistas TNF-alfa. Sin embargo, no deja claro si este grupo incluye a los pacientes que experimentan intolerancia al tratamiento con infliximab, que también forma parte de la población de interés para la pregunta PICO.

Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn’s and Colitis Organization-2016 (Yamamoto-Furusho et al. 2017)

La GPC de la *Pan American Crohn’s and Colitis Organization (PANCCO)* describe que el comité directivo, conformado por médicos de seis países latinoamericanos (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Venezuela), estableció las preguntas relevantes por separado para cada uno de los 12 temas sobre el diagnóstico, el tratamiento y las situaciones especiales en la evolución de la CU. Los participantes contestaron las preguntas basándose en su experiencia y de acuerdo con la literatura médica. Se definió “consenso” como el acuerdo mayor del 80 % de los participantes. La GPC no describe una revisión externa previa a su publicación y respecto a los conflictos de interés, la publicación indica que la compañía fabricante de vedolizumab dio apoyo financiero y de logística a la organización del consenso, además de cubrir gastos de viaje a todos los participantes.

La GPC de PANCCO no es explícita en cuanto a recomendaciones respecto a la población de interés de la pregunta PICO. En su recomendación de consenso número 62, indica que vedolizumab puede utilizarse en pacientes adultos con CU moderada a severa que fallan a tratamiento convencional. A estas recomendaciones le otorgan el nivel de evidencia 1 (correspondiente a evidencia proveniente de ECA). Además, indica que puede ser utilizado como tratamiento biológico de primera línea antes del uso de

antagonistas del TNF-alfa, con un nivel de evidencia 4 (correspondiente a serie de casos o estudios observacionales de baja calidad). Sustenta esta recomendación en los resultados del ECA GEMINI-I que se discute también en este dictamen.

En conclusión, el texto de la GPC de PANCCO es ambiguo y no define una recomendación sobre el uso de vedolizumab en la población de interés de la pregunta PICO.

Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus-2015 (Bressler et al. 2015)

La GPC del Toronto consensus-2015, a través de una búsqueda sistemática de la literatura identificó estudios sobre el manejo de la CU. La calidad de la evidencia y la solidez de las recomendaciones se calificaron de acuerdo a metodología *Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Las recomendaciones se desarrollaron a través de una plataforma en línea iterativa, luego fueron finalizadas y votadas por un grupo de trabajo de especialista. La GPC no describe una revisión externa del documento previa a su publicación. La compañía fabricante de vedolizumab financió parte de la logística necesaria para el consenso. Parte del panel de expertos declaró conflictos de interés con la compañía fabricante de vedolizumab, correspondientes a soporte financiero en investigación y pagos por consultorías.

La GPC del Toronto consensus-2015 incluye recomendaciones gradadas respecto a la población de interés en la pregunta PICO. En su declaración número 28, hace una recomendación fuerte del uso de vedolizumab en pacientes con falla primaria a un antagonista TNF-alfa para inducir remisión completa libre de corticoides. El nivel de evidencia existente para esta recomendación fue definido como “evidencia de muy baja calidad”. Además, en su declaración número 29, con respecto a pacientes que han experimentado falla secundaria a antagonistas TNF-alfa, hace una recomendación fuerte del uso de vedolizumab para inducir remisión completa libre de corticoides. El nivel de evidencia para esta recomendación fue definido también como “evidencia de muy baja calidad”. El texto de la GPC no hace referencia a la postura del panel de expertos respecto de la indicación de vedolizumab en casos de intolerancia a antagonistas TNF-alfa.

Ambas recomendaciones de basaron en los resultados ECA GEMINI-I, estudio que presenta limitaciones en su diseño y validez interna para generar conclusiones respecto a la población de interés en la pregunta PICO. En este contexto concordamos en que la calidad de la evidencia en la que se basa es de muy baja calidad.

En conclusión, esta GPC realiza recomendaciones débiles del uso de vedolizumab en pacientes con falla de respuesta primaria y secundaria a antagonistas TNF-alfa, sin

pronunciarse acerca del uso de vedolizumab en pacientes con intolerancia a antagonistas TNF-alfa.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

National Institute for Health and Excellence Care (NICE) - “Vedolizumab for the Treatment of Adults with Moderate-to-Severe Active Ulcerative Colitis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal”, 2015 («Vedolizumab for Treating Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis | Guidance and Guidelines | NICE» 2015; Essat et al. 2016)

La ETS de NICE hace una recomendación condicionada, del uso de vedolizumab para el tratamiento de la CU moderada a severa refractaria o con intolerancia a antagonistas TNF-alfa. Luego de revisar los datos suministrados por la compañía fabricante, en noviembre de 2014, el comité evaluador de NICE produjo un documento preliminar que establece que vedolizumab se recomienda dentro de su autorización de comercialización como una opción para tratar la CU activa moderada a severa solo si: el paciente no ha recibido un inhibidor de TNF-alfa o ha recibido un inhibidor de TNF-alfa pero no pudo tolerarlo. Sin embargo, negó la indicación de vedolizumab para el tratamiento de la CU activa moderada a grave en personas que no han respondido al tratamiento con un inhibidor de TNF-alfa o que han perdido la respuesta al mismo. En junio 2015, luego de consultas adicionales solicitadas por la compañía fabricante, NICE emitió el documento final y recomendó el uso de vedolizumab dentro de su autorización de comercialización como una opción para tratar la CU activa de moderada a grave en pacientes adultos con una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a la terapia convencional o terapia inhibidora de TNF-alfa, pero solo después de un descuento en el precio del medicamento el cual fue acordado de manera confidencial entre el sistema de salud del Reino Unido y la compañía fabricante.

La ETS de NICE utilizó la información de estudios aportados por la compañía fabricante, que incluye una revisión sistemática con un metaanálisis en red (NMA, por sus siglas en inglés Network Meta Analysis) (que comparaba adalimumab, infliximab, golimumab con vedolizumab), el cual fue publicado en la página web de la compañía fabricante y actualmente no es accesible.

El comité evaluador de NICE describe que el NMA incluyó los ECA ULTRA 1, ULTRA 2 y Suzuki et al., (que comparaban adalimumab con placebo); ACT 1 y ACT 2 (que comparaban infliximab con placebo); PURSUIT-SC/M (que comparaba golimumab con placebo) y GEMINI I (que comparaba vedolizumab con placebo y cuyos resultados se evalúan en el apartado correspondiente de este dictamen).

Al valorar la eficacia y seguridad de vedolizumab para el tratamiento de pacientes adultos con CU activa moderada a severa con una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a un inhibidor de TNF-alfa, el comité evaluador de NICE concluyó que todos los estudios relevantes de vedolizumab habían sido incluidos en la presentación de la compañía fabricante. El comité evaluador de NICE mencionó también que solo 2 estudios incluyeron pacientes con y sin experiencia previa con antagonistas TNF-alfa (ULTRA 2 y GEMINI I); en estos dos estudios los criterios de inclusión diferían y solo GEMINI I incluía pacientes con falla primaria a antagonistas TNF-alfa.

Con respecto al modelo del análisis utilizado, el comité evaluador de NICE consideró que el análisis del NMA utilizó un modelo de efectos fijos, subestimó la incertidumbre en los efectos del tratamiento y sobreestimó los efectos del tratamiento tanto en el grupo placebo como en el tratamiento experimental. Asimismo, el comité evaluador de NICE consideró que no estaba claro si los grupos placebo fueron comparables en el NMA para el subgrupo de falla / experiencia anti-TNF-alfa y que los resultados del NMA para remisión clínica se deben interpretar con mayor precaución, debido a que se estimaron sin considerar la dependencia / correlación entre respuesta y remisión. En función de los resultados que valoran el efecto de los tratamientos, el comité evaluador refiere que el NMA tiene la limitación de no poder realizar una meta regresión que ayude a valorar la variabilidad debida a potenciales diferencias entre los estudios incluidos.

En la revisión del análisis económico de vedolizumab presentado por la compañía fabricante, el comité evaluador observó un alto grado de incertidumbre en el modelo utilizado, basado en lo siguiente: a) Los supuestos de continuación/interrupción de vedolizumab. El modelo económico de salud de la compañía fabricante asumió que todos los pacientes que reciben tratamiento con antagonistas TNF-alfa, lo discontinuarían luego de un año y posteriormente recibirían otras terapias no biológicas, independientemente de si actualmente están respondiendo al tratamiento. b) Los supuestos utilizados con respecto a la indicación, costos y beneficios de la colectomía y los estados de salud postoperatorios que sobrestimaron los costos y redujeron los beneficios de salud asociados a la cirugía. c) La incertidumbre acerca de las matrices de transición de mantenimiento del periodo precolectomía. Por estos motivos el comité evaluador concluyó que no era posible realizar estimaciones robustas de la probable relación costo-efectividad de vedolizumab, sobre la base de la versión original del modelo económico de la compañía fabricante. Sin embargo, el comité evaluador de NICE afirma que dentro del modelo económico sobre la base de la versión modificada del grupo revisor y basado en un horizonte de por vida en pacientes con tratados previamente con antagonistas TNF-alfa, la cirugía fue más efectiva y menos costosa que vedolizumab. Esta afirmación debe ser tomada en el contexto de un modelo económico de análisis costo efectividad realizado con parámetros y estándares para el Reino Unido y de acuerdo con las normas de su sistema de salud. Por lo expuesto, las conclusiones de este análisis son referenciales y no necesariamente aplicables a nuestra realidad.

La ETS de NICE realiza varias críticas metodológicas a la evidencia aportada por la compañía fabricante y su postura preliminar fue negativa respecto al uso de vedolizumab en pacientes que habían experimentado falla al tratamiento con vedolizumab. Dado que el cambio en su recomendación se debió al aporte de información adicional (no publicada) y a un descuento confidencial en el precio de vedolizumab para mantener la relación costo efectividad dentro de los estándares del Reino Unido, consideramos que la aplicabilidad de su recomendación no puede hacerse extensible a la realidad de EsSalud.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) - “Final Recommendation - (Entyvio — Takeda Canada Inc.) Indication: Ulcerative Colitis” 2015 («Vedolizumab | CADTH.ca» 2015)

La *Canadian Drug Expert Committee* (CDEC) recomendó que vedolizumab se incluya en la lista para el tratamiento de pacientes adultos con CU activa moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a la terapia convencional o infliximab, si se cumplen los siguientes criterios clínicos y condiciones:

Criterio clínico. El tratamiento con vedolizumab debe suspenderse si no se logra una respuesta clínica dentro de las seis semanas (es decir, una disminución desde el inicio en la puntuación parcial del Índice Mayo ≥ 25 % y ≥ 2 puntos, con una disminución desde el inicio en la sub puntuación de sangrado rectal ≥ 2) o una sub puntuación de sangrado rectal de 0 o 1).

Condición: Reducción del precio para mejorar la relación costo-efectividad de vedolizumab a un nivel aceptable para los planes de medicamentos de Canadá.

La ETS de CADTH comparte un documento resumido de sus conclusiones sobre eficacia, seguridad y costo-efectividad. La evaluación de CADTH de la indicación de vedolizumab en la población de interés de la pregunta PICO, estuvo basada en resultados del ECA GEMINI I. Asimismo, el comité evaluador de CADTH, señaló que no hay datos de ensayos clínicos para el uso de vedolizumab en pacientes previamente tratados con medicamentos biológicos distintos al infliximab y que no hay comparaciones directas de vedolizumab con otros tratamientos aprobados para uso en el tratamiento de la CU. Con respecto al perfil de eficacia y seguridad a largo plazo de vedolizumab, el comité evaluador de CADTH concluyó que ese ítem requería una evaluación adicional posterior.

Si bien CADTH recomendó el uso de vedolizumab en la población de interés para la pregunta PICO, su recomendación limita el uso de vedolizumab a la evidencia de respuesta clínica en un periodo de 6 semanas (fase de inducción). La información

utilizada procedía de los resultados del estudio GEMINI I. Además, la recomendación fue condicional a un descuento en el precio, acordado de forma confidencial entre la compañía fabricante y el sistema de salud de Canadá.

Scottish Medicines Consortium (SMC) - “Vedolizumab 300mg powder for concentrate for solution for infusion (Entyvio®) SMC No. (1064/15)” 2015
(«Vedolizumab (Entyvio)» 2015)

En el 2015, el *Scottish Medicines Consortium* (SMC) completó su evaluación de vedolizumab en pacientes con CU, aceptando el uso de vedolizumab dentro del sistema de salud de Escocia, para el tratamiento de pacientes adultos con CU activa moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un antagonista del TNF-alfa. La principal evidencia para su recomendación proviene del ECA GEMINI I, en base a un análisis exploratorio que incluye a la población de interés para la pregunta PICO. Además, describe que realizaron una RS con NMA (comparando indirectamente vedolizumab con antagonistas TNF-alfa) y su evaluación económica. Tras evaluar la evidencia, el comité evaluador del SMC menciona que los pacientes en tratamiento deben volver a evaluarse al menos cada 12 meses para determinar si la respuesta al tratamiento en curso sigue siendo clínicamente apropiada; y para las personas en remisión completa a los 12 meses, sugiere que se debe considerar la interrupción del tratamiento con vedolizumab y reiniciar el tratamiento si hay evidencia clínica de una recaída.

Antes de concluir en su aprobación, el comité evaluador del SMC tuvo en cuenta los beneficios de un descuento en el precio del medicamento, para la mejoría de la rentabilidad de vedolizumab. El comité evaluador de SMC fue contundente al referir que su aprobación estaba condicionada a la disponibilidad continua de ese descuento o de un precio que sea equivalente o inferior.

La recomendación de SMC con respecto al uso de vedolizumab en la población de interés para la pregunta PICO, se basó en evidencia del análisis exploratorio que se realizó en el ECA GEMINI I, cuyas limitaciones se comentan en este dictamen. Además, su recomendación considera un descuento en el precio de vedolizumab acordado confidencialmente con el sistema de salud de Escocia con la finalidad de mejorar su rentabilidad; en este contexto, esta recomendación no es extrapolable al escenario de EsSalud.

iii. ESTUDIOS PRIMARIOS

Feagan, et al., 2013 - “Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis”. Ensayo clínico de fase III GEMINI I ClinicalTrials.gov ID: NCT00783718 (Feagan et al. 2013)

Este fue un ECA de fase III multicéntrico controlado por placebo, doble ciego y patrocinado por la compañía fabricante. Incluyó a personas mayores de 18 años que tenían diagnóstico de CU moderada a severa (Índice Mayo de 6 a 12). Las personas participantes tenían una enfermedad con respuesta inadecuada o no podían tolerar, al menos uno de los siguientes: un inmunosupresor (azatioprina oral o mercaptopurina), un inhibidor del TNF-alfa (infiximab) o un corticosteroide (prednisona). El estudio tuvo una duración de 52 semanas y consistió en una fase de inducción (primeras 6 semanas) seguida de una fase de mantenimiento (hasta las 52 semanas).

Un total de 895 participantes fueron incluidos en la fase de inducción de este estudio que incluyó dos cohortes de pacientes que recibieron vedolizumab:

- Cohorte 1: 374 participantes fueron aleatorizados (3: 2) para recibir, a doble ciego, vedolizumab 300 mg (n=225) o placebo (n=149) en las semanas 0, 2 y 6.
- Cohorte 2: No fueron aleatorizados y recibieron vedolizumab 300 mg en modalidad *open label* (n=521). La finalidad de esta cohorte fue reunir la muestra necesaria para la fase de mantenimiento. Este grupo introduce potenciales sesgos de procedimiento de selección y sesgos en la respuesta a la intervención y eventos adversos, por parte de los participantes como por los evaluadores de esta cohorte.

El objetivo principal para la fase de inducción fue determinar el efecto del tratamiento de inducción con vedolizumab en la **respuesta clínica** a las 6 semanas, definida como una reducción en la puntuación del Índice Mayo de al menos 3 puntos y una disminución de al menos 30 % desde la puntuación de línea de base, con una disminución de al menos un punto en la puntuación de sangrado rectal o una puntuación de sangrado rectal absoluto de 0 o 1.

Los objetivos secundarios para la fase de inducción fueron a) Determinar el efecto del tratamiento de inducción con vedolizumab en la **remisión clínica** a las 6 semanas, definida como una puntuación de 2 o menor en el Índice Mayo y sub puntuaciones no superiores a 1; y b) Determinar el efecto del tratamiento con vedolizumab en la de inducción de curación de la mucosa a las 6 semanas, definida como sub score endoscópico de 0 o 1.

Para la fase de mantenimiento, los pacientes de las cohortes 1 y 2 tratados con vedolizumab y que lograron una respuesta clínica en la semana seis (n = 373 pacientes) fueron aleatorizados (1: 1: 1) a uno de los siguientes regímenes a doble ciego: vedolizumab 300 mg cada ocho semanas (n=122), vedolizumab 300 mg cada cuatro semanas (n=125) o placebo cada cuatro semanas (n=126).

El objetivo principal en la fase de terapia de mantenimiento fue determinar la remisión clínica en la semana 52. Los objetivos secundarios, fueron la respuesta clínica duradera (respuesta en ambas semanas 6 y 52), remisión clínica duradera (remisión en ambas semanas 6 y la curación de la mucosa en la semana 52) y la remisión libre de glucocorticoides en la semana 52 en pacientes que recibían glucocorticoides al inicio del estudio. La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó con el uso del *Inflammatory Bowel Disease score* (IBDQ score), *European Quality of Life-5 Dimension score* (EQ-5D), *36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36) con componentes mental y físico. Los eventos adversos se clasificaron con el uso del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias versión 15.

Durante el estudio una considerable proporción de participantes abandonaron el tratamiento asignado. En la fase de inducción el porcentaje de abandono fue del 6 % (3 % de los asignados a vedolizumab y 9% de los asignados a placebo) y en la fase de mantenimiento el porcentaje de abandono fue del 44 % (37 % personas asignadas a vedolizumab cada 8 semanas, 33 % de las personas asignadas a vedolizumab cada 4 semanas y 62 % personas asignadas a placebo). La principal causa de abandono reportada fue la falta respuesta clínica referida por el paciente o el médico tratante. Este elevado número de abandonos del estudio representa una seria amenaza a la validez interna de sus resultados, aún más teniendo en cuenta que los grupos que representan la población de interés de la pregunta PICO son reducidos.

Cabe mencionar, que los autores del estudio declararon haber recibido financiamiento de la compañía fabricante del medicamento estudiado, que consisten en pagos por consultorías de investigación de Takeda Pharmaceuticals International. También se debe señalar que Millennium Pharmaceuticals participó activamente en el análisis de los resultados y Takeda Pharmaceuticals International financió el soporte editorial de la publicación.

Resultados

Remisión clínica

Para los pacientes con exposición previa a antagonistas TNF-alfa, esta publicación solo presenta los resultados de remisión clínica al final de la fase de mantenimiento (semana 52). Aquellos pacientes que recibieron vedolizumab cada 8 semanas presentaron remisión clínica en un 37 % y los pacientes asignados a placebo en un 5,3 % (diferencia porcentual 31.9, IC95 % 10.3 a 51.4).

Es importante señalar que el analizar desenlaces de interés en el subgrupo de pacientes con exposición previa a la terapia con antagonistas de TNF-alfa, no constituyó un objetivo principal ni secundario de este estudio, más bien se trató de un objetivo exploratorio. Además, el estudio no describe los resultados de la fase de inducción en pacientes con CU activa moderada a severa expuestos previamente a antagonistas TNF- alfa. De la misma forma, debido a que en el estudio fue diseñado para que solo aquellos pacientes con respuesta clínica participaran en la fase de mantenimiento, los resultados de esta fase no son representativos de la población al inicio del estudio y enfrentan un sesgo de selección que limita seriamente la calidad de su evidencia y la extrapolación a la población de interés en la pregunta PICO.

Debido a la alta proporción de abandonos en los diferentes grupos y fases de este estudio, su validez interna se encuentra seriamente comprometida. Por lo que los resultados respecto a los subgrupos de interés no son confiables y es probable que induzcan al error en decisiones de la forma que están planteados.

Seguridad

Esta publicación no reporta datos por subgrupos que diferencien los eventos adversos en función de su exposición previa a antagonistas TNF-alfa, por tanto, a pesar que es posible que la seguridad sea la misma en la población de interés de la pregunta PICO, no es posible realizar esa afirmación en base a los datos presentados por el estudio GEMINI I. A continuación, se presentan los resultados de seguridad para la población total del estudio:

No se mostraron diferencias importantes entre los grupos de intervención en los eventos adversos informados en la totalidad de pacientes incluidos en el estudio. Durante la fase de inducción, 90/225 participantes que recibieron vedolizumab en la cohorte 1 (40 %), 69/149 (46 %) participantes que recibieron placebo en la cohorte 1 y 247/521 participantes que recibieron vedolizumab en la cohorte 2 (47 %) experimentaron algún efecto adverso ($p= 0.23$). Entre los pacientes asignados a vedolizumab 5/225 (2 %) presentaron eventos adversos serios en comparación con 10/149 (7 %) de los pacientes que recibieron placebo. El evento adverso serio más frecuente fue dolor abdominal asociado a exacerbación de colitis ulcerativa. Los eventos relacionados a infecciones se presentaron en 104 (14 %) de los participantes asignados a vedolizumab. De estos eventos 3.8 % se consideraron infecciones serias. Durante la fase de mantenimiento 497 participantes que fueron asignados a vedolizumab (80 %) y 220 participantes asignados a placebo (80 %) experimentaron algún efecto adverso ($p= 0.65$). Entre los pacientes asignados a vedolizumab 77 (12 %) presentaron eventos adversos serios. Los eventos relacionados a infecciones se presentaron en 371 (60 %) de los participantes asignados a vedolizumab. De estos eventos, 3.2 % se consideraron infecciones serias. No se observaron casos de leuco encefalopatía multifocal progresiva en este estudio.

Durante el periodo de estudio, un paciente de 66 años, procedente de una sede en Rusia, siete días después de recibir la primera dosis de vedolizumab, presentó un cuadro catalogado como influenza y siete días después el paciente murió súbitamente. El examen post mortem concluyó cardiosclerosis multifocal y difusa.

Es necesario apuntar que, en su publicación, los autores no realizan ningún comentario o conclusión acerca de la eficacia y seguridad del uso de vedolizumab en pacientes que pertenecen a la población de interés para la pregunta PICO.

Calidad de vida

Para los pacientes con exposición previa a antagonistas TNF-alfa, se identificó un análisis post hoc de los resultados de GEMINI I (Feagan et al. 2017B) que evaluó la calidad de vida de los pacientes al final de la fase de mantenimiento (semana 52). En este análisis se valoraron cambios en la puntuación de escalas de calidad de vida en pacientes previamente expuestos a antagonistas TNF-alfa, donde reportaron a través del IBDQ un cambio positivo de 14.1 puntos (IC95 % -2.5 – 30.7), a través del SF-36 componente físico un cambio positivo de 2.2 puntos (IC95 % -1.0 – 5.4); a través del SF-36 componente mental un cambio positivo de 3.3 puntos (IC95 % -1.2 – 7.8) y a través del EQ-5D con escala visual análoga un cambio positivo de 6.8 puntos (IC95 % -1.8 – 15.5). Debido a la amplitud de los intervalos de confianza, la evidencia obtenida apunta a que el tratamiento con vedolizumab no tiene efectos en los índices de calidad de vida asociada a la salud en la población de interés para la pregunta PICO.

Feagan, et al., 2017 - “Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists” (Feagan et al. 2017A)

El objetivo de este estudio fue reportar la eficacia y seguridad de vedolizumab en subgrupos de pacientes que han sido previamente tratados con antagonistas del TNF- alfa. Consiste en un análisis de subgrupos del ECA GEMINI I, cuyo diseño ha sido descrito anteriormente. En este análisis el grupo con exposición previa a antagonistas TNF-alfa estuvo compuesto por: participantes con respuesta inadecuada a antagonistas TNF-alfa, pérdida de respuesta a antagonistas TNF-alfa y aquellos con historia de intolerancia a antagonistas TNF-alfa.

Es un análisis post hoc previamente especificado como exploratorio, en donde utilizaron métodos de estadística descriptiva que incluían la diferencia absoluta de porcentajes entre grupos de vedolizumab y placebo y razones de riesgo que fueron calculadas con intervalos de confianza al 95 %. Se utilizó un modelo de porcentajes ajustados basado en el test de *chi* cuadrado de Cochran Mantel Haenzel con estratificación de acuerdo a uso concomitante de corticosteroides, exposición previa a antagonistas TNF-alfa o uso concomitante de inmunosupresores.

A pesar de tratarse de un análisis post hoc, este estudio tiene como población de interés pacientes con exposición previa a antagonistas del TNF-alfa, que incluye a la población de interés para la pregunta PICO. Dentro de sus desenlaces de interés incluye remisión clínica y criterios endoscópicos de mejoría, también contiene resultados descriptivos de la seguridad de vedolizumab. Este estudio no realiza un análisis de la mortalidad, desenlaces quirúrgicos ni valoración nutricional en los grupos de tratamiento, los cuales constituyen también desenlaces de interés en la pregunta PICO.

Con respecto a las características metodológicas, este trabajo utilizó los datos obtenidos en el ECA GEMINI I. Por tanto, esta publicación añade a las limitaciones de un análisis post hoc, las limitaciones derivadas del diseño original del estudio GEMINI I y presenta compromisos serios en su validez interna para establecer diferencias entre los grupos de interés para la pregunta PICO. Sumado a lo anterior, dentro de GEMINI I la tasa de abandono fue del 39 % y para este reporte no se detalla la proporción de abandonos que ocurrieron en la población de interés, lo cual aporta mayor incertidumbre respecto al efecto de este evento en los resultados, teniendo en cuenta el número reducido de participantes. A pesar de ser resultado de un estudio multicéntrico, dentro de las sedes no se incluyó hospitales de Perú u otros países latinoamericanos, lo cual consiste en una limitación para la extrapolación de sus resultados a nuestra población.

Resultados

Seguridad

Para los pacientes con exposición previa a antagonistas TNF-alfa, esta publicación solo presenta los resultados de seguridad al final de la fase de mantenimiento del estudio GEMINI I (semana 52). Los resultados presentados no muestran diferencias en la seguridad entre aquellos pacientes que recibieron placebo o aquellos que fueron asignados a vedolizumab, al final de esta fase. La proporción de eventos adversos en pacientes con exposición previa a TNF- alfa que recibieron vedolizumab fue de 88 % y en pacientes que recibieron placebo fue de 84 %. La proporción de eventos adversos serios en pacientes con falla previa a TNF- alfa tratados con vedolizumab fue de 17 % y en aquellos que recibieron placebo de 11 %. Además, se reportaron los eventos adversos ajustados de acuerdo a exposición, mediante el cual reportan eventos adversos en 7283 /1000 personas por año de exposición en los que fueron asignados a placebo, y 4895.5 /1000 personas por año de exposición en los que fueron asignados a vedolizumab. También reportan eventos adversos serios en 297.3/1000 personas por año de exposición en los que fueron asignados a placebo, y 274.1/1000 personas por año de exposición en los que fueron asignados a vedolizumab. No reportan ningún valor estadístico en función a la comparabilidad de estos resultados.

Remisión clínica y curación de la mucosa

En cuanto a la eficacia durante la fase de inducción, el estudio presenta resultados a través de riesgo relativo (RR) para el subgrupo de pacientes que tuvieron exposición previa a antagonistas TNF-alfa (vedolizumab N=82, placebo N= 63), reunieron en un solo grupo a aquellos que presentaron respuesta inadecuada, pérdida de respuesta e intolerancia, reportando para los desenlaces de interés:

1) Remisión clínica: Calcularon una razón de riesgos de 3.2 (IC95 % 0.7 - 14.5) entre aquellos asignados a vedolizumab y aquellos asignados a placebo.

2) Valoración endoscópica de curación de mucosa: Calcularon una razón de riesgos de 1.5 (IC 95 % 0.8 - 2.6) entre aquellos asignados a vedolizumab y aquellos asignados a placebo.

Con respecto a la fase de mantenimiento el estudio presenta resultados a través de razón de riesgos para el sub grupo de participantes que tuvieron exposición previa a antagonistas TNF-alfa (vedolizumab N=82, placebo N= 38), reunieron en un solo grupo a aquellos que presentaron respuesta inadecuada, pérdida de respuesta e intolerancia a antagonistas TNF-alfa. Reportando en el desenlace de remisión clínica una razón de riesgos de 6.6 (IC95 % 1.7 - 26.5) entre aquellos asignados a vedolizumab y aquellos asignados a placebo. Si bien los resultados muestran una potente respuesta favorable en el desenlace de remisión clínica asociado al tratamiento con vedolizumab al concluir la fase de mantenimiento, al respecto de este hallazgo los autores son claros al concluir que se trata de una asociación difícil de explicar y que debe ser tomada con cautela y debe ser contextualizada con las limitaciones antes descritas acerca del estudio y con el escaso número de participantes en los grupos que se evaluaron. Cabe mencionar que esta publicación no menciona una metodología de análisis secuencial jerárquico de sus resultados y no describe un ajuste del valor de α para la prueba de hipótesis de múltiples comparaciones, esto se añade a las limitaciones de un análisis post hoc, la ausencia del efecto de aleatorización y la selección de los participantes de la fase de mantenimiento.

Remisión clínica y curación de la mucosa por subgrupos falla de respuesta e intolerancia

Esta publicación también incluye resultados de los sub grupos de falla de respuesta primaria, secundaria e intolerancia a antagonistas TNF-alfa, a través de las diferencias absolutas en porcentajes de respuesta. Para la fase de inducción, con respecto a los desenlaces de interés:

1) Remisión clínica:

- a. En el subgrupo de respuesta inadecuada a antagonistas TNF-alfa (falla de respuesta primaria), aquellos pacientes que recibieron vedolizumab 6.8 %

(3/44) presentaron remisión clínica en comparación con 3.4 % (1/29) del grupo de pacientes que recibieron placebo. Entonces se reportó una diferencia absoluta de 3.4 % (IC95 % -19.8 - 26.3) entre aquellos pacientes asignados a vedolizumab y aquellos asignados a placebo.

- b. En el subgrupo de pérdida de respuesta a antagonistas TNF-alfa (falla de respuesta secundaria), aquellos pacientes que recibieron vedolizumab 9.4 % (3/32) presentaron remisión clínica en comparación con 3.8 % (1/26) del grupo de pacientes que recibieron placebo. Entonces se reportó una diferencia absoluta de 5.5 % (IC95 % -20.3 - 30.9) entre aquellos pacientes asignados a vedolizumab y aquellos asignados a placebo.
- c. En el sub grupo de intolerancia a antagonistas TNF-alfa, aquellos de pacientes que recibieron vedolizumab 15.4 % (2/13) presentaron remisión clínica en comparación con 0 % (0/10) del grupo de pacientes que recibieron placebo. Entonces se reportó una diferencia absoluta de 15.4 % (IC95 % -25.7 - 52.6) entre aquellos asignados a vedolizumab y aquellos asignados a placebo.

2) Valoración endoscópica de curación de mucosa:

- a. En el subgrupo de respuesta inadecuada a antagonistas TNF-alfa (falla de respuesta primaria), aquellos pacientes que recibieron vedolizumab 27.3 % (12/44) presentaron curación de mucosa en comparación con 24.1 % (7/29) del grupo de pacientes que recibieron placebo. Entonces se reportó una diferencia absoluta de 3.1 % (IC95 % -17.3 - 23.5) entre aquellos pacientes asignados a vedolizumab y aquellos asignados a placebo.
- b. En el sub grupo de pérdida de respuesta a antagonistas TNF-alfa (falla de respuesta secundaria), aquellos pacientes que recibieron vedolizumab 34.4 % (11/32) presentaron curación de mucosa en comparación con 11.5 % (3/26) del grupo de pacientes que recibieron placebo. Entonces se reportó una diferencia absoluta de 22.8 % (IC95 % -3 – 46.6) entre aquellos pacientes asignados a vedolizumab y aquellos asignados a placebo.
- c. En el sub grupo de intolerancia a antagonistas TNF-alfa, aquellos de pacientes que recibieron vedolizumab 38.5 % (5/13) presentaron curación de mucosa en comparación con 40 % (4/10) del grupo de pacientes que recibieron placebo. Entonces se reportó una diferencia absoluta de -1.5% (IC95 % -41.9 – 38.9) entre aquellos asignados a vedolizumab y aquellos asignados a placebo.

Para la fase de mantenimiento, con respecto a los desenlaces de interés:

1) Remisión clínica:

- a. En el subgrupo de respuesta inadecuada a antagonistas TNF-alfa (falla de respuesta primaria), aquellos pacientes que recibieron vedolizumab 33.3 % (11/33) presentaron remisión clínica en comparación con 0 % (0/19) del grupo de pacientes que recibieron placebo. Entonces se reportó una diferencia absoluta de 33.3 % (IC95 % 5.2 - 57.7) entre aquellos pacientes asignados a vedolizumab y aquellos asignados a placebo.
- b. En el subgrupo de pérdida de respuesta a antagonistas TNF-alfa (falla de respuesta secundaria), aquellos pacientes que recibieron vedolizumab 20.6 % (7/34) presentaron remisión clínica en comparación con 15.4 % (2/13) del grupo de pacientes que recibieron placebo. Entonces se reportó una diferencia absoluta de 5.2 % (IC95 % -26.5 – 36.4) entre aquellos pacientes asignados a vedolizumab y aquellos asignados a placebo.
- c. En el subgrupo de intolerancia a antagonistas TNF-alfa, aquellos de pacientes que recibieron vedolizumab 63.6 % (14/22) presentaron remisión clínica en comparación con 10 % (1/10) del grupo de pacientes que recibieron placebo. Entonces se reportó una diferencia absoluta de 53.6 % (IC95 % 17.5 – 81.3) entre aquellos asignados a vedolizumab y aquellos asignados a placebo.

2) Valoración endoscópica de curación de mucosa:

- a. En el subgrupo de respuesta inadecuada a antagonistas TNF-alfa (falla de respuesta primaria), aquellos pacientes que recibieron vedolizumab 42.4 % (14/33) presentaron curación de mucosa en comparación con 0 % (0/19) del grupo de pacientes que recibieron placebo. Entonces se reportó una diferencia absoluta de 42.4 % (IC95 % 14.5 – 66.5) entre aquellos pacientes asignados a vedolizumab y aquellos asignados a placebo.
- b. En el subgrupo de pérdida de respuesta a antagonistas TNF-alfa (falla de respuesta secundaria), aquellos pacientes que recibieron vedolizumab 29.4 % (10/34) presentaron curación de mucosa en comparación con 23.1 % (3/13) del grupo de pacientes que recibieron placebo. Entonces se reportó una diferencia absoluta de 6.3 % (IC95 % -25.4 – 37.6) entre aquellos pacientes asignados a vedolizumab y aquellos asignados a placebo.
- c. En el sub grupo de intolerancia a antagonistas TNF-alfa, aquellos de pacientes que recibieron vedolizumab 68.2 % (15/22) presentaron curación de mucosa en comparación con 10 % (1/10) del grupo de pacientes que recibieron

placebo. Entonces se reportó una diferencia absoluta de 58.2 % (IC95 % 22.2 – 83.3) entre aquellos asignados a vedolizumab y aquellos asignados a placebo.

Dentro de los resultados presentados para la fase de mantenimiento, los valores de razones de riesgo pueden estar influenciados por la respuesta a vedolizumab de pacientes que experimentaron intolerancia a antagonistas anti TNF-alfa, que no es necesariamente una población homogénea a aquellos que han experimentado falla de respuesta primaria o secundaria a antagonistas TNF-alfa; y magnifica el resultado positivo de la intervención con vedolizumab, como se puede apreciar cuando presentan los resultados de diferencia absoluta de porcentajes, de acuerdo a grupos de respuesta inadecuada, pérdida de respuesta e intolerancia a antagonistas TNF-alfa.

Los resultados del análisis por subgrupos están seriamente comprometidos en la calidad de la evidencia que aportan. Si bien es posible identificar una respuesta favorable al tratamiento con vedolizumab en pacientes con falla de respuesta primaria e intolerancia a antagonistas TNF-alfa al final de su fase de mantenimiento. Este resultado no puede ser extrapolable toda la población de interés para la pregunta PICO, debido a que los pacientes que participaron en la fase de mantenimiento fueron seleccionados en base a su respuesta vedolizumab en la fase de inducción, en este sentido, los pacientes que no experimentaron respuesta clínica a vedolizumab fueron excluidos de la fase de mantenimiento. Este diseño magnifica el efecto del tratamiento con vedolizumab para la fase de mantenimiento.

Asimismo, es necesario hacer notar que el diseño de análisis post hoc engloba serias limitaciones, que lo circunscriben a la generación de hipótesis; debido a que tales estudios no pueden controlar las variables independientes por la pérdida del efecto de aleatorización y constituyen un riesgo de inducir interpretaciones erróneas derivadas de esa falta de control; limitaciones que deben tomarse en cuenta antes al valorar sus resultados.

Los autores de esta publicación declararon que la financiación estuvo a cargo de Millennium Pharmaceuticals, Inc y Takeda Pharmaceuticals International Co., relacionadas con la fabricación y comercialización de vedolizumab.

Loftus, et al., 2017 - “Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis”.
(Loftus et al. 2017)

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la seguridad a largo plazo del tratamiento con vedolizumab en pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa. Además de realizar una descripción de los hallazgos en calidad de vida y desenlaces de eficacia,

que se consideraron objetivos exploratorios. Los autores aclaran que se trata de un análisis preliminar del estudio GEMINI *Long Term Safety*.

El estudio GEMINI *Long Term Safety* se trata de una cohorte internacional de pacientes con diagnóstico de CU activa moderada a severa o Enfermedad de Crohn, que reciben tratamiento con vedolizumab a dosis 300 mg vía endovenosa cada 4 semanas, realizado en 292 centros, que observa a los pacientes en un periodo de hasta 100 semanas.

Este estudio incluyó a pacientes que participaron en el ensayo clínico fase II C13004 (29 participantes) y el ensayo clínico de fase III GEMINI 1 (675); además de una nueva cohorte consistente en pacientes con colitis ulcerativa moderada a severa que no habían recibido previamente vedolizumab, para la valoración de la severidad utilizaron un Índice Mayo modificado que no incluía criterios endoscópicos de severidad. Los pacientes fueron evaluados en un servicio ambulatorio cada cuatro semanas donde se registraban los datos de una entrevista, control de signos vitales, registro de medicación y procedimientos simultáneos, eventos adversos y eventos adversos serios. Los registros de calidad de vida se realizaron a través del IBDQ, EQ-5D, SF-36 con componentes mental y físico. Si bien esta publicación presenta resultados de eficacia y calidad de vida no tienen consistencia metodológica puesto que el estudio no fue diseñado con esa finalidad, por lo cual no se describen en este apartado.

Resultados

Seguridad

Este estudio reporta resultados de seguridad sobre una población inicial de 894 pacientes, de los cuales 343 (38.4 %) descontinuaron el estudio, un 20 % debido a ausencia de eficacia. La incidencia de eventos adversos fue de 88 %, la incidencia de eventos adversos serios fue de 20 %. El evento adverso más frecuentemente reportado fue nasofaringitis. Se reportaron infecciones serias en un 5 % y eventos relacionados a la infusión en un 3 % de los pacientes. Un 10 % de los pacientes fueron retirados del estudio luego de los eventos adversos experimentados. Reporta un total de 3 pacientes que fallecieron durante el periodo del estudio (no presentan detalles de estos casos). Seis pacientes desarrollaron cáncer (melanoma maligno, cáncer de mama, cáncer de colon con metástasis a peritoneo, cáncer de riñón y cáncer de pulmón). Durante el periodo de evaluación no se reportaron casos de leuco encefalopatía multifocal progresiva.

Este estudio ha sido incluido debido a que corresponde al estudio de extensión de GEMINI I, reúne a un grupo numeroso de pacientes en tratamiento con vedolizumab y reporta eventos adversos hasta la semana 100 de tratamiento. Sin embargo, la población de interés en la pregunta PICO constituye solo una fracción del total de participantes, y los resultados de eventos adversos no presentan la información desagregada en función de la población de interés de la pregunta PICO. También es

importante hacer notar que en este estudio vedolizumab se administró a una dosis distinta de la etiqueta de aprobación, modificando el intervalo entra dosis de 8 semanas a cada 4 semanas. Este estudio presenta un serio problema con respecto a la proporción de abandonos en el seguimiento que alcanzaron el 38.4 % y en el subgrupo de pacientes sin exposición previa a vedolizumab alrededor del 90 %, constituyendo una seria amenaza a la validez interna del estudio. Es notable que el 20 % de los abandonos se hayan reportado por parte de los pacientes o los médicos evaluadores como ausencia de eficacia. Los resultados de eventos adversos guardan relación con lo reportados previamente en el ECA GEMINI I.

Este estudio fue financiado por Millennium Pharmaceuticals, Inc y Takeda Pharmaceuticals International Co y los autores a su vez declaran haber recibido financiación de Millennium Pharmaceuticals, Inc y Takeda Pharmaceuticals International Co, entidades que están relacionadas con la fabricación y comercialización de vedolizumab.

V. DISCUSIÓN

La CU activa moderada a severa es una enfermedad crónica y debilitante con impacto en la calidad de vida de los pacientes. A pesar de que a la fecha EsSalud cuenta con diversos tratamientos para esta condición, dentro de los cuales se incluyen el tratamiento convencional, los inmunosupresores y los anti TNF-alfa; existen personas que no logran alcanzar un adecuado control de la enfermedad. Por lo tanto, existe la necesidad de evaluar otras alternativas de tratamiento que prueben ser eficaces y seguras para dichos pacientes. En este contexto, se realizó una revisión de la evidencia disponible hasta noviembre 2018 para valorar la eficacia y seguridad del uso de vedolizumab en pacientes adultos con CU activa moderada a severa refractaria a infliximab. Así, en el presente documento se incluyeron 3 GPC, 3 ETS y un ECA de fase III (GEMINI I) junto con publicaciones de análisis post hoc y un estudio de extensión del mismo.

La GPC de la ECCO recomienda considerar el uso de vedolizumab en pacientes que han experimentado fracaso del tratamiento con antagonistas TNF-alfa, basados en los resultados descritos en el estudio GEMINI I. Los autores de esta guía clasificaron la evidencia obtenida del GEMINI I como estudio observacional con efecto dramático. Es de notar que esta guía no diferencia la indicación entre falla de respuesta primaria o falla de respuesta secundaria a antagonistas TNF- alfa. A este respecto la GPC del Toronto consensus-2015 es más explícita realizando su recomendación diferenciando entre falla primaria y falla secundaria, siendo más débil su recomendación en falla secundaria a antagonistas TNF-alfa, basando su recomendación en el mismo estudio y calificando los resultados relacionados como evidencia de muy baja calidad. Sin embargo, ninguna de estas dos GPC describe su posición explícita respecto a la indicación de vedolizumab en pacientes que desarrollaron intolerancia a antagonistas TNF-alfa. La GPC de la *Pan American Crohn's and Colitis Organization* realiza una recomendación inespecífica que no permite tener certeza de su postura con respecto a la indicación de vedolizumab en la población de interés en la pregunta PICO, en dicho documento se menciona que la organización y los participantes del consenso declararon tener conflicto de interés con la compañía fabricante de vedolizumab.

La ETS realizadas por NICE (2015), por CADTH (2015); y SMC (2015) recomendaron el uso de vedolizumab para la población de interés descrita en la pregunta PICO solo después de un descuento en el precio, el cual fue de carácter confidencial con la compañía fabricante. La ETS de NICE describe múltiples limitaciones en la indicación de vedolizumab en pacientes que habían experimentado falla a antagonistas TNF-alfa previamente; estas limitaciones derivan del diseño de los estudios y método de análisis. En su evaluación aprueban el uso de vedolizumab en pacientes que experimentaron falla de respuesta o intolerancia al tratamiento con antagonistas TNF-alfa, tras una reconsideración y luego de que la compañía fabricante aportó información adicional que el equipo evaluador manejó de manera confidencial, tomando en cuenta un descuento

en el precio acordado con la empresa fabricante, con la finalidad de mejorar los resultados de su modelo económico. Las ETS realizadas por CADTH y SMC concluyen de forma similar condicionando la autorización a un descuento confidencial que mejore la rentabilidad del uso de vedolizumab y aportando además restricciones que condicionan el uso de vedolizumab, más allá de las 6 semanas, a la evidencia de respuesta clínica (CADTH), asimismo, sugieren suspender uso luego de 12 meses de tratamiento (SMC).

El ECA GEMINI I (Feagan et al. 2013) es el estudio con la evidencia más relevante en la que se apoyan todas las GPC y ETS descritas previamente para la recomendación de vedolizumab en pacientes adultos con CU activa moderada a severa con exposición previa a antagonistas TNF- alfa. Sin embargo, su diseño original no contempló determinar la eficacia y seguridad de vedolizumab solo para en pacientes con refractariedad o intolerancia a infliximab (un tipo de anti TNF-alfa), tal como y por lo tanto la evidencia considerada en el presente documento proviene de análisis post hoc en pacientes que habían experimentado falla de respuesta primaria, falla de respuesta secundaria e intolerancia a antagonistas TNF-alfa, solo en el subgrupo de pacientes previamente expuestos a antagonistas TNF-alfa, la correspondería

En primer análisis post hoc del ECA GEMINI I (Feagan et al. 2017A) no mostró diferencias en la remisión clínica o endoscópica luego del tratamiento con vedolizumab durante la fase de inducción, en pacientes con falla de respuesta primaria, falla de respuesta secundaria o intolerancia a antagonistas TNF alfa. Respecto a los resultados reportados para la fase de mantenimiento, es importante mencionar que representan hallazgos sesgados debido a la selección de pacientes con respuesta clínica favorable durante la fase de inducción, lo cual se suma a las limitaciones de los análisis post hoc para el control de variables independientes y la pérdida del efecto de aleatorización. En consecuencia, no es posible extrapolar directamente los resultados provenientes de esta fase a la población de interés de la pregunta PICO.

Un segundo análisis post hoc del ECA GEMINI I (Feagan et al. 2017B) presenta resultados de calidad de vida en nuestra población de interés al final de la fase de mantenimiento. Al respecto debe recalarse que, si bien sus resultados están influenciados por un importante sesgo de selección, el análisis no encuentra diferencias entre vedolizumab y el placebo en nuestra población de interés.

Con respecto a la valoración de los eventos adversos, los resultados sugerirían que el perfil de seguridad entre los pacientes que reciben vedolizumab y los que reciben placebo es similar. La seguridad a corto plazo es consistente con la reportada a largo plazo, de acuerdo al reporte del estudio de extensión, *GEMINI Long Term Safety* (Loftus et al. 2017). En la evidencia descrita no se reportan comparaciones de otros desenlaces de interés en nuestra pregunta PICO como: mortalidad, tratamiento quirúrgico o desnutrición.

En consecuencia, a la fecha de la elaboración de este dictamen, existe evidencia procedente de estudios con análisis exploratorios que sugieren que el tratamiento con vedolizumab no tiene efectos en los resultados de remisión clínica y endoscópica en la población de interés para la pregunta PICO durante la fase de inducción. Asimismo, la evidencia de remisión clínica en fase de mantenimiento no es extrapolable a nuestra población de interés, y experimenta serio compromiso en su validez interna. Además, la evidencia existente sugiere que el tratamiento con vedolizumab no se asocia a un incremento en la calidad de vida de los pacientes con CU moderada a severa refractaria a tratamiento con antagonistas TNF-alfa. La evidencia consultada muestra que el perfil de seguridad de vedolizumab en pacientes con CU activa moderada a severa es similar al experimentado con placebo. Con respecto a los otros desenlaces de interés en la pregunta PICO; no se dispone de evidencia que compare desenlaces quirúrgicos o nutricionales en pacientes con CU activa moderada a severa refractaria a antagonistas TNF-alfa en función de recibir o no tratamiento con vedolizumab. Así, a la fecha no existen argumentos técnicos ni se dispone de evidencia que permita sustentar un mayor beneficio clínico de vedolizumab frente a placebo o la mejor terapia de soporte para el tratamiento de pacientes con CU activa moderada a severa refractaria o con intolerancia a infliximab.

Adicionalmente, el alto costo de vedolizumab sumado a la falta de evidencia sólida que sustente el beneficio de vedolizumab en la población de interés del presente dictamen, no permiten asumir un perfil de costo-oportunidad favorable para sistemas públicos de servicios de salud. Esto también se evidencia en otros sistemas de salud, cuyas agencias evaluadoras aceptaron el financiamiento o reembolso de vedolizumab solo luego de un acuerdo previo con el fabricante con respecto al costo de este. Es decir, en el escenario de recursos limitados, la inversión en vedolizumab implicaría poner en riesgo el financiamiento de otras tecnologías eficaces y seguras disponibles en la actualidad para los asegurados, lo cual con la evidencia identificada a la fecha no es posible justificar que vedolizumab suponga un beneficio en términos de desenlaces de relevancia clínica para el paciente.

VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen evaluó la evidencia científica disponible a la actualidad con relación a la eficacia y seguridad de vedolizumab en el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de colitis ulcerativa moderada a severa activa, refractaria o con intolerancia a infliximab.
- Con respecto a la evidencia identificada, dos de las tres las guías incluidas concuerdan en recomendar el uso de vedolizumab en casos de CU con falla a antagonistas TNF-alfa. Sin embargo, la evidencia detrás de dicha recomendación es catalogada como débil para el consenso de Toronto y basada en un estudio observacional para la guía ECCO. Mientras que la guía de Pan American Crohn's and Colitis Organization no hace una recomendación específica con respecto a su uso.
- Con relación a las ETS identificadas en el presente dictamen (elaboradas por NICE, CADTH y SMC), también incluyeron el estudio GEMINI como parte de su evidencia de eficacia y seguridad. Así, estas agencias deciden aprobar el uso de vedolizumab para pacientes con CU activa moderada a severa refractaria o intolerante a antagonista TNF-alfa, pero solo luego de acordar un descuento sobre el precio del medicamento negociado con la compañía farmacéutica que lo produce. Esto último, con la finalidad de que vedolizumab llegue a ser sea costo-efectivo para los sistemas de salud de los países correspondientes a agencia evaluadora (Reino Unido, Canadá, y Escocia respectivamente). Con ello, no es posible extrapolar sus recomendaciones al contexto de EsSalud.
- Así, en la actualidad no se ha identificado un ensayo clínico realizado específicamente en la población de interés del presente dictamen y los resultados obtenidos del ensayo GEMINI I al provenir de análisis por subgrupo y análisis post hoc de seguimiento solo puede ser considerados como exploratorios, ya que estos presentan características que disminuyen la validez de sus resultados. Así, se recomienda cautela a la hora de extrapolar sus resultados a la población de interés del presente dictamen. Por lo tanto, a la fecha, no existen argumentos técnicos que permitan establecer que algunas de las dos dosis de vedolizumab supone un beneficio adicional con respecto a placebo, en relación a desenlaces clínicos de relevancia, establecidos en la pregunta PICO validada del presente dictamen, para pacientes con CU activa moderada a severa refractaria o intolerante a tratamiento previo.
- Lo mencionado previamente, sumado al alto costo de vedolizumab, no permite asumir un perfil de costo-oportunidad que sea favorable para sistemas públicos de servicios de salud. Es decir que, en el escenario de recursos limitados, como es el caso de nuestro sistema de salud, la inversión de estos recursos en el

financiamiento de vedolizumab implicaría poner en riesgo el financiamiento de otras tecnologías eficaces y seguras disponibles en la actualidad para los asegurados, lo cual no es posible justificar con la evidencia actual con respecto al beneficio de vedolizumab sobre los desenlaces de relevancia clínica.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de vedolizumab para el tratamiento de pacientes adultos con CU activa moderada a severa refractaria a infliximab.

VII. RECOMENDACIONES

Los médicos especialistas en caso de identificar otras alternativas existentes con adecuada evidencia científica en el mercado peruano para ser usadas en el grupo de pacientes incluidos dentro de la pregunta PICO, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bressler, Brian, John K. Marshall, Charles N. Bernstein, Alain Bitton, Jennifer Jones, Grigorios I. Leontiadis, Remo Panaccione, et al. 2015. «Clinical Practice Guidelines for the Medical Management of Nonhospitalized Ulcerative Colitis: The Toronto Consensus». *Gastroenterology* 148 (5): 1035-1058.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.03.001>.

«Buscador de Precios de Medicamentos». s. f. Accedido 16 de octubre de 2018. http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta/BusquedaGral.aspx?grupo=4352*3&total=1*1&con=300**mg&ffs=16&ubigeo=15&cad=ENTYVIO*300**mg*Inyectable.

Danese, Silvio, y Claudio Fiocchi. 2011. «Ulcerative Colitis». *The New England Journal of Medicine* 365 (18): 1713-25. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1102942>.

Essat, Munira, Paul Tappenden, Shijie Ren, Alice Bessey, Rachel Archer, Ruth Wong, Alan Lobo, y Sami Hoque. 2016. «Vedolizumab for the Treatment of Adults with Moderate-to-Severe Active Ulcerative Colitis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal». *PharmacoEconomics* 34 (3): 245-57. <https://doi.org/10.1007/s40273-015-0334-3>.

Feagan, B. G., H. Patel, J.-F. Colombel, D. T. Rubin, A. James, R. Mody, y K. Lasch. 2017. «Effects of Vedolizumab on Health-Related Quality of Life in Patients with Ulcerative Colitis: Results from the Randomised GEMINI 1 Trial». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 45 (2): 264-75. <https://doi.org/10.1111/apt.13852>.

Feagan, Brian G., David T. Rubin, Silvio Danese, Severine Vermeire, Brihad Abhyankar, Serap Sankoh, Alexandra James, y Michael Smyth. 2017. «Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists». *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* 15 (2): 229-239.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.08.044>.

Feagan, Brian G., Paul Rutgeerts, Bruce E. Sands, Stephen Hanauer, Jean-Frédéric Colombel, William J. Sandborn, Gert Van Assche, et al. 2013. «Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis». *The New England Journal of Medicine* 369 (8): 699-710. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215734>.

Feuerstein, Joseph D., y Adam S. Cheifetz. 2014. «Ulcerative Colitis: Epidemiology, Diagnosis, and Management». *Mayo Clinic Proceedings* 89 (11): 1553-63. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.07.002>.

Harbord, Marcus, Rami Eliakim, Dominik Bettenworth, Konstantinos Karmiris, Konstantinos Katsanos, Uri Kopylov, Torsten Kucharzik, et al. 2017. «Third European Evidence-Based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management». *Journal of Crohn's & Colitis* 11 (7): 769-84. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx009>.

Loftus, Edward V., Jean-Frédéric Colombel, Brian G. Feagan, Severine Vermeire, William J. Sandborn, Bruce E. Sands, Silvio Danese, et al. 2017. «Long-Term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis». *Journal of Crohn's & Colitis* 11 (4): 400-411. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw177>.

Magro, Fernando, Paolo Gionchetti, Rami Eliakim, Sandro Ardizzone, Alessandro Armuzzi, Manuel Barreiro-de Acosta, Johan Burisch, et al. 2017. «Third European Evidence-Based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-Intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-Anal Pouch Disorders». *Journal of Crohn's & Colitis* 11 (6): 649-70. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx008>.

«Marketing authorisation | European Medicines Agency». s. f. Accedido 16 de octubre de 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation>.

«PERUDIS - Consulta de Registro de Productos Farmacéuticos». s. f. Accedido 16 de octubre de 2018. http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Prod_Farm.asp?id=BE01037%20%20%20&rubro=PRODUCTO%20DE%20ORIGEN%20BIOLOGICO%20%20&varx=.

«U S Food and Drug Administration Home Page». s. f. Accedido 16 de octubre de 2018. <https://www.fda.gov/default.htm>.

«Vedolizumab | CADTH.ca». s. f. Accedido 17 de septiembre de 2018. <https://www.cadth.ca/vedolizumab>.

«Vedolizumab (Entyvio)». s. f. Scottish Medicine Consortium. Accedido 15 de octubre de 2018. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/vedolizumab-entyvio-fullsubmission-104515/>.

«Vedolizumab for Treating Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis | Guidance and Guidelines | NICE». s. f. Accedido 4 de octubre de 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta342/chapter/1-Guidance>.

Yamamoto-Furusho, J. K., F. Bosques-Padilla, J. de-Paula, M. T. Galiano, P. Ibañez, F. Juliao, P. G. Kotze, et al. 2017. «Diagnosis and Treatment of Inflammatory Bowel Disease: First Latin American Consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation». *Revista De Gastroenterologia De Mexico* 82 (1): 46-84. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.07.003>.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

| | | | |
|------------------------|--|---|---------|
| Base de datos: | | PUBMED Fecha: 29/11/2018 | Total |
| P | #p | Search ("Colitis, Ulcerative"[Mesh] OR "Idiopathic Proctocolitis" [tiab] OR "Ulcerative Colitis" [tiab] OR "Colitis Gravis" [tiab] OR "Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis Type" [tiab]) | 44415 |
| I | #i | Search ("vedolizumab" [Supplementary Concept] OR "Entyvio" [tiab] OR "MLN0002" [tiab]) | 252 |
| C | #c | "Placebos"[Mesh] | 34152 |
| O | #o1 | Search ("Mortality"[Mesh] OR Mortali*[tiab] OR Fatal*[tiab] OR Death*[tiab]) | 1532634 |
| | #o2 | Search ("Quality of Life"[Mesh] OR "Life Quality" [tiab] OR "Health-Related Quality Of Life" [tiab] OR "Health Related Quality Of Life" [tiab] OR "HRQOL" [tiab]) | 182739 |
| | #o3 | Search ("Colorectal Surgery"[Mesh] OR "Surgery Specialty, Colon and Rectal" [tiab] OR "Surgery, Colorectal" [tiab] OR "Colon and Rectal Surgery Specialty" [tiab] OR "Colon Surgery" [tiab] OR "Specialty, Colon Surgery" [tiab] OR "Surgery Specialty, Colon" [tiab] OR "Specialty, Rectal Surgery" OR "Surgery Specialty, Rectal" [tiab] OR "Rectal Surgery Specialty" [tiab]) | 63675 |
| | #o4 | Search ("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh] OR "Drug Related Side Effects and Adverse Reactions" [tiab] OR "Side Effects of Drugs" [tiab] OR "Drug Side Effects" [tiab] OR "Drug Side Effect" [tiab] OR "Effects, Drug Side" [tiab] OR "Side Effect, Drug" [tiab] OR "Side Effects, Drug" [tiab] OR "Adverse Drug Reaction" [tiab] OR "Adverse Drug Reactions" [tiab] OR "Drug Reaction, Adverse" [tiab] OR "Drug Reactions, Adverse" [tiab] OR "Reactions, Adverse Drug" [tiab] OR "Adverse Drug Event" [tiab] OR "Adverse Drug Events" [tiab] OR "Drug Event, Adverse" [tiab] OR "Drug Events, Adverse" [tiab] OR "Drug Toxicity" [tiab] OR "Toxicity, Drug" [tiab] OR "Drug Toxicities" [tiab] OR "Toxicities, Drug" [tiab]) | 125351 |
| | #o5 | Nutrition Assessment[Mesh] | 13653 |
| Estrategia de búsqueda | | | |
| #E1 | vedolizumab AND ulcerative colitis | | 346 |
| #E2 | #p AND #i | | 154 |
| #E3 | #E2 AND #o1 | | 12 |
| #E4 | #E2 AND #o2 | | 6 |
| #E5 | #E2 AND #o3 | | 2 |
| #E6 | #E2 AND #o4 | | 3 |
| #E7 | #E2 AND #o5 | | 0 |
| #E8 | ((((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))) | | 5118430 |
| #E9 | Search systematic [sb] | | 385679 |
| #E10 | #i AND #E8 | | 224 |
| #E11 | #i and #E9 | | 36 |

Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en TRIP Database

| | | |
|----------------|---|-------|
| Base de datos: | TRIP DATABASE Fecha: 29/11/2018 | Total |
| #E1 | (title:vedolizumab) | 182 |
| #E2 | (title:ulcerative colitis)(title:vedolizumab) | 56 |

Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en Cochrane Library

| | | |
|----------------|---------------------------------------|-------|
| Base de datos: | Cochrane Library Fecha: 29/11/2018 | Total |
| #E1 | ulcerative colitis | 262 |
| #E2 | Vedolizumab | 39 |
| #E3 | #E1 AND #E2 | 2 |