

## 1. Nombre del medicamento

ENTYVIO® (Vedolizumab)

## 2. Composición cualitativa y cuantitativa

### Vedolizumab polvo para administración intravenosa

Cada vial contiene 300 mg de vedolizumab.

Tras la reconstitución, cada ml contiene 60 mg de vedolizumab.

Para los excipientes, véase la sección 6.1.

### Vedolizumab solución para administración subcutánea

Cada jeringa prellenada o pluma prellenada /autoinyector precargado administra 108 mg de vedolizumab en 0,68 ml de solución.

Para los excipientes, véase la sección 6.1.

## 3. Forma farmacéutica

| Formas Farmacéuticas Disponibles  | Concentración  | Color                  | Forma | Marcas |
|---|----------------|------------------------|-------|--------|
| Polvo liofilizado para solución para infusión   | 300 mg         | Blanco a blanquecino   | -     | -      |
| Solución inyectable en jeringa prellenada de dosis única con dispositivo de seguridad para la aguja | 108 mg/0.68 mL | De incoloro a amarillo | -     | -      |
| Solución inyectable en pluma prellenada /autoinyector de dosis única                                | 108 mg/0.68 mL | De incoloro a amarillo |       |        |

## 4. Datos clínicos

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

#### *Colitis ulcerativa*

Vedolizumab está indicado para el tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerativa activa moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes a corticosteroides, inmunomoduladores o antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ).

#### *Enfermedad de Crohn*

Vedolizumab está indicado para el tratamiento en pacientes adultos de la enfermedad de Crohn activa moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes a corticosteroides, inmunomoduladores o antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ).

## 4.2. Posología y método de administración

### Dosis – Administración intravenosa

#### *Colitis Ulcerativa*

El régimen de dosificación recomendado de vedolizumab es de 300 mg administrados mediante infusión intravenosa en las semanas cero, dos y seis, y luego cada ocho semanas a partir de entonces. La terapia para pacientes con colitis ulcerativa debe suspenderse si no se observa evidencia de beneficio terapéutico en la semana 14<sup>1</sup> (ver *Propiedades Farmacodinámicas*, 5.1). Algunos pacientes que hayan experimentado una disminución de respuesta podrían beneficiarse de un aumento en la frecuencia de la administración de vedolizumab a 300 mg cada cuatro semanas.

#### *Enfermedad de Crohn*

El régimen de dosificación recomendado de vedolizumab es de 300 mg administrados mediante infusión intravenosa en las semanas cero, dos y seis, y luego cada ocho semanas en adelante. Los pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido al tratamiento podrían beneficiarse de una dosis de vedolizumab en la semana 10. En pacientes que respondan se debe continuar el tratamiento cada ocho semanas a partir de la semana 14. La terapia para pacientes con Enfermedad de Crohn debe suspenderse si no se observa evidencia de beneficio terapéutico en la Semana 14<sup>1</sup> (ver *Propiedades Farmacodinámicas*, 5.1). Algunos pacientes que hayan experimentado una disminución de respuesta podrían beneficiarse de un aumento en la frecuencia de la administración de vedolizumab a 300 mg cada cuatro semanas.

#### *Repetición del tratamiento*

Si tras la interrupción del tratamiento existe la necesidad de reiniciar el tratamiento con vedolizumab, se puede considerar su administración cada cuatro semanas (ver *Propiedades Farmacodinámicas*, 5.1). El periodo de interrupción del tratamiento en estudios clínicos tuvo una duración de hasta un año. Se recuperó la eficacia sin aumentos evidentes de acontecimientos adversos o reacciones relacionadas con la infusión durante la repetición del tratamiento con vedolizumab.

### Dosis – Administración subcutánea

#### *Colitis Ulcerativa y Enfermedad de Crohn*

La pauta posológica recomendada de vedolizumab subcutáneo como tratamiento de mantenimiento, después de al menos dos perfusiones intravenosas, es de 108 mg administrados por inyección subcutánea una vez cada 2 semanas. La primera dosis de mantenimiento subcutánea debe administrarse en lugar de la siguiente dosis intravenosa programada y, posteriormente, cada 2 semanas. Consulte la sección sobre “Administración intravenosa” para conocer el programa de dosificación intravenosa.

#### *Dosis perdidas*

Si se interrumpe el tratamiento con vedolizumab subcutáneo o si un paciente omite una (s) dosis programada de vedolizumab subcutáneo, aconseje al paciente que se inyecte la siguiente dosis subcutánea lo antes posible y luego cada 2 semanas. El periodo de interrupción del tratamiento en los estudios clínicos se extendió hasta 46 semanas sin un aumento evidente de los eventos adversos o reacciones en el lugar de la inyección durante el reinicio del tratamiento con vedolizumab subcutáneo.

### Corticoesteroides

En pacientes que han respondido al tratamiento con vedolizumab intravenoso o vedolizumab subcutáneo, es posible reducir o interrumpir la administración de corticosteroides de acuerdo con el estándar de cuidado.

### Poblaciones especiales de pacientes

#### *Pacientes pediátricos*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de vedolizumab en niños de 0 a 17 años de edad.

#### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes de la tercera edad. Los análisis farmacocinéticos de la población mostraron que la edad no tiene efecto (*ver Propiedades Farmacocinéticas*, 5.2).

#### *Pacientes con insuficiencia renal o hepática*

Vedolizumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

### Método de administración - Administración intravenosa

Vedolizumab se debe administrar solamente por infusión intravenosa. Se debe reconstituir y posteriormente diluir, antes de la administración intravenosa. Vedolizumab se administra como infusión intravenosa durante 30 minutos. No administrar en forma de bolo o push intravenoso. El polvo liofilizado de vedolizumab se debe reconstituir con agua estéril para inyección y se debe diluir en 250 mL de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% o en 250 mL de solución estéril de Lactato de Ringer antes de su administración. Luego de completar la infusión, enjuague con 30 mL de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% o 30 mL de solución estéril de Lactato de Ringer.

Se debe monitorizar a los pacientes durante y después de la infusión.

#### *Instrucciones para la reconstitución y la infusión*

1. Utilice técnica aséptica cuando prepare la solución de vedolizumab para infusión intravenosa.
2. Retire la tapa de apertura fácil del vial y limpie con un algodón humedecido en alcohol. Reconstituya vedolizumab con 4,8 mL de agua estéril para inyección a temperatura ambiente (20°C-25°C), utilizando una jeringa con una aguja de calibre 21-25.
3. Inserte la aguja de la jeringa en el vial, a través del centro del tapón y dirija el líquido de agua estéril para inyección hacia la pared del vial, con el fin de evitar la formación excesiva de espuma.
4. Mueva suavemente el vial en círculos durante al menos 15 segundos. No lo agite energicamente ni lo invierta.
5. Deje reposar el vial durante unos 20 minutos a temperatura ambiente (20°C-25°C) para permitir la reconstitución y eliminar cualquier resto de espuma; durante este tiempo puede mover en círculos el vial y comprobar la disolución. Si no se ha disuelto completamente al cabo de 20 minutos, déjelo reposar otros 10 minutos. No utilice el vial si el medicamento no se ha disuelto después de 30 minutos.
6. Antes de la disolución, inspeccionar la presencia de partículas y de decoloración en la solución reconstituida. La solución debe ser transparente u opalescente, de incolora a amarillo pálido y sin partículas visibles. La solución reconstituida que presente un color no característico o contenga partículas no debe administrarse.
7. Una vez reconstituido, invierta suavemente el vial 3 veces.
8. Inmediatamente extraiga 5 mL (300 mg) de vedolizumab reconstituido, utilizando una jeringa con una aguja de calibre 21-25.

- Añada los 5 mL (300 mg) de vedolizumab reconstituido a 250 mL de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% o 250 mL de solución de Lactato de Ringer y mezcle suavemente la bolsa de infusión (no hay que extraer 5 ml de de la bolsa de infusión antes de añadir vedolizumab). No añada otros medicamentos a la solución de infusión preparada ni al equipo utilizado para la infusión intravenosa. Administre la solución de infusión durante 30 minutos.

#### **Método de administración - Administración subcutánea**

Vedolizumab en jeringa prellenada o pluma prellenada/autoinyector es solo para inyección subcutánea. Después de un entrenamiento adecuado sobre la técnica correcta de inyección subcutánea, el paciente o su cuidador puede inyectar vedolizumab subcutáneo si su médico lo determina apropiado. Inspeccione visualmente la solución en busca de partículas y decoloración antes de la administración. La solución debe ser de incolora a amarilla. No utilice la jeringa prellenada o una pluma prellenada/autoinyector con partículas visibles o decoloración.

#### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad (como disnea, broncoespasmo, urticaria, enrojecimiento facial y aumento en la frecuencia cardíaca) al principio activo o a alguno de los excipientes.

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Vedolizumab debe ser administrado por un profesional de la salud preparado para controlar reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis, en caso de que se presenten. Se debe disponer de un monitoreo y soporte médico apropiado para su uso inmediato cuando se administra vedolizumab. Se debe monitorizar a los pacientes durante la infusión y hasta que ésta esté completa.

#### **Reacciones relacionadas con la infusión y Reacciones de Hipersensibilidad**

Durante los ensayos clínicos, se notificaron reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones de hipersensibilidad, la mayoría con una gravedad de leve a moderada (*ver Efectos no deseados, 4.8*).

Si se presenta una RRI grave, una reacción anafiláctica u otra reacción grave, se debe interrumpir la administración de vedolizumab inmediatamente e iniciarse el tratamiento adecuado (por ejemplo, epinefrina y antihistamínicos).

Si se produce una RRI de leve a moderada, puede interrumpirse la infusión o disminuir su velocidad, e iniciar un tratamiento adecuado. Una vez que desaparezca la RRI leve a moderada, continúe con la infusión. Los médicos deben considerar un pretratamiento (por ejemplo, con antihistamínicos, hidrocortisona y/o paracetamol) antes de la siguiente infusión en el caso de pacientes con antecedentes de RRI leves a moderadas por administración de vedolizumab, con el objetivo de reducir al mínimo los riesgos (*ver Efectos no deseados, 4.8*).

#### **Infecciones**

Vedolizumab es un antagonista de la integrina selectivo a nivel intestinal sin actividad inmunosupresora sistémica identificada (*ver Propiedades Farmacodinámicas, 5.1*).

Los médicos deben ser conscientes del potencial aumento del riesgo de infecciones oportunistas o infecciones para las que el intestino funciona como una barrera defensora (*ver Efectos no deseados, 4.8*). El tratamiento con vedolizumab no debe iniciarse en pacientes con infecciones graves activas como tuberculosis, sepsis, citomegalovirus, listeriosis e infecciones oportunistas, hasta que dicha infección esté controlada. Además, los médicos deben considerar la interrupción temporal del tratamiento en

pacientes que desarrollen una infección grave durante el tratamiento crónico con vedolizumab. Se debe tener precaución al considerar el uso de vedolizumab en pacientes con una infección grave crónica controlada o antecedentes de infecciones recurrentes graves. Se debe monitorear de cerca a los pacientes en busca de infecciones, antes, durante y después del tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, se puede considerar la realización de pruebas para tuberculosis, de acuerdo con la práctica local.

Algunos antagonistas de la integrina y algunos agentes inmunosupresores sistémicos se han asociado con la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que es una infección oportunista poco frecuente y a menudo mortal causada por el virus de John Cunningham (JC). Vedolizumab posee un efecto inmunosupresor específico en el intestino causado por la unión de la integrina  $\alpha 4\beta 7$ , la cual se expresa en los linfocitos que alberga el intestino. No se observó ningún efecto inmunosupresor sistémico en sujetos sanos, no se conocen los efectos sistémicos sobre la función del sistema inmunitario en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Los profesionales del cuidado de la salud deben monitorear a los pacientes tratados con vedolizumab en busca de la aparición o empeoramiento de cualquier signo o síntoma neurológico y deben considerar remitir al paciente al neurólogo en caso de que se presente. Si se sospecha de LMP, se debe suspender temporalmente el tratamiento con vedolizumab. Si se confirma, se debe suspender definitivamente el tratamiento.

Los signos y síntomas típicos asociados con LMP son diversos, evolucionan en días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo, torpeza con las extremidades, alteración de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación, los cuales llevan a la confusión y a cambios de personalidad. La progresión de los déficits generalmente lleva a la muerte o a una discapacidad grave en semanas o meses.

### **Neoplasias malignas**

El riesgo de neoplasias malignas es mayor en pacientes con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas (ver *Efectos no deseados*, 4.8).

### **Uso previo o concomitante de productos biológicos**

No se dispone de datos de estudios clínicos sobre la administración de vedolizumab a pacientes que hayan sido previamente tratados con natalizumab.

No se dispone de datos de estudios clínicos sobre el uso concomitante de vedolizumab con inmunosupresores biológicos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de vedolizumab en dichos pacientes.

### **Vacunaciones**

Antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, todos los pacientes deben tener al día todas las vacunas recomendadas. Los pacientes que reciben vedolizumab pueden recibir vacunas sin organismos vivos (p. e., vacunas de subunidades o inactivas) y pueden recibir vacunas con organismos vivos solamente si los beneficios superan los riesgos.

En un estudio controlado con placebo en voluntarios sanos, una dosis única de 750 mg de vedolizumab no disminuyó la tasa de inmunidad protectora al virus de la hepatitis B en los sujetos que fueron vacunados por vía intramuscular con tres dosis de antígeno de superficie de hepatitis B recombinante. Los sujetos expuestos a vedolizumab tuvieron menores tasas de seroconversión después de recibir una vacuna oral contra el cólera de microorganismos inactivados. No se conoce el impacto con otras vacunas inyectables, orales y nasales.

#### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

#### 4.6. Embarazo y lactancia

##### **Embarazo**

Hay datos limitados sobre vedolizumab en mujeres embarazadas. No se ha observado daño al feto en los estudios de reproducción animal con administración intravenosa de vedolizumab a conejos y monos (*ver Datos preclínicos de seguridad,5.3*). Vedolizumab se debe utilizar durante el embarazo solamente si se considera que los beneficios para la madre superan los riesgos para el niño no nacido.

##### **Lactancia**

Vedolizumab ha sido detectado en la leche humana. El efecto de vedolizumab en los bebés se desconoce. En un estudio de lactancia exclusiva que evaluó la concentración de vedolizumab en la leche materna de mujeres lactantes con colitis ulcerosa activa o enfermedad de Crohn que recibieron vedolizumab, la concentración de vedolizumab en la leche materna humana fue de aproximadamente 0,4% a 2,2% del suero materno. concentración obtenida de estudios históricos de vedolizumab.

La dosis diaria promedio estimada de vedolizumab ingerida por el lactante fue de 0.02 mg / kg / día, que es aproximadamente 21% de la dosis diaria materna promedio ajustada al peso corporal.

El uso de vedolizumab en mujeres lactantes debe tener en cuenta el beneficio de la terapia a la madre y los riesgos potenciales para el bebé.

##### **Fertilidad**

No existe información acerca de los efectos de vedolizumab en la fertilidad humana. No se han evaluado formalmente los efectos sobre la fertilidad masculina y femenina en los estudios animales (*ver Datos preclínicos de seguridad,5.3*).

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Vedolizumab puede tener una leve influencia en la capacidad para conducir y operar maquinaria, ya que se han reportado mareos en un pequeño porcentaje de pacientes.

#### 4.8. Efectos no deseados

##### **Resumen del perfil de seguridad**

##### **Estudios clínicos**

Vedolizumab ha sido estudiado en tres estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con colitis ulcerativa (GEMINI 1) o con enfermedad de Crohn (GEMINI 2 y 3). En dos estudios controlados de 52 semanas, (GEMINI 1 y 2) que involucraban 1434 pacientes que recibieron 300 mg de vedolizumab en la semana 0, 2 y luego cada ocho semanas o cada cuatro semanas hasta por 52 semanas, y 297 pacientes que recibieron placebo hasta por 52 semanas, se reportaron eventos adversos en el 84% de los pacientes tratados con vedolizumab y 78% de los pacientes tratados con el placebo. Luego de las 52 semanas, el 19% de los pacientes tratados con vedolizumab experimentaron eventos adversos serios en comparación con el 13% de los pacientes tratados con el placebo. Se observaron tasas similares de eventos adversos en los grupos de dosificación de cada ocho semanas y cada cuatro semanas, en los estudios clínicos de fase III. La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a

eventos adversos fue del 9% para los pacientes tratados con vedolizumab y del 10% para los pacientes tratados con placebo. En los estudios combinados de 52 semanas, las reacciones adversas que se presentaron en  $\geq 5\%$  de los pacientes fueron náuseas, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, artralgia, pirexia, fatiga, cefalea y tos. Las reacciones relacionadas con la infusión se reportaron en el 4% de los pacientes que recibieron vedolizumab.

En el ensayo clínico de inducción, controlado por placebo en pacientes con enfermedad de Crohn y de una menor duración (GEMINI 3 de 10 semanas), los tipos de reacciones adversas reportadas fueron similares, pero se presentaron a una frecuencia menor que en los estudios de mayor duración (52 semanas).

Otros 279 pacientes se trataron con vedolizumab en la semana 0 y en la semana 2 y luego se trataron con placebo hasta por 52 semanas. De estos pacientes, el 84% experimentó eventos adversos y el 15% experimentó eventos adversos serios.

Los pacientes (n = 1822) reclutados anteriormente en los estudios en fase II o III con vedolizumab fueron candidatos a participar en un estudio abierto en curso en el que se les administran 300 mg de vedolizumab cada cuatro semanas.

El vedolizumab subcutáneo se estudió en dos estudios clínicos doble ciego controlados con placebo en pacientes adultos con colitis ulcerosa (VISIBLE 1; n = 383) o enfermedad de Crohn (VISIBLE 2; n = 644) (ver Propiedades farmacodinámicas, 5.1). La seguridad y eficacia a largo plazo del tratamiento con vedolizumab subcutáneo se están estudiando en un estudio de extensión abierto y en curso que incluye pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Se realizó un análisis de seguridad combinado en pacientes que recibieron vedolizumab subcutáneo (N = 811) que fueron aleatorizados en los dos estudios clínicos controlados con placebo (VISIBLE 1 y VISIBLE 2) y en el estudio de extensión abierto. La duración media de la exposición en estos pacientes que recibieron vedolizumab subcutáneo fue de 591.4 días.

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en el perfil de seguridad general y efectos adversos en los pacientes que recibieron vedolizumab subcutáneo en comparación con el perfil de seguridad observado en los estudios clínicos con vedolizumab intravenoso, con la excepción de las reacciones en el lugar de la inyección (solo con administración subcutánea).

La siguiente convención se utiliza para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa a medicamentos (RAM) y se basa en las directrices del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS): muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy rara ( $< 1/10,000$ ); desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1. Reacciones adversas en pacientes que recibieron vedolizumab en estudios clínicos**

| Frecuencia* / Clasificación por órganos y Sistemas † | Muy Frecuente   | Frecuente  |
|--|-----------------|--|
| Infecciones e infestaciones                          | Nasofaringitis  | Infección del tracto respiratorio superior<br>Bronquitis<br>Influenza<br>Sinusitis |
| Trastornos del sistema nervioso                      | Dolor de cabeza | --   |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos  | --              | Tos<br>Dolor orofaríngeo   |
| Trastornos gastrointestinales                        | --              | Náusea   |



|  |           |   |
|--|-----------|---|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                        | --        | Erupción<br>Prurito   |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo               | Artralgia | Dolor de espalda<br>Dolor en extremidades                     |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | --        | Pirexia<br>Fatiga<br>Reacciones en el lugar de la inyección ‡ |

\* La frecuencia se basa en datos de estudios clínicos con administración intravenosa, excepto donde se indica a continuación.

† Las ADR incluidas como términos preferidos se basan en la versión 14.0 de MedDRA.

‡ Solo administración subcutánea

## Experiencia Post comercialización

En la fase de post comercialización se reportaron casos de anafilaxia. Se desconoce la frecuencia de anafilaxia en este contexto.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### *Reacciones relacionadas con la infusión*

En los estudios controlados de 52 semanas, el 4% de los pacientes tratados con vedolizumab y el 3% de los pacientes tratados con placebo experimentaron un evento adverso definido por el investigador como RRI (*ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, 4.4*). La mayoría de las RRI fueron leves o moderadas en intensidad y <1% resultó en la suspensión del tratamiento de estudio. Las RRI observadas generalmente se resolvieron sin intervención o con intervención mínima luego de la infusión. La mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión se presentaron dentro de las 2 primeras horas. De los pacientes que presentaron RRI, aquellos a los que se suministró vedolizumab presentaron más RRI dentro de las primeras dos horas, en comparación con los pacientes tratados con placebo. La mayoría de las RRI no fueron serias y se presentaron durante la infusión o dentro de la primera hora después de completar la infusión.

Se reportó un evento adverso serio de RRI en un paciente de enfermedad de Crohn, durante la segunda infusión (los síntomas reportados fueron disnea, broncoespasmo, urticaria, enrojecimiento facial, sarpullido y aumento en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca) y se controló de manera exitosa mediante la suspensión de la infusión y el tratamiento con antihistamínicos e hidrocortisona intravenosa. En pacientes que recibieron vedolizumab en las semanas 0 y 2 y luego placebo, no se observó incremento en la tasa de RRI luego del retratamiento con vedolizumab después del momento de la pérdida de la respuesta.

### *Reacciones en el lugar de la inyección*

En el análisis de seguridad combinado en pacientes que recibieron vedolizumab subcutáneo (N = 811) en estudios clínicos, se notificaron reacciones en el lugar de la inyección en el 5,1% de los pacientes. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron de intensidad leve o moderada y ninguna se informó como grave. Ninguno provocó la interrupción del tratamiento del estudio o cambios en el programa de dosificación. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección se resolvieron en 1 a 4 días. No se informó anafilaxia después de la administración subcutánea de vedolizumab en estudios clínicos.

### *Infecciones*

En los estudios controlados de 52 semanas, la tasa de infecciones fue de 0,85 por año-paciente en los pacientes tratados con vedolizumab y de 0,70 por año-paciente en los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente en nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior,



sinusitis e infecciones del tracto urinario. La mayoría de los pacientes continuaron con el tratamiento de vedolizumab luego de que resolvió la infección.

En los estudios controlados de 52 semanas, la tasa de infecciones graves fue de 0,07 por año-paciente en los pacientes tratados con vedolizumab y de 0,06 por año-paciente en los pacientes tratados con placebo. A lo largo del tiempo, no se presentó un aumento significativo en la tasa de infecciones graves. Se han reportado infecciones graves en los estudios controlados y abiertos en adultos tratados con vedolizumab, las cuales incluyeron tuberculosis, sepsis (en algunos casos mortal), sepsis por Salmonella, meningitis por Listeria y colitis citomegaloviral.

En estudios clínicos con vedolizumab intravenoso, la tasa de infecciones en pacientes tratados con vedolizumab con un IMC de 30 kg / m<sup>2</sup> o más fue mayor que en aquellos con un IMC de menos de 30 kg / m<sup>2</sup>.

#### *Inmunogenicidad*

Se desarrolló y validó un método de disociación ácida por electroquimioluminiscencia (ECL) para la detección de anticuerpos anti-vedolizumab. La incidencia de anticuerpos anti-vedolizumab con vedolizumab intravenoso con el método de ECL de tolerancia farmacológica para pacientes en los estudios GEMINI 1 y GEMINI 2 que recibieron tratamiento continuo durante 52 semanas fue del 6% (86 de 1427). De los 86 pacientes positivos a anticuerpos anti-vedolizumab, 20 eran persistentemente positivos y 56 desarrollaron anticuerpos neutralizantes a vedolizumab.

La incidencia de anticuerpos anti-vedolizumab contra vedolizumab subcutáneo en VISIBLE 1 y VISIBLE 2 con el método ECL en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn que recibieron tratamiento continuo durante 52 semanas fue del 3,4% (13 de 381). De los 13 pacientes que dieron positivo a anticuerpos anti-vedolizumab, 7 pacientes fueron persistentemente positivos y 7 desarrollaron anticuerpos neutralizantes para vedolizumab.

En general, no hubo una correlación aparente entre el desarrollo de anticuerpos anti-vedolizumab y los eventos adversos después de la administración intravenosa o subcutánea de vedolizumab.

#### *Neoplasia maligna*

En general, los resultados del programa clínico hasta la fecha no sugieren un incremento en el riesgo de presentar neoplasias malignas con el tratamiento de vedolizumab. Sin embargo, el número de neoplasias malignas fue pequeño y la exposición a largo plazo fue limitada. Las evaluaciones de seguridad a largo plazo se encuentran en marcha.

## **4.9 Sobredosis**

Se han administrado dosis de hasta 10 mg/kg (aproximadamente 2,5 veces la dosis recomendada) en los estudios clínicos. No se han observado toxicidades limitadas por la dosis en los estudios clínicos.

## **5. Propiedades farmacológicas**

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA33

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

#### **Mecanismo de acción**

Vedolizumab es un inmunosupresor biológico específico del intestino. Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a la integrina  $\alpha 4\beta 7$ , que se expresa mayoritariamente en linfocitos T colaboradores que migran al intestino. Mediante la unión a  $\alpha 4\beta 7$  de

ciertos linfocitos, vedolizumab inhibe la adhesión de estas células a la molécula de adhesión celular adresina de la mucosa 1 (MAdCAM-1), pero no a la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1). MAdCAM-1 se expresa principalmente en las células endoteliales del intestino y juega un papel crítico en la migración de los linfocitos T a los tejidos del tubo gastrointestinal. Vedolizumab no se une a las integrinas  $\alpha 4\beta 1$  y  $\alpha E\beta 7$  ni inhibe su función.

La integrina  $\alpha 4\beta 7$  se expresa en un pequeño conjunto de linfocitos T colaboradores de memoria, los cuales migran con preferencia hacia el tracto gastrointestinal (GI) y causan inflamación característica de la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn, las cuales son condiciones del tracto GI crónicas, inflamatorias y mediadas por la inmunidad. Vedolizumab reduce la inflamación GI en pacientes de CU y EC. La inhibición de la interacción de  $\alpha 4\beta 7$  con MAdCAM-1 mediante vedolizumab previene la transmigración de los linfocitos T colaboradores de memoria que se albergan en el intestino a través del endotelio vascular hacia el tejido parenquimal, en primates no humanos, e indujo una elevación reversible de 3 veces la cantidad de estas células en la sangre periférica. El precursor murino de vedolizumab alivió la inflamación GI en monos tití de cabeza blanca con colitis, un modelo de colitis ulcerativa.

En pacientes sanos, pacientes con colitis ulcerativa o en pacientes con enfermedad de Crohn, vedolizumab no eleva las poblaciones de neutrófilos, basófilos, eosinófilos, linfocitos B colaboradores, linfocitos T citotóxicos, linfocitos T colaboradores totales, monocitos o células NK en la sangre periférica y no se observó leucocitosis.

Vedolizumab no afectó la vigilancia inmune ni la inflamación del sistema nervioso central en primates no humanos con encefalomiелitis autoinmune experimental, un modelo de esclerosis múltiple. Vedolizumab no afectó las respuestas inmunes al reto antigénico en la dermis y el músculo (*ver Advertencias y precauciones especiales de empleo*, 4.4). En contraste, vedolizumab inhibió la respuesta inmune al reto antigénico GI en voluntarios humanos sanos (*ver Advertencias y precauciones especiales de empleo*, 4.4).

#### *Efectos farmacodinámicos*

En los ensayos clínicos con vedolizumab en dosis que fueron desde 2 hasta 10 mg/kg, se observó en los pacientes una saturación mayor al 95% de los receptores  $\alpha 4\beta 7$  en las poblaciones de linfocitos circulantes involucrados en la vigilancia inmune del intestino.

Vedolizumab no afectó el tráfico de células CD4+ y CD8+ en el SNC, tal como se evidenció por la ausencia de cambios en la proporción CD4+/CD8+ en el líquido cefalorraquídeo antes y después de la administración de vedolizumab, en voluntarios humanos sanos. Estos datos son consistentes con las investigaciones en primates no humanos, en los cuales no se detectaron efectos sobre la vigilancia del SNC.

## **Estudios clínicos**

### *Colitis ulcerativa – Vedolizumab para administración intravenosa*

#### *Estudio controlado con placebo*

La eficacia y seguridad de vedolizumab para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerativa activa de moderada a grave (puntuación en la escala Mayo de 6 a 12 con subpuntuación endoscópica  $\geq 2$ ) se demostró en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que se evaluó la eficacia en las semanas 6 y 52 (GEMINI I). Los pacientes reclutados habían fracasado al menos a un tratamiento convencional, incluidos corticosteroides, inmunomoduladores, y/o el antagonista del TNF $\alpha$  infliximab (incluidos pacientes no respondedores primarios). Se permitieron dosis estables concomitantes por vía oral de aminosalicilatos, corticosteroides y/o inmunomoduladores.

Para la evaluación de las variables de eficacia en la semana 6, 374 pacientes fueron aleatorizados en un diseño doble ciego (3:2) a recibir 300 mg de vedolizumab o placebo en las semanas 0 y 2. La variable principal fue la proporción de pacientes con respuesta clínica (definida como una reducción de la puntuación en la escala Mayo completa  $\geq 3$  puntos y  $\geq 30$  % respecto a la basal, acompañada de una disminución adicional en la subpuntuación de sangrado rectal  $\geq 1$  punto o en la subpuntuación absoluta de sangrado rectal  $\leq 1$  punto) en la semana 6. En la tabla 2 se muestran los resultados de la variable principal y secundarias evaluadas.

**Tabla 2. Resultados de eficacia en la semana 6 de un estudio controlado de 52 semanas (GEMINI 1) en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron vedolizumab intravenoso**

| Parámetro                      | Placebo<br>N = 149 | Vedolizumab IV<br>N = 225 | Estimación de la diferencia de<br>tratamiento (IC del 95%) de<br>vedolizumab IV vs. placebo |
|--------------------------------|--------------------|---------------------------|---|
| Respuesta clínica              | 26 %               | 47 % *                    | 22%<br>(12%, 32%)   |
| Remisión clínica§              | 5 %                | 17 % †                    | 12%<br>(5%, 18%)  |
| Cicatrización de la<br>mucosa# | 25 %               | 41 % ‡                    | 16%<br>(6%, 26%)  |

\*p < 0,0001

†p < 0,001

‡p < 0,05

§Remisión clínica: puntuación en la escala Mayo completa  $\leq 2$  puntos sin subpuntuación individual > 1 punto

#Cicatrización de la mucosa: subpuntuación endoscópica en la escala Mayo  $\leq 1$  punto

El efecto beneficioso de vedolizumab sobre la respuesta clínica, remisión y cicatrización de la mucosa, fue observado tanto en pacientes sin exposición previa a antagonistas del TNF $\alpha$  como en pacientes que habían fracasado al tratamiento previo con antagonistas del TNF $\alpha$ .

En un estudio controlado de 52 semanas, dos cohortes de pacientes recibieron vedolizumab en las semanas 0 y 2: en la cohorte 1, los pacientes fueron aleatorizados a recibir 300 mg de vedolizumab o placebo en un diseño doble ciego, y en la cohorte 2, los pacientes fueron tratados con 300 mg de vedolizumab en régimen abierto. Para evaluar la eficacia en la semana 52, 373 pacientes de las cohortes 1 y 2 que fueron tratados con vedolizumab y habían logrado una respuesta clínica en la semana 6 fueron aleatorizados en un diseño doble ciego (1:1:1) a uno de los siguientes regímenes, que comenzaron a partir de la semana 6: 300 mg de vedolizumab cada ocho semanas, 300 mg de vedolizumab cada cuatro semanas, o placebo cada cuatro semanas. A partir de la semana 6, los pacientes que habían logrado una respuesta clínica y estaban recibiendo corticosteroides comenzaron un régimen de disminución de corticosteroides. La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes con remisión clínica en la semana 52. En la tabla 2 se muestran los resultados de la variable principal y secundarias evaluadas.

**Tabla 3. Resultados de eficacia en la semana 52 de un estudio controlado de 52 semanas (GEMINI 1) en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron vedolizumab intravenoso**

| Parámetro | Placebo<br>N=126* | Vedolizumab IV<br>Cada 8 Semanas<br>N=122 | Vedolizumab IV<br>Cada 4 Semanas<br>N=125 | Estimación de la<br>diferencia de<br>tratamiento (IC del 95%)<br>de vedolizumab IV cada<br>8 semanas vs. placebo |
|-----------|-------------------|---|---|--|
|           |                   |   |   |  |

|   |     |                  |                  |                   |
|---|-----|------------------|------------------|-------------------|
| Remisión clínica  | 16% | 42% <sup>†</sup> | 45% <sup>†</sup> | 26%<br>(15%, 37%) |
| Respuesta clínica duradera <sup>#</sup>                 | 24% | 57% <sup>†</sup> | 52% <sup>†</sup> | 33%<br>(21%, 45%) |
| Cicatrización de la mucosa                              | 20% | 52% <sup>†</sup> | 56% <sup>†</sup> | 32%<br>(20%, 44%) |
| Remisión clínica duradera <sup>¶</sup>                  | 9%  | 20% <sup>§</sup> | 24% <sup>‡</sup> | 12%<br>(3%, 21%)  |
| Remisión clínica libre de corticosteroides <sup>♣</sup> | 14% | 31% <sup>§</sup> | 45% <sup>†</sup> | 18%<br>(4%, 31%)  |

\*El grupo del placebo incluye a los pacientes que recibieron vedolizumab en la semana 0 y la semana 2 y se aleatorizaron para recibir placebo desde la semana 6 hasta la semana 52.

<sup>†</sup>p<0,0001

<sup>‡</sup>p≤0,001

<sup>§</sup>p<0,5

<sup>¶</sup>Respuesta clínica duradera: Respuesta clínica en las semanas 6 y 52

<sup>#</sup>Remisión clínica duradera: Remisión clínica en las semanas 6 y 52

<sup>♣</sup>Remisión clínica sin corticosteroides: Pacientes que utilizaban corticosteroides orales desde el inicio, los cuales habían interrumpido los corticosteroides al inicio de la semana 6 y que mostraron remisión clínica en la semana 52. Los números de pacientes fueron n=72 para placebo, n=70 para vedolizumab cada ocho semanas y n=73 para vedolizumab cada cuatro semanas

Los análisis exploratorios proporcionan información adicional acerca de las subpoblaciones clave estudiadas. Aproximadamente un tercio de los pacientes había fallado anteriormente en el tratamiento con antagonista de TNF $\alpha$ . Entre estos pacientes, el 37% de los que recibieron vedolizumab cada ocho semanas, el 35% de los que recibieron vedolizumab cada cuatro semanas y el 5% de los que recibieron el placebo alcanzaron la remisión clínica en la semana 52. Se observó la mejoría en la respuesta clínica duradera (47%, 43%, 16%), la curación de la mucosa (42%, 48%, 8%), la remisión clínica duradera (21%, 13%, 3%) y la remisión clínica sin corticosteroides (23%, 32%, 4%) en la población que había fallado anteriormente al tratamiento con antagonista de TNF $\alpha$  y que se trató con vedolizumab cada ocho semanas, vedolizumab cada cuatro semanas y placebo, respectivamente.

Los pacientes que no mostraron respuesta en la semana 6 permanecieron en el estudio y recibieron vedolizumab cada cuatro semanas. La respuesta clínica utilizando los puntajes parciales de Mayo se alcanzó en la semana 10 y en la semana 14 en proporciones mayores de pacientes de vedolizumab (32% y 39%, respectivamente) en comparación con los pacientes del placebo (15% y 21%, respectivamente).

A los pacientes que perdieron respuesta a vedolizumab cuando se trataron cada ocho semanas se les permitió entrar en un estudio de extensión abierto y recibir vedolizumab cada cuatro semanas. En estos pacientes, se alcanzó la remisión clínica en el 25% de los pacientes en la semana 28 y en la semana 52.

A los pacientes que alcanzaron una respuesta clínica luego de recibir vedolizumab en la semana 0 y 2 y que luego se aleatorizaron a placebo (por 6 a 52 semanas) y perdieron la respuesta se les permitió entrar en un estudio de extensión abierto y recibir vedolizumab cada cuatro semanas. En estos pacientes, se alcanzó la remisión clínica en el 45% de los pacientes en la semana 28 y en el 36% de los pacientes en la semana 52.

En este estudio de extensión abierto, los beneficios del tratamiento con vedolizumab, evaluados como el puntaje parcial de Mayo, la remisión clínica y la respuesta clínica fueron observados hasta por 348 semanas.

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se evaluó mediante el cuestionario de enfermedad intestinal inflamatoria (CEII), un instrumento específico de la enfermedad y el SF-36 y el EQ-5D, los

cuales son mediciones genéricas. El análisis exploratorio muestra mejoras clínicas relevantes que se observaron en los grupos de vedolizumab y las mejoras fueron significativamente mayores cuando se comparaban con el grupo placebo en la semana 6 y en la semana 52 para los puntajes de EQ-5D y EQ-5D VAS, todas las escalas secundarias de CEII (síntomas intestinales, función sistémica, función emocional y función social), todas las escalas secundarias del SF-36, que incluye el resumen del componente físico (RCF) y el resumen del componente mental (RCM).

#### *Estudio de control activo*

La eficacia y seguridad de vedolizumab intravenoso en comparación con adalimumab subcutáneo para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave (puntuación de Mayo 6 a 12 con subpuntuación endoscópica  $\geq 2$ ) se evaluó en una superioridad aleatorizada, doble ciego, controlada activa estudio.

En el estudio, 769 pacientes fueron aleatorizados y tratados para recibir vedolizumab intravenoso y placebo subcutáneo (n = 383) o adalimumab subcutáneo y placebo intravenoso (n = 386). Los pacientes del grupo de tratamiento con vedolizumab recibieron 300 mg de vedolizumab por vía intravenosa el día 1, las semanas 2, 6 y posteriormente cada 8 semanas hasta la semana 46, junto con placebo subcutáneo el día 1, la semana 2 y cada 2 semanas hasta la semana 50. Pacientes con adalimumab El grupo recibió 160 mg de adalimumab subcutáneo el día 1, 80 mg en la semana 2 y 40 mg en la semana 4 y cada 2 semanas a partir de entonces hasta la semana 50, junto con placebo intravenoso el día 1, las semanas 2, 6 y cada 8 semanas a partir de entonces hasta Semana 46. Los pacientes fueron tratados durante 52 semanas. No hubo escalada de dosis en ninguno de los grupos de tratamiento durante el estudio.

Las características basales generales se equilibraron entre los dos grupos de tratamiento. Los pacientes inscritos habían fracasado (respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a) una de las terapias convencionales, incluidos corticosteroides, inmunomoduladores y / o antagonistas del TNF $\alpha$  (que no sea adalimumab). [33] La exposición previa al antagonista del TNF $\alpha$  se limitó al 25% de la población de estudio. En general, el 79,1% de los pacientes aleatorizados no habían recibido tratamiento con antagonistas del TNF $\alpha$ .

El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión clínica en la semana 52 (definida como una puntuación Mayo completa de  $\leq 2$  puntos y ninguna subpuntuación individual  $> 1$  punto). Se observó una tasa de remisión más alta en los pacientes que recibieron vedolizumab (31,3%; 120/383) en comparación con los pacientes que recibieron adalimumab (22,5%; 87/386). Esta diferencia de tratamiento fue estadísticamente significativa y clínicamente significativa (diferencia ajustada entre los grupos de tratamiento: 8,8 [IC del 95%: 2,5; 15,0]; p = 0,0061).

Los criterios de valoración secundarios fueron la proporción de pacientes que lograron la curación de la mucosa en la semana 52 (definida como una subpuntaje endoscópico de Mayo de  $\leq 1$  punto) y la proporción de pacientes que lograron una remisión clínica sin corticosteroides en la semana 52. Una mayor proporción de pacientes que recibieron vedolizumab (39,7%; 152/383) lograron la curación de la mucosa en comparación con el 27,7% (107/386) de los pacientes tratados con adalimumab. La diferencia ajustada entre los grupos de tratamiento fue de 11,9 [IC del 95%: 5,3; 18,5]; p = 0,0005. Más pacientes en el grupo de adalimumab (21,8%; 26/119) lograron una remisión clínica sin corticosteroides en la semana 52 que en el grupo de vedolizumab (12,6%; 14/111). La diferencia ajustada entre los grupos de tratamiento fue -9,3 [IC del 95%: -18,9, 0,4] y no fue estadísticamente significativa.

#### *Colitis ulcerosa - Vedolizumab para administración subcutánea*

La eficacia y seguridad de vedolizumab subcutáneo para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave (puntuación de Mayo 6 a 12 con subpuntuación endoscópica  $\geq 2$ ) se demostró en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evaluó los criterios de valoración de eficacia en la semana 52 (VISIBLE 1).

En VISIBLE 1, los pacientes inscritos (n = 383) habían fracasado en al menos una terapia convencional, incluidos corticosteroides, inmunomoduladores y / o antagonistas del TNF $\alpha$  (incluidos los no respondedores primarios). Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos orales, corticosteroides y / o inmunomoduladores.

Los pacientes que lograron una respuesta clínica al tratamiento abierto con vedolizumab intravenoso en la semana 6 fueron elegibles para ser aleatorizados. Para la evaluación de los criterios de valoración de la semana 52, 216 (56,4%) pacientes fueron aleatorizados y tratados de forma doble ciego (2: 1: 1) a uno de los siguientes regímenes: vedolizumab subcutáneo 108 mg cada 2 semanas, vedolizumab 300 intravenoso mg cada 8 semanas, o placebo.

Los datos demográficos iniciales fueron similares para los pacientes de los grupos de vedolizumab y placebo. Entre los pacientes aleatorizados al inicio del estudio, el 33% de los pacientes recibieron corticosteroides previos solamente, el 4% de los pacientes recibieron inmunomoduladores previos solamente (azatioprina o 6-mercaptopurina) y el 62% de los pacientes recibieron corticosteroides e inmunomoduladores previos. Treinta y siete por ciento de los pacientes tuvieron una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a la terapia con antagonistas del TNF $\alpha$ . [10] La puntuación inicial de Mayo estuvo entre 9 y 12 (colitis ulcerosa grave) en aproximadamente el 62% y entre 6 y 8 (colitis ulcerosa moderada) en aproximadamente el 38% de la población total del estudio.

A partir de la semana 6, los pacientes que habían logrado una respuesta clínica (definida como una reducción en la puntuación completa de Mayo de  $\geq 3$  puntos y  $\geq 30\%$  desde el inicio con una disminución concomitante en la subpuntuación de sangrado rectal de  $\geq 1$  punto o una subpuntuación absoluta de sangrado rectal de  $\leq 1$  punto) y estaban recibiendo corticosteroides fueron necesarios para comenzar un régimen de reducción gradual de corticosteroides. El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes en remisión clínica (puntuación completa de Mayo de  $\leq 2$  puntos y ninguna subpuntuación individual  $> 1$  punto) en la semana 52. Los criterios de valoración secundarios fueron la curación de la mucosa (subpuntuación endoscópica de Mayo de  $\leq 1$  punto) en la semana 52 respuesta clínica (respuesta clínica en las semanas 6 y 52), remisión clínica duradera (remisión clínica en las semanas 6 y 52) y remisión clínica sin corticosteroides (pacientes que usan corticosteroides orales al inicio del estudio que habían suspendido los corticosteroides y estaban en remisión clínica) en la semana 52. La Tabla 4 muestra los resultados evaluados de los criterios de valoración primario y secundario.

**Tabla 4. Resultados de eficacia de la semana 52 de un estudio controlado de 52 semanas (VISIBLE 1) en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron vedolizumab subcutáneo**

| Parámetro*                       | Placebo†<br>N=56 | Vedolizumab<br>SC 108 mg<br>Cada 2<br>Semanas<br>N=106 | Vedolizumab<br>IV<br>300 mg<br>Cada 8<br>Semanas<br>N=54 | Estimación‡<br>de la<br>diferencia de<br>tratamiento<br>(IC del 95%)<br>Vedolizumab<br>SC vs.<br>Placebo | Valor-P‡          |
|----------------------------------|------------------|--|--|--|-------------------|
| Remisión clínica§                | 14.3%            | 46.2%  | 42.6%  | 32.3<br>(19.7, 45.0)   | p<0.001           |
| Curación de<br>mucosas#          | 21.4%            | 56.6%  | 53.7%  | 35.7<br>(22.1, 49.3)   | p<0.001           |
| Respuesta clínica<br>duradera ** | 28.6%            | 64.2%  | 72.2%  | 36.1<br>(21.2, 50.9)   | p<0.001           |
| Remisión clínica<br>duradera ††  | 5.4%             | 15.1%  | 16.7%  | 9.7<br>(-6.6, 25.7)  | p = 0.076<br>(NS) |



|   |      |       |       |                      |                   |
|---|------|-------|-------|----------------------|-------------------|
| Remisión clínica libre de corticosteroides †† | 8.3% | 28.9% | 28.6% | 20.6<br>(-4.5, 43.7) | p = 0.067<br>(NS) |
|---|------|-------|-------|----------------------|-------------------|

\* Los criterios de valoración se presentan en el orden en que se realizaron las pruebas de secuencia fija para el control del error de tipo 1 al 5%.

† El grupo de placebo incluye a aquellos sujetos que recibieron vedolizumab intravenoso en la Semana 0 y la Semana 2, y fueron aleatorizados para recibir placebo desde la Semana 6 hasta la Semana 52.

‡ La estimación de la diferencia de tratamiento y el valor-P para todos los criterios de valoración se basa en el método Cochran-Mantel-Haenszel.

§ Remisión clínica: puntuación completa de Mayo de  $\leq 2$  puntos y ninguna subpuntuación individual  $> 1$  punto en la semana 52.

# Curación de la mucosa: subpuntaje endoscópico de Mayo de  $\leq 1$  punto.

\*\* Respuesta clínica duradera: respuesta clínica en las semanas 6 y 52.

†† Remisión clínica duradera: remisión clínica en las semanas 6 y 52.

‡‡ Remisión clínica libre de corticosteroides: Pacientes que usaban corticosteroides orales al inicio del estudio que habían suspendido los corticosteroides y estaban en remisión clínica en la semana 52. El número de pacientes que usaban corticosteroides orales al inicio fue n = 24 para placebo, n = 45 para vedolizumab subcutáneo y n = 21 para vedolizumab intravenoso NS = no significativo (valor de p de 2 colas  $> 0,05$ ).

Los criterios de valoración primarios y secundarios se analizaron en subgrupos de pacientes que habían fracasado en el tratamiento previo con antagonistas del TNF $\alpha$  (37%; n = 80) y pacientes que no habían recibido tratamiento previo con antagonistas del TNF $\alpha$  (63%; n = 136).

En los pacientes en los que había fracasado el tratamiento previo con antagonistas del TNF $\alpha$ , una mayor proporción de pacientes tratados con vedolizumab subcutáneo logró la remisión clínica en la semana 52 en comparación con los pacientes tratados con placebo (33,3% de vedolizumab subcutáneo Q2W frente a 5,3% de placebo). Las mejoras en la cicatrización de la mucosa (46,2% de vedolizumab subcutáneo Q2W frente al 5,3% de placebo) y la respuesta clínica duradera (66,7% de vedolizumab subcutáneo Q2W frente a 15,8% de placebo) fueron mayores en el grupo de vedolizumab subcutáneo en comparación con el placebo. Las tasas de remisión clínica duradera y remisión clínica sin corticosteroides fueron del 2,6% en el vedolizumab subcutáneo Q2W vs. 0% grupo placebo y 27,3% vedolizumab subcutáneo Q2W vs. 8,3% de placebo, respectivamente.

En los pacientes que no habían recibido tratamiento previo con antagonistas del TNF $\alpha$ , una mayor proporción de pacientes tratados con vedolizumab subcutáneo logró la remisión clínica en la semana 52 en comparación con los pacientes tratados con placebo (53,7% de vedolizumab subcutáneo Q2W frente al 18,9% de placebo).

Las mejoras en la cicatrización de la mucosa (62,7% de vedolizumab subcutáneo Q2W frente al 29,7% de placebo) y la respuesta clínica duradera (62,7% de vedolizumab subcutáneo Q2W frente a 35,1% de placebo) fueron mayores en el grupo de vedolizumab subcutáneo en comparación con el placebo. Las tasas de remisión clínica duradera y remisión clínica sin corticosteroides fueron 22,4% de vedolizumab subcutáneo Q2W vs. 8,1% placebo y 30,4% vedolizumab subcutáneo Q2W vs. 8,3% de placebo, respectivamente.

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se evaluó mediante el Cuestionario de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ), un instrumento específico de la enfermedad, y el EQ-5D, que es una medida genérica.

Se evaluaron los cambios en la puntuación total y las subpuntuaciones del IBDQ desde el inicio hasta la semana 52 y desde la semana 6 a la 52. Se observaron mejoras en las puntuaciones del IBDQ después de 6 semanas de terapia intravenosa en los tres grupos de tratamiento. Estas mejoras se mantuvieron o mejoraron aún más en pacientes que continuaron el tratamiento con vedolizumab. Las mejoras en las puntuaciones del IBDQ empeoraron en los pacientes del grupo placebo. Los cambios en las puntuaciones del IBDQ desde el inicio hasta la semana 52 fueron mayores en el grupo de vedolizumab



subcutáneo en comparación con placebo [Media de mínimos cuadrados (EE): 65,3 (3,9) vedolizumab subcutáneo vs. 21,5 (5,4) placebo].

Se evaluaron los cambios en las puntuaciones de IBDQ EQ-5D y EQ-5D VAS desde el inicio hasta la semana 52 y desde la semana 6 hasta la semana 52. Se observaron mejoras clínicamente significativas desde el inicio para los grupos de vedolizumab, y las mejoras fueron numéricamente mayores en comparación con el grupo de placebo en la semana 6 y la semana 52 en las puntuaciones EQ-5D y EQ-5D VAS, y todas las subescalas de IBDQ (síntomas intestinales, sistémicos función, función emocional y función social).

Se evaluó el cambio en la puntuación de la productividad laboral y el deterioro de la actividad (WPAI-UC) desde el inicio hasta la semana 52 y desde la semana 6 hasta la semana 52. Los puntos finales de este instrumento incluyen % de tiempo de trabajo perdido, % de deterioro mientras se trabaja, % de deterioro general del trabajo y % de deterioro de la actividad.

Se observaron mejoras en las puntuaciones de WPAI-UC después de 6 semanas de terapia intravenosa en los tres grupos de tratamiento. Estas mejoras se mantuvieron o mejoraron aún más en pacientes que continuaron con vedolizumab subcutáneo cada dos semanas. Las mejoras en las puntuaciones de WPAI-UC empeoraron en los pacientes del grupo placebo. Los cambios en las subpuntuaciones de WPAI-UC de deterioro de la actividad desde el inicio hasta la semana 52 fueron mayores en el grupo de vedolizumab subcutáneo en comparación con placebo [media (DE): -39,5 (30,9) vedolizumab subcutáneo vs. -13,5 (35) placebo].

Los pacientes que completaron VISIBLE 1 fueron elegibles para inscribirse en un estudio de extensión abierto y en curso para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo del tratamiento con vedolizumab subcutáneo en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

Los pacientes de VISIBLE 1 que no lograron una respuesta clínica en la semana 6 recibieron una tercera dosis de vedolizumab 300 mg por infusión intravenosa en la semana 6. De los pacientes que recibieron una tercera dosis de vedolizumab 300 mg por infusión intravenosa en la semana 6, 79,7% (114 / 143) logró una respuesta clínica en la semana 14. [43] Los pacientes que lograron una respuesta clínica en la semana 14 fueron elegibles para ingresar al estudio de extensión de etiqueta abierta y recibir 108 mg de vedolizumab subcutáneo cada 2 semanas. La remisión clínica según la evaluación de la puntuación parcial de Mayo (una medida estandarizada que incluye 3 de las 4 subescalas puntuadas de la puntuación completa de Mayo: frecuencia de las deposiciones, sangrado rectal y evaluación global del médico) se logró en el 39,2% (40/102) de estos pacientes en la semana 40 después de la transición a vedolizumab subcutáneo en el estudio de extensión de etiqueta abierta.

Los pacientes aleatorizados al grupo de tratamiento con vedolizumab intravenoso en VISIBLE 1 recibieron vedolizumab 300 mg por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6 y cada 8 semanas a partir de entonces hasta la semana 52. En la semana 52, estos pacientes ingresaron al estudio de extensión abierto y recibieron vedolizumab 108 subcutáneo. mg cada 2 semanas. La remisión clínica evaluada por la puntuación parcial de Mayo se mantuvo en el 77% de los pacientes a las 24 semanas después de la transición a vedolizumab subcutáneo en el estudio de extensión de etiqueta abierta.

### *Enfermedad de Crohn - Vedolizumab para administración intravenosa*

Se evaluó la eficacia y seguridad de vedolizumab para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa moderada a grave (puntaje del índice de actividad de la enfermedad de Crohn [IAEC] de 220 a 450) en un estudio controlado de 52 semanas (GEMINI II) y en un estudio controlado de 10 semanas (GEMINI III). Los pacientes reclutados habían fallado en al menos un tratamiento convencional, los cuales incluyeron corticosteroides, inmunomoduladores y/o antagonistas de TNF $\alpha$  (se incluyen los no respondedores primarios). Se permitieron dosis estables concomitantes de corticosteroides, inmunomoduladores y antibióticos.

Un estudio de 52 semanas fue un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo que evaluó criterios de valoración de eficacia en la semana 6 y en la semana 52. Se aleatorizaron (n=368) pacientes en un diseño doble ciego (3:2) para recibir dos dosis de 300 mg de vedolizumab o un placebo en la semana 0 y en la semana 2. Los dos criterios de valoración primarios fueron la proporción de pacientes en remisión clínica (definida como puntaje de IAEC  $\leq 150$  puntos) en la semana 6 y la proporción de pacientes con respuesta clínica mejorada (definida como una disminución  $\geq 100$  puntos en el puntaje de la IAEC con respecto al nivel basal) en la semana 6 (ver tabla 5).

Este estudio controlado de 52 semanas incluyó dos cohortes de pacientes que recibieron vedolizumab en las semanas 0 y 2: La cohorte 1 de pacientes se aleatorizó para recibir 300 mg de vedolizumab o placebo, en un diseño doble ciego, y la cohorte 2 de pacientes se trató con 300 mg de vedolizumab en régimen abierto. Con el fin de evaluar la eficacia en la semana 52, 461 pacientes de la cohorte 1 y 2, los cuales fueron tratados con vedolizumab y que habían alcanzado una respuesta clínica (definida como una disminución  $\geq 70$  puntos en el puntaje de la IAEC desde el valor inicial) en la semana 6, se aleatorizaron en un diseño doble ciego (1:1:1) a uno de los siguientes regímenes que inició en la semana 6: 300 mg de vedolizumab cada ocho semanas, 300 mg de vedolizumab cada cuatro semanas o placebo cada cuatro semanas. Los pacientes que mostraron respuesta clínica en la semana 6 comenzaron un régimen de disminución de corticosteroides. La variable principal fue la proporción de pacientes en remisión clínica en la semana 52 (ver tabla 6).

El estudio de 10 semanas fue un segundo estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evaluó la eficacia en la semana 6 y en la semana 10 en el subgrupo de pacientes definido como aquellos que habían fallado al menos con un tratamiento convencional y que fallaron con el tratamiento con el antagonista de TNF $\alpha$  (incluyendo los no respondedores primarios) así como en la población general, la cual incluyó pacientes que fallaron al menos un tratamiento convencional y nunca se habían tratado con antagonista de TNF $\alpha$ . Los pacientes (n=416), que incluyeron aproximadamente el 75% de pacientes que fallaron al tratamiento con antagonista de TNF $\alpha$ , se aleatorizaron en un diseño doble ciego (1:1) para recibir 300 mg de vedolizumab o el placebo en las semanas 0, 2 y 6. El criterio de valoración primario fue la proporción de pacientes en remisión clínica en la semana 6 en la subpoblación que falló en el tratamiento con antagonista de TNF $\alpha$ . Tal como se indica en la tabla 5, aunque no se cumplió con el criterio de valoración primario, los análisis exploratorios muestran que se observaron resultados con relevancia clínica.

**Tabla 5. Resultados de eficacia para un estudio controlado de 52 semanas (GEMINI 2) y un estudio controlado de 10 semanas (GEMINI 3) en la semana 6 y la semana 10 en pacientes con enfermedad de Crohn que reciben vedolizumab intravenoso**

| Criterio de valoración  | Placebo      | Vedolizumab   |
|---|--------------|---------------|
| <b>Estudio 1</b>  |              |               |
| Remisión clínica, semana 6  |              |               |
| Global  | 7% (n=148)   | 15% * (n=220) |
| Falla de antagonista(s) de TNF $\alpha$   | 4% (n=70)    | 11% (n=105)   |
| Nunca tratado con antagonista(s) de TNF $\alpha$                                | 9% (n=76)    | 17% (n=109)   |
| Respuesta clínica mejorada, semana 6  |              |               |
| Global  | 26% (n=148)  | 31% † (n=220) |
| Falla de antagonista(s) de TNF $\alpha$   | 23% (n=70)   | 24% (n=105)   |
| Nunca tratado con antagonista(s) de TNF $\alpha$                                | 30% (n=76)   | 42% (n=109)   |
| Cambio de CRP en suero desde el nivel basal hasta la semana 6, mediana (mcg/ml) |              |               |
| Global‡   | -0,5 (n=147) | -0,9 (n=220)  |

| <b>Estudio 2</b>  |             |               |
|---|-------------|---------------|
| Remisión clínica, semana 6                                    |             |               |
| Global <sup>‡</sup>   | 12% (n=207) | 19% (n=209)   |
| Falla de antagonista(s) de TNF $\alpha$ <sup>#</sup>          | 12% (n=157) | 15% § (n=158) |
| Nunca tratado con antagonista(s) de TNF $\alpha$              | 12% (n=50)  | 31% (n=51)    |
| Remisión clínica, semana 10                                   |             |               |
| Global  | 13% (n=207) | 29% (n=209)   |
| Falla de antagonista(s) de TNF $\alpha$ <sup>#,‡</sup>        | 12% (n=157) | 27% (n=158)   |
| Nunca tratado con antagonista(s) de TNF $\alpha$              | 16% (n=50)  | 35% (n=51)    |
| Remisión clínica sostenida ¶ <sup>#</sup>                     |             |               |
| Global  | 8% (n=207)  | 15% (n=209)   |
| Falla de antagonista(s) de TNF $\alpha$ ¶ <sup>‡</sup>        | 8% (n=157)  | 12% (n=158)   |
| Nunca tratado con antagonista(s) de TNF $\alpha$              | 8% (n=50)   | 26% (n=51)    |
| Respuesta clínica mejorada, semana 6                          |             |               |
| Global <sup>*</sup>   | 23% (n=207) | 39% (n=209)   |
| Falla de antagonista(s) de TNF $\alpha$ <sup>‡</sup>          | 22% (n=157) | 39% (n=158)   |
| Nunca tratado con antagonista(s) de TNF $\alpha$ <sup>*</sup> | 24% (n=50)  | 39% (n=51)    |

\* p<0,05.

† no es estadísticamente significativo.

‡ criterio de valoración secundario visto como exploratorio por un procedimiento de prueba estadística predeterminado.

§ no es estadísticamente significativo, por tanto, los otros criterios de valoración no fueron evaluados estadísticamente.

#n=157 para el placebo y n=158 para vedolizumab.

¶Remisión clínica sostenida: remisión clínica en las semanas 6 y 10.

\*Criterio de valoración exploratorio.

**Tabla 6. Resultados de eficacia de un estudio controlado de 52 semanas en la semana 52 (GEMINI 2) en pacientes con enfermedad de Crohn que reciben vedolizumab intravenoso**

|   | Placebo<br>N=153* | Vedolizumab IV<br>Cada 8 Semanas<br>N=154 | Vedolizumab IV<br>Cada 4<br>Semanas<br>N=154 | Estimación de la<br>diferencia de tratamiento<br>(IC del 95%) de<br>vedolizumab IV cada 8<br>semanas vs. placebo |
|---|-------------------|---|--|--|
| Remisión clínica                                | 22%               | 39% <sup>†</sup>                          | 36% <sup>‡</sup>                             | 17% (7%, 28%)  |
| Respuesta clínica mejorada                      | 30%               | 44% <sup>‡</sup>                          | 45% <sup>‡</sup>                             | 13% (3%, 24%)  |
| Remisión clínica libre de<br>corticosteroides § | 16%               | 32% <sup>‡</sup>                          | 29% <sup>‡</sup>                             | 16% (3%, 29%)  |
| Remisión clínica duradera #                     | 14%               | 21%                                       | 16%  | 7,2 (-1,5; 16,0)   |

\* El grupo del placebo incluye a los pacientes que recibieron vedolizumab en la semana 0 y la semana 2 y se aleatorizaron para recibir placebo desde la semana 6 hasta la semana 52.

† p<0,0001

‡ p<0,5

§ Remisión clínica sin corticosteroides: Pacientes que utilizaban corticosteroides orales desde el inicio, los cuales habían interrumpido los corticosteroides al inicio de la semana 6 y que mostraron remisión clínica en la semana 52. Los números de pacientes fueron n=82 para placebo, n=82 para vedolizumab cada ocho semanas y n=80 para vedolizumab cada cuatro semanas

# Remisión clínica duradera: Remisión clínica en el  $\geq 80\%$  de las visitas del estudio, que incluyen la visita final (semana 52)

Los análisis exploratorios evaluaron los efectos de los corticosteroides e inmunomoduladores concomitantes en la inducción de la remisión con vedolizumab. El tratamiento combinatorio, de mayor notoriedad con corticosteroides concomitantes, pareció ser más efectivo para la inducción de la remisión

en la enfermedad de Crohn que la monoterapia con vedolizumab o con inmunomoduladores concomitantes, los cuales mostraron una diferencia más pequeña con la tasa de remisión con respecto al placebo. La tasa de remisión clínica en un estudio controlado de 52 semanas en la semana 6 fue de 10% (diferencia con el placebo 2%, IC del 95%: -6, 10) cuando se administraba sin corticosteroides en comparación con 20% (diferencia con el placebo 14%, IC del 95%: -1, 29) cuando se administraba de forma concomitante con corticosteroides. En un estudio controlado de 10 semanas, a la semana 6 y 10 las tasa de remisión clínica correspondientes fueron respectivamente del 18% (diferencia con el placebo 3%, IC del 95%: -7, 13) y 22% (diferencia con el placebo 8%, IC del 95%: -3, 19) cuando se administraba sin corticosteroides en comparación con 20% (diferencia con el placebo 11%, IC del 95%: 2, 20) y 35% (diferencia con el placebo 23%, IC del 95%: 12, 33) cuando se administraba de forma concomitante con corticosteroides. Estos efectos se observaron en casos en los que se administraba o no inmunomoduladores de forma concomitante.

Los análisis exploratorios proporcionan información adicional acerca de las subpoblaciones clave estudiadas. En un estudio controlado de 52 semanas, aproximadamente la mitad de los pacientes habían fallado anteriormente en el tratamiento con el antagonista de TNF $\alpha$ . Entre estos pacientes, el 28% de los que recibieron vedolizumab cada ocho semanas, el 27% de los que recibieron vedolizumab cada cuatro semanas y el 13% de los que recibieron el placebo alcanzaron la remisión clínica en la semana 52. La respuesta clínica mejorada se alcanzó en el 29%, 38%, 21%, respectivamente, y la remisión clínica sin corticosteroides se alcanzó en el 24%, 16%, 0%, respectivamente. Los pacientes que no mostraron respuesta en la semana 6 en este estudio controlado de 52 semanas permanecieron en el estudio y recibieron vedolizumab cada cuatro semanas. La respuesta clínica mejorada se alcanzó en la semana 10 y en la semana 14 en proporciones mayores de pacientes de vedolizumab, 16% y 22%, respectivamente, en comparación con los pacientes del placebo, 7% y 12%, respectivamente. No se observó una diferencia con relevancia clínica en la remisión clínica entre los grupos de tratamiento en estos puntos temporales.

Los análisis de la remisión clínica en la semana 52 en pacientes que no respondieron en la semana 6 pero que alcanzaron una respuesta en la semana 10 o en la semana 14 indican que los pacientes de EC que no responden se pueden beneficiar de una dosis de vedolizumab en la semana 10.

A los pacientes que perdieron respuesta a vedolizumab cuando se trataron cada ocho semanas, en este estudio controlado de 52 semanas, se les permitió entrar en un estudio de extensión abierto y recibir vedolizumab cada cuatro semanas. En estos pacientes, se alcanzó la remisión clínica en el 23% de los pacientes en la semana 28 y en el 32% de los pacientes en la semana 52.

A los pacientes que alcanzaron una respuesta clínica luego de recibir vedolizumab en la semana 0 y 2 y que luego se aleatorizaron a placebo (por 6 a 52 semanas) y perdieron la respuesta se les permitió entrar en un estudio de extensión abierto y recibir vedolizumab cada cuatro semanas. En estos pacientes, se alcanzó la remisión clínica en el 46% de los pacientes en la semana 28 y en el 41% de los pacientes en la semana 52.

En este estudio de extensión abierto, se observó la remisión clínica y la respuesta clínica en pacientes hasta por 348 semanas.

El análisis exploratorio mostró mejoras clínicamente significativas observadas para los grupos de vedolizumab cada cuatro semanas y cada ocho semanas, en este estudio controlado de 52 semanas. Las mejoras fueron significativamente mayores en comparación con el grupo del placebo desde los valores iniciales hasta la semana 52, en los puntajes de EQ-5D y EQ-5D VAS, el puntaje total de CEII y en las escalas secundarias de CEII de síntomas y función sistémica del intestino.

### *Enfermedad de Crohn - Vedolizumab para administración subcutánea*

La eficacia y seguridad de vedolizumab subcutáneo para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave (puntuación CDAI de 220 a 450) se demostró en un

estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evaluó criterios de valoración de eficacia en la semana 52 (VISIBLE dos).

En VISIBLE 2, los pacientes incluidos (n = 644) tuvieron una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a una terapia convencional, incluidos los corticosteroides, inmunomoduladores y / o antagonistas del TNF $\alpha$  (incluidos los no respondedores primarios). Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos orales, corticosteroides y / o inmunomoduladores.

Los pacientes que lograron una respuesta clínica al tratamiento abierto con vedolizumab intravenoso en la semana 6 fueron elegibles para ser aleatorizados. Para la evaluación de los criterios de valoración de la semana 52, 409 (64%) pacientes fueron aleatorizados y tratados de forma doble ciego (2: 1) para recibir 108 mg de vedolizumab subcutáneo (n = 275) o placebo subcutáneo (n = 134) cada 2 semanas. Los datos demográficos iniciales fueron similares para los pacientes de los grupos de vedolizumab y placebo.

Entre los pacientes aleatorizados al inicio del estudio, el 22% de los pacientes recibieron corticosteroides previos solamente, el 5% de los pacientes recibieron inmunomoduladores previos solamente (azatioprina o 6-mercaptopurina) y el 71% de los pacientes recibieron corticosteroides e inmunomoduladores previos. El cuarenta y dos por ciento de los pacientes (39% del brazo de vedolizumab; 47% del brazo de placebo) no tenían ninguna experiencia previa con la terapia con antagonistas del TNF $\alpha$ . El CDAI basal fue > 330 (enfermedad de Crohn grave) en aproximadamente el 41% y  $\leq$ 330 (enfermedad de Crohn moderada) en aproximadamente el 59% de la población total del estudio.

A partir de la semana 6, los pacientes que habían logrado una respuesta clínica (definida como una disminución de  $\geq$ 70 puntos en la puntuación CDAI desde el inicio) y estaban recibiendo corticosteroides debían comenzar un régimen de reducción gradual de corticosteroides. El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes con remisión clínica (puntuación CDAI  $\leq$ 150) en la semana 52. Los criterios de valoración secundarios fueron la proporción de pacientes con una respuesta clínica mejorada (disminución  $\geq$ 100 puntos en la puntuación CDAI desde el inicio) en la semana 52, la proporción de los pacientes con remisión libre de corticosteroides (pacientes que usaban corticosteroides orales al inicio del estudio que habían interrumpido los corticosteroides y estaban en remisión clínica) en la semana 52, y la proporción de pacientes sin tratamiento previo con antagonistas del TNF $\alpha$  que lograron la remisión clínica (puntuación CDAI  $\leq$  150) en la semana 52. La Tabla 7 muestra los resultados evaluados de los puntos finales primarios y secundarios.

**Tabla 7. Resultados de eficacia de la semana 52 de un estudio controlado de 52 semanas (VISIBLE 2) en pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron vedolizumab subcutáneo**

| Parámetro*                                       | Placebo†<br>N= 134 | Vedolizumab<br>SC 108 mg<br>Cada 2 Semanas<br>N=275 | Estimación‡ de la<br>diferencia de<br>tratamiento (IC<br>del 95%)<br>Vedolizumab<br>SC vs. Placebo | Valor-P‡          |
|--|--------------------|---|--|-------------------|
| Remisión clínica§                                | 34.3%              | 48.0%   | 13.7 (3.8, 23.7)   | p = 0.008         |
| Respuesta clínica<br>mejorada #                  | 44.8%              | 52.0%   | 7.3 (-3.0, 17.5)   | p = 0.167<br>(NS) |
| Remisión libre de<br>corticosteroides **         | 18.2%              | 45.3%   | 27.1 (11.9, 42.3)  | p = 0.002‡‡       |
| Remisión clínica en<br>pacientes sin tratamiento | 42.9%              | 48.6%   | 4.3 (-11.6, 20.3)  | p = 0.591‡‡       |



|   |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|
| previo con antagonistas del TNF $\alpha$ †† |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|

\* Los criterios de valoración se presentan en el orden en que se realizaron las pruebas de secuencia fija para el control del error de tipo 1 al 5%.

† El grupo de placebo incluye a aquellos sujetos que recibieron vedolizumab intravenoso en la Semana 0 y la Semana 2, y fueron aleatorizados para recibir placebo desde la Semana 6 hasta la Semana 52.

‡ La estimación de la diferencia de tratamiento y el valor p para todos los criterios de valoración se basa en el método Cochran-Mantel-Haenszel.

§ Remisión clínica: puntuación CDAI  $\leq$ 150, en la semana 52.

# Respuesta clínica mejorada: disminución  $\geq$ 100 puntos en la puntuación CDAI desde el inicio (semana 0), en la semana 52.

\*\* Remisión clínica sin corticosteroides: pacientes que usaban corticosteroides orales al inicio del estudio (semana 0) que habían suspendido los corticosteroides y estaban en remisión clínica en la semana 52. El número de pacientes que usaban corticosteroides orales al inicio del estudio fue n = 44 para placebo y n = 95 para tratamiento vedolizumab.

†† Remisión clínica (puntuación CDAI  $\leq$ 150, en la semana 52) en pacientes sin tratamiento previo con antagonistas del TNF $\alpha$  (n = 63 placebo; n = 107) vedolizumab subcutáneo.

‡‡ Valor p nominal.

NS = no significativo (valor de p de 2 colas > 0,05).

Los criterios de valoración primarios y secundarios se analizaron en subgrupos de pacientes que no habían recibido tratamiento previo con antagonistas del TNF $\alpha$  (42%; n = 170), pacientes que habían fracasado en el tratamiento previo con antagonistas del TNF $\alpha$  (51%; n = 210) y pacientes que habían tenido exposición a la terapia previa con antagonistas de TNF $\alpha$ , pero no experimentó fracaso del tratamiento (7%; n = 29).

En pacientes que no habían recibido tratamiento previo con antagonistas del TNF $\alpha$  o que habían fracasado en un tratamiento previo con antagonistas del TNF $\alpha$ , una mayor proporción de pacientes tratados con vedolizumab logró la remisión clínica, una mejor respuesta clínica y una remisión sin corticosteroides en la semana 52 en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Consulte la Tabla 8 y la Tabla 9 a continuación. Se observaron resultados similares para la remisión clínica y la respuesta clínica mejorada en pacientes que habían tenido una exposición previa a la terapia con antagonistas de TNF $\alpha$  pero que no experimentaron fracaso del tratamiento.

**Tabla 8. Resultados de eficacia de la semana 52 en pacientes sin tratamiento previo con antagonistas del TNF $\alpha$  de un estudio controlado de 52 semanas (VISIBLE 2) en pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron Vedolizumab subcutáneo**

| Parámetro                                | Placebo<br>N= 63 | Vedolizumab<br>SC 108 mg<br>Cada 2 Semanas<br>N = 107 | Diferencia de<br>tratamiento (IC del<br>95%) Vedolizumab<br>SC vs. Placebo |
|--|------------------|---|--|
| Remisión clínica                         | 42.9%            | 48.6%   | 4.3 (-11.6, 20.3)  |
| Respuesta clínica mejorada               | 47.6%            | 54.2%   | 4.4 (-11.6, 20.3)  |
| Remisión libre de<br>corticosteroides ** | 18.2%            | 41.0%   | 22.8 (-3.2, 46.8)  |

\*\* Los pacientes que no habían recibido tratamiento previo con antagonistas del TNF $\alpha$  y que usaban corticosteroides orales al inicio del estudio fueron n = 22 para placebo y n = 39 para vedolizumab subcutáneo.

**Tabla 9. Resultados de eficacia de la semana 52 en pacientes en los que fracasó el tratamiento con antagonistas del TNF $\alpha$  de un estudio controlado de 52 semanas (VISIBLE 2) en pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron vedolizumab subcutáneo**

| Parámetro                                | Placebo<br>N= 59 | Vedolizumab<br>SC 108 mg<br>Cada 2 Semanas<br>N = 151 | Diferencia de<br>tratamiento (IC del<br>95%) Vedolizumab<br>SC vs. Placebo |
|--|------------------|---|--|
| Remisión clínica                         | 28.8%            | 46.4%   | 17.6 (3.8, 31.4)   |
| Respuesta clínica mejorada               | 45.8%            | 49.0%   | 3.2 (-11.8, 18.2)  |
| Remisión libre de<br>corticosteroides ** | 15.0%            | 46.2%   | 31.2 (5.2, 54.5)   |

\*\* Los pacientes que habían fracasado en el tratamiento previo con antagonistas del TNF $\alpha$  y que usaban corticosteroides orales al inicio del estudio fueron n = 20 para placebo y n = 52 para vedolizumab subcutáneo.

HRQOL se evaluó mediante el IBDQ, un instrumento específico de la enfermedad, y el EQ-5D (incluidas las puntuaciones EQ-5D VAS), que es una medida genérica. Los pacientes tratados con vedolizumab subcutáneo mantuvieron mejoras en las puntuaciones IBDQ y EQ-5D en la semana 52 en mayor medida que los pacientes que recibieron placebo. La productividad del trabajo fue evaluada por WPAI-CD. Los pacientes tratados con vedolizumab subcutáneo mantuvieron mejoras en las puntuaciones de WPAI-CD en la semana 52 en mayor medida que los pacientes que recibieron placebo.

Los pacientes que completaron VISIBLE 2 fueron elegibles para inscribirse en un estudio de extensión abierto y en curso para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo del tratamiento con vedolizumab subcutáneo en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

Los pacientes de VISIBLE 2 que no lograron una respuesta clínica en la semana 6 debían recibir una tercera dosis de vedolizumab 300 mg por infusión intravenosa en la semana 6. De los pacientes que recibieron una tercera dosis de vedolizumab 300 mg por infusión intravenosa en la semana 6, 65,1% (125/192) lograron una respuesta clínica en la Semana 14. Los pacientes que lograron una respuesta clínica en la Semana 14 fueron elegibles para ingresar al estudio de extensión de etiqueta abierta y recibir 108 mg de vedolizumab subcutáneo cada 2 semanas. El 39,8% (47/118) de estos pacientes observó remisión clínica (puntuación HBI  $\leq$  4) en la semana 40 después de la transición a vedolizumab subcutáneo en el estudio de extensión abierto.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Se estudió la farmacocinética de dosis únicas o múltiples de vedolizumab en pacientes sanos y en pacientes con colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn activa moderada a grave.

### Absorción

En pacientes a los que se administró 300 mg de vedolizumab como una infusión intravenosa de 30 minutos en las semanas 0 y 2, el promedio de las concentraciones séricas mínimas en la semana 6 fueron de 27,9 mcg/mL (DE  $\pm$  15,51) en colitis ulcerativa y de 26,8 mcg/mL (DE  $\pm$  17,45) en enfermedad de Crohn. Iniciando la semana 6, los pacientes recibieron 300 mg de vedolizumab cada ocho o cuatro semanas. En pacientes con colitis ulcerativa, el promedio de las concentraciones séricas mínimas en estado estacionario fue de 11,2 mcg/mL (DE  $\pm$  7,24) y de 38,3 mcg/mL (DE  $\pm$  24,43), respectivamente. En pacientes con enfermedad de Crohn, el promedio de las concentraciones séricas mínimas en estado estacionario fue de 13,0 mcg/mL (DE  $\pm$  9,08) y de 34 mcg/mL (DE  $\pm$  22,6), respectivamente.

En estudios clínicos en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn que recibieron vedolizumab subcutáneo, a partir de la semana 6, los pacientes recibieron 108 mg de vedolizumab subcutáneo cada 2 semanas. Las concentraciones mínimas séricas medias en estado estacionario



fueron 35,8 mcg / ml (DE  $\pm$  15,2) en pacientes con colitis ulcerosa y 31,4 mcg / ml (DE  $\pm$  14,7) en pacientes con enfermedad de Crohn.

La biodisponibilidad de vedolizumab tras la administración subcutánea de dosis única de 108 mg en relación con la administración intravenosa de dosis única fue aproximadamente del 75%. La mediana del tiempo para alcanzar la concentración sérica máxima (t<sub>max</sub>) fue de 7 días (rango de 3 a 14 días) y la concentración sérica máxima media (C<sub>max</sub>) fue de 15,4 mcg / ml (DE  $\pm$  3,2).

### Distribución

Los análisis farmacocinéticos de la población indican que el volumen de distribución de vedolizumab es aproximadamente 5 litros. No se ha evaluado la unión de vedolizumab a proteínas del plasma. Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal terapéutico y no se espera que se una a las proteínas del plasma.

Vedolizumab no pasa a través de la barrera hematoencefálica luego de la administración intravenosa. En pacientes sanos, una dosis de 450 mg de vedolizumab administrada por vía intravenosa no se detectó en el líquido cefalorraquídeo.

### Excreción y eliminación

Los análisis farmacocinéticos poblacionales basados en datos intravenosos y subcutáneos indican que el aclaramiento de vedolizumab es de aproximadamente 0,162 L/día (a través de la vía de eliminación lineal) y la semivida sérica es de 26 días. Se desconoce la vía de eliminación exacta de vedolizumab.

Los análisis farmacocinéticos de la población sugieren que, si bien la albúmina baja, el peso corporal elevado, el tratamiento previo con fármacos anti-TNF y la presencia de anticuerpos anti-vedolizumab pueden aumentar el aclaramiento de vedolizumab, la magnitud de sus efectos no se considera clínicamente relevante.

### Linealidad

Vedolizumab posee una farmacocinética lineal en las concentraciones séricas mayores a 1 mcg/mL.

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal*

No se han realizado estudios formales para evaluar los efectos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de vedolizumab.

#### *Insuficiencia hepática*

No se han realizado estudios formales para evaluar los efectos de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de vedolizumab.

#### *Edad*

La edad no tiene impacto sobre la depuración de vedolizumab en los pacientes con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, basándose en los análisis farmacocinéticos de la población.

## 5.3. Datos de seguridad no clínica

### **Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad**

No se han realizado estudios con vedolizumab en animales a largo plazo para evaluar su potencial carcinogénico, ya que no existen modelos de respuesta farmacológica a los anticuerpos monoclonales. En una especie de respuesta farmacológica (monos cynomolgus), no se encontró evidencia de

hiperplasia celular o inmunomodulación sistémica que pudiera estar asociada potencialmente con oncogénesis en los estudios toxicológicos de 13 y 26 semanas. Además, no se encontraron efectos del vedolizumab sobre la tasa proliferativa o la citotoxicidad de una línea celular tumoral humana que expresa la integrina  $\alpha 4\beta 7$  *in vitro*.

No se han realizado estudios específicos de fertilidad con vedolizumab en animales. No se puede obtener ninguna conclusión definitiva del estudio de toxicidad a dosis repetidas en los órganos reproductores masculinos de los monos cynomolgus, pero, dada la falta de unión de vedolizumab al tejido reproductivo masculino en monos y seres humanos, y la fertilidad masculina intacta que se observó en la integrina  $\beta 7$  de los ratones knock-out, no se espera que vedolizumab afecte a la fertilidad masculina. La administración de vedolizumab a monas cynomolgus preñadas durante la mayor parte de la gestación no evidenció efecto sobre la teratogenicidad y el desarrollo prenatal o postnatal en recién nacidos de hasta 6 meses de edad. En el día 28 post-parto, se detectaron niveles bajos de vedolizumab (<300 mcg/l) en la leche de 3 de 11 monos cynomolgus hembras que fueron tratadas con una dosis de 100 mg/kg de vedolizumab cada 2 semanas y no en los animales que recibieron 10 mg/kg.

### **Toxicología y/o farmacología animal**

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad, así como estudios de toxicidad reproductiva y del desarrollo.

## **6. Características farmacológicas**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### **Vedolizumab polvo para administración intravenosa**

L-histidina, L-histidina monoclorhidrato, clorhidrato de L-arginina, sacarosa y Polisorbato 80.

#### **Vedolizumab solución para administración subcutánea**

Ácido cítrico monohidrato, citrato de sodio dihidratado, L-histidina, L-histidina monoclorhidrato, clorhidrato de L-arginina, polisorbato 80 y agua estéril para inyección.

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos.

### **6.3 Vida útil**

#### **Vedolizumab polvo para administración intravenosa**

3 años (36 meses).

#### **Vedolizumab solución para administración subcutánea**

2 años (24 meses).

## 6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

### Vedolizumab polvo para administración intravenosa

- Almacene en un refrigerador (2-8°C). Mantenga el vial en su caja original con el fin de protegerlo de la luz.
- Para las condiciones de almacenamiento después de la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.6.

### Vedolizumab solución para administración subcutánea

- Almacene en un refrigerador (2-8°C) en su caja original para protegerlo de la luz. Si es necesario, la jeringa prellenada y la pluma prellenada/autoinyector se pueden dejar fuera del refrigerador en su caja original a temperatura ambiente (hasta 25 ° C) hasta por 7 días. No use la jeringa prellenada o la pluma prellenada/autoinyector si se deja fuera del refrigerador por más de 7 días.
- Mantenga la jeringa prellenada o la pluma prellenada/autoinyector en su caja original hasta el momento de su uso para protegerla de la luz.
- No congelar.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

### Vedolizumab polvo para administración intravenosa

Vial de vidrio tipo 1 (20 mL) con tapón de caucho y agrafe de aluminio protegido por una tapa plástica.

### Vedolizumab solución para administración subcutánea

Jeringa de vidrio tipo I de 1 mL con aguja fija de ½ pulgada y calibre 27. La jeringa está prellenada y ensamblada en un dispositivo de seguridad de la aguja (jeringa prellenada) o autoinyector (pluma prellenada/autoinyector). La jeringa tiene una cubierta de goma para la aguja encerrada en una carcasa de plástico y un tapón de goma.

- Jeringa de vidrio tipo I de 1 mL con aguja fija de ½ pulgada y calibre 27 para administración subcutánea de dosis única con operación de inyección manual, Cada Jeringa prellenada está equipada con un dispositivo de seguridad que se activa para extender y bloquear un protector sobre la aguja una vez que se completa la inyección.
- La pluma prellenada/autoinyector de vedolizumab para administración subcutánea de dosis única con operación de inyección mecánica y de administración desechable. Cada pluma prellenada está equipada con un protector de aguja automático que se activa para extender y bloquear la aguja una vez que se retira el dispositivo del lugar de la inyección.

## 6.6 Instrucciones de uso/manipulación

Vedolizumab no contiene conservantes.

### Vedolizumab polvo para administración intravenosa

- Una vez reconstituido, la solución para infusión se debe utilizar tan pronto como sea posible.
- *Estabilidad de la solución de vedolizumab reconstituido en vial:*
- Se ha demostrado la estabilidad en uso de la solución reconstituida en el vial durante 8 horas a 2°C-8°C.

*Estabilidad de la solución de vedolizumab diluida en solución de cloruro de sodio 0,9%:*

- Se ha demostrado la estabilidad en uso de la solución diluida en solución de cloruro de sodio 0,9% en una bolsa de infusión durante 12 horas a 20°C-25°C o 24 horas a 2°C-8°C.
- La estabilidad combinada en uso de vedolizumab en el vial y la bolsa de infusión con cloruro de sodio 0,9% es en total de 12 horas a 20°C-25°C o 24 horas a 2°C-8°C. Este tiempo de espera puede incluir hasta 8 horas a 2°C-8°C en el vial. No congele la solución reconstituida en el vial o la solución diluida en la bolsa de infusión.

*Estabilidad de la solución diluida de vedolizumab en solución de Lactato de Ringer:*

- La estabilidad en uso de la solución diluida en la solución láctica de Ringer en la bolsa de infusión se ha demostrado durante 8 horas a 2°C-8°C.
- La estabilidad combinada en el uso de vedolizumab en el vial y la bolsa de infusión diluida con solución láctica de Ringer es un total de 8 horas a una temperatura de 2°C-8°C. No congele la solución reconstituida en el vial o la solución diluida en la bolsa de infusión.

|   | Condición de Almacenamiento |                       |
|---|-----------------------------|-----------------------|
|   | 2°C – 8°C                   | 20°C – 25°C           |
| <b>Solución Reconstituida en el Vial</b>                      | 8 horas                     | No mantener           |
| <b>Solución Diluida en Solución de cloruro de sodio 0,9%.</b> | 24 horas <sup>*</sup> , †   | 12 horas <sup>*</sup> |
| <b>Solución Diluida en Solución de Lactato de Ringer</b>      | 8 horas <sup>*</sup>        | No mantener           |

\* Esta vez se supone que la solución reconstituida se diluye inmediatamente en la solución de cloruro de sodio 0,9% o en la solución de Lactato de Ringer y se mantiene en la bolsa de infusión solamente. En cualquier momento que la solución reconstituida se mantuvo en el vial se debe restar del tiempo en que la solución puede mantenerse en la bolsa de infusión.

† Este período puede incluir hasta 12 horas a 20°C-25°C.

- No almacene ninguna porción no utilizada de la solución reconstituida o para infusión para su uso posterior.
- Cada vial es de un único uso.
- Cualquier producto medicinal no usado o material de desperdicio se debe descartar de acuerdo con los requerimientos locales.

**Vedolizumab solución inyectable para administración subcutánea**

- Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución durante 24 meses a 2 ° C-8 ° C.
- Después de sacar la jeringa prellenada o autoinyector (pluma prellenada/autoinyector) del refrigerador, espere 30 minutos antes de inyectar para permitir que la solución alcance la temperatura ambiente. No deje la jeringa prellenada o autoinyector (pluma prellenada/autoinyector) a la luz solar directa.
- Cada jeringa prellenada o autoinyector (pluma prellenada/autoinyector) es para un solo uso.
- No congelar. No use vedolizumab subcutáneo si está congelado.
- Cualquier producto que no se utilice, el material de acabado debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.



**Información para el prescriptor**  
Vedolizumab  
Versión: CCDS 6.0

**Importado y distribuido por:**

Baxalta Colombia S.A.S, Bogotá D.C., Colombia

**Información para prescribir basado en la CCDS versión CCDS 6.0**