



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Artículo bilingüe inglés/castellano

Vedolizumab in Crohn Disease genesis-sefh drug evaluation report*

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

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

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

Introducción

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eficacia

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

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

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

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

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

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

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

Tabla 1. Resultados del ensayo GEMINI II

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

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

*Remisión clínica (CDAI \leq 150 puntos)

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

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

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

Tabla 2. Resultados del ensayo GEMINI III

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

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

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

Seguridad

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

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

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

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

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

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

Tabla 3. Coste eficacia incremental

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

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

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

Área económica

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

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

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

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

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

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

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

Consideraciones adicionales

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Conclusión-Posicionamiento terapéutico y condiciones de uso.

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

Bibliografía

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

- and Research in the Selection of Drugs (GENESIS) of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH). Support method for decision making in assessment and appraisal of medicines (MADRE). Version 4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2013. ISBN: 978-84-695-7629-8. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/MADRE%204_0_Procedures%20manual_Dec_2013.pdf.
- Lucendo AJ, Hervías D, Roncero Ó, Lorente R, Bouhmidi A, Anqueira T et al. Epidemiology and temporal trends (2000-2012) of inflammatory bowel disease in adult patients in a central region of Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Dec; 26(12):1399-407.
 - NICE clinical guideline 152. Crohn's disease. Management in adults, children and young people. October 2012. [Acceso el 25/08/2014]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg152>.
 - Cabriada JL, Vera I, Domènech E, Barreiro-de Acosta M, Esteve M, Gisbert JP et al. (Grupo GETECCU). Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa sobre el uso de fármacos antifactor de necrosis tumoral en la enfermedad inflamatoria intestinal (2013). *Gastroenterol Hepatol*. 2013; 36(3):127-146.
 - Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010; 4 (1): 28-62.
 - Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor agents in Crohn's disease: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(6):644-53.
 - Ficha técnica Cimzia®. U.S. Food and Drug Administration (FDA). [Acceso el 25/08/2014]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125160s215lbl.pdf
 - Ficha técnica Tysabri® U.S. Food and Drug Administration (FDA). [Acceso el 25/08/2014]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125104s840s847s889lbl.pdf.
 - NICE technology appraisal guidance 187. Infliximab (review) and adalimumab for the treatment of Crohn's disease. May 2010. [Acceso el 25/08/2014]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta187>.
 - Informe técnico sobre anti TNF en enfermedad inflamatoria intestinal: Infliximab y Adalimumab. SESCAM. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha. [Acceso el 25/08/2014]. Disponible en: http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/infliximab_y_adalimumab.pdf.
 - EMA. Entyvio. Assesment report. EMA/CHMP/676643/2013. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 20 March 2014. [Acceso el 22/07/2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002782/WC500168530.pdf.
 - Ficha técnica Entyvio® European Public Assessment Report. [Acceso el 25/08/2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf.
 - Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2013; 369:711-21.
 - Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel J-F, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients with Crohn's Disease in whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Failed. *Gastroenterology* 2014; 147:618-627.
 - Gestión de medicamentos en situaciones especiales de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [Acceso el 07/03/2015]. Disponible en: <https://mse.aemps.es/mse/loginForm.do>.