



## ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

### Tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: lo nuevo de la Digestive Disease Week 2016

**María Chaparro**

*Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP) y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España*

#### PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal; Enfermedad de Crohn; Colitis ulcerosa; Tratamiento; Inmunosupresores; Anti-TNF; Biosimilar; Vedolizumab; Tofacitinib; Células madre; Trasplante fecal

**Resumen** La enfermedad inflamatoria intestinal es un trastorno crónico de etiología desconocida, resultado de una respuesta patológica, tanto del sistema inmune innato como del adquirido, lo que conduce a una inflamación crónica del tubo digestivo. Se han incorporado nuevos fármacos en el arsenal terapéutico de la enfermedad inflamatoria intestinal; sin embargo, estos tratamientos no son eficaces en todos los pacientes y, en los que responden inicialmente, se ha descrito una pérdida de respuesta a lo largo del tiempo. Además, en ocasiones inducen efectos secundarios y con frecuencia conllevan un elevado coste. El objetivo del presente artículo es revisar los estudios presentados en la Digestive Disease Week 2016 que aportan nuevos datos sobre la optimización de los tratamientos actualmente aprobados para la enfermedad inflamatoria intestinal, la experiencia de la práctica clínica con fármacos de reciente aprobación y algunos estudios sobre moléculas que se encuentran en fase de desarrollo para el tratamiento de estas enfermedades.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Inflammatory bowel disease; Crohn disease; Ulcerative colitis; Treatment; Immunosuppressants; Anti-TNF; Biosimilar; Vedolizumab; Tofacitinib; Stem cells; Faecal transplant

#### Treatment of inflammatory bowel disease: what's new in Digestive Disease Week 2016

**Abstract** Inflammatory bowel disease is a chronic disorder of unknown aetiology that results from a pathologic response from both the innate and acquired immune systems, leading to chronic inflammation of the gastrointestinal tract. New drugs have been introduced into the therapeutic armamentarium of inflammatory bowel disease but are not effective in all patients; moreover, among initial responders, there have been reports of loss of response over time. In addition, these drugs sometimes have adverse effects and are often expensive. The present article reviews the studies presented at Digestive Disease Week 2016 that provided new data on the optimisation of currently approved treatments for inflammatory bowel disease, experience with recently approved drugs in clinical practice, and some studies on molecules that are under development for the treatment of these diseases.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un trastorno crónico de etiología desconocida resultado de una respuesta patológica, tanto del sistema inmune innato como del adquirido, lo que conduce a una inflamación crónica del tubo digestivo. El amplio abanico de factores implicados en el desarrollo de la enfermedad, así como la complejidad del sistema inmune, ofrecen múltiples dianas terapéuticas, que se reflejan en la gran diversidad de moléculas que se han evaluado como potenciales tratamientos de la EII.

A pesar de que la incorporación de los fármacos biológicos al arsenal terapéutico de la EII ha supuesto una mejoría en el pronóstico de los pacientes -disminuyendo la necesidad de ingresos e intervenciones quirúrgicas-, estos tratamientos no son eficaces en todos los pacientes y, en los que responden inicialmente, se ha descrito una pérdida de respuesta a lo largo del tiempo. Además, aun siendo en general seguros se asocian con la aparición de efectos adversos y tienen un elevado coste. Por estos motivos es necesaria la optimización de los fármacos y estrategias terapéuticas disponibles, así como el desarrollo de nuevos tratamientos, dirigidos frente a diferentes dianas terapéuticas.

En la Digestive Disease Week (DDW) 2016 se han presentado numerosos trabajos que aportan nuevos datos sobre la optimización de los tratamientos actualmente aprobados para la EII, la experiencia de la práctica clínica con fármacos de reciente aprobación y algunos estudios sobre moléculas que se encuentran en fase de desarrollo para el tratamiento de esta enfermedad.

## Optimización de los tratamientos convencionales para la enfermedad inflamatoria intestinal

En general se ha sugerido que el tratamiento combinado de infliximab y azatioprina es más eficaz que cada uno de estos fármacos en monoterapia en los pacientes con EII. Sin embargo, el beneficio del tratamiento combinado con tiopurinas en pacientes en tratamiento con adalimumab es más controvertido. Matsumoto et al presentaron los resultados del estudio DIAMOND, cuyo objetivo fue comparar la combinación de adalimumab y azatioprina frente a adalimumab en monoterapia para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Crohn (EC) moderada-grave *naïve*, tanto a fármacos antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF) como a tiopurinas<sup>1</sup>. En total se incluyeron 176 pacientes, que se aleatorizaron a recibir tratamiento con adalimumab 160 mg/80 mg en las semanas 0 y 2 y, posteriormente, 40 mg cada 2 semanas (tratamiento en monoterapia) o la misma pauta de adalimumab en combinación con azatioprina 25-100 mg/24 h (tratamiento combinado) durante 52 semanas. La variable principal del estudio fue la remisión clínica en la semana 26. En el análisis por intención de tratar, el porcentaje de pacientes en remisión en la semana 26 fue similar en el grupo tratado con adalimumab en monoterapia y en el que recibió tratamiento combinado. Sin embargo, el porcentaje de pacientes con mejoría endoscópica fue superior en el grupo de tratamiento combinado (el 84 frente al 64%;  $p = 0,01$ ). Además, los valores de adalimumab y la

proporción de pacientes con anticuerpos frente a adalimumab fueron similares en ambos grupos de tratamiento. A pesar de las limitaciones de este estudio (se trata de un estudio no enmascarado), los autores concluyeron que el tratamiento combinado con azatioprina y adalimumab no es superior a adalimumab en monoterapia en la inducción de la remisión en los pacientes con EC *naïve* a ambos fármacos. No obstante, el tratamiento combinado se asoció con un mayor porcentaje de mejoría endoscópica.

Dentro de la optimización de los tratamientos convencionales se ha demostrado que los valores de infliximab se asocian con la respuesta al tratamiento en los pacientes con colitis ulcerosa (CU) grave. Además, algunos estudios sugieren que la administración de una pauta acelerada de infliximab (en lugar de la clásica de 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6) podría ser más eficaz y evitaría la colectomía en los pacientes con CU grave. Govani et al evaluaron la evolución de pacientes con CU grave que recibieron una pauta acelerada de infliximab (una segunda dosis a los 3 días de la primera) si la proteína C reactiva (PCR) no había descendido por debajo de 0,7 mg/dl<sup>2</sup>. Además se comparó el porcentaje de colectomía a los 90 días, la necesidad de reingreso y las complicaciones posquirúrgicas (absceso, infección del tracto urinario, neumonía y complicaciones en el muñón rectal) en los 30 primeros días tras la colectomía con los de una cohorte histórica de pacientes con CU hospitalizados y tratados con infliximab entre los años 2000 y 2015 en la misma institución.

En total se incluyeron 57 pacientes con CU grave, de los cuales 17 recibieron la pauta de infliximab acelerada. La incidencia acumulada de colectomía a los 90 días fue del 12% en la cohorte de pauta estándar y del 47% en la cohorte de pauta acelerada ( $p = 0,01$ ). Como era de esperar por el propio diseño del estudio, el promedio de la concentración de PCR en el primer día de tratamiento con infliximab fue más elevado en los pacientes que recibieron la pauta acelerada que en la cohorte de pauta estándar (5,8 frente a 3,7 mg/dl). Finalmente, 13 pacientes requirieron colectomía. Aunque la tasa de complicaciones posquirúrgicas fue similar en ambos grupos, la tasa de reingreso fue significativamente más alta en los pacientes que habían recibido la pauta acelerada (el 57 frente al 20%;  $p = 0,02$ ).

En este mismo sentido, Choy et al presentaron un estudio similar, en el que compararon la inducción acelerada con la pauta de inducción estándar en los pacientes con CU aguda grave<sup>3</sup>. Se incluyeron 41 pacientes, de los que el 74% recibió la pauta de inducción estándar y el 26% una pauta de inducción acelerada (3 dosis en una mediana de 20 días). Globalmente, la incidencia acumulada de colectomía fue del 13% a los 3 meses y del 42% a los 12 meses. Basalmente, los pacientes que recibieron la dosis acelerada presentaban una PCR y un cociente PCR/álbumina más elevados que los que recibieron la pauta estándar. La tasa de colectomía fue similar en ambos grupos (el 22 frente al 29%), sin diferencias a los 3 y a los 12 meses.

Finalmente, Shah et al evaluaron el beneficio de la administración de una dosificación mayor de infliximab (en este caso administrando 10 mg/kg, en lugar de la dosis estándar de 5 mg/kg) en el tratamiento de los pacientes con CU grave<sup>4</sup>. Se analizaron, de forma retrospectiva, pacientes con CU grave hospitalizados que hubieran recibido al menos una

dosis de infliximab. El objetivo primario fue evaluar la tasa de colectomía a los 30 días de la primera administración del fármaco. En total se incluyeron 129 pacientes hospitalizados por CU grave, de los cuales 111 habían sido tratados con la dosis convencional y 18 con la dosis de 10 mg/kg. La tasa de colectomía a los 30 días del inicio del tratamiento fue similar en ambas cohortes. En el análisis univariante, los factores que se asociaron significativamente con un mayor riesgo de colectomía fueron una concentración de PCR > 10 mg/l, una albúmina < 3 g/dl y una concentración de hemoglobina < 8 g/dl. En el análisis multivariante, únicamente la concentración de hemoglobina < 8 g/dl se asoció con un mayor riesgo de colectomía. Con respecto a la respuesta a largo plazo, la supervivencia libre de colectomía a los 24 meses fue similar en ambos grupos.

El tratamiento para la prevención de la recurrencia posquirúrgica en los pacientes con EC -el tipo de fármaco más adecuado para cada paciente- aún sigue siendo controvertido. En la DDW se presentaron los resultados del ensayo clínico TOPPIC, que es el que incluye un mayor número de pacientes hasta la fecha, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de la mercaptopurina en la prevención de la recurrencia posquirúrgica en los pacientes con EC<sup>5</sup>. Se incluyeron un total de 240 pacientes con EC, que se aleatorizaron a recibir tratamiento con mercaptopurina o placebo durante un tiempo máximo de 36 meses. La dosis de mercaptopurina se ajustó en función del peso del paciente y la actividad de la TPMT (tiopurina metiltransferasa). La variable principal de valoración fue la recurrencia clínica de la EC y la necesidad de un tratamiento de rescate o de una nueva intervención quirúrgica. En el análisis por intención de tratar, el porcentaje de pacientes con recurrencia clínica de la EC y necesidad de un tratamiento de rescate o una nueva intervención quirúrgica fue mayor en el grupo que recibió placebo que en el tratado con mercaptopurina (el 23 frente al 12%;  $p = 0,07$ ), aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística. La única variable que se asoció con un mayor riesgo de recurrencia fue el hábito tabáquico. Otras variables como la edad al diagnóstico, el tiempo de evolución de la enfermedad, el sexo, el haber tenido otro antecedente de cirugía previa o el haber estado previamente expuesto al tratamiento con tiopurinas o anti-TNF no se asociaron con un mayor riesgo de recidiva. Por otro lado, la proporción de pacientes sin signos de recurrencia endoscópica fue significativamente más alta en los pacientes tratados con mercaptopurina que en los que recibieron placebo, tanto en la semana 49 (el 30 frente al 14%;  $p = 0,006$ ) como en la semana 157 (el 22 frente al 12%;  $p = 0,04$ ). En conclusión, el estudio TOPPIC demostró que la mercaptopurina reduce, aunque modestamente, la frecuencia de recurrencia clínica en los pacientes con EC.

La suspensión del tratamiento una vez que los pacientes han alcanzado la remisión es una alternativa que puede plantearse tanto por motivos de coste como de seguridad. Casanova et al presentaron un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 1.055 pacientes con EI (68% con EC) procedentes de 77 hospitales españoles en los que se suspendió el anti-TNF tras haber inducido la remisión con estos fármacos<sup>6</sup>. En el 75% de los casos, el tratamiento se suspendió de manera electiva, en el 18% debido a efectos adversos y en el 7% debido a que se alcanzó la remisión con la estrategia

*top-down* (iniciando desde el principio el tratamiento combinado con inmunosupresores y anti-TNF en pacientes que no habían sido expuestos previamente a estos fármacos). La tasa de incidencia de recidiva fue del 18% por paciente-año de seguimiento; la incidencia acumulada de recidiva fue del 44%: el 24% al año, el 38% a los 2 años, el 46% a los 3 años y el 56% a los 5 años de la suspensión del tratamiento. El 71% de los pacientes mantuvo el tratamiento inmunosupresor tras la suspensión del anti-TNF. En el análisis multivariante, las variables asociadas con un mayor riesgo de recidiva fueron el tratamiento con adalimumab (frente a infliximab) y la interrupción del tratamiento de forma electiva o debido a efectos adversos (frente a la estrategia *top-down*). Por el contrario, una edad más avanzada y el mantenimiento de los fármacos inmunosupresores tras la suspensión se asociaron con un menor riesgo de recidiva. Por último, el 70% de los pacientes que recidivaron recibió de nuevo tratamiento con un anti-TNF y, de ellos, el 75% alcanzó de nuevo la remisión al final del seguimiento.

En este mismo sentido, Fiorino et al presentaron un estudio retrospectivo en el que se comparó la evolución tras la suspensión del infliximab a los 12 meses de tratamiento con el mantenimiento del tratamiento durante al menos 24 meses en pacientes con CU<sup>7</sup>. Se incluyó un total de 161 pacientes, de los cuales el 57% había interrumpido el infliximab a los 12 meses -manteniendo después tiopurinas (21%), mesalacina (43%), tiopurinas y mesalacina (26%), otros fármacos (5%) o ningún tratamiento (5%)- y el 43% continuó el tratamiento con infliximab. No se observaron diferencias en cuanto a las características de la enfermedad, extensión o uso de fármacos entre ambos grupos. A los 12 meses de la suspensión del tratamiento, el 30% de los pacientes presentó recidiva, en comparación con el 6% en el grupo control ( $p = 0,0002$ ). El 50% de los pacientes que recidivaron inició de nuevo tratamiento con infliximab, y los porcentajes de respuesta y remisión fueron del 71 y el 50%, respectivamente. La tasa de ingresos hospitalarios y cirugías asociadas con la enfermedad fue del 1% en los pacientes que suspendieron el tratamiento y del 1 y 0%, respectivamente, en los pacientes que lo mantuvieron; no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. En el análisis de supervivencia se confirmó que la interrupción del tratamiento con infliximab se asociaba con un mayor riesgo de recidiva a los 12 meses y al final del seguimiento (mediana de 36 meses) (*hazard ratio [HR]*: 0,4,  $p = 0,02$ , y *HR*: 0,51,  $p = 0,018$ , respectivamente). Aunque se trata de un estudio retrospectivo, los resultados sugieren que la interrupción del tratamiento con infliximab en pacientes con CU en remisión se asocia con un mayor riesgo de recidiva. No obstante, no se asoció con un mayor riesgo de efectos adversos, hospitalizaciones o colectomías.

Se ha sugerido que la medición de los valores de anti-TNF podría ser útil para poder reducir la dosis del fármaco en algunos pacientes. Allegretti et al realizaron un estudio para conocer la evolución de los pacientes con EC en remisión en los que se disminuyó la dosis de infliximab en función de los valores séricos del fármaco<sup>8</sup>. Se incluyeron pacientes con EC en remisión clínica al menos 6 meses tratados con infliximab durante al menos 1 año. En los pacientes con valores valle del fármaco > 10 µg/ml y anticuerpos frente al fármaco indetectables se recomendó el descenso de la dosis

de 10 a 5 mg/kg, de 7,5 a 5 mg/kg o de 5 a 3 mg/kg, en función de la dosis que recibiera el paciente, sin modificar los intervalos de administración de los fármacos. Se incluyeron 24 pacientes con EC en remisión, de los cuales 10 presentaron valores de infliximab por encima de 10 µg/ml en la visita basal y, por tanto, se decidió disminuir la dosis de infliximab. Tras el descenso de la dosis se midieron de nuevo los valores valle del fármaco en 7 pacientes y, en todos los casos, estos fueron > 5 µg/ml. Además, todos los pacientes permanecieron en remisión clínica a lo largo del estudio. Un paciente desarrolló anticuerpos frente al fármaco tras la disminución de la dosis, aunque a baja concentración, y permaneció asintomático. Los autores concluyeron que debe considerarse la disminución de la dosis del tratamiento en pacientes con valores supraterapéuticos del fármaco.

### Infliximab biosimilar

En 2013, la European Medicine Agency (EMA) aprobó el primer biosimilar de Remicade® (infliximab), comercializado como Remsima® por Celltrion e Inflectra® por Hospira. Los estudios clínicos con este fármaco se realizaron en artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. Además de para estas indicaciones, la EMA aprobó el uso de infliximab biosimilar para todas las indicaciones del Remicade®. Durante la DDW se han presentado diversos estudios que evalúan la efectividad de estos fármacos en la práctica clínica.

Gecse et al incluyeron de forma consecutiva 291 pacientes con EII (184 EC y 107 CU)<sup>9</sup>. El 25% de los pacientes con EC y el 14% de los pacientes con CU habían recibido tratamiento con un anti-TNF previamente. No obstante, ningún paciente había recibido infliximab en los últimos 12 meses. De los pacientes con EC, el 55% alcanzó la remisión en la semana 14, el 57% en la semana 30 y el 47% en la semana 54. Con respecto a los pacientes con CU, el 59% alcanzó la remisión en la semana 14, el 46% en la semana 30 y el 53% en la semana 54. El tratamiento previo con fármacos anti-TNF se asoció con una menor probabilidad de remisión y respuesta, tanto en los pacientes con EC como en aquellos con CU, en todas las visitas a lo largo del seguimiento. El 7% de los pacientes presentó reacciones infusionales y el 8% infecciones. Los autores concluyeron que el infliximab biosimilar es eficaz y seguro en los pacientes con EII y que la eficacia es menor en los pacientes previamente expuestos a anti-TNF, al igual que se ha descrito previamente con otros fármacos anti-TNF.

Uno de los aspectos que más preocupa sobre el empleo de fármacos biosimilares es su inmunogenicidad. Malickova et al analizaron muestras de 60 pacientes naïve al tratamiento con infliximab tratados con infliximab biosimilar (Remsima®) y 71 pacientes tratados con infliximab original (Remicade®)<sup>10</sup>. En la semana 2 y en la semana 14, previamente a la infusión de infliximab, se obtuvieron muestras para determinar la presencia de anticuerpos antiinfliximab y algunos autoanticuerpos. La proporción de pacientes con anticuerpos antiinfliximab y autoanticuerpos fue similar en los pacientes en tratamiento con infliximab original y biosimilar, tanto en la semana 2 como en la semana 14. Por tanto, los autores concluyeron que la inmunogenicidad de ambos fármacos es similar.

### Vedolizumab

Vedolizumab (Entyvio®, Millennium Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA) es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente al heterodímero  $\alpha 4\beta 7$ , bloqueando de forma selectiva la migración de los linfocitos al intestino. Vedolizumab está indicado en pacientes adultos con EC o CU activa, de moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un anti-TNF.

En la DDW se han presentado resultados de diversas series evaluando la eficacia de vedolizumab para el tratamiento de la EII en la práctica clínica. Dulai et al evaluaron la eficacia del tratamiento en 201 pacientes con EC<sup>11</sup>. De ellos, el 11% alcanzó la remisión, el 35% respuesta o remisión libre de esteroides y el 40% respuesta clínica tras la administración de las dosis de inducción. En el análisis multivariante, el haber recibido previamente tratamiento con anti-TNF se asoció con una menor probabilidad de alcanzar respuesta clínica o respuesta libre de esteroides. Durante el tratamiento de mantenimiento, la proporción de pacientes que alcanzó la respuesta clínica, remisión y respuesta clínica libre de esteroides fue del 49, el 29 y el 49%, respectivamente. En el análisis multivariante, el tratamiento previo con anti-TNF se asoció con una menor probabilidad de presentar respuesta, mientras que el presentar una actividad más grave de la enfermedad se asoció con una menor probabilidad de remisión y de cicatrización mucosa. Finalmente, el sexo femenino y el tener un patrón fistulizante o estenosante se asociaron con una mayor probabilidad de cirugía.

Amiot et al incluyeron de forma consecutiva 170 pacientes con EII que recibieron vedolizumab 300 mg en las semanas 0, 2 y 6 como tratamiento de inducción<sup>12</sup>. Posteriormente, los pacientes recibieron vedolizumab 300 mg/8 semanas como tratamiento de mantenimiento. Los pacientes que no hubieron respondido en la semana 6 podían recibir vedolizumab 300 mg/4 semanas; no obstante, los autores no especificaron qué criterios se tuvieron en cuenta para administrar la dosis de vedolizumab cada 4 semanas ni qué proporción de pacientes recibió finalmente esta pauta. La inmensa mayoría de los pacientes incluidos (99%) había recibido previamente tratamiento con fármacos anti-TNF. Además, aproximadamente la mitad de los pacientes habían sido sometidos a una resección intestinal previa. La mediana de puntuación en el índice de Harvey-Bradshaw al inicio del tratamiento fue de 10 (actividad grave). La proporción de pacientes con respuesta libre de esteroides en las semanas 14, 22 y 30 fue del 51, 53 y 47%, respectivamente. El porcentaje de pacientes con remisión libre de esteroides en las semanas 14, 22 y 30 fue del 31, 39 y 31%, respectivamente. En la semana 14, el 20% de los pacientes presentó efectos adversos, la mayoría de ellos infecciones oportunistas.

Navaneethan et al evaluaron la seguridad del vedolizumab específicamente en pacientes ancianos con EII<sup>13</sup>. Se incluyó un total de 29 pacientes (10 CU y 19 EC) de más de 60 años que iniciaron el tratamiento con vedolizumab por la EII. La mayoría de los pacientes (70%) había recibido tratamiento con anti-TNF previamente. En total, 13 de 29 pa-

cientes alcanzaron la remisión en la semana 14 y el 75% presentó al menos respuesta clínica. La remisión libre de esteroides se alcanzó en el 38% de los pacientes en la semana 14. Tres pacientes (10%) presentaron reacciones adversas, incluyendo un paciente con neumonía, uno con síndrome seudogripal y un tercero con empeoramiento de los síntomas digestivos. No se detectaron neoplasias durante el tiempo de seguimiento. La media del tiempo de seguimiento fue de 30 semanas. Dos pacientes interrumpieron vedolizumab en la semana 14 por falta de respuesta primaria y 2 pacientes lo suspendieron en la semana 52 por fallo secundario. Los autores concluyeron, por tanto, que el perfil de seguridad del vedolizumab en los pacientes ancianos es similar al descrito en el resto de la población adulta.

La eficacia de vedolizumab para el tratamiento de la CU moderada-grave se evaluó en el estudio GEMINI 1<sup>14</sup>. En dicho estudio, los pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con vedolizumab 300 mg en las semanas 0 y 2, o placebo. Los pacientes que alcanzaron respuesta en la semana 6 se aleatorizaron a recibir vedolizumab 300 mg cada 8 o 4 semanas, o placebo. En la DDW se presentaron los resultados de un estudio que evaluó si los valores valle de vedolizumab se correlacionaban con la respuesta al tratamiento<sup>15</sup>. En este estudio post-hoc, únicamente se consideraron los pacientes aleatorizados a recibir vedolizumab 300 mg/8 semanas, ya que es la dosis de mantenimiento recomendada en la práctica clínica. Se analizaron las concentraciones valle de vedolizumab en las semanas 0, 2 y 6, antes de la administración del fármaco, y en una visita entre dosis en la semana 4. En este estudio se observó que los valores de vedolizumab en la semana 6 se correlacionaban con la remisión en la semana 14. Sin embargo, no se observaron diferencias en cuanto a los valores de vedolizumab en las semanas 2 y 4 en función de que los pacientes alcanzaran o no la remisión en la semana 14.

Debido a que vedolizumab es un fármaco biológico con una diana terapéutica distinta a la de los anti-TNF sería fundamental disponer de factores predictores que nos permitieran seleccionar el tratamiento que podría ser más efectivo en cada paciente. Díaz et al realizaron un estudio para evaluar si las características de las células T podrían identificar el grupo de pacientes que pudieran obtener un mayor beneficio del tratamiento con vedolizumab<sup>16</sup>. Para ello se aislaron las células T de sangre periférica y de la lámina propia de pacientes con EI activa antes y después del tratamiento con vedolizumab (en la visita basal y a las 16-18 semanas). La función de las células T de sangre periférica de los pacientes incluidos se midió mediante el cociente entre células T-memoria y células T-reguladoras, así como mediante la estimación de la expresión de marcadores de migración intestinal y activación de los receptores de quimiocinas. Antes del inicio del tratamiento, los pacientes respondedores a vedolizumab presentaron una menor proporción de células T helper  $\alpha 4\beta 7$  CD8a- en comparación con los que no respondieron. Sin embargo, tras el inicio del tratamiento, la proporción de estas poblaciones celulares aumentó de forma significativa en los pacientes respondedores en comparación con los no respondedores. Tras el tratamiento con vedolizumab se observó una disminución en el cociente células T-memoria/células T-reguladoras en los respondedores y un aumento en este cociente en los no

respondedores. Además, la proporción de células T  $\alpha 4\beta 7$  que además expresaban el receptor de quimiocinas inflamatorias CX3CR1 estaba disminuido en los no respondedores en comparación con los respondedores. Los autores concluyeron que la expresión de los receptores de quimiocinas específicas del intestino, CX3CR1 y CCR9, podría jugar un papel importante en la identificación de los pacientes con más probabilidad de respuesta al tratamiento con vedolizumab.

Por otro lado, Gils et al evaluaron si la respuesta a vedolizumab estaba en relación con los valores séricos del fármaco<sup>17</sup>. Para ello incluyeron 37 pacientes a los que se administró vedolizumab 300 mg en las semanas 0, 2 y 6 como pauta de inducción. De los 37 pacientes, 36 habían recibido previamente tratamiento con anti-TNF. Se observó una gran variabilidad interindividual en cuanto a los valores de vedolizumab en la semana 2 (mediana: 27,5 µg/ml; rango intercuartílico [IQR]: 15,6 µg/ml) y en la semana 6 (mediana: 24,9 µg/ml; IQR: 18,8 µg/ml). Dos pacientes presentaron valores de vedolizumab indetectables en la semana 6, de los cuales 1 presentaba anticuerpos frente al fármaco. Se observaron diversos factores asociados con los valores de vedolizumab; no obstante, estas asociaciones no fueron consistentes en todas las visitas. El sexo femenino y tener un índice de masa corporal más alto se asociaron con valores más bajos de vedolizumab en la semana 2. La concentración de PCR (más elevada) y la concentración de albúmina (más baja) se asociaron con valores de vedolizumab más bajos en la semana 6. Los pacientes con disminución en la concentración de PCR entre las semanas 0 y 6 tuvieron valores más altos de vedolizumab en la semana 6 en comparación con aquellos en los que aumentó la PCR. Los autores, por tanto, concluyeron que existe una gran variabilidad interindividual en cuanto a los valores de vedolizumab en los pacientes con EI. La PCR más elevada y los valores más bajos de albúmina de forma basal, ambos indicadores de gravedad, se asocian con valores más bajos de vedolizumab. Los pacientes con mayor índice de masa corporal se asocian con concentraciones más bajas de vedolizumab en la semana 2. La respuesta biológica (descenso de los valores de PCR) en la semana 6 se asoció con valores más altos de vedolizumab, sugiriendo una relación exposición-respuesta.

## Ustekinumab

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG 1 que se une a la subunidad p40 de las interleucinas 12 y 23. En la actualidad, este fármaco está aprobado para la psoriasis y la artritis psoriásica, pero no para la EC. En la DDW se presentaron los resultados del estudio IM-UNITI, cuyo objetivo fue comparar 2 pautas de ustekinumab para el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC<sup>18</sup>. Se incluyeron pacientes con EC procedentes de los estudios UNITI 1 y UNITI 2 (que evaluaron la eficacia de ustekinumab en la inducción de la remisión) que hubieran presentado al menos respuesta en la semana 8 tras el inicio del tratamiento<sup>19,20</sup>. En total se incluyeron 388 pacientes, que se aleatorizaron a recibir tratamiento con ustekinumab 90 mg cada 8 semanas, ustekinumab 90 mg cada 12 semanas o placebo por vía subcutánea<sup>18</sup>. El porcentaje de pacientes en remisión en la semana 44 (objetivo primario) fue significativamente mayor en los

pacientes en tratamiento con ustekinumab (tanto cada 8 semanas como cada 12 semanas) que en los pacientes que recibieron placebo. Con respecto a los objetivos secundarios, el porcentaje de pacientes en remisión libre de esteroides fue significativamente más alto en los pacientes en tratamiento con ustekinumab 90 mg/8 semanas que en los pacientes aleatorizados a recibir placebo. Sin embargo, en el grupo tratado con ustekinumab 90 mg/12 semanas la diferencia con el grupo placebo no alcanzó la significación estadística. Con respecto a la seguridad, el porcentaje de pacientes con efectos adversos, efectos adversos graves e infecciones graves fue similar en todos los grupos de tratamiento.

Los autores concluyeron que el tratamiento con ustekinumab es eficaz en el mantenimiento de la remisión clínica y de la respuesta en pacientes con EC que habían respondido a la administración de ustekinumab por vía intravenosa. La dosis de 90 mg/8 semanas demostró ser más eficaz que la dosis de 90 mg/12 semanas en la consecución de los objetivos del estudio.

Además se analizó la correlación entre los valores de ustekinumab y la respuesta al tratamiento. Se incluyeron pacientes de los estudios UNITI 1, UNITI 2 e IM-UNITI<sup>18-20</sup>. Los pacientes incluidos en los estudios de inducción recibieron una única dosis intravenosa de ustekinumab de 130 mg, ustekinumab 6 mg/kg o placebo en la semana 0. Los pacientes respondedores a ustekinumab en la fase de inducción se aleatorizaron a recibir tratamiento con ustekinumab 90 mg/12 semanas, ustekinumab 90 mg/8 semanas o placebo. Al final de la inducción (semana 8), las medianas de las concentraciones de ustekinumab fueron 2 y 6,4 µg/ml en el grupo tratado con ustekinumab 90 mg/12 semanas y ustekinumab 90 mg/8 semanas, respectivamente. Por otro lado, las medianas de las concentraciones de ustekinumab fueron 3 veces superiores en el grupo de ustekinumab 90 mg/8 semanas que en el grupo de 90 mg/12 semanas. Los autores observaron que la concentración de ustekinumab es proporcional a la dosis administrada y que existe correlación dosis-respuesta, tanto durante la fase de inducción (por vía intravenosa) como durante la fase de tratamiento de mantenimiento (por vía subcutánea).

### Tratamiento con células madre

Las *stem cells* han emergido como una herramienta terapéutica prometedora en los últimos años, debido a su capacidad de diferenciación celular y de modulación de la respuesta inmune y a su baja inmunogenicidad, que permite el empleo de células alogénicas en los tratamientos.

El ensayo clínico ASTIC comparó el trasplante autólogo de células madre con el tratamiento convencional en pacientes con EC refractaria<sup>21</sup>. En este estudio se incluyeron pacientes con EC activa que hubieran fracasado al menos a 3 fármacos inmunosupresores o biológicos. Se realizó la movilización de las células madre con ciclofosfamida y los pacientes se aleatorizaron a recibir de forma inmediata (4 semanas) o diferida (52 semanas) el trasplante de células madre. La movilización se realizó de forma exitosa en 45 pacientes, de los cuales 23 se aleatorizaron a la movilización precoz y 22 a la movilización diferida. En el análisis multivariante, una actividad endoscópica más grave fue el

único factor que se asoció con la remisión libre de esteroides al año (*odds ratio*: 1,21; intervalo de confianza del 95%, 1,03-1,41; *p* = 0,017). Ni la edad, ni la PCR basal, ni el trasplante precoz (frente a diferido) se asociaron con una mayor probabilidad de remisión libre de esteroides al año. El ensayo clínico no alcanzó su objetivo primario, que fue suavemente ambicioso: la remisión clínica durante más de 3 meses sin medicación para la EC y sin ulceraciones en las pruebas de imagen o endoscopia al año de seguimiento. Sin embargo, sí se observaron diferencias en algunos objetivos secundarios relevantes, como por ejemplo la remisión endoscópica.

El tratamiento con células madre mesenquimales se ha evaluado en la EC perianal. Lightner et al presentaron los resultados de un ensayo clínico fase I en el que se incluyeron 7 pacientes con EC que habían fracasado al tratamiento médico y quirúrgico previamente<sup>22</sup>. Todos los pacientes se sometieron a una exploración bajo anestesia para el control de la sepsis perianal y la colocación de setones, junto con la obtención de biopsias de tejido graso de la pared abdominal. Las células madre de tejido graso se aislaron y se expandieron para, posteriormente, administrarlas en el trayecto fistuloso. A las 6 semanas se colocaron las células madre mesenquimales de tejido graso en el trayecto fistuloso. El cierre completo de la fístula se definió como el cese completo del drenaje a través del orificio fistuloso. Además se evaluó la cicatrización de los trayectos fistulosos mediante resonancias magnéticas seriadas. La expansión de las células madre mesenquimales de tejido graso se realizó con éxito en todos los pacientes. A los 6 meses de la aplicación de las células madre mesenquimales, 6 de los 7 pacientes tenían cicatrización completa de la fístula desde el punto de vista clínico. Además, la cicatrización del trayecto fistuloso se confirmó mediante resonancia magnética en todos los pacientes.

### Trasplante fecal

Paramsothy et al realizaron un ensayo clínico en el que evaluaron la eficacia del trasplante fecal administrado mediante colonoscopia en pacientes con CU grave<sup>23</sup>. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir trasplante fecal o placebo administrado mediante colonoscopia en el día 1, seguido de trasplante fecal o placebo administrados mediante enemas 5 días a la semana durante 8 semanas. Para la preparación de los enemas se emplearon muestras fecales combinadas procedentes de varios donantes no emparentados. El objetivo principal fue la remisión libre de esteroides junto con la remisión o respuesta endoscópica en la semana 8. Los objetivos secundarios fueron la remisión libre de esteroides, la respuesta clínica, la remisión endoscópica, la respuesta endoscópica, la calidad de vida y la seguridad. Cuando finalizó la fase ciega, a los pacientes que habían recibido placebo se les ofreció ser tratados con tratamiento activo durante 8 semanas. El porcentaje de pacientes que alcanzó la remisión libre de esteroides junto con remisión o respuesta endoscópica fue del 27% en los pacientes con trasplante fecal en comparación con el 8% en los que recibieron placebo (*p* = 0,02). Tanto el porcentaje de remisión libre de esteroides como el de respuesta libre de esteroides fueron significativamente más altos en el grupo tratado con tras-

plante fecal. No se observaron diferencias en cuanto al porcentaje de efectos adversos en las 2 ramas del estudio. Este es el ensayo clínico con un mayor número de pacientes hasta el momento que demuestra que el trasplante fecal intenso (administración por colonoscopia y enemas durante 8 semanas) es efectivo en la inducción de la remisión clínica y endoscópica en pacientes con CU activa refractaria.

### Tofacitinib

Tofacitinib es una molécula inhibidora de cinasa Janus que, por su pequeño tamaño, puede administrarse por vía oral. En la actualidad está aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide moderada-grave tras el fracaso de al menos un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad. Se presentaron en la DDW los resultados de un ensayo clínico que evaluó la eficacia de tofacitinib para la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC<sup>24</sup>. Se incluyeron pacientes con EC moderada-grave, que se aleatorizaron a recibir placebo, tofacitinib 5 mg o tofacitinib 10 mg 2 veces al día durante 8 semanas para la inducción de la remisión clínica. Los pacientes que presentaron respuesta (descenso en el Crohn's Disease Activity Index [CDAI] de al menos 100 puntos) o remisión clínica (CDAI < 150) se aleatorizaron, de nuevo, en un estudio de mantenimiento de 26 semanas de duración a recibir placebo, tofacitinib 5 mg o tofacitinib 10 mg 2 veces al día. En total, 280 pacientes se aleatorizaron en el estudio de inducción, de los cuales 180 se incluyeron en el estudio de mantenimiento. En la semana 8, tanto el porcentaje de pacientes en remisión como las puntuaciones en los índices de calidad de vida fueron significativamente más elevados en el grupo de pacientes tratados con tofacitinib que en el de los que recibieron placebo. Los autores concluyeron que el tratamiento con tofacitinib induce una mejoría en todos los ítems de los cuestionarios de calidad de vida en los pacientes con EC moderada-grave a las 8 semanas del tratamiento de inducción.

D'Haens et al evaluaron la eficacia y seguridad de tofacitinib 5 y 10 mg 2 veces al día como tratamiento de mantenimiento para la EC<sup>25</sup>. Los pacientes que habían alcanzado respuesta o remisión en el estudio de inducción se aleatorizaron a recibir tofacitinib 5 mg, tofacitinib 10 mg o placebo durante 26 semanas. El objetivo primario fue la respuesta clínica (CDAI, 100) o la remisión en la semana 26. Se aleatorizaron 180 pacientes, de los cuales 128 habían recibido tofacitinib en el estudio de inducción. En la semana 26, la proporción de pacientes con respuesta clínica fue del 32% en el grupo placebo, del 39% en el grupo de tofacitinib 5 mg 2 veces al día y, numéricamente más alto, en el grupo de tofacitinib 10 mg 2 veces al día (56%). Además se observó un descenso significativo en la concentración de calprotectina fecal y en la PCR en la semana 26 en el grupo de tofacitinib 10 mg 2 veces al día, y un descenso significativo en la concentración de calprotectina fecal con la dosis de 5 mg 2 veces al día en comparación con placebo. La proporción de efectos adversos fue similar en todos los grupos. Tras 26 semanas de tratamiento de mantenimiento, el porcentaje de remisión y respuesta fue más elevado en el grupo de tratamiento con tofacitinib que en el grupo placebo, aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística.

Los autores concluyeron que, aunque el estudio no alcanzó el objetivo primario, el descenso en los biomarcadores de inflamación apoya el posible efecto de tofacitinib en los pacientes con EC, y que tofacitinib parece ser bien tolerado.

Por otro lado, Sandborn et al evaluaron la eficacia y seguridad de tofacitinib como tratamiento de inducción en pacientes con CU activa moderada-grave que hubieran fracasado al tratamiento con esteroides, tiopurinas o anti-TNF<sup>26</sup>. Los pacientes se aleatorizaron a recibir tofacitinib 10 mg 2 veces al día o placebo durante 8 semanas. El objetivo principal fue evaluar la remisión en la semana 8, definida como una puntuación ≤ 2 en el índice de Mayo, con una puntuación ≤ 1 en todos los subíndices y con una puntuación de 0 en el subíndice de hemorragia rectal. La cicatrización mucosa en la semana 8 se consideró un objetivo secundario relevante. Al inicio, aproximadamente el 60% de los pacientes había recibido previamente tratamiento con anti-TNF. El porcentaje de pacientes en remisión clínica, cicatrización mucosa y respuesta clínica fue superior en el grupo tratado con tofacitinib 10 mg 2 veces al día que en el que recibió placebo. No se observaron diferencias con respecto a la eficacia en función de la exposición previa al tratamiento con anti-TNF. Los resultados de este estudio sugieren que el inicio de acción de tofacitinib es rápido, ya que desde la semana 2 se observan diferencias entre el grupo tratado con tofacitinib y el expuesto a placebo. La proporción de efectos adversos fue similar en ambos grupos.

Mukherjee et al evaluaron la farmacocinética del tofacitinib en pacientes con EC moderada-grave y la durabilidad de la exposición a tofacitinib 5 y 10 mg 2 veces al día<sup>27</sup>. En la fase de inducción, los pacientes recibieron tofacitinib 5 mg 2 veces al día, 10 mg 2 veces al día o placebo durante 8 semanas. Los pacientes con respuesta en la semana 8 se aleatorizaron a recibir tofacitinib 5 mg 2 veces al día, 10 mg 2 veces al día o placebo durante 26 semanas, en el estudio de mantenimiento. Se obtuvieron muestras para el estudio de farmacocinética de forma basal y en la semana 8 del estudio de inducción, y en las semanas 12 y 26 del estudio de mantenimiento. Para el estudio de farmacocinética se incluyeron 184 pacientes de la fase de inducción y 108 de la fase de mantenimiento que hubieran recibido al menos una dosis de tofacitinib. El coeficiente de variación interindividual de las concentraciones de tofacitinib fue del 30%, observándose una correlación positiva con el peso del paciente. El aclaramiento oral del fármaco no estuvo influido por la dosis de tofacitinib ni por el tiempo de tratamiento. Finalmente, la concentración media del fármaco aumentó de forma proporcional a la dosis y permaneció estable a lo largo del tratamiento.

Estos mismos autores analizaron si existía correlación entre las concentraciones plasmáticas de tofacitinib y la respuesta al tratamiento, basándose en los datos de los estudios de inducción<sup>28</sup>. La respuesta a la inducción se evaluó en la semana 8. La remisión y la cicatrización mucosa fueron el objetivo principal y un objetivo secundario clave en este estudio, respectivamente. Se analizaron muestras procedentes de 866 pacientes en tratamiento con tofacitinib. El coeficiente de variación interindividual fue del 20%. Los autores observaron que el porcentaje de pacientes en remisión fue similar en los distintos cuartiles de concentración

de tofacitinib para la dosis de 10 mg 2 veces al día, lo que sugiere que, en el caso de este fármaco, no es útil la optimización de la dosis durante la inducción.

## Puntos clave

- En pacientes con EI en tratamiento con adalimumab, no se ha demostrado el beneficio del cotratamiento con tiopurinas, en comparación con adalimumab en monoterapia.
- El beneficio de la pauta acelerada de infliximab en pacientes con CU aguda grave no está bien establecido.
- La mercaptoperina tiene un efecto modesto en la prevención de la recurrencia posquirúrgica en los pacientes con EC.
- La suspensión del tratamiento anti-TNF es una opción en los pacientes con EI que están en remisión, aunque su efecto a largo plazo deberá evaluarse adecuadamente en ensayos clínicos controlados.
- Los resultados de eficacia y seguridad de infliximab biosimilar en la práctica clínica son similares a los observados para los fármacos originales.
- Vedolizumab es eficaz y seguro en la práctica clínica, también en los pacientes ancianos. La correlación entre los valores del fármaco y la eficacia no está bien establecida, sobre todo debido a la gran variabilidad interindividual.
- Ustekinumab a dosis de 90 mg/8 semanas es eficaz en el mantenimiento de la remisión de la EC. Parece existir correlación entre los valores del fármaco y las dosis administradas, y también entre los valores y la respuesta terapéutica.
- El tratamiento con células madre constituye una estrategia prometedora en el manejo de los pacientes con EC.
- El trasplante fecal es eficaz para el tratamiento de la CU refractaria.
- Tofacitinib a dosis de 10 mg/12 h parece eficaz en la inducción de la remisión y en el mantenimiento de esta en los pacientes con EI, aunque los estudios sugieren que en la EC su efecto podría ser más modesto que en la CU. Los valores de fármaco se mantienen estables a lo largo del tratamiento y no parecen ser útiles para la optimización de este.

## Conflictos de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, et al. Comparison of Adalimumab Monotherapy and a Combination With Azathioprine for Patients With Crohn's Disease: A Prospective, Multicenter, Open-Labeled Clinical Trial (DIAMOND Study). *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S182.
2. Govani SM, Waljee AK, Stidham RW, Higgins P, Hardiman K. Accelerated Dosing of Infliximab Prevents Colectomy Within 90 Days in Only Half of Patients With Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S106.
3. Choy M, Seah D, Gorelik A, Macrae F, Sparrow M, Connell W, et al. Comparison of Accelerated Infliximab Induction vs Standard Induction Treatment in Acute Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S215.
4. Shah S, Naymagon S, Sands BE, Cohen BL, Dubinsky M. Colectomy Free Survival is Independent of Initial Infliximab Dosing Strategy in Hospitalized Ulcerative Colitis Patients. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S813.
5. Arnott I, Mowat C, Ennis H, Keerie C, Lewis S, Kennedy N, et al. The TOPPIC Trial: A Randomized, Double-Blind Parallel Group Trial of Mercaptopurine vs Placebo to Prevent Recurrence of Crohn's Disease Following Surgical Resection in 240 Patients. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S182.
6. Casanova M, Chaparro M, García-Sánchez V, Nantes O, Leo E, Rojas-Feria M, et al. Evolution After Anti-TNF Drug Discontinuation in Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD): A Multicenter Long-Term Follow-Up Study. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S979.
7. Fiorino G, Ellul P, Muscat M, Karatzas P, Silva M, Peixoto A, et al. Infliximab Discontinuation Is Associated With a Higher Risk for Relapse in Patients With Ulcerative Colitis in Remission: A Multinational Collaborative Retrospective Study. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S6.
8. Allegretti JR, Carrelas M, Hamilton M, Friedman S, Korzenik JR. Rational Infliximab De-Escalation in Crohn's Patients in Remission Using Infliximab Levels. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S421.
9. Gecse K, Vegh Z, Kurti Z, Rutka M, Farkas K, Golovics PA, et al. Efficacy and Safety of Biosimilar Infliximab After One-Year: Results From a Prospective Nationwide Cohort. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S409.
10. Malickova K, Duricova D, Kolar M, Bortlik M, Hruba V, Machkova N, et al. No Difference in Immunogenicity of the Original and Biosimilar Infliximab in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Short-Term Results. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S416.
11. Dulai P, Peerani F, Narula N, Chaudrey K, Whitehead D, Hudesman D, et al. Efficacy and Predictors of Outcomes of Vedolizumab for Crohn's Disease in Clinical Practice. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S393.
12. Amiot A, Grimaud J, Treton X, Filippi J, Pariente B, Peyrin-Biroulet L, et al. The Real-Life Experience of Vedolizumab Efficacy and Safety in Crohn's Disease: A Prospective Observational Multicenter Cohort Study. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S810.
13. Navaneethan U, Kommaraju K, Edminster T, Zhu X, Wilson K, Glover S. Efficacy and Safety of Vedolizumab in Elderly Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S812.
14. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369:699-710.
15. Osterman MT, Roblin X, Glover SC, Navaneethan U, Popa MA, Wyant T, et al. Association of Vedolizumab Drug Concentrations at or Before Week 6 With Remission at Week 14 in Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis Patients From GEMINI 1. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S105.
16. Diaz S, Davies J, Santaolalla R, Dheer R, Quintero M, Deshpande A, et al. A Translational Study Characterizing the T-cell Signatures of IBD Patients Responding to Vedolizumab, an  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 Integrin Blocker. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S50.
17. Gils A, Dreesen E, Peeters M, Brouwers E, Ferrante M, Van Assche G, et al. Variability in Vedolizumab Exposure between Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S411.
18. Sandborn W, Feagan BG, Gasink C, Jacobstein D, Gao L, Johanns J, et al. A Phase 3 Randomized, Multicenter, Double-

- Blind, Placebo-Controlled Study of Ustekinumab Maintenance Therapy in Moderate - Severe Crohn's Disease Patients: Results From IM-UNITI. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S157-8.
19. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012;367:1519-28.
20. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, et al. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2008;135:1130-41.
21. Lindsay JO, Allez M, Clark MM, Labopin M, Ricart E, Rogler G, et al. Prediction of Clinical and Endoscopic Remission After Autologous Stem Cell Transplantation in Treatment Refractory Crohn's Disease: Pooled Results From the ASTIC Trial. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S203.
22. Lightner A, Dozois E, Fletcher J, Dietz A, Friton J, Faubion W. Early Results Using an Adipose Derived Mesenchymal Stem Cells Coated Fistula Plug for the Treatment of Refractory Perianal Fistulizing Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S483.
23. Paramsothy S, Kamm MA, Walsh A, Van den Bogaerde J, Samuel D, Leong RW, et al. Multi Donor Intense Faecal Microbiota Transplantation is an Effective Treatment for Resistant Ulcerative Colitis: A Randomised Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S122-3.
24. Panés J, Chan G, Maller E, Moscariello M, Wang W, Healey PJ. Effects of Oral Tofacitinib on Patient-Reported Outcomes in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease: Results of Two Phase 2B Randomized Placebo-Controlled Trials. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S1003.
25. D-Haens GR, Panaccione R, Higgins P, Colombel J, Feagan BG, Moscariello M, et al. Efficacy and Safety of Oral Tofacitinib for Maintenance Therapy in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease: Results of a Phase 2B Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S183.
26. Sandborn W, Sands BE, D-Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, Danese S, et al. Efficacy and Safety of Oral Tofacitinib As Induction Therapy in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis: Results From Two Phase 3 Randomized Controlled Trials. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S157.
27. Mukherjee A, Deng C, Xie R, Martin SW, Chan G, Moscariello M, et al. Tofacitinib Pharmacokinetics and Durability of Drug Exposure in Moderate to Severe Crohn's Disease Patients in Phase 2 Induction and Maintenance Studies. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S774.
28. Mukherjee A, Tsuchiwata S, Deng C, Vong C, Xie R, Martin S, et al. Tofacitinib Plasma Concentration Monitoring Is Not Needed for Optimization of Induction Therapy in Moderate to Severe Ulcerative Colitis: Results of Pooled Exposure-Response Analyses of Phase 3 Induction Studies. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S774.