

VEDOLIZUMAB VOOR CHRONISCHE DARMONTSTEKINGEN

IBD richtlijn Nederlandse Vereniging Maag-Darm-Leverziekten

Module: nieuwe geneesmiddelen

Datum final: 27-1-2020

Inleiding

Vedolizumab (Entyvio®) is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat specifiek aangrijpt op de $\alpha 4\beta 7$ integrine dat bij voorkeur tot expressie komt op 'gut-homing' T-helper lymfocyten. Hierdoor is adhesie van deze cellen aan de mucosale-adressin-cel-adhesiemolecule-1 (MAdCAM-1) geremd. MAdCAM-1 wordt voornamelijk tot expressie gebracht op endotheelcellen van de darm en speelt een essentiële rol bij migratie van $\alpha 4\beta 7$ positieve cellen naar het maag-darmkanaal. Afgezien van het effect op migratie wordt ook een effect op de innate immunity gesuggereerd.

Op basis van de fase 3 GEMINI studies (GEMINI 1 voor colitis ulcerosa (CU), GEMINI 2 voor ziekte van Crohn (ZvC), GEMINI 3 voor ZvC met focus op anti-TNF falen (75%)) is vedolizumab geregistreerd voor matig tot ernstig actieve ZvC en CU bij volwassenen met onvoldoende respons, verlies van respons, contra-indicatie op of een intolerantie voor, conventionele therapie of een anti-TNF. Vedolizumab is werkzaam als remissie-inductie therapie en als onderhoudsbehandeling voor beide ziektebeelden.

De geregistreerde vedolizumab inductietherapie bestaat uit 300mg intraveneus (IV) toegediend op week 0, 2 en 6, gevolgd door onderhoudstherapie met 300 mg IV iedere 8 weken. Bij onvoldoende klinische respons kan volgens label voor de ZvC een extra inductie infuus op week 10 gegeven worden.

Effectiviteit

Ziekte van Crohn

In de GEMINI 2 studie (57.8% van de patiënten had anti-TNF therapie gefaald) werden 368 patiënten met actieve ZvC gerandomiseerd naar vedolizumab of placebo. Het primaire eindpunt was klinische remissie (CDAI ≤ 150) op week 6, dit werd gehaald door 14.5% vs. 6.8% placebo, $p=0.02$ (Sandborn, Feagan et al. 2013). In de GEMINI 3 werden ZvC patiënten met matige tot ernstige ziekteactiviteit gerandomiseerd tussen vedolizumab (300mg) en placebo op week 0, 2 en 6. De primaire analyse werd verricht op 315 patiënten bij wie eerder anti-TNF therapie gefaald had. In deze groep behaalde 15.2% (vs. 12.1% placebo, $p=0.43$) het primaire eindpunt, namelijk klinische remissie op week 6. Op week 10 behaalde een statistisch significant hogere proportie van patiënten met vedolizumab remissie in vergelijking met placebo (26.6% vs. 12.1%, $p<0.01$) (Sands, Feagan et al. 2014). Vervolgens werden de patiënten die behandeld werden met vedolizumab en een klinische respons hadden na 6 weken (CDAI daling van >100 punten, $n=461/967$, 47.7%) opnieuw gerandomiseerd in de onderhoudsstudie (waarvan 69 uit het gerandomiseerde inductie cohort (220 inductie vedolizumab) en 392 uit het open-label cohort ($n=747$)) (Sandborn, Feagan et al. 2013). Van deze groep was 36.4% (vs. 21.6% placebo $p<0.01$) in klinische remissie op week 52 en 31.7% was in corticosteroid-vrije klinische remissie (vs. 15.9% placebo $p=0.02$). Normalisatie van C-reactive protein (CRP, ≤ 2.87 mg/L) na 52 weken behandelen was niet statistisch significant verschillend tussen patiënten met vedolizumab of placebo (22.5% vedolizumab vs. 11.1% placebo, $p=0.19$).

In een systematische meta-analyse van gepubliceerde open-label cohorten ($n=9$) werd de corticosteroid-vrije klinische remissie (Harvey Bradshaw Index (HBI) ≤ 4 , CDAI <150 , and Physician Global Assessment (PGA)) gepresenteerd (Schreiber, Dignass et al. 2018). Voor de ZvC was dit percentage 13% (95% CI 8-21%) op week 6, 25% op week 14 (95% CI 20-31%), 22% op week 26 (95% CI 15-32%) en 31% op week 52 (95% CI 20-45%). Op alle momenten behalve week 14 was er statistische

heterogeniteit tussen de studies. Slijmvlies herstel werd beoordeeld in 12 studies en bleek te variëren tussen 19-30% op week 24 en 6-63% op week 52 (Schreiber, Dignass et al. 2018).

Colitis ulcerosa

In de GEMINI-1 studie werden patiënten met matig tot ernstige actieve colitis ulcerosa geïncludeerd. De primaire uitkomst was klinische respons (Mayo Clinical Score reductie van ≥ 3 of minimaal 30% vanaf baseline) op week 6 (Feagan, Rutgeerts et al. 2013). Dit eindpunt werd behaald door 47.1% vedolizumab- vs. 25.5% placebo-gebruikers ($p < 0.01$), terwijl klinische remissie bereikt werd door 16.9% (vs. 5.4%, $p < 0.01$) (Mayo Clinical score ≤ 2 , geen subscore hoger dan 1). Na inductie werden patiënten met een klinische respons opnieuw gerandomiseerd in een onderhoudsstudie. Van de 746 patiënten die vedolizumab inductie hadden gevolgd werden er 373 (50%) geïncludeerd in de onderhoudsstudie (Feagan, Rutgeerts et al. 2013). Het percentage klinische remissie na 52 weken, bij een 8-wekelijks interval van 300mg, was 41.3% (vs. 15.9% placebo, $p < 0.01$). De corticosteroïd-vrije klinische remissie werd alleen berekend in de patiënten die op baseline van de onderhoudsstudie (week 6 van vedolizumab therapie) corticosteroïden gebruikten (8-wekelijks vedolizumab 31.4%, 4-wekelijks vedolizumab 45.2% vs. placebo 13.9% $p = 0.01$). Slijmvliesherstel (endoscopische Mayo subscore van 0 of 1) na 52 weken werd behaald in 51.6% bij 8-wekelijks vedolizumab en 56.0% bij 4-wekelijks vedolizumab versus 19.8% bij placebo ($p < 0.01$ voor beide). Combinatie behandeling met corticosteroïden, thiopurines of methotrexaat of eerdere behandeling met anti-TNF had geen substantieel effect op de effectiviteit van vedolizumab (Feagan, Rutgeerts et al. 2013).

Een systematische meta-analyse met 9 observationele studies toonde een percentage van corticosteroïd-vrije klinische remissie (partial Mayo Score (PMS) ≤ 2 , Short Clinical Colitis Activity Index (SCCAI) ≤ 2 , PGA) op week 6 van 14% (95% CI 6-32%), 26% op week 14 (95% CI 20-34%), 32% (95% CI 21-45%) op week 26 en 42% (95% CI 31-53%) op week 52. Er was voor alle momenten statistisch heterogeniteit die de interpretatie van deze resultaten bemoeilijkt ($p \leq 0.03$ voor alle). Slijmvliesherstel werd beoordeeld in 12 studies: op week 24 werd dit behaald in 24-55%, op week 52 33-77% (Schreiber, Dignass et al. 2018).

Veiligheid

Er kwamen in de fase 3 studie voor de ZvC vaker ernstige infecties (5,5% vs. 3.0% placebo) en ernstige bijwerkingen (24.4% vs. 15.3%) voor ten opzichte van placebo (Sandborn, Feagan et al. 2013). Voor CU was er geen significant verschil in bijwerkingen of infecties tussen vedolizumab en placebo (Feagan, Rutgeerts et al. 2013). De meest voorkomende bijwerkingen waren nasofaryngitis, hoofdpijn en artralgie. In de lange termijn veiligheidsstudies (GEMINI LTS) en observationele cohorten (23 studies) werden vergelijkbare resultaten gezien. Vedolizumab-therapie werd vanwege bijwerkingen gestopt in 12% van ZvC en 10% CU patiënten in de GEMINI LTS tijdens een follow-up van 88 (IQR: 16-281) en 108 (IQR: 16-307) weken, het is niet bekend om welke bijwerkingen het ging (Loftus, Colombel et al. 2017, Vermeire, Loftus et al. 2017). Infuus gerelateerde bijwerkingen kwamen voor in 4% van de ZvC en 3% van de CU patiënten in de GEMINI LTS. In een gepoolde analyse van 6 klinische fase 2 en 3 studies met 2830 patiënten (4811 patiënten jaren) werd geen associatie gevonden tussen vedolizumab blootstelling en de kans op infecties of ernstige infecties (Colombel, Sands et al. 2017).

Plaatsbepaling

De VARSITY studie laat zien dat vedolizumab bij actieve CU tot een hoger percentage klinische remissie (31.3% versus 22.5%) en endoscopische verbetering (39.7% vs. 27.7%) leidt dan adalimumab na 52 weken (echter geen verschil in corticosteroid-vrije remissie (vedolizumab: 12.6% versus adalimumab: 21.8%), een belangrijke kanttekening is dat dosis-aanpassingen niet waren toegestaan (Sands, Peyrin-Biroulet et al. 2019). Wegens gebrek aan verdere studies waarin vedolizumab en een anti-TNF direct vergeleken worden kan een formele plaatsbepaling op basis van verschil in effectiviteit en veiligheid op dit moment niet plaatsvinden. Dit in combinatie met de langdurige klinische ervaring met anti-TNF therapie en de relatief hoge kosten van vedolizumab hebben ertoe geleid dat op dit moment vedolizumab meestal wordt ingezet als 2^e-lijns biological, dus na het falen van een anti-TNF medicament. Methodologische verschillen in beschikbare fase 3 studies naar effectiviteit en veiligheid van verschillende klassen biologicals limiteren zinvolle (indirecte) vergelijkingen.

Drug-monitoring, optimalisatie en anti-vedolizumab antilichamen

Tijdens anti-TNF therapie, in het bijzonder infliximab, wordt frequent gebruik gemaakt van dalspiegel concentraties en antistoffen tegen anti-TNF concentraties om therapie te optimaliseren. Voor vedolizumab zijn relatief weinig gegevens voorhanden om goed onderbouwd een vergelijkbare strategie toe te passen.

In een eerdere farmacokinetiek-farmacodynamiek modellerings studie werd reeds complete $\alpha 4\beta 7$ receptor saturatie bereikt bij vedolizumab concentraties van 1 μ g/ml (Rosario, French et al. 2017). Data van de GEMINI 1 en 2 studies lieten echter zien dat een vedolizumab concentratie van $\geq 17\mu$ g/ml voor CU en $\geq 16\mu$ g/ml voor CD op week 6 een klinische respons voorspelde. Deze discrepantie suggereert dat receptor saturatie alleen niet genoeg is om de klinische effectiviteit te verklaren of te voorspellen. In de prospectieve LOVE-CD studie (uitgevoerd in Nederland en België) werd een vedolizumab serumconcentratie van 10 μ g/ml op week 22 geïdentificeerd als de beste discriminant voor slijmvliesherstel op week 26 (area under the curve 0.74, sensitiviteit 0.91, specificiteit 0.54, positief voorspellende waarde (PVW) 64%, negatief voorspellende waarde (NVW) 87%) (Lowenberg, Vermeire et al. 2019). In Leuven werd een afkapwaarde van 13.9 μ g/ml voor colitis ulcerosa patiënten op week 14 bepaald als best discriminerende waarde voor slijmvliesherstel op week 14 (area under the curve 0.72, sensitiviteit 0.85, specificiteit 0.54, PVW 0.48, NVW 0.88). Voor de ziekte van Crohn werd op week 22 een afkapwaarde van 13.6 μ g/ml gevonden voor slijmvliesherstel op week 22 (area under the curve 0.70, sensitiviteit 0.69, specificiteit 0.71, PVW 0.83, NVW 0.52) (Dreesen, Verstockt et al. 2018).

Anti-vedolizumab antilichamen (AVA's) komen, in vergelijking met anti-TNF medicatie, relatief weinig voor: GEMINI 1 (3.7% AVA positief, 1% aanhoudend positief) GEMINI 2 (4.1% AVA positief, 0.4% aanhoudend positief) en GEMINI 3 (1.0% AVA positief, 0.0% aanhoudend positief). In de onderhouds armen van GEMINI 1 en 2 hadden negen patiënten aanhoudend positieve AVA's waarvan geen van de patiënten in klinische remissie kwam op week 52. Drie patiënten met aanhoudende positieve AVA's ontwikkelde een infuusreactie (Rosario, Dirks et al. 2017). In een Frans observationeel cohort ontwikkelde geen patiënten AVA's (Williet, Boschetti et al. 2017), terwijl in een Israelisch cohort de prevalentie 17% was tot week 6. Dit had echter geen effect op klinische uitkomsten (AVA positief in 14.3% responders vs. 20% nonresponders, $p=0.63$). Gedurende onderhoudstherapie ontwikkelde 3% AVA's (Ungar, Kopylov et al. 2018). In een Leuvens cohort werden AVA's in 2.2% van de patiënten gedetecteerd na de eerste infusie, deze verdwenen echter in alle patiënten voor week 40. Er was geen

correlatie tussen AVA's en dalspiegels (Pearson's $r=0.10$, $p=0.76$, $n=12$) (Bian, Dreesen et al. 2017). Samenvattend is de frequentie van AVA's laag, is een groot deel hiervan voorbijgaand en hebben AVA's minimale invloed op klinisch relevante uitkomsten.

Tot op heden is er geen bewijs beschikbaar om patiënten op een interval korter dan 8-wekelijks te starten. Wel laat een meta-analyse met 10 studies waarvan 2 RCTs zien dat het verkorten van het vedolizumab interval van 8 naar 4 wekelijks bij IBD patiënten die hun respons verliezen in 53.8% (95% CI: 21.8-82.9%) succesvol is. Verlies van respons kwam in deze studie in 47.9 (95% CI: 26.3-87.0) per 100 patiënt jaren follow-up voor bij de ZvC en in 39.5 (95% CI: 35.0-35.3) per 100 patiënt jaren follow-up bij CU. (Peyrin-Biroulet, Danese et al. 2018).

Comedicatie

Aangezien vedolizumab een gehumaniseerde eiwitconstructie is, kan immunosuppressieve comedicaatie conceptueel van meerwaarde zijn tegen AVA vorming. Echter, zoals hierboven beschreven komen persisterende AVA's weinig voor. In de registratiestudies en observationele cohorten leidde toevoeging van een immunosuppressivum niet tot een hogere response (Feagan, Rutgeerts et al. 2013, Sandborn, Feagan et al. 2013, Barre, Colombel et al. 2018). Gezien het verhoogde infectierisico bij het gebruik van immunosuppressiva lijkt vedolizumab monotherapie de voorkeur te verdienen, tenzij er additionele redenen zijn om voor combinatietherapie te kiezen.

Toekomstig onderzoek noodzakelijk

Peri-anale ziekte

In de GEMINI II studie werden 57 patiënten met actief drainerende fistels geïncludeerd. Na 52 weken behandeling bereikten 41.2% en 22.7% van de 8- en 4-wekelijkse vedolizumab groepen sluiting van de fistels vergeleken met 11.1% van de placebo groep ($p=0.03$, $p=0.32$ versus placebo, respectievelijk). Een conservatieve interpretatie van deze statistische significantie is noodzakelijk gezien de kleine aantallen en de aard van de post hoc analyse (Sandborn, Feagan et al. 2013). Dat laagfrequente infusies beter presteren dan hoogfrequente infusies suggereert een selectie bias. Er kan op basis van deze gegevens op dit moment nog geen advies gegeven worden voor het gebruik van vedolizumab voor de behandeling van peri-anale ziekte van de ZvC.

Extra intestinale manifestaties

Er is op dit moment onvoldoende literatuur betreffende de effectiviteit van vedolizumab in geval van extra-intestinale manifestaties (EIM) beschikbaar. Omdat vedolizumab vooral effect heeft op ontsteking in de darm, is dit middel waarschijnlijk minder geschikt voor behandeling van EIM, tenzij deze geassocieerd zijn met actieve luminale ziekte.

Perioperatief

Er is op het moment geen prospectieve informatie over de veiligheid van vedolizumab rondom een operatie voor zowel de ZvC als CU. Prospectieve of grotere epidemiologische studies kunnen de rol van vedolizumab hierin verder bepalen.

Zwangerschap

Gegevens over de effecten van vedolizumab gedurende zwangerschap zijn beperkt. Net zoals bij andere IgG1 antilichamen is het te verwachten dat vedolizumab via de placenta doorgegeven kan worden, met name gedurende het derde trimester. Omdat vedolizumab een langere halfwaardetijd heeft dan adalimumab en infliximab (25.5 dagen vergeleken met 7.7-9.5 en 10-20 dagen, respectievelijk), zou dit kunnen resulteren in langdurige meetbare concentraties in het bloed van de pasgeborene, zelfs als vedolizumab wordt gestopt in het derde trimester (Mahadevan, Vermeire et al. 2017, Rosario, Dirks et al. 2017, Moens, van Hoeve et al. 2018).

In België is een retrospectief onderzoek verricht naar vedolizumab gebruik tijdens de zwangerschap. Van de 24 zwangerschappen waren er 23 levende geboortes. In 25% van de zwangerschappen en 35% van de zuigelingen waren er complicaties opgetreden (Moens, van Hoeve et al. 2018). In afwachting van prospectieve series met groter volume dient het continueren van vedolizumab tijdens de zwangerschap vooraf besproken te worden met het afwegen van de beperkte beschikbare data versus het risico van stoppen of vervangen van behandeling, voorafgaand aan de zwangerschap. Daarnaast is waakzaamheid en strikte opvolging en registratie van zwangere patiënten die met vedolizumab behandeld worden noodzakelijk.

Vaccinaties

Er zijn slechts beperkte gegevens over immunologische respons op en veiligheid van vaccinaties. De respons op het hepatitis B vaccin is vergelijkbaar in 54 patiënten behandeld met vedolizumab in vergelijking met 56 placebo-behandelde patiënten. De respons op de orale cholera vaccinatie bleek logischerwijze verminderd (Wyant, Leach et al. 2015). Deze observatie is een krachtige suggestie dat orale vaccinaties minder effectief zijn bij de specifieke remming van migratie van memory T cellen naar de darm onder invloed van vedolizumab.

Referenties

Barre, A., J. F. Colombel and R. Ungaro (2018). "Review article: predictors of response to vedolizumab and ustekinumab in inflammatory bowel disease." Aliment Pharmacol Ther **47**(7): 896-905.

Bian, S., E. Dreesen, H. T. Tang, G. Compernelle, M. Peeters, G. Van Assche, M. Ferrante, S. Vermeire and A. Gils (2017). "Antibodies Toward Vedolizumab Appear from the First Infusion Onward and Disappear Over Time." Inflamm Bowel Dis **23**(12): 2202-2208.

Colombel, J. F., B. E. Sands, P. Rutgeerts, W. Sandborn, S. Danese, G. D'Haens, R. Panaccione, E. V. Loftus, Jr., S. Sankoh, I. Fox, A. Parikh, C. Milch, B. Abhyankar and B. G. Feagan (2017). "The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease." Gut **66**(5): 839-851.

Dreesen, E., B. Verstockt, S. Bian, M. de Bruyn, G. Compernelle, S. Tops, M. Noman, G. Van Assche, M. Ferrante, A. Gils and S. Vermeire (2018). "Evidence to Support Monitoring of Vedolizumab Trough Concentrations in Patients With Inflammatory Bowel Diseases." Clin Gastroenterol Hepatol **16**(12): 1937-1946.e1938.

Feagan, B. G., P. Rutgeerts, B. E. Sands, S. Hanauer, J. F. Colombel, W. J. Sandborn, G. Van Assche, J. Axler, H. J. Kim, S. Danese, I. Fox, C. Milch, S. Sankoh, T. Wyant, J. Xu and A. Parikh (2013). "Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis." N Engl J Med **369**(8): 699-710.

Loftus, E. V., Jr., J. F. Colombel, B. G. Feagan, S. Vermeire, W. J. Sandborn, B. E. Sands, S. Danese, G. R. D'Haens, A. Kaser, R. Panaccione, D. T. Rubin, I. Shafraan, M. McAuliffe, A. Kaviya, S. Sankoh, R. Mody, B. Abhyankar and M. Smyth (2017). "Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis." J Crohns Colitis **11**(4): 400-411.

Lowenberg, M., S. Vermeire, N. Mostafavi, F. Hoentjen, D. Franchimont, P. Bossuyt, P. Hindryckx, T. Rispens, A. de Vries, C. Janneke van der Woude, S. Berends, C. A. Ambarus, R. Mathot, E. Clasquin, F. Baert and G. D'Haens (2019). "Vedolizumab Induces Endoscopic and Histologic Remission in Patients With Crohn's Disease." Gastroenterology.

Mahadevan, U., S. Vermeire, K. Lasch, B. Abhyankar, F. Bhayat, A. Blake and M. Dubinsky (2017). "Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease." Aliment Pharmacol Ther **45**(7): 941-950.

Moens, A., K. van Hoeve, E. Humblet, J. F. Rahier, P. Bossuyt, S. Dewit, D. Franchimont, E. Macken, J. Nijs, A. Posen, B. Strubbe, A. Van Hootegeem, W. Van Moerkercke, S. Vermeire and M. Ferrante (2018). "Outcome of Pregnancies in Female Patients With Inflammatory Bowel Diseases Treated With Vedolizumab." J Crohns Colitis.

Peyrin-Biroulet, L., S. Danese, M. Argollo, L. Pouillon, S. Peppas, M. Gonzalez-Lorenzo, T. Lytras and S. Bonovas (2018). "Loss of Response to Vedolizumab and Ability of Dose Intensification to Restore Response in Patients With Crohn's Disease or Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis." Clin Gastroenterol Hepatol.

Rosario, M., N. L. Dirks, C. Milch, A. Parikh, M. Bargfrede, T. Wyant, E. Fedyk and I. Fox (2017). "A Review of the Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of Vedolizumab." Clin Pharmacokinet **56**(11): 1287-1301.

Rosario, M., J. L. French, N. L. Dirks, S. Sankoh, A. Parikh, H. Yang, S. Danese, J. F. Colombel, M. Smyth, W. J. Sandborn, B. G. Feagan, W. Reinisch, B. E. Sands, M. Sans and I. Fox (2017). "Exposure-efficacy Relationships for Vedolizumab Induction Therapy in Patients with Ulcerative Colitis or Crohn's Disease." J Crohns Colitis **11**(8): 921-929.

Sandborn, W. J., B. G. Feagan, P. Rutgeerts, S. Hanauer, J. F. Colombel, B. E. Sands, M. Lukas, R. N. Fedorak, S. Lee, B. Bressler, I. Fox, M. Rosario, S. Sankoh, J. Xu, K. Stephens, C. Milch and A. Parikh (2013). "Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease." N Engl J Med **369**(8): 711-721.

Sands, B. E., B. G. Feagan, P. Rutgeerts, J. F. Colombel, W. J. Sandborn, R. Sy, G. D'Haens, S. Ben-Horin, J. Xu, M. Rosario, I. Fox, A. Parikh, C. Milch and S. Hanauer (2014). "Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed." Gastroenterology **147**(3): 618-627.e613.

Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Danese S, Colombel JF, Törüner M, Jonaitis L, Abhyankar B, Chen J, Rogers R, Lirio RA, Bornstein JD, Schreiber S; VARSITY Study Group (2019). Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. N Engl J Med. **381**(13):1215-1226.

Schreiber, S., A. Dignass, L. Peyrin-Biroulet, G. Hather, D. Demuth, M. Mosli, R. Curtis, J. M. Khalid and E. V. Loftus, Jr. (2018). "Systematic review with meta-analysis: real-world effectiveness and safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease." J Gastroenterol **53**(9): 1048-1064.

Ungar, B., U. Kopylov, M. Yavzori, E. Fudim, O. Picard, A. Lahat, D. Coscas, M. Waterman, O. Haj-Natour, N. Orbach-Zingboim, R. Mao, M. Chen, Y. Chowers, R. Eliakim and S. Ben-Horin (2018). "Association of Vedolizumab Level, Anti-Drug Antibodies, and alpha4beta7 Occupancy With Response in Patients With Inflammatory Bowel Diseases." Clin Gastroenterol Hepatol **16**(5): 697-705.e697.

Vermeire, S., E. V. Loftus, Jr., J. F. Colombel, B. G. Feagan, W. J. Sandborn, B. E. Sands, S. Danese, G. R. D'Haens, A. Kaser, R. Panaccione, D. T. Rubin, I. Shafran, M. McAuliffe, A. Kaviya, S. Sankoh, R. Mody, B. Abhyankar and M. Smyth (2017). "Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease." J Crohns Colitis **11**(4): 412-424.

Williet, N., G. Boschetti, M. Fovet, T. Di Bernado, P. Claudez, E. Del Tedesco, C. Jarlot, L. Rinaldi, A. Berger, J. M. Phelip, B. Flourie, S. Nancey, S. Paul and X. Roblin (2017). "Association Between Low Trough Levels of Vedolizumab During Induction Therapy for Inflammatory Bowel Diseases and Need for Additional Doses Within 6 Months." Clin Gastroenterol Hepatol **15**(11): 1750-1757.e1753.

Wyant, T., T. Leach, S. Sankoh, Y. Wang, J. Paolino, M. F. Pasetti, B. G. Feagan and A. Parikh (2015). "Vedolizumab affects antibody responses to immunisation selectively in the gastrointestinal tract: randomised controlled trial results." Gut **64**(1): 77-83.