

Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang

Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi TNF alfa inhibiitori või $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonistiga Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral, 4-nädalane ravikuur
Taotluse number	1007

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;

Vedolizumab on näidustatud haavandilise koliidi (ingl. Ulcerative Colitis - UC) ja Crohni tõve (ingl.k Crohn's Disease - CD) sümptomite leevendamiseks, remissiooni saavutamiseks ja remissiooni hoidmiseks, kortikosteroidi kasutamise vajaduse vähendamiseks, limaskesta paranemise saavutamiseks ja hoidmiseks (UC puhul). (1)

Ravi on näidustatud neile mõõduka kuni tõsise aktiivsusega UC või CD patsientidele, kes ei talu, ei reageerinud piisavalt või kaotasid ravivastuse kas konventsionaalsele või anti TNF α ravile. (1)

Haavandiline koliit ja Crohni tõbi on kaks kõige levinumat seedetraktis kulgevat põletikulise soolehaiguse vormi. UC haarab üksnes jämesoolt. Haigus avaldub kõhuvaevustega, verise vahel mädaga kõhulahtisusega. CD võib haarata igat seedetrakti osa. Peamised sümptomid on kõhuvalu kõhulahtisuse, verise väljaheite esinemine, millega võib kaasneda kaalulangus, palavik. Mõlema haiguse tekkepõhjus ei ole teada. Arvatavasti mõjutavad haiguse kulgu geneetilised, keskkonna tegurid ja immuunsüsteem. Haiguse ravis keskendutakse võimalustele mõjutada immuunsüsteemi ja pärssida põletikku.

Vedolizumab on UC ja CD raviks loodud selektiivne immuunosupressant, humaniseeritud immuunoglobuliini G1 (IgG1) monoklonaalne antikhea, $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonist mis pärsib kõnealuse antikhea seondumist MAdCAM-1 molekuliga soole limaskestas, seedetrakti veresoontes ja lümfisõlmedes. Seeläbi pärsitakse teatud lümfotsüütide võimet infiltrerida soole kude, mille tulemusena omakorda vähendatakse põletikureaktsiooni.

2. Tõenduspõhisus

2.1. kliiniliste uuringute järgi

Vedolizumabi uuringutes on osalenud üle 3000 patsiendi 39 riigis.

Haavandilise koliidi haigete uuringud on järgnevas tabelis (9):

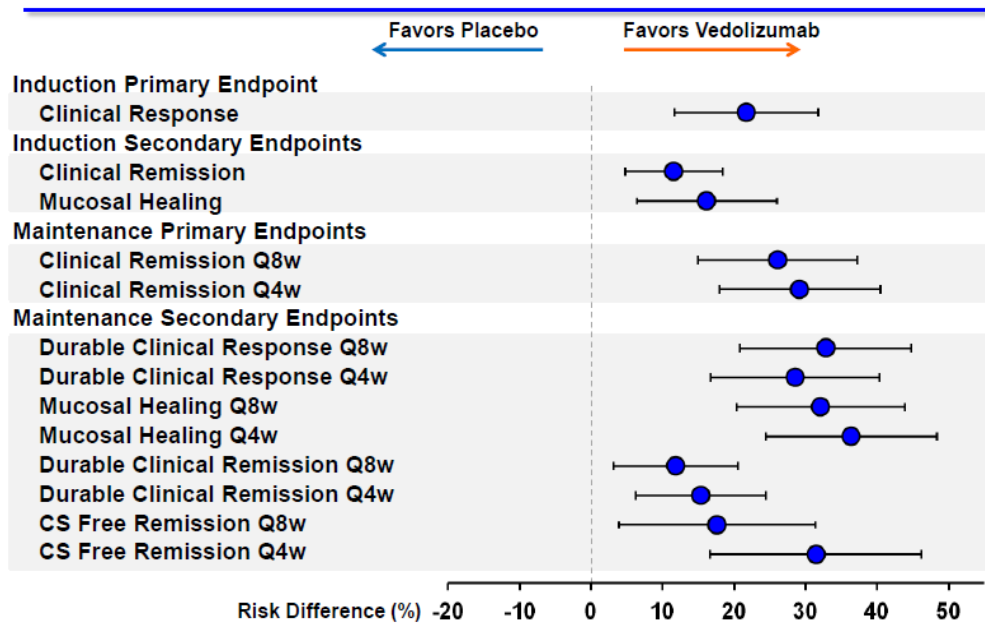
Uuring	GEMINI I, NCT00783718, C13006; vedolizumab vs placebo; phase III.	GEMINI LTS, NCT00790933, C13008, 2008-002784-14; vedolizumab; phase III.	NCT01177228, C13002; vedolizumab vs placebo; phase II.	NCT00619489, C13004; vedolizumab; phase II.
Sponsor	Millennium Pharmaceuticals Inc.	Millennium Pharmaceuticals Inc.	Millennium Pharmaceuticals Inc.	Millennium Pharmaceuticals Inc.
Staatus	Lõpetatud ja avaldatud kokkuvõttena	Kestev	Avaldatud	Lõpetatud, kuid avaldamata

Allikas	Abstrakt ¹⁰ , uuringute register ¹¹ .	Uuringute register ¹² .	Publikatsioon ¹³ , uuringute register ¹⁴ .	Uuringute register ¹⁵ .
Asukoht	USA, Kanada ja Ladina Ameerika.	EU, USA, Kanada ja teised riigid	Kanada ja Vene Föderatsioon	Kanada.
Disain	Randomiseeritud platsebo-kontrollitud.	Randomiseerimata	Randomiseeritud platsebo-kontrollitud.	Randomiseerimata
Osalejad	n=895; vanus:18-80 aastat; haavandiline koliit; mõõdukas kuni tõsine; ebapiisav ravivastus, ravivastuse kadumine, või konventsionaalse ravi talumatus; Mayo skoor (MS) ≥ 6 ja endoskoopiline skoor ≥ 2 eelneva raviga. Konventsionaalne IBD ravi lubatud.	n=2,200 (plaanitud); vanus 18 aastat ja vanemad; haavandiline koliit; mõõdukas kuni tõsine; varasemalt saanud aktiivset ravi uuringutes NCT00783718 või NCT00619489 ja talusid hästi.	n=47; vanus 18-70 aastat; haavandiline koliit; tõve kestus vähemalt 2 aastat; aktiivne; osaline MS 1-7; Konventsionaalne IBD ravi lubatud.	n=80; vanus18-75 aastat; haavandiline koliit; aktiivne.
Uuringu plaan	Kohort 1 (n=374): Randomiseeritud vedolizumab 300mg IV induksioon nädalal 0 ja 2. Kohort 2 (n=521): Avatud, vedolizumab 300mg nädalal 0 ja 2. Mõlemast kohordist valitud need kes said ravivastuse (MS vähenes ≥ 3 punkti ja $\geq 30\%$ võrreldes esialgsuga ning vähenes rektaalne veritsus ≥ 1 punkti või veritsus alla 1 punkti 6 nädalal. Haiged randomiseeritud vedolizumab 300mg IV 4 või 8 nädalase intervalliga või platseebo rühma.	Uuritavad saavad vedolizumabi 300mg IV 30 min infusioon iga 4 nädala järel.	Randomiseeritud vedolizumab 2mg/kg, 6mg/kg, 10mg/kg IV või platseebo päevadel 1, 15, 29 and 85. Ravi järgne jälgimine 253 päeva. Seejärel lülitatud uuritavad järgmisse 18 kuulisse avatud uuringusse (NCT00619489).	Osalejad, kellel puudus varasem kokkupuude vedolizumabiga said vedolizumabi 6mg/kg IV päevadel 1, 15 ja 43 seejärel iga 8 nädala järel kuni 78 nädalat. Osalejad, kes olid varasemalt saanud vedolizumabi said vedolizumabi 2mg/kg IV päevadel 1,15 ja 43 seejärel iga 8 nädala järel kuni 78 nädalat.
Jälgimis-periood	Aktiivse ravi periood kuni 1 aasta	Aktiivse ravi periood kuni 7 aastat, jälgimine 16 nädalat pärast ravi	Aktiivse ravi periood kuni 85 päeva, jälgimine kuni 253. päevani.	Aktiivse ravi periood kuni 78 nädalat jälgimine 90 päeva.
Esmane väljund	Ravivastus 6 nädalal; kliiniline remissioon 52 nädalal; limaskestas paranemine; kortikosteroidi vaba remissioon.	Ohutus	Ohutus ja talutavus; antikehade hindamine -human anti-human(HAHA); farmakokineetika; farmakodünaamika.	Ohutus; antikehad HAHA.
Teisene väljund	Kliiniline ravivastus 52 nädalal; Remissioon 6 nädalal.	-	Osaline MS; Fekaaalne kalprotektiin.	Ohutus.

Tulemused	<p>Kliiniline ravivastus 6 nädalal: 47.1% vedolizumab grupis (n=225), vs 25.5% platseebo (n=149); differents vs platseebo 21.7 [95% (CI) 11.6-31.7].</p> <p>Kliiniline remissioon nädalal 52 vastavalt: Vedolizumabi 4 nädala järel (n=125) 44.8%, diferents platseeboga 29.1 [95% CI 17.9-40.4]; 8 nädala järel (n=122) 41.8%, diferents platseeboga 26.1 [CI 95% 14.9, 37.2]; platseebogrupis (n=126) 15.9%.</p> <p>Limaskesta paranemine 52 nädalaks 3 grupis vastavalt: 56.0%, diferents platseeboga 32.0 [95% CI 24.4-48.3]; 51.6%, vs platseebo 32.0 [95% CI 20.3-43.8] ja 19.8%.</p> <p>Kliiniline ravivastus 52 nädalal 4 nädala grupis 52%, 8 nädala grupis 56,5% ja platseebo 23,8%</p> <p>Kliiniline remissioon 6 nädalal 38(16,9%) vs 8(5,4%),diferents 11,5%</p>	-	<p>37 patsienti saanud vedolizumabi. Annuseid kuni 10 mg/kg taluti hästi. Surmajuhtumeid ja AESid, mis oleks nõudnud ravi katkestamist ei esinenud. Jälgimisperioodil püsis remissioonis 50% Fekaalne kalprotektiin vähenes raviga.</p>	Pole esitatud.
Kõrvaltoime (AE)	<p>Sagedasemad (>10%) mõlemas vedolizumabi ja platseebo grupis olid koliit, peavalu ja nasofarüngiit.</p>	-	<p>Sagedasemad (>5%)mõlemas vedolizumabi ja platseebo rühmas olid: peavalu, koliit, ülemiste hingamisteede infektsioon ja nasofarüngiit</p>	Pole esitatud.
Tulemuste raporteerimine	2013	Märts 2016.	2013	August 2010

Uuringus C13006 (GEMINI-1) (5) uuriti haavandilise koliidi haigeid, kellel saavutati ravivastus 47% versus(vs) 26% platseebo grupis, kliiniline remissioon saavutati 6 ravinädalal 17% vs 5% ja limaskesta paranemine 41% vs 25% platseebo grupis. Remissioonis 52 nädalal oli uuringus 42% haigetest vs 16% platseebo.

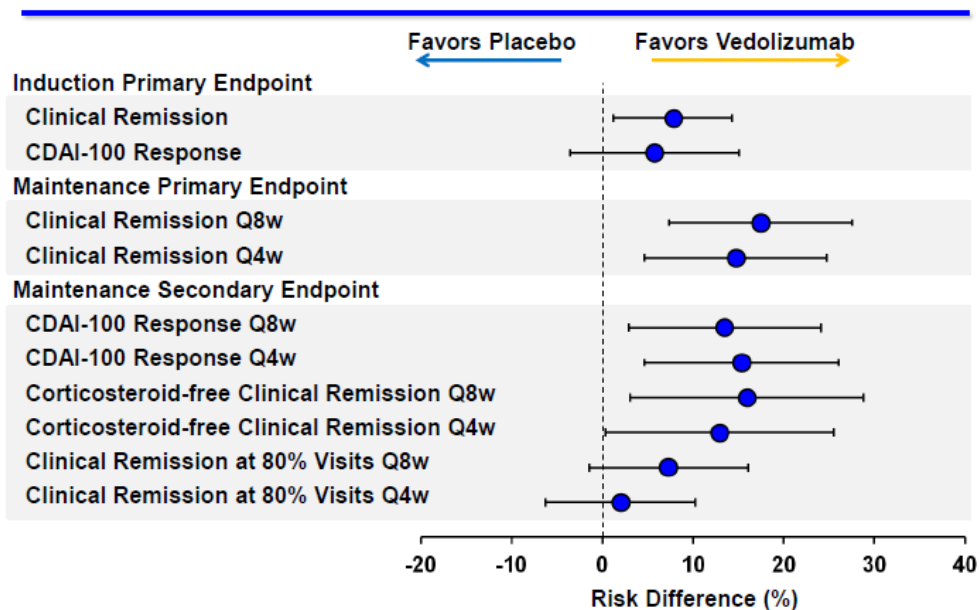
UC (C13006): Vedolizumab Demonstrates Efficacy



Vedolizumabi toimet Crohni tõve haigetel on uuritud randomiseeritud platseebo kontrollitud uuringutes C13007 (GEMINI 2) ja C13011 (GEMINI 3)

Uuringus C13007 (GEMINI 2). Kliiniline remissioon CD haigetel saavutati 6 nädalaks 15% versus 7% platseebogrupis. (6)

CD (C13007): Vedolizumab Demonstrates Efficacy in Crohn's Disease



Uuringus C13011 (GEMINI – 3) (7) uuriti haigeid kellel oli varasem anti TNF α ravi ebaeftiivne. Kliiniline remissioon saavutati 6 nädalaga 15% vs 12% platseebo ja kliiniline remissioon 10 nädalal 27% vs 12% platseebogrups. Antud uuringus on näidatud vedolizumabi eelist seni kasutatavate ravidega võrreldes. Senise bioloogilise raviga raviefektita haigetel saavutati vedolizumabiga 27% remissioon 10 nädalase raviga (17). Pikaajalise remissiooni säilitamise võimet uuriti uuringus (C13007), kus CD haigetel püsis remissioon kui vedolizumabi manustati 300mg iga 8 nädala järel 52 nädalal 39% versus 22% platseebogrups.

2.2. ravijuhiste järgi;

Tegu on uue ravimiga, mille kasutamist ravijuhised ei reguleeri (2,8,16). Euroopa koliidi organisatsiooni ECCO haavandilise koliidi konsensusdokumendis 2012 aastal on vedolizumabi kirjeldatud kui hea talutavusega paljulubavat alternatiivset bioloogilist ravi. (3)

2.3. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos;

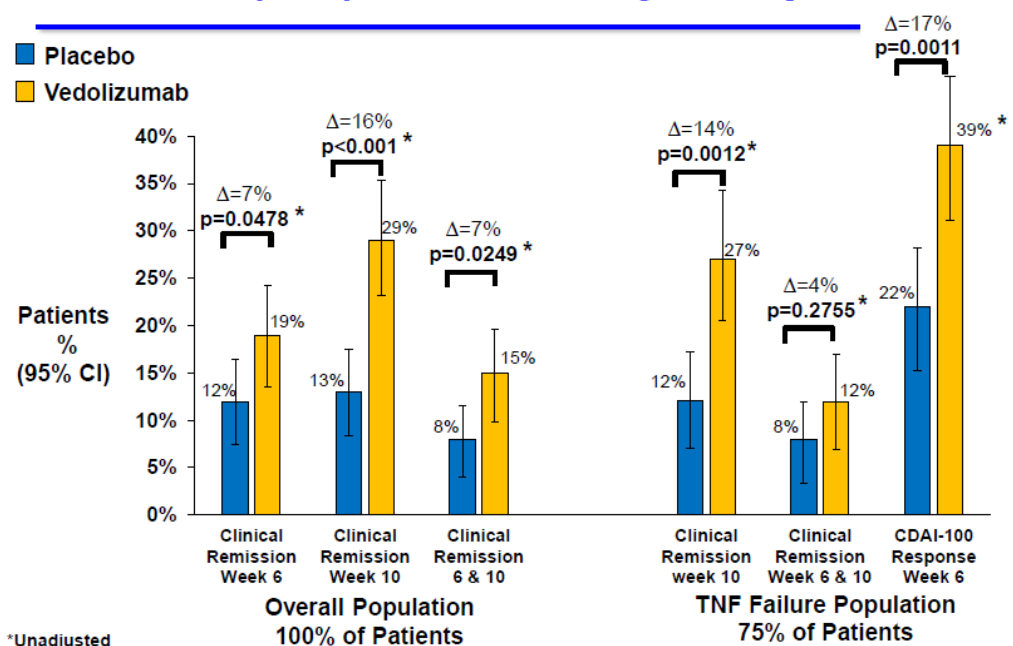
Ravimit kasutatakse UC ja CD haigetel kliinilise paranemise saavutamiseks, limaskesta paranemise saavutamiseks, glükokortikoidi kasutamise lõpetamiseks, remissiooni säilitamiseks.

Uuringus GEMINI-1 saavutati rahuldav tulemus nii lühi kui pikaajalise raviga. Mõõduka ja raske UC haigetel saadi remissioon 6 nädalaga 17% (11% enam võrreldes platseeboga) ja 52 nädalaga vähemalt 42% uuritavatel (26%enam võrreldes platseeboga).

Teostatud randomiseeritud uuringutes on kasutatud vedolizumabi haigetel kel senine ravi, muuhulgas ravi antiTNF α antagonistidega ei olnud edukas.(5,6).

Uuringus GEMINI-3 on võrreldud vedolizumabi toimet antiTNF α antagonistidega ja näidatud platseeboga võrreldes märkimisväärselt paremat remissiooni 10 ravinädalal (vastavalt 27% vs 12%).(1)

C13011 (CD): Secondary Endpoints



2.4. ravi võimalikud kõrvaltoimed;

Raviga seotud kõrvaltoimetena on toodud välja iiveldus, nasofarüüngiit, ülemiste hingamisteede infektsioon, artralgia, pürexia, väsimus, peavalu, köha, infusioonireaktsioonid.

Uuringus C13006 UC haigetel esines kõrvaltoimeid platseebogrupis 77% ja ravi grupis 80%, seejuures tõsiseid kõrvaltoimeid oli 11% platseebo grupis ja 12% ravi grupis (5).

Uuringus C13007 CD haigetel esines kõrvaltoimeid platseebo grupis 80% ja ravi grupis 87%, tõsiseid kõrvaltoimeid oli vastavalt 16% ja 24% (6).

2.5. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus;

Taotletav ravim on efektiivsem võrreldes seni kasutatava raviga ja ohutuse profiil talutav. Taotletavat ravimit on uuritud juhtudel kui igasugune muu ravi on nurjunud ja saavutatud statistiliselt oluline efekt nii ravivastuse kui remissiooni saavutamiseks mõõduka ja tõsise aktiivsusega UC ja CD haigetel kui konventsionaalne ravi või eelnev bioloogiline ravi antiTNF α antagonistidega, ei toimi või on väheefektiivne. Teenust tuleks seega rakendada vastavalt näidustusele teise valiku ravina.

3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid;

Taotletud ravimile otsene alternatiiv puudub. Tegemist on esimese $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonistiga.

Antud ravimit võrreldakse teiste põletikulise soolehaiguse ravis kasutatavate bioloogiliste ravimitega, millest Eestis on haigekassa poolt rahastatud infliksimab (alates 2007) ja adalimumab (alates 2011).

Põletikulise soolehaiguse ravi võimalused maailmas on ikkagi piiratud. Seni on mõõduka ja raske kuluga UC ja CD ravis parimat tulemust andnud anti TNF α antikehade kasutamine, mis on viimane terapeutiline võimalus enne kirurgilist ravi. Kahjuks ligikaudu 1/3 haigetest ei allu ravile, umbes 20 % kaotab aastas ravivastuse, vaid kuni 30 % seda ravi saavatest haigetest on esimese raviaasta lõpus püsivas remissioonis. (1)

Uuringus C13011 (GEMINI-3) Crohni tõve haigetel saavutati senist bioloogilist ravi saanud ja raviefektita haigetest 27 % remissioon 10 nädalase raviga (vs12% platseebo). (7)

4. Tõendus põhjus Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel;

Tegemist on uue ravimiga ja ravijuhendid seda veel ei hõlma. Euroopa Coliidi Organisatiooni poolt on Vedolisumab nimetatud 2012 aastal publitseeritud konsensusdokumendis kui uut bioloogilist ravi, mis on senistega võrreldes uuringutes näidanud paremat remissiooni ja limaskesta paranemise resultaati.(3)

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Vedolizumabi on tootja andmetel uuritud aastast 1998. Haigetele on see kättesaadavaks saanud ravimiuuringutes. Tartu Ülikooli Kliinikumi ja Ida-Tallinna Keskhaigla gastroenteroloogid on osalenud vedolizumabi kliinilistes uuringutes. Ameerikas on FDA soovitanud ravimit kasutada UC ja CD

remissiooni saavutamiseks, hoidmiseks ja limaskesta paranemise saavutamiseks 2013 aastal. Euroopas on Ravimiamet andnud loa ravimi turustamiseks Euroopas 20 märtsil 2014 Entyvio nime all järgmise näidustusega:

- Täiskasvanud patsientide raviks mõõduka või raske aktiivse haavandilise koliidi haigetel ebaadekvaatse - või kadunud ravivastusega kas konventsionaalse või tumor necrosis factor-alpha (TNF α) antagonistidega ravi suhtes.
- Täiskasvanud patsientide raviks mõõduka või raske aktiivse Crohni tõve haigetele ebaadekvaatse või kadunud ravivastusega kas konventsionaalse ravi või (TNF α) antagonistidega ravi suhtes. (4)

6. Teenuse tegevuse kirjeldus;

Ravimit tuleks uuringute põhjal manustada infusioonina 300mg iv nädalatel 0, 2, 6 ja edasi iga 8 nädala järel. Anti TNF ravi saanud haigetel kes said ravivastuse 6 nädalaks on näidatud uuringus GEMINI-2 paremat põletikuaktiivsuse (CDAI-100) vähenemist 52 ravinädalal 4 nädalast raviintervalli kasutades (38% vs 29%)(6).

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;

Taotleja hindab vedolizumabi vajaduseks esimesel aastal 10% bioloogilist ravi saavatest haigetest kes on kaotanud ravivastuse kasutatavale bioloogilisele ravile. Osaliselt asendaks vedolizumabiravi kuni 10 patsiendi puhul mõnd teist bioloogilist ravi. Edasi prognoosib taotleja vedolizumabi ravil haigete hulga suurenemist kuni 10 pt võrra aastas. Prognoos on realistlik. Põletikulise soolehaiguse ravi käsitluses on soovitatud alustada varasemalt bioloogilise raviga, et parandada haigete elukvaliteeti, saavutada soodsam haiguse kulg ja vältida soole reseksiooni jm kirurgilist ravi (näiteks fistuleerunud CD või abstsesside ravi).

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Ravi ei ole tulemuslik kõigil haigetel, ent ei ole teada kellel võib ravivastust oodata ja kellel mitte.

9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;

9.1. teenuse osutaja;

Kogunud gastroenteroloog regionaalses või keskhaiglas

9.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

Täiendavaid osakondi ja teenistusi ei ole vaja

9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus;

Täiendavat personali väljaõpet ei ole vaja

9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Teenuse osutamise mahu miinimumnõudeid ei ole vaja seada.

9.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele;

Valmisolek sõltub mitte niivõrd teenuse osutajast kui rahaliste võimaluste olemasolust.

10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule;

Vedolizumabi saab siduda tervishoiuteenusega 343R. Vedolizumabi tuleks manustada uuringute põhjal iv infusioonina 300 mg nädalatel 0,2,6,14,22,30,38, 46,52. Vedolizumabi saab käsitleda ühe valikuna bioloogilise ravi loetelus.

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus.

Taotleja rõhutab vedolizumabi manustamise sarnasust remicadega, mis on asjakohane. Rmicade on finantseeritakse teenusega 343R ühe ravikuu eest.

Kuna vedolizumab on kasutatud erineva nii 8 nädalase kui ka mõnel juhul 4 nädalase raviintervalliga säilitusravi puhul ja 2 nädalase intervalliga ravi alguses, siis võiks kaaluda hinna kehtestamist ühele raviannusele. Bioloogilise ravi eelarve on osa tervishoiuteenuse osutaja teenuste mahu kokkuleppesest ning seega on haigekassa kulutused bioloogilisele ravile kontrollitud. Väärkasutamist ei ole põhjust arvata.

12. Kokkuvõte

Põletikuline soolehaigus on tähelepanu vääriv patsiendile kannatusi pakkuv haigus. Ravivõimalused on piiratud. Vedolizumab on uue toime mehhanismiga ravim, mis on näidanud teistega võrreldes paremat ravivastust laias kasutusspektris nii UC kui CD haigetel bioloogilise ravi kogemusega ja ilma ning paremat ravitoime püsivust võrreldes praegu kasutatavate bioloogiliste ravimitega. Vedolizumabi ohutuse profiil ei ole halvem praegu kasutatavatest ravimitest. Vedolizumab on osutunud efektiivseks kõrvatoimeterohke glükokortikoidravi annuste vähendamiseks ja glükokortikoidravi vaba ravi saavutamisel. Kokkuvõttes tuleb uudset monoklonaalset antikeha vedolizumabi pidada uueks täiendavaks võimaluseks põletikulise soolehaiguse kontrollimiseks.

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi TNF alfa inhibiitori või $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonistiga Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral, 4-nädalane ravikuur	
Ettepaneku esitaja	Eesti Gastroenteroloogide Selts	
Teenuse tõenduspõhisus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga	<i>Efektiivsem võrreldes olemasoleva raviga nii ravivastuse kui remissiooni saavutamiseks</i> Tõenduspõhisus A	
Senine praktika Eestis	Pole kättesaadav	
Vajadus	On	
Muud asjaolud		
Kohaldamise tingimuste lisamine	Teise valiku ravim mõõduka või raske UC või CD ravis kui konventsionaalne ravi on ebaefektiivne	

13. Kasutatud kirjandus;

1. Takeda Pharmaceuticals USA, GIDAC (Gastrointestinal Drugs Advisory Committee), DSaRM (Drug Safety and Risk Management Advisory Committee) meeting 9-10 dets 2013
2. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines . Inflammatory bowel disease: a global perspective. June 2009.
3. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management. 2012.
https://www.ecco-ibd.eu/images/6_Publication/6_3_ECCO%20Guidelines/2012_UC_Consensus_2_Current_management.pdf
4. Vedolizumab. 20 March 2014. EMA/CHMP/134524/2014. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002782/smops/Positive/human_smop_000663.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
5. Feagan BG et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2013; 369: 699-710
6. Sandborn WJ et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med 2013; 369: 711-721
7. ClinicalTrials.gov. Study of vedolizumab in patients with moderate to severe Crohn's disease (GEMINI III).
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01224171?term=vedolizumab&rank=4>.
Updated March 7, 2013. Accessed May 7, 2013
8. Ulcerative colitis: Management in adults, children and young people (NICE clinical guidelines 166, June 2013)
9. Vedolizumab for Ulcerative Colitis-second or subsequent line. National Institute of Health Research NIHR Horizon Scanning Centre, University of Birmingham (ID: 6757 March 2013)
10. Feagan B, Sands B, Sankoh S et al. Efficacy of vedolizumab in ulcerative colitis by prior treatment failure in Gemini I, a randomised, placebo-controlled, double-blind, multi-centre trial. European Crohn's and Colitis Organisation 2013. Poster presentation P513.
11. ClinicalTrials.gov. Study of vedolizumab (MLN0002) in patients with moderate to severe ulcerative colitis (GEMINI D).
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show?term=vedolizumab&rank=5> Accessed 15 February 2013.
12. ClinicalTrials.gov. A phase 3, open-label study to determine the long-term safety and efficacy of vedolizumab (MLN0002) in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00790933?term=nct00790933&rank=1> Accessed 6 February 2013.
13. Parikh A, Leach T, Wyant T et al. Vedolizumab for the treatment of active ulcerative colitis: a randomized controlled phase 2 dose-ranging study. Inflammatory Bowel Disease 2012;18(8):1470-1479.
14. ClinicalTrials.gov. Study of MLN0002 following multiple intravenous doses in patients with ulcerative colitis.
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01177228?term=NCT01177228&rank=1> Accessed 15 February 2013.
15. ClinicalTrials.gov. Phase 2, multiple dose, open-label study to determine the long term safety of MLN002 in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00619489?term=nct00619489&rank=1> Accessed 6 February 2013.

16. Crohn's disease: Management in adults, children and young people (NICE clinical guideline 152, October 2012)
17. B. Sands, B. Feagan, P. Rutgeerts. Vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease and prior anti-tumour necrosis factor antagonist failure: a randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre trial. Oral presentation ECCO2013. https://www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstract-s/abstracts-2013/item/11-vedolizumab-induction-therapy-for-patients-with-crohn-s-disease-and-prior-anti-tumour-necrosis-factor-antagonist-failure-a-randomised-placebo-controlled-double-blind-multicentre-trial.html?category_id=315