

Entyvio subkutaanne (s.c.) ravimvorm

Subkutaanse Entyvio® (vedolizumab) pideva pikaajalise säilitusravi ohutus ja efektiivsus mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidiga täiskasvanutel

- *Uuringu VISIBLE OLE vaheanalüüs näitas, et pikaajalised leiud on kooskõlas vedolizumabi teadaoleva ohutusprofiiliga; kliinilise remissiooni ja kortikosteroidivaba kliinilise remissiooni määrad jäid samaks*
- *Entyvio® oli esimene bioloogiline ravim säilitusravis, millele kogu Euroopas kiideti heaks nii intravenoosse (i.v.) kui subkutaanse (s.c.) ravimvormi kasutamine mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi või Crohni tõve raviks*
- *Värskemad andmed avaldati 2020. aasta Ühendatud Euroopa gastroenteroloogia nädala (United European Gastroenterology Week, UEG Week) virtuaalsel kongressil*

Osaka, JAAPAN, 12. oktoober 2020 – [Takeda Pharmaceutical Company Limited](#) (TSE:4502/NYSE:TAK) („Takeda“) avaldas täna uuringu VISIBLE avatud jätkuosa (*open-label extension*, OLE) pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse vaheandmed mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidiga patsientide säilitusravis soolepsüüfilise bioloogilise ravimi Entyvio® (vedolizumab) subkutaanse (s.c.) ravimvormiga.

Uuringu esmase ohutuslase tulemusnäitaja hindamisel näitasid haavandilise koliidiga patsiendirühma vaheandmed, et kaheaastase subkutaanse vedolizumabi säilitusravi järgselt olid pikaajalised ohutusandmed kooskõlas vedolizumabi teadaoleva ohutusprofiiliga.¹ Samuti tõestati patsientidel ravist saadava kliinilise kasu püsimist, mis väljendus kliinilise remissiooni* ja kortikosteroidivaba kliinilise remissiooni** määrade püsimisena samal tasemel (uuringu kliinilise efektiivsuse tulemusnäitajad).¹ Need andmed avaldati suulisel ettekandel 2020. aasta UEG nädala virtuaalsel kongressil.

VISIBLE OLE on käimasolev IIIb faasi rahvusvaheline avatud mitmekeskuseline uuring s.c. vedolizumabi pikaajalise ohutuse ja taluvuse hindamiseks haavandilise koliidi (*ulcerative colitis*, UC) või Crohni tõvega (*Chron's disease*, CD) patsientidel pärast nende kaasamist ja osalemist uuringutes VISIBLE 1 (haavandiline koliit) või VISIBLE 2 (Crohni tõbi).^{1, 2} Uuritavatele, kes läbisid säilitusravi perioodi 52. nädalani (randomiseeritud uuringu läbinud patsiendid) või kellel saabus kliiniline ravivastus 14. nädalal pärast kolmandat vedolizumabi i.v. infusiooni 6. nädalal (randomiseerimata 14. nädala ravivastusega patsiendid),

* Kliinilise remissiooni määratlus: osaline Mayo skoor ≤ 2 ja mitte ükski alamskoor eraldi >1 punkti¹

** Kortikosteroidivaba kliinilise remissiooni määratlus: patsiendid, kes uuringut alustades (0-nädalal) kasutasid suukaudseid kortikosteroide, lõpetasid nende kasutamise ning olid kliinilises remissioonis¹

manustati iga kahe nädala järel vedolizumabi s.c. annus 108 mg.^{1,2} Uuringu VISIBLE OLE vaheandmed haavandilise koliidiga patsientide populatsioonis näitasid, et kõrvaltoimed olid kooskõlas vedolizumabi teadaoleva ohutusprofiiliga.¹ Kaks aastat kestnud säilitusravi jooksul esines kõrvaltoimeid 69% haavandilise koliidiga patsientidest, kõige sagedamini teatati haiguse ägenemistest (18%), nasofarüngiidist (11%), ülemiste hingamisteede infektsioonist (9%) ja aneemiast (7%).¹ Süstekoha reaktsioonidest teatati 4,5% patsientidest ja need kõik olid kerge või mõõduka raskusega.¹ Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 14% patsientidest; progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia või surma juhte ei esinenud.¹

Uuringu läbinud randomiseeritud patsientidel püsisid kliinilise remissiooni ja kortikosteroidivaba kliinilise remissiooni määrad muutumatutena kuni 108. nädalani (vastavalt 6. nädal: 71,0% [n=49/69] ja 108. nädal: 68,9% [n=42/61]; vastavalt 52. nädal: 78,3% [n=18/23] kuni 108. nädal: 70,0% [n=14/20]).¹ Randomiseerimata 14. nädalal ravivastuse saavutanud patsientide võrreldavad määrad olid kliinilise remissiooni puhul 62,6% [n=67/107] 14. nädalal ja 33,3% [n=31/93] 110. nädalal ning kortikosteroidivaba kliinilise remissiooni puhul 24,5% [n=12/49] 54. nädalal ja 25,0% [n=11/44] 110. nädalal.¹

„Need värskeimad andmed s.c. vedolizumabi ohutuse ja efektiivsuse kohta toetavad täiendavalt/annavad lisateavet selle kohta, et subkutaanse vedolizumabi kasutamisest saadav kasu on pikaajalise säilitusravi ajal püsiv,“ ütles Takeda gastroenteroloogia ravivaldkonna juht MD PhD Asit Parikh. „Entyvio® s.c. ravimvorm kiideti Euroopa Komisjoni poolt heaks 2020. a mais; see pakub suuremat valikuvõimalust manustamisviisi valimisel, mis vastab paremini erinevatele meditsiinilistele vajadustele ja patsientide eelistustele, samuti lisandub võimalus manustada ravimit kodus, väljaspool meditsiinasutust. Takeda jätkab panustamist gastroenteroloogia valdkonna innovatsiooni ja me töötame parasjagu välja nõelavaba süsteseadet, mis laiendaks patsientide valikuvõimalusi veelgi.“

###

VISIBLE kliinilise uuringu programm

VISIBLE kliinilise uuringu programmi eesmärgiks on hinnata vedolizumabi subkutaanse (s.c.) ravimvormi efektiivsust ja ohutust mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidiga või Crohni tõvega patsientide säilitusravis.

VISIBLE programm koosneb kolmest III faasi uuringust, millesse hõlmati rohkem kui 1000 haavandilise koliidiga ja Crohni tõvega patsienti; siia kuuluvad kaks randomiseeritud topeltpimedat platseebokontrolliga uuringut, milles hinnati 52. nädalaks kliinilise remissiooni saavutanud patsientide osakaalu, ja üks avatud jätku-uuring s.c. vedolizumabi pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse väljaselgitamiseks.^{2,3,4}

Haavandiline koliit ja Crohni tõbi

Haavandiline koliit ja Crohni tõbi on kaks kõige levinumat põletikulise soolehaiguse vormi.⁵ Nii haavandiline koliit kui ka Crohni tõbi on kroonilised, ägenemiste ja remissioonidega kulgevad seedetrakti

põletikulised haigusseisundid; Crohni tõbi võib tõenäoliselt aja jooksul süveneda.^{6,7} Haavandiline koliit puudutab jämesoolt; vastukaaluks Crohni tõbi võib haarata seedetrakti kõiki osasid, alustades suust ja lõpetades pärakuga.^{8,9} Crohni tõbi võib kahjustada ka läbivalt kogu sooleseina, samas kui haavandiline koliit kahjustab vaid jämesoole kõige seesmist kihti.^{8,9} Haavandilise koliidi sümptomiteks on sageli ebamugavustunne kõhus, vedel iste, sh vere või mäda esinemine roojas.^{8,10} Crohni tõve sümptomiteks on sageli kõhuvalu, kõhulahtisus ja kehakaalu langus.⁶ Haavandilise koliidi või Crohni tõve tekkepõhjused ei ole täiesti selged, kuid hiljutised uuringud viitavad pärilikele, geneetilistele, keskkonnateguritele; samuti võivad kõrvalekalded organismi immuunvastuses mikroobsete antigeenide suhtes põhjustada haavandilist koliiti või Crohni tõbe geneetilise eelsoodumustega isikutel.^{8,11,12}

Entyvio® (vedolizumab)

Vedolizumab on soolespetsiifiline bioloogiline ravim, millel on heaks kiidetud nii intravenoosne (i.v.) kui subkutaanne (s.c.) ravimvorm.^{13,14} Hetkel on s.c. ravimvorm heaks kiidetud vaid Euroopas, Kanadas ja Austraalias. See on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis on loodud spetsiifiliselt antagoniseerima alfa4beeta7 integriini, inhibeerides alfa4beeta7 integriini seondumist soole limaskesta adressiini raku adhesioonimolekul-1-ga (*mucosal addressin cell adhesion molecule 1*, MAdCAM-1), kuid mitte vaskulaarse raku adhesioonimolekul-1-ga (*vascular cell adhesion molecule 1*, VCAM-1).¹⁵ MAdCAM-1 ekspresseerub eelistatult seedetrakti veresoontes ja lümfisõlmedes.¹⁶ Alfa4beeta7 integriin ekspresseerub tsirkuleeriva vere teatud tüüpi vere valgelibledes.¹⁵ On näidatud, et neil rakkudel on roll põletikulise protsessi vahendamisel haavandilise koliidi ja Crohni tõve korral.^{15,17,18} Inhibeerides alfa4beeta7 integriini, võib vedolizumab piirata teatud vere valgeliblede võimekust soole kudedesse infiltreeruda.¹⁵

Vedolizumab on heaks kiidetud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi ja Crohni tõve raviks täiskasvanutel, kelle ravivastus tavapärasele ravile või tuumori nekroosi faktor alfa (TNF α) antagonistile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu.^{13,14} Vedolizumabile on väljastatud müügiload rohkem kui 70 riigis (sealhulgas Ameerika Ühendriigid ja Euroopa Liit), tänaseks ületab ravimi ekspositsioon juba 510 000 patsiendiaastat.¹⁹

Vedolizumabi näidustused

Haavandiline koliit

Vedolizumab on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus tavapärasele ravile või tuumori nekroosi faktor alfa (TNF α) antagonistile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu.

Crohni tõbi

Vedolizumab on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus tavapärasele ravile või tuumori nekroosi faktor alfa (TNF α) antagonistile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu.

Oluline ohutusalane teave vedolizumabi kasutamisel

Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või mis tahes abiainete suhtes.

Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Intravenooset vedolizumabi peab manustama tervishoiutöötaja, kes on valmistunud ägeda ülitundlikkusreaktsiooni, sealhulgas anafülaksia raviks, juhul kui see peaks ilmnenema. Intravenoosse vedolizumabi manustamisel peavad olema käepärast sobivad jälgimise ja meditsiinilise abi osutamise vahendid. Kõiki patsiente tuleb infusiooni ajal pidevalt jälgida kuni infusiooni lõpuni.

Infusiooniga seotud reaktsioonid ja ülitundlikkusreaktsioonid

Kliinilistes uuringutes on esinenud infusiooniga seotud reaktsioone ja ülitundlikkusreaktsioone, millest enamik oli kerge või mõõduka raskusega. Infusiooniga seotud raske reaktsiooni, anafülaktilise reaktsiooni või muu raske kõrvaltoime tekkimisel tuleb vedolizumabi manustamine kohe katkestada ja alustada sobivat ravi (nt adrenaliini ja antihistamiinidega). Infusiooniga seotud kerge kuni mõõduka raskusega reaktsiooni tekkimisel võib infusiooni kiirust aeglustada või selle katkestada ja alustada sobivat ravi (nt adrenaliin ja antihistamiinid). Infusiooniga seotud kerge või mõõduka raskusega reaktsiooni leevenemisel võib infusiooni jätkata. Patsientide puhul, kellel on varem tekkinud infusiooniga seotud kerge kuni mõõduka raskusega reaktsioon vedolizumabile, tuleb arstil enne järgmist infusiooni kaaluda eelravi kasutamist (nt antihistamiinide, hüdrokortisooni ja/või paratsetamooliga), et nende riske võimalikult vähendada.

Infektsioonid

Vedolizumab on soolespetsiifiline integriini antagonist, millel ei ole süsteemset immunosupressiivset toimet leitud. Arstid peavad olema teadlikud oportunistlike infektsioonide või selliste infektsioonide, mille puhul soolestik on kaitsebarjääriks, tekkimise ohu võimalikust suurenemisest. Ägedate, raskete infektsioonidega (nagu tuberkuloos, sepsis, tsütomegaloviirus, listerioos ja oportunistlikud infektsioonid) patsientidel ei tohi ravi vedolizumabiga alustada enne, kui infektsioonid on kontrolli alla saadud, ning patsientidel, kellel tekib vedolizumabi pikaajalise ravi ajal raske infektsioon, peab arst kaaluma ravi edasilükkamist. Vedolizumabi kasutamist kontrolli all oleva kroonilise raske infektsiooniga või varem kordunud raskete infektsioonidega patsientidel tuleb hoolega kaaluda. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida infektsioonide suhtes enne ravi alustamist, ravi ajal ja pärast ravi. Enne ravi alustamist vedolizumabiga tuleb patsiente kontrollida tuberkuloosi suhtes, järgides kohalikke juhendeid. Teatavaid integriini antagoniste ja teatavaid süsteemseid immunosupressiivseid aineid on seostatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatiaga (PML), mis on harvaesinev ja sageli surmaga lõppev oportunistlik infektsioon, mida põhjustab John Cunninghami (JC) viirus. Soolestiku lümfotsüütidel ekspresseeritud $\alpha 4\beta 7$ integriiniga seondudes avaldab vedolizumab spetsiifilist immunosupressiivset toimet soolestikule. Tervetel uuringus osalejatel süsteemset immunosupressiivset toimet ei täheldatud. Tervishoiutöötajad peavad jälgima vedolizumabiga ravitavaid patsiente neuroloogiliste nähtude

ja sümptomite tekkimise või halvenemise suhtes ja kaaluma nende esinemisel patsiendi suunamist neuroloogilisele konsultatsioonile. PML-i kahtluse korral tuleb ravi vedolizumabiga edasi lükata; kahtluse kinnitumisel tuleb ravi alatiseks lõpetada. PML-iga seotud tüüpilised nähud ja sümptomid on mitmekesised, progresseeruvad päevade kuni nädalatega ja hõlmavad ühe kehapoole progresseeruvat nõrkust, jäsemete kohmakust, nägemishäireid ja muutusi mõtlemises, mälus ja orientatsioonis, mis põhjustavad segasust ja isiksuse muutusi. Nende puudujääkide süvenemine põhjustab tavaliselt nädalate või kuude jooksul surma või raske puude.

Pahaloomulised kasvaja

Haavandilise koliidi ja Crohni tõvega patsientidel on suurenenud pahaloomuliste kasvajate tekkimise risk. Immunomoduleerivad ravimid võivad suurendada pahaloomuliste kasvajate tekkimise riski.

Bioloogiliste ravimite varasem ja samaaegne kasutamine

Varem natalizumabiga ravitud patsientide kohta vedolizumabi kliiniliste uuringute andmed puuduvad. Vedolizumabi samaaegse kasutamise kohta bioloogiliste immunosupressantidega kliiniliste uuringute andmed puuduvad. Seetõttu ei ole vedolizumabi kasutamine neil patsientidel soovitatav.

Vaktsineerimised

Kõikidel patsientidel on soovitatav vajalikud immuniseerimised teha enne ravi alustamist vedolizumabiga. Vedolizumabiga ravitavad patsiendid võivad mitteelusvaktsiinide saamist jätkata (nt allühik- või inaktiveeritud vaktsiinid) ja elusvaktsiine võib manustada vaid sel juhul, kui nende kasulikkus ületab selgelt nendega kaasnevaid riske.

Kõrvaltoimete hulka kuuluvad: nasofarüngiit, peavalu, artralgia, ülemiste hingamisteede infektsioon, bronhiit, gripp, sinusiit, kõha, orofarüngeaalne valu, iiveldus, lööve, kihelus, seljavalu, valu jäsemetes, palavik, kurnatus, süstekoha reaktsioonid ja anafülaksia.

Süstekoha reaktsioonid (subkutaanne vedolizumab)

Subkutaanset vedolizumabi saanud patsientide üldises ohutusprofiilis ja kõrvaltoimetes ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi, kui seda võrreldi intravenoosse vedolizumabiga tehtud kliinilistes uuringutes täheldatud ohutusprofiiliga. Erandiks on süstekoha reaktsioonid (ainult subkutaanse manustamise korral). Süstekoha reaktsioonid olid kerge kuni mõõduka raskusega ja ükski teatatud reaktsioonidest ei olnud tõsine.

Takeda roll gastroenteroloogia valdkonnas

Me usume, et seedetrakti ja maksa haigused ei ole mitte lihtsalt ebamugavust põhjustavad seisundid, vaid need haigused võivad oluliselt halvendada patsiendi elukvaliteeti.^{20, 21} Lisaks põhimõttelisele vajadusele leida efektiivseid ravivõimalusi mõistame me hästi, et patsiendi elukvaliteedi parandamisel on tähtis võtta arvesse ka patsiendi vajadusi. Oma ligi 30-aastase kogemusega gastroenteroloogia valdkonnas on Takeda astunud olulisi samme, vastamaks seedetrakti haigusega patsientide vajadustele põletikulise soolehaiguse, maohappega

seotud haiguste, lühikese soole sündroomi ja motiilsushäirete ravis. Liigume jõudsalt selles suunas, et vastata paremini tsöliaakia, eosinofiilse ösofagiidi, alfa-1 antitrüpsiiniga seotud maksahaiguse, Crohni tõve, ägeda pankreatiidi ja teiste seisunditega patsientide seni rahuldamata vajadustele. Koostöös teadlaste, patsiendirühmade ja teiste partneritega töötame gastroenteroloogia valdkonna teadusliku uurimistöö ja kliinilise meditsiini edendamise nimel.

Ettevõttest Takeda Pharmaceutical Company Limited

Takeda Pharmaceutical Company Limited ([TSE:4502/NYSE:TAK](https://www.takeda.com)) on väärtuskeskne üleilmne teadus- ja arendustegevusel põhinev juhtiv biofarmaatsia ettevõtte peakorteriga Jaapanis. Ettevõtte on pühendunud patsientidele parema tervise ja helgema tuleviku loomisele, muutes teadussaavutused ülimalt innovaatilisteks ravimiteks. Takeda teadus- ja arendustegevus keskendub neljale ravivaldkonnale: onkoloogia, harvikaigused, neuroteadus ja gastroenteroloogia. Samuti suuname sihipäraseid investeeringuid plasmal põhinevate ravimeetodite ja vaktsiinide teadus- ja arendustegevusse. Oleme keskendunud ülimalt innovaatiliste ravimite arendamisele, mis annavad panuse inimeste elu muutmisel. Teeme seda, avardades uute ravivõimaluste piire ja investeerides meie teadus- ja arendustegevuse tõhustatud koostöömootoris ja -võimekusse, selleks et luua jõuline laiahaardeline arenduskanal. Meie töötajad on pühendunud patsientide elukvaliteedi parendamisele ja koostööle tervishoiupartneritega ligikaudu 80 riigis.

Rohkem teavet leiate kodulehelt <https://www.takeda.com>.

Entyvio 300 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber. Entyvio 108 mg süstelahus pen-süstlis.

Retseptiravim. INN: *Vedolizumabum*.

Entyvio on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus tavapärasele ravile või tuumori nekroosi faktor alfa (TNF α) antagonistile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu. Entyvio on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus tavapärasele ravile või tuumori nekroosi faktor alfa (TNF α) antagonistile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu.

Müügiloa hoidja: Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2665 Vallensbaek Strand, Taani

Täiendav teave müügiloa hoidja esindajalt Eestis: Takeda Pharma AS, Pirita tee 20/2 Tallinn, tel: 617 7669. SPC 10/2020.

Viited

- ¹ Vermeire S, Danese S, Krisztina, et al. Long-term treatment with vedolizumab SC in ulcerative colitis: interim results from VISIBLE OLE. Presented at UEG Week 2020. Oral presentation OP090.
- ² Vedolizumab Subcutaneous Long-Term Open-Label Extension Study. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02620046> Last updated: March 13, 2020. Last accessed: October 2020.
- ³ Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneously (SC) as maintenance therapy in ulcerative colitis. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02611830>. Last updated: January 23, 2020. Last accessed: October 2020.

-
- ⁴ Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous (SC) as maintenance therapy in Crohn's disease. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02611817>. Last updated: June 23, 2020. Last accessed: October 2020.
- ⁵ Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet*. 2007;369:1627-1640.
- ⁶ Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012;380:1590-1605.
- ⁷ Torres J, Billioud V, Sachar DB, et al. Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1356-1363.
- ⁸ Ordas I, Eckmann L, Talamini M, et al. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380:1606-1619.
- ⁹ Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn's disease: Epidemiology, diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*. 2017;92:1088-1103.
- ¹⁰ Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004;126:1518-1532.
- ¹¹ Henckaerts L, Pierik M, Joossens M, et al. Mutations in pattern recognition receptor genes modulate seroreactivity to microbial antigens in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2007;56:1536-1542.
- ¹² Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Genes and environment: How will our concepts on the pathophysiology of IBD develop in the future? *Dig Dis*. 2010;28:395-405.
- ¹³ Entyvio Prescribing Information. Available at: <https://general.takedapharm.com/ENTYVIOPI>. Last updated: March 2020. Last accessed: October 2020.
- ¹⁴ Entyvio EPAR _ 20/02/2019 Entyvio - EMEA/H/C/002782_ European Medicines Agency - Entyvio _ Annex I Summary of product characteristics. Committee For Medicinal Products For Human Use. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/entyvio>. Last updated: May 2020. Last accessed: October 2020.
- ¹⁵ Soler D, Chapman T, Yang LL, et al. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;330:864-875.
- ¹⁶ Briskin M, Winsor-Hines D, Shyjan A, et al. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am J Pathol*. 1997;151:97-110.
- ¹⁷ Eksteen B, Liaskou E, Adams DH. Lymphocyte homing and its roles in the pathogenesis of IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1298-1312.
- ¹⁸ Wyant T, Fedyk E, Abhyankar B. An overview of the mechanism of action of the monoclonal antibody vedolizumab. *J Crohns Colitis*. 2016;10:1437-1444.
- ¹⁹ Takeda Data on File. 2019.
- ²⁰ Center for Drug Evaluation and Research (CDER) & the FDA. The Voice of the patient/functional gastrointestinal disorder. 2016. Available at: <https://www.fda.gov/media/95140/download>. Last accessed: October 2020.
- ²¹ Jones R, Hunt C, Stevens R, et al. Management of common gastrointestinal disorders: quality criteria based on patients' views and practice guidelines. *Br J Gen Pract*. 2009;59:e199-208.