

nº 11

Noviembre 2017



EIGA

INFLAMATORIA

“REVISTA OFICIAL DEL GRUPO EIGA”

www.eiga.es

COMITÉ EDITORIAL

Manuel Barreiro de Acosta
Daniel Carpio López
Javier Castro Alvariño
Ana Echarri Piudo
Alberto Fernández Villaverde

JUNTA DIRECTIVA

Presidente: Javier Castro Alvariño
Vicepresidente: Aurelio Lorenzo González
Secretario: Santos Pereira Bueno
Tesorero: Daniel Carpio López
1ª Vocal: Ana Echarri Piudo
2ª Vocal: Manuel Barreiro de Acosta
3ª Vocal: Alberto Fernández Villaverde

ÍNDICE

- **LA EDITORIAL** 1
- **TEMAS DE REVISIÓN. “NUEVAS MOLÉCULAS: UN ABORDAJE DE PRÁCTICA CLÍNICA**..... 2
 - 2.1 “Vedolizumab” .. 2
 - 2.2 “Ustekinumab”. 8
 - 2.3 “Golimumab”. 15
- **AGENDA** 25

SECRETARÍA TÉCNICA:
Océano Azul Comunicación
Menéndez Pelayo, 4 - 2º B, 15005 La Coruña
Teléfono: 981 90 90 12
congresos@oceano-azul.es - www.oceano-azul.es

NUEVAS MOLÉCULAS, OTROS RETOS

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) es el paradigma de una enfermedad crónica, incurable, de causa no conocida, progresiva y con graves secuelas para el paciente. Todas estas características, especialmente su etiología desconocida nos alejan del axioma clásico "una causa, un remedio", de manera que durante décadas, los tratamientos más utilizados se dirigían a frenar de forma muy general la inflamación y la activación del sistema inmunitario, sin saber en muchas ocasiones cuáles eran sus mecanismos de acción, y sin poder evitar efectos adversos sistémicos.

A medida que se avanza en el conocimiento se han descubierto numerosos mecanismos implicados en la génesis de la EII, especialmente en el campo de la cascada inflamatoria, y que no sólo los linfocitos T son la piedra filosofal sobre la que apoyarnos, sino que también existen interacciones muy complejas entre factores dietéticos, microbiota intestinal, y otras células como macrófagos o células dendríticas intestinales.

En este sentido, la aparición de Infliximab en 1997 como el primer fármaco dirigido específicamente contra una citoquina proinflamatoria (TNF) abrió la puerta de los llamados tratamientos biológicos, y supuso el inicio de una revolución terapéutica que se consolidaría 9 años más tarde con la llegada de un segundo antiTNF, Adalimumab. Estos fármacos nos permitieron alcanzar unos niveles de respuesta y sobre todo de remisión hasta ese momento impensables, sobre todo en los pacientes más graves. Aún así siguen existiendo un porcentaje significativo de casos que no responden de manera primaria, pierden eficacia, o bien presentan efectos adversos intolerables a estos tratamientos. Son éstos, casos realmente complejos, con hasta ahora pocas opciones de tratamiento y muchas posibilidades de presentar complicaciones evolutivas graves.

Afortunadamente, en los años más recientes, gracias un más profundo conocimiento de la fisiopatología de la EII, se han podido desarrollar nuevos fármacos que actúan contra otras dianas terapéuticas muy específicas, ofreciéndonos opciones de tratamiento diferentes que principalmente nos ayudan a rescatar a esos pacientes refractarios, y se presentan como alternativas de primera línea a los biológicos hasta ahora disponibles. En este número de la revista *Inflamatoria* se incluyen tres revisiones sobre los nuevos biológicos comercializados en la actualidad en España (Golimumab, Vedolizumab y Ustekinumab), con toda la evidencia disponible hasta la fecha.

Este nuevo panorama con 5 fármacos biológicos diferentes abre un debate sobre cuál de ellos es el de primera elección en las formas moderadas-severas de EII refractarias a tratamiento convencional. No existen estudios comparativos directos que nos puedan dar esta respuesta, y los datos indirectos a través de simulaciones aportan una eficacia similar entre todos ellos. Tanto Infliximab como Adalimumab presentan un mayor grado de conocimiento y de uso previo; sus efectos secundarios a largo plazo son más conocidos, pero algunas de las nuevas moléculas parecen presentar un menor efecto sobre la inmunidad sistémica. La presencia de comorbilidades (neoplasias, enfermedades desmielinizantes, enfermedades cutáneas) o aspectos propios de la EII como es la enfermedad perianal, nos pueden dirigir más frente a uno u otro fármaco. No obstante, todo sugiere que será la Administración, basándose en factores económicos, la que priorice el uso unos fármacos sobre otros como primera línea.

El disponer de más fármacos, también complica (afortunadamente) la elección en caso de existir un fracaso a un primer biológico: ¿seguiremos criterios puramente economicistas, o se abre la puerta a tratar siguiendo un algoritmo basado en, por ejemplo, niveles de fármaco? Algo similar sucede con la aparición de efectos secundarios a un biológico: ¿tiene sentido usar un segundo antiTNF o cambiamos de diana terapéutica?. Y, en este sentido existen muchas otras incertidumbres que estamos lejos de contestar como por ejemplo si es necesario el tratamiento combinado con inmunosupresores en todos los fármacos, o si tiene sentido asociar dos fármacos biológicos con mecanismos de acción diferentes.

Será la evidencia científica y la experiencia acumulada las que nos ayuden en el futuro a responder a estas y otras cuestiones.

Alberto Fernández Villaverde

Servicio de Aparato Digestivo

Hospital POVISA. Vigo

NUEVA MOLECULAS, UN ABORDAJE DE PRACTICA CLINICA: VEDOLIZUMAB

Jesús Martínez Cadilla

Servicio Aparato Digestivo.

Unidad de Atención Integral en Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo

Tras casi dos décadas desde la introducción de los anticuerpo anti TNFalfa (anti TNF α) en el tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) se ha constatado que una proporción considerable de pacientes no responden inicialmente al anti TNF o experimentan pasado un tiempo una pérdida de eficacia. Esta situación y el conocimiento de la fisiopatología del proceso inflamatorio que ocurre a nivel intestinal han llevado a la búsqueda de nuevos fármacos dirigidos contra otras dianas terapéuticas distintas del TNF.

Una de las dianas que se han comprobado como eficaces son las integrinas, unas proteínas que median la adhesión de las células a los elementos que las rodean. La integrina $\alpha 4\beta 7$ se expresa mayoritariamente en linfocitos T que migran al intestino cuando se desencadena la inflamación y permite que el linfocito pase a través de la pared vascular al intestino perpetuando el brote inflamatorio.

Vedolizumab (VDZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 dirigido contra la integrina $\alpha 4\beta 7$ de los linfocitos T, inhibiendo su unión a la molécula de adhesión de la mucosa (MadCAM-1). Este bloqueo selectivo impide el paso del linfocito a los tejidos evitando su acumulación en la mucosa intestinal, atenuando la inflamación sin los efectos sistémicos de la inmunosupresión.

Los tres ensayos clínicos GEMINI demostraron su eficacia en inducir y mantener la remisión tanto para la colitis ulcerosa (CU) como para la enfermedad de Crohn (EC) y actualmente está autorizado para ambas en fase activa de moderada a grave en pacientes que hayan presentado una respuesta in-

adecuada, pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un anti TNF α ^{1,2}.

La dosificación del biológico autorizada, tanto para la CU como para la EC es 300 mg administrados mediante perfusión intravenosa en la semana cero, dos y seis y cada ocho semanas a partir de entonces³.

En una reciente publicación que valora la eficacia a largo plazo de VDZ en pacientes con CU concluye que en aquellos pacientes que hayan experimentado una disminución en su respuesta podrían beneficiarse de un aumento en la frecuencia de dosificación de 300 mg de VDZ cada cuatro semanas²⁵.

Las publicaciones en farmacocinética y farmacodinamia ha determinado unos factores valorables en la práctica clínica que influyen de manera negativa en las concentraciones del fármaco como son los niveles elevados de PCR, valores muy bajos de albumina y los pacientes con un peso > de 120 Kg, también se ha constatado que el uso previo de inmunosupresores o de anti TNF no tienen influencia en el aclaramiento del fármaco⁴.

En una reciente comunicación en la ECCO se correlacionó los niveles de VDZ con el número de pacientes con CU y EC que entraban en remisión profunda y encontraron que alcanzar un nivel de VDZ $\geq 5.1\mu\text{g/mL}$ era un buen predictor⁵.

En relación a la eficacia de VDZ el grupo Francés de GETAID valoró en la fase de inducción del fármaco a pacientes con CU y EC que habían fracasado previamente a anti TNF, mostrando que un tercio de estos conseguía la remisión clínica libre de corticoides a las 14 semanas pero se necesitaba más tiempo para conseguir su máximo efecto en los pacientes con EC que los de CU comparado con los fárma-

cos anti TNF⁶. Recientemente este mismo grupo ha publicado un trabajo en que estudia la seguridad y eficacia del fármaco en la fase de mantenimiento y encuentran otra diferencia con respecto a los anti TNF, el porcentaje que alcanzan la remisión libre de esteroides (19% para CU y 8.1% para EC) se mantiene estable desde la semana 14 a la 56 tanto en EC como en CU⁷.

En otro reciente estudio entre pacientes con EC compara un grupo en que VDZ era su primer biológico con otro que habían fracasado a los anti TNF y en general las tasas de respuesta y remisión fueron más altas en los pacientes en los que recibieron vedolizumab como primer biológico (23).

Los ensayos clínicos GEMINI planteaban la hipótesis de la desventaja que suponía el bloqueo selectivo del tráfico de leucocitos a nivel de la mucosa gastrointestinal en los pacientes con EC por la afectación transmural y el mayor componente de inflamación sistémica; estas diferencias no se corroboraron en posteriores estudios que valoraban la fase de inducción entre la semana 0 y 14, si bien en la cohorte de GETAID que valora los resultados en la fase de mantenimiento encontraron mayor porcentaje de remisión libre de esteroides en la semana 54 y una mayor curación mucosa entre los pacientes con CU entre la semana 30 y 54⁷.

Otro aspecto importante en la práctica clínica son los predictores de respuesta que nos permitan optimizar la elección de la terapia biológica. En la reciente publicación de GETAID antes mencionada, este grupo observó que en los pacientes con CU el uso previo de corticoides en la fase de inducción, una leucocitosis de $> 9000 \times 10^9$ y un Mayo clínico >9 en la semana 14 después de la inducción son marcadores predictivos de mala respuesta.

Dulai et al en un estudio retrospectivo de práctica

clínica real con VDZ entre 212 pacientes con EC en el cual 90% habían estado expuestos previamente a anti TNF, identificaron como variables asociadas a una disminución de la eficacia del fármaco la gravedad del cuadro al inicio del tratamiento con VDZ, el uso previo de anti TNF, ser fumador o presentar enfermedad perianal activa⁸.

Amiot et al valoraron la necesidad de optimizar VDZ y observaron que el 54% de los pacientes con EC y CU precisaron optimizar el fármaco a la semana 54, y ésta fue efectiva para inducir o conseguir respuesta clínica en 41% de los pacientes, alcanzando la remisión en un 30%. Fue necesario optimizar en mayor proporción entre los pacientes de EC. En otro estudio que valora sólo EC precisaron optimizar el fármaco entre los 6 y 12 meses del inicio con VDZ el 9 % de los pacientes alcanzando respuesta clínica en un 30.8 % y la remisión en un 7.7 %^{7,8}.

Otro dilema terapéutico, es si la combinación de VDZ con un inmunosupresor aporta beneficios al paciente, tanto en el GEMINI I y II hasta un tercio de los pacientes participantes estaban con tratamiento combinado. Un estudio multicéntrico de 193 pacientes con CU y EC que valoraba la fase de inducción con VDZ no encontraron beneficio en la terapia combinada y en otro trabajo retrospectivo de mantenimiento durante un año entre pacientes con EC tampoco descubrieron beneficio añadir inmunosupresores. Allegretti et al en una cohorte multicéntrica de pacientes con EC y CU muestran que la adición de un inmunomodulador es un predictor significativo de respuesta clínica o remisión a la semana 54 en pacientes con EC^{8,9,24}.

En la última reunión ECCO se presentaron las primeras experiencias en la práctica clínica sobre la combinación de VDZ y anti TNF y sugieren que esta es segura en los pacientes con EII.(27)

El buen perfil de seguridad evaluado en los estudios

posteriores a los GEMINI se mantuvo con una minoría de pacientes (menos del 1%) que precisan suspender el fármaco debido a infección. El riesgo de infecciones graves oportunistas (4.3/100 pacientes año) era similar al observado en los pacientes con EII. La frecuencia de los efectos adversos fue independiente de la duración del tratamiento con VDZ. (10).

La ventaja terapéutica de la inmunosupresión selectiva en intestino en teoría puede aumentar el riesgo de infecciones a este nivel, los estudios de seguridad describen que estas son infrecuentes, leves e inespecíficas y si bien llaman la atención sobre las infecciones por *Clostridium difficile* ocurrían entre los pacientes tratados con VDZ (0.7/100 paciente/año), la adquisición de ésta estaba aumentado en jóvenes, uso concomitante de corticoides o analgésicos opioides; en otro estudio de práctica real el 4% de los pacientes presentaron esta infección^{10,11}.

Por otra cabe esperar una menor frecuencia de infecciones a nivel sistémico. Los estudios de práctica clínica corroboran la baja frecuencia de éstas, un 7,8%; la mayoría son leve-moderadas, y las graves tienen una incidencia igual que en grupo placebo. Los efectos adversos más comunes para EC y CU fueron náuseas, nasofaringitis, infecciones leves del tracto respiratorio superior y artralgia.

El primer fármaco anti integrina fue el natalizumab, pero el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) al inhibir la migración de linfocitos a través de la barrera hematoencefálica desaconsejó su uso en la EII.

Hasta el momento no se ha identificado ningún caso de LMP con VDZ ya que la selectividad de acción del fármaco permite el paso de los leucocitos al Sistema Nervioso Central y ello debería mitigar el riesgo de LMP, si bien el riesgo de desarrollo en su totalidad no se puede excluir, por lo que parece sensato con-

trolar la aparición de signos y síntomas neurológicos en los pacientes tratados con vedolizumab y considerar su derivación al neurólogo si se producen. Añadir que se ha observado como efectos secundarios parestesias con el inicio del tratamiento¹⁰.

En general los efectos secundarios ocurrieron en el 8%-10% de los pacientes sin que ello llevase a suspender el tratamiento. La mayoría de las pérdidas de respuesta del fármaco ocurre entre los 6 y 12 meses después de iniciar la terapia⁸.

Las reacciones infusionales son raras (menos del 5%) y no impiden completar el tratamiento en más del 99% de los pacientes. La nasofaringitis, cefalea y las artralgias son los efectos secundarios más frecuentes¹⁰.

La experiencia que tenemos con los anti TNF es que la inmunogenicidad y los niveles del fármaco influyen en la efectividad de éste y obliga en ocasiones a optimizar el biológico o a realizar un cambio de diana terapéutica. Con VDZ, la formación de Ac contra Vedolizumab (AVAs) parece ser infrecuente (16%), y menor a la descrita con infliximab y adalimumab. En trabajo de seguridad de Colombel los pacientes con terapia combinada tenían un porcentaje similar de aparición de anticuerpos anti VDZ (AVAs) con respecto a los que estaban tratados con monoterapia. Actualmente se desconoce la trascendencia clínica que tienen los AVAs en la eficacia de VDZ dado su bajo nivel inmunogénico. Los niveles óptimos de VDZ todavía no han sido validados^{4,10}.

¿Se mantienen las mismas precauciones en el momento de inmunizar a los pacientes con EII con el VDZ que con los anti TNF? Los trabajos han encontrado que la respuesta inmune tras la vacunación de pacientes en tratamiento con VDZ no se ve afectada en el caso de la utilización de la vía parenteral (como en la hepatitis B) pero no ocurre lo mismo con las vacunas de administración oral o por muco-

sas , estos datos están en consonancia con el mecanismo selectivo de acción del fármaco¹².

La inmunosupresión selectiva de la mucosa intestinal puede deteriorar la inmuno vigilancia a nivel intestinal aumentando el riesgo de neoplasias a este nivel como el cáncer colo-rectal (CCR). En el trabajo de Colombel en el que valora la seguridad del fármaco en una población de más de 2800 pacientes y durante más de 5 años encontraron 3 casos de CCR. La aparición de neoplasias en general también fue valorada y encontraron estas en 18/2830 pacientes en el grupo de pacientes tratados con VDZ comparado con 1/504 del grupo placebo; todos los pacientes con neoplasia habían recibido previamente tiopurinas y al menos un biológico¹⁰.

En otra revisión sobre los datos de seguridad tras la comercialización de VDZ que indican que no hay evidencia de un mayor riesgo de neoplasias malignas, se tuvieron en cuenta variables de confusión como de una exposición corta a VDZ en el momento del diagnóstico de los tumores recogidos, uso previo o actual de terapia inmunosupresora, historial de tabaquismo y diagnóstico de cáncer antes del inicio de la terapia^{13,22}.

Los pacientes con EI tienen un riesgo aumentado de precisar cirugía en algún momento de su evolución y conocemos que la administración de biológicos anti TNF y corticoides aumenta el riesgo de complicaciones post quirúrgicas.

En el caso del VDZ la especificidad a nivel intestinal podría aumentar el riesgo de complicaciones post quirúrgicas como son las infecciones o fugas anastomóticas. Un trabajo retrospectivo de la Clínica Mayo evalúa este riesgo comparando con un grupo control tratado con anti TNF o terapia no biológica, concluyen que las infecciones post quirúrgicas son más frecuentes en el grupo de VDZ pero no aumenta el riesgo de fuga de la anastomosis. Yamada et al

en un estudio retrospectivo entre pacientes con CU y EC que recibieron VDZ y precisaron cirugía, no encontraron un aumento de las complicaciones post quirúrgicas, durante los 30 días posteriores a la cirugía comparados con el grupo de pacientes tratados con anti TNF u otras terapias no biológicas^{14,15}.

Se necesitan estudios prospectivos para determinar con más claridad la seguridad del VDZ durante el periodo post cirugía.

El particular mecanismo de acción del VDZ hace que teóricamente en los grupos en los que la inmunosupresión sistémica entraña más riesgos como en las edades extremas, embarazadas o pacientes con infecciones frecuentes, sea una buena alternativa.

En un análisis post-hoc de los datos del estudio GEMINI 1 y 2, se analizó la eficacia y la seguridad en relación a la edad en el momento basal (< 35, 35 a 55, y > 55 años) Los autores concluyeron que la eficacia y seguridad de vedolizumab en pacientes con CU y EC fue en general similar en todas las categorías de edad analizadas. La interpretación de los datos fue limitada debido al pequeño número de pacientes >55 años^{16,17}. Los trabajos posteriores mostraron un perfil de seguridad y de eficacia similar a otros grupos de edad. Los análisis de farmacocinética no han revelado ningún efecto del incremento de la edad y no es necesario ajustar la dosis¹⁸.

En las situaciones de pacientes embarazadas que están tratadas con biológicos se plantea la valoración del riesgo de proseguir con él fármaco durante el embarazo o modificar su administración durante el tercer trimestre. Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal tipo Ig G, por lo que el paso a través de la placenta es similar a otros ac IgG que aumentan en el tercer trimestre de embarazo.

La vida media de VDZ es mayor que los anti TNF (25.5 días) aspecto a tener en cuenta a la hora de

suspender o modificar la administración del VDZ a la embarazada y en las pautas de vacunación del recién nacido⁴.

Los trabajos realizados tras los estudio pivotaes (que excluían a las embarazadas) son limitados por el número de pacientes y el seguimiento realizado. Los datos durante la post-comercialización global de VDZ han recogido 81 embarazos (hasta el 19 de noviembre de 2015). Los autores de este estudio concluyeron que los datos disponibles de las mujeres embarazadas expuestas directa o indirectamente a vedolizumab no indican problemas de seguridad relacionados con el resultado del embarazo con VDZ¹⁹.

En un estudio de cohortes multicéntrico y prospectivo se investigó la posible correlación de las concentraciones séricas de distintos fármacos biológicos (117 mujeres embarazadas, 4 tratadas con VDZ) en los lactantes en el momento del nacimiento con el riesgo de infección y otras circunstancias adversas en el primer año de vida. La conclusión de los autores fue que la concentración de fármaco biológico detectable en el lactante al nacer y el tiempo transcurrido entre la última dosis y el parto no se asociaron a un mayor riesgo de infecciones en el lactante²⁰.

Julsgaard y cols. presentaron cuatro embarazos y recién nacidos completamente documentados y expuestos a vedolizumab, todos los recién nacidos obtuvieron puntuaciones normales de Apgar, ninguno nació con anomalías congénitas y todos han alcanzado todos los hitos del desarrollo. Todas las mujeres mantuvieron la remisión clínica con vedolizumab durante sus embarazos²¹.

Por último en una cohorte del grupo de GETAID y un análisis post hoc de GEMINI 2 de se valoraron la eficacia de VDZ en la resolución de las manifestaciones extraintestinales (MEI), encontraron que este era eficaz en aproximadamente la mitad de

los casos en el primer estudio y una tendencia tanto a la reducción de la incidencia de artralgia / artritis como a un aumento de las tasas de resolución sostenida de las MEI en los pacientes que recibieron VDZ en el segundo trabajo^{27,28}.

CONCLUSIÓN

En la práctica clínica el contar con un nuevo biológico como VDZ con particularidades como su especificidad en la inmunosupresión y la diana distinta a los anti TNF hace que este fármaco por una parte sea una alternativa para la inducción y mantenimiento de la remisión clínica de pacientes con CU o EC de moderada a grave que hayan fracasado al tratamiento con terapia convencional o con fármacos anti-TNF α y que por otra su perfil de seguridad lo posiciona como una opción en pacientes en los que se quiere evitar la inmunosupresión sistémica.

La experiencia que se vaya acumulando en los siguientes años con VDZ con un mayor número de pacientes y un seguimiento más prolongado servirán para apoyar los datos iniciales del buen perfil de seguridad.

Quedan otros aspectos relevantes del fármaco que precisan estudios posteriores como su posicionamiento de primera opción al decidir comenzar un biológico ya que actualmente su uso mayoritario es cómo rescate tras fallo de los anti TNF, su eficacia en la enfermedad de Crohn perianal, el papel en las MEI, su perfil de seguridad durante el embarazo y lactancia, el valor en la práctica clínica de la aparición de Ac anti Vedolizumab o la estrategia del tratamiento combinado con los inmunosupresores tradicionales o anti TNF.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P . et al .Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):711-21.
2. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE et al . Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):699-710
3. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informes-Publicos/docs/IPT-vedolizumab-Entyvio-GCPT.pdf>
4. Rosario M, Dirks NL, Milch C. et al. A Review of the Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of Vedolizumab. *Clin Pharmacokinet*. 2017 May 18. doi: 10.1007/s40262-017-0546-0. [Epub ahead of print]
5. Yarur A., Bruss A., Jain A. et al, DOP020 Higher vedolizumab levels are associated with deep remission in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis on maintenance therapy with vedolizumab. *ECCO 2017*
6. Amiot A, Grimaud J, Peyrin-Biroulet L. et al. Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Nov;14(11):1593-1601
7. Amiot A, Serrero M, Peyrin-Biroulet L et al. One-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Aug; 46(3):310-321
8. Dulai PS, Singh S., Jiang X, The Real-World Effectiveness and Safety of Vedolizumab for Moderate-Severe Crohn's Disease: Results From the US VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol*. 2016 Aug;111(8):1147-55..
9. Shelton E, Allegretti JR, Stevens B, et al Efficacy of Vedolizumab as Induction Therapy in Refractory IBD Patients: A Multicenter Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Dec;21(12):2879-85.
10. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P et al The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2017 May;66(5):839-851
11. Vivio E, Kanuri N, Gilbertsen J. Effectiveness and Safety Over the First Year of Use in an IBD Clinical Practice. *J Crohns Colitis*. 2016 Apr;10(4):402-9.
12. Wyant T, Leach T, Sankoh S. Vedolizumab affects antibody responses to immunisation selectively in the gastrointestinal tract: randomised controlled trial results. *Gut*. 2015 Jan;64(1):77-83.
13. Bhayat F, Blake A. Post-marketing Safety Experience with Vedolizumab: Malignancy [abstract 693]. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(Suppl 1):S313-S314.
14. Lightner AL, Raffals LE, Mathis KL et al Postoperative Outcomes in Vedolizumab-Treated Patients Undergoing Abdominal Operations for Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2017 Feb;11(2):185-190
15. Yamada A, Komaki Y, Patel N Risk of Postoperative Complications Among Inflammatory Bowel Disease Patients Treated Preoperatively With Vedolizumab. *Am J Gastroenterol*. 2017
16. Yajnik V, Khan N, Dubinsky M, et al. Efficacy and safety of vedolizumab with advancing age in patients with ulcerative colitis: results from the GEMINI 1 study [abstract P566].
17. Yajnik V, Khan N, Dubinsky M, et al. Efficacy and safety of vedolizumab with advancing age in patients with Crohn's disease: results from the GEMINI 2 study [abstract P330].
18. Yajnik V, Khan N, Dubinsky M. Efficacy and Safety of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients Stratified by Age. *Adv Ther*. 2017 Feb;34(2):542-559.
19. Mahadevan U, Vermeire S, Lasch K. Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Apr;45(7):941-950.
20. Mahadevan U, Martin C, Kane SV, Do infant serum levels of biologic agents at birth correlate with risk of adverse outcomes? Results from the PIANO registry [abstract 37]. *Gastroenterology*. 2016
21. Julsgaard M, Kjeldsen J, Baumgart DC. Vedolizumab safety in pregnancy and newborn outcomes. *Gut*. 2017;0(3):gutjnl-2016-313444.
22. Bye WA, Jairath V, Travis SP. Systematic review: the safety of vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Jul;46(1):3-15.
23. Sands BE, Sandborn WJ, Van Assche G, Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease in Patients Naïve to or Who Have Failed Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Jan;23(1):97-106
24. Allegretti JR, Barnes EL, Stevens B. Predictors of Clinical Response and Remission at 1 Year Among a Multicenter Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Vedolizumab. *Dig Dis Sci*. 2017 Jun;62(6):1590-1596.
25. Loftus EV Jr, Colombel JF, Feagan. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2017 Apr 1;11(4):400-411.
26. Buer L., Høivik M.L., Medhus A.W. Combination treatment with vedolizumab and anti-TNF- α in inflammatory bowel disease: safety data P514 (ECCO 2017)
27. Tadbiri S., Grimaud J., Peyrin-Biroulet L. Efficacy of vedolizumab on extraintestinal manifestation in patients with inflammatory bowel disease: a post-hoc analysis of the OBSERV-IBD cohort from the GETAID. *DOP025 ECCO 2017*
28. Feagan B.G., Sandborn W.J., Colombel J.- Effect of vedolizumab treatment on extraintestinal manifestations in patients with Crohn's disease: a GEMINI 2 post hoc analysis F DOP019 . *ECCO 2017*

NUEVAS MOLÉCULAS: UN ABORDAJE DE PRÁCTICA CLÍNICA. USTEKINUMAB

María Teresa Díz-Lois Palomares

Servicio de Aparato Digestivo

Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

Ustekinumab

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 kappa totalmente humano contra la subunidad p40 que comparten las citoquinas interleukinas (IL)-12 e IL-23, inhibiendo su actividad al impedir su unión con el receptor IL-12R beta1 que se encuentra en la superficie de las células inmunitarias.

Evolución de su desarrollo y Mecanismo de acción

Se desarrolla inicialmente como anticuerpo frente a la subunidad p40 de la IL-12, al igual que el Briakinumab1. La IL-12 favorece la diferenciación del linfocito Th helper en Th1 que es activo fabricando citoquinas pro-inflamatorias como el IFN gamma (figura 1).

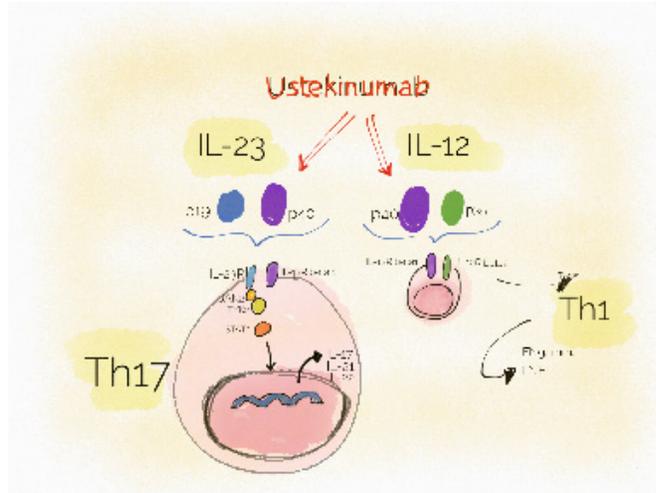


Figura 1. Vía IL-23-Th17. A través de la IL-23 se mantiene la diferenciación en linfocitos efectores CD4 tipo Th17. Se activan las señales intracelulares de transcripción para la formación de IL-17, reclutador de células inmunitarias, pero también de otras citoquinas reguladoras o reparadoras como la IL-22. Por otro lado IL-12 produce la diferenciación de linfocito CD4 th1 efector, secretor de citoquinas proinflamatorias.

Sus beneficios en psoriasis refractarias se publicaron en 2008 (estudios PHOENIX2).

A través de modelos murinos a la vez se fueron conociendo más mecanismos de funcionamiento inmunitario intestinal. La vía de activación de los lin-

focitos Th17 se descubre como una vía inflamatoria importante en la psoriasis y la enfermedad de Crohn. Esta vía está regulada por la IL-23, que comparte la subunidad p40 con la IL-12 (figuras 1 y 2)³.

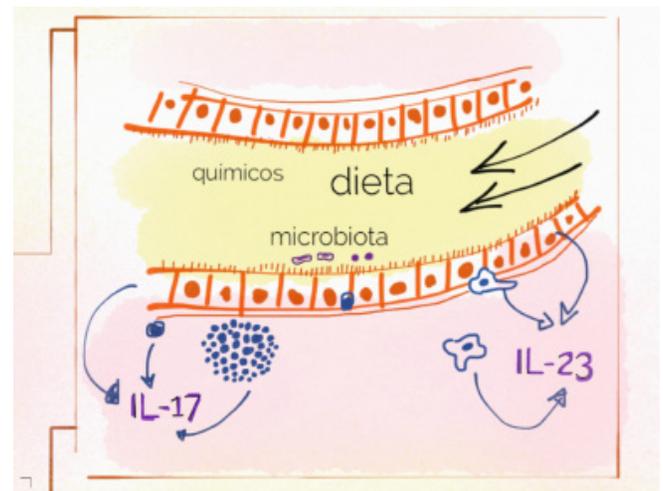
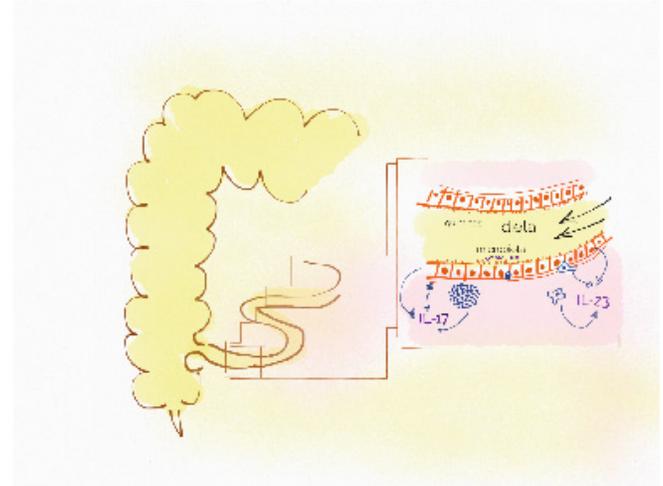


Figura 2. Macrófagos, células dendríticas y células epiteliales intestinales generan IL-23 en respuesta a interacciones con factores luminales, la dieta, químicos y microbiota intestinal.

En estudios de asociación genómica amplia se observa relación de esta vía con la enfermedad de Crohn⁴.

El estudio inicial con Ustekinumab para enfermedad de Crohn en fase IIa no cumplió objetivo primario⁵, sin embargo por los resultados de eficacia en el subgrupo de pacientes refractarios a anti-TNF, y con mayor conocimiento en su acción, se insistió con estudio en fase IIb con algunos cambios de diseño y con estudios en fase III que se publicaron en 2016

que confirman su eficacia^{6,7}.

El desarrollo de Briakinumab, el otro anticuerpo frente a p40 de IL-12 y IL-23, se vió truncado tras solo cumplir objetivos muy parciales de eficacia en los estudios en fase IIa y IIb^{1,8}. Los análisis GRADE de los resultados globales describe la calidad de la evidencia baja para el objetivo de remisión clínica, por lo que se paró su producción^{9,10}.

Siendo la vía inflamatoria de la IL-23 y Th17 una vía prometedora sobre la que actuar para modular la respuesta inmunitaria, se desarrollaron más tratamientos a distintos niveles/distintas dianas. Los anticuerpos Risankizumab y Brazikumab, ambos contra la subunidad p19 de la IL-23, están demostrando una eficacia que parece al menos similar a la de Ustekinumab³.

En cambio, el anticuerpo anti-IL-17 (Secukinumab), de forma inesperada, no presentó eficacia, incluso empeoramiento respecto al grupo placebo, y con mayor tasa de infecciones oportunistas¹¹. Al parecer el déficit de IL-17 puede hacer disfuncionar la barrera intestinal y disminuir la expresión intestinal de proteínas antimicrobianas, y puede tener una vía de fabricación independiente de IL-23 (local, en linfocitos T gamma-delta de la lámina propia)¹². Además la IL-17 y la vía IL-23-Th17 parecen un papel en la defensa de hongos y gérmenes particularmente en superficies mucosas.

Estos resultados expresan la complejidad de las interacciones que existen entre las distintas citoquinas, según su célula de origen, tejido de localización y la actuación sobre distintas dianas, que pueden resultar en aumentar y a la vez regular la actividad inflamatoria³.

Ensayos pivotaes

El primer estudio en Enfermedad de Crohn, ensayo clínico randomizado doble ciego, en fase IIa, publicado en 2008, en 104 pacientes con enfermedad de Crohn moderada-severa, no se cumplió el objetivo primario (respuesta en la semana 8, 49% en el gru-

po tratado con Ustekinumab versus 40% en el grupo placebo, diferencias no significativas), aunque sí hubo respuesta analizando el subgrupo de pacientes con fracaso a anti-TNF (respuesta clínica a la semana 8 del 59% en el grupo tratado versus 26% en el grupo placebo, p 0,0022)⁵. Dado que no se cumplió el objetivo primario, los resultados se tomaron con prudencia.

Precisamente por esos resultados, en el siguiente estudio en fase IIb, se realizaron algunos cambios de diseño importantes respecto al de fase IIa; es el estudio CERTIFI, publicado 2012⁶. Se seleccionó Ustekinumab endovenoso (dosis de Ustekinumab de 1, 3, 6 mg/kg ev, para la inducción), y se seleccionaron solamente pacientes con fracaso a anti-TNF. En la inducción el objetivo primario de eficacia en la semana 6- respuesta clínica (descenso CDAI >100)- se cumplió para dosis de 6 mg/kg de Ustekinumab (tabla 1).

CERTIFI	Ustekinumab 1 mg/kg	Ustekinumab 3 mg/kg	Ustekinumab 6 mg/ kg	Placebo
Respuesta Clínica sem 6	36,6 % (p 0,02 vs placebo)	34,1 % (p 0,06 vs placebo)	39,7 % (p 0,005 vs placebo)	23,5 %
Remisión clínica sem 6	16% (p 0,20)	15,9% (p 0,21)	12,2% (p 0,68)	10,6 %

Tabla 1: resultados tras la inducción del estudio fase IIb CERTIFI

Este estudio comprende también una fase de mantenimiento hasta la semana 22, en la que los pacientes del grupo tratado con Ustekinumab, respondedores (n=145) y no-respondedores (n=219), fueron aleatorizados separadamente a recibir Ustekinumab 90mg sc o placebo las semanas 8 y 16. En el grupo de respondedores a la inducción (n=145) se confirmó la eficacia con una respuesta clínica a la semana 22 (69,4% en el grupo Ustekinumab 90 mg sc cada 8 semanas vs 42,5% en el grupo placebo, p 0,001) y remisión clínica a la semana 22 (objetivo secundario) del 41,7% en el grupo de mantenimiento con Ustekinumab vs 27,4% en el grupo placebo (p 0,03). El grupo de pacientes no respondedores a la inducción no se beneficiaron del tratamiento de mantenimiento con Ustekinumab 90mg sc cada 8 semanas frente a placebo (respuesta clínica a la semana 22 del 20,2% vs 18,2% respectivamente, p 0,71).

Los siguientes ensayos clínicos randomizados, ya en fase III, fueron los UNITI⁷. Para el estudio de la respuesta a la inducción se realizaron el UNITI-1 y el UNITI-2; y para estudio de la respuesta con el mantenimiento el IM-UNITI.

El UNITI-1 se realizó en pacientes con enfermedad de Crohn moderada-severa refractaria a anti-TNF (no-respondedores primarios o secundarios o con efectos secundarios intolerables), con n= 741. Se randomizó a una dosis única intravenosa de versus placebo, con valoración a las 6 semanas. El UNITI-2 se llevó a cabo en pacientes refractarios a tratamiento convencional (sin fracaso previo a anti-TNF), con 628 pacientes. En ambos se cumplieron objetivos primarios de respuesta clínica a la semana 6, y también objetivo secundario de remisión clínica y respuesta en la semana 8 (tabla 2).

	Grupo Ustekinumab 130mg iv	Grupo Ustekinumab aprox 6mg/kg	Grupo placebo
UNITI 1 (fallo anti-TNF) Respuesta Clínica semana 6	34,3 % p 0,002*	33,7 % p 0,003*	21,5 %
UNITI-1 Respuesta Clínica semana 3	25,3% p 0,049*	30,1% p 0,001*	17,8 %
UNITI 2 (fallo a tratamiento convencional) Respuesta Clínica semana 6	51,7 % p <0,05*	55,5 % p <0,05*	28,7 %
UNITI-1 Respuesta Clínica semana 3	32,5% p 0,01*	38,8% p <0,001	21,5 %
IM-UNITI	Ustekinumab 90mg s.c./8 semanas	Ustekinumab 90mg s.c./12 semanas	Placebo
Remisión clínica semana 44	53,2% p 0,005*	48,8% p 0,04*	35,9 %
Remisión clínica semana 44 en pacientes en remisión en semana 0 (tras la inducción) n=285	55,7% p 0,007*	56,4% p 0,10*	45,5 %
Remisión clínica semana 44 libre de corticoides n=388	45,9% p 0,004*	42,5% p 0,04*	29,8 %
Remisión clínica semana 44 en población UNITI-1 n=174	41,1% p 0,10*	38,6 % p 0,14*	26,7 %
Remisión clínica semana 44 en población UNITI-2 n=214	52,5% p 0,02*	56,9% p 0,15*	44,3 %

Tabla 2. Resultados tras la inducción de los estudios fase III, UNITI-1 y UNITI-2; y resultados del estudio de mantenimiento fase III, IM-UNITI.

(*) resultados de p frente al grupo placebo.

En el estudio de mantenimiento IM-UNITI, los respondedores a Ustekinumab a la semana 8 de los estudios UNITI 1 y UNITI 2 (n=397) fueron randomizados a un mantenimiento con Ustekinumab subcutáneo 90mg cada 8 semanas, cada 12 semanas o placebo. Se detectó mayor porcentaje de remisión

clínica en pacientes tratados con Ustekinumab (ambos grupos) que con placebo (tabla 2).

Los resultados de eficacia fueron mejores en el grupo de mantenimiento con Ustekinumab cada 8 semanas, en los pacientes que entraron en la fase de mantenimiento en remisión clínica, se consiguió mayor tasa de remisión a la semana 44 en el grupo de tratamiento cada 8 semanas, y no con la dosis de Ustekinumab cada 12 semanas.

Los pacientes con remisión clínica a la semana 44, continúan con tratamiento con Ustekinumab y seguimiento hasta la semana 252, en el estudio de extensión a largo plazo, ya en fase IV¹³. En un análisis intermedio, tras 2 años de tratamiento se mantienen las tasas de respuesta y remisión, sin nuevos problemas de seguridad.

Velocidad de acción

La respuesta con la inducción intravenosa puede ser rápida. Analizado como objetivo secundario, la respuesta en la semana 3 ya es significativamente mayor en el grupo de tratamiento con 6mg/kg de Ustekinumab frente a placebo (tabla 2)⁷.

Por otro lado se describe en el estudio a largo plazo IM-UNITI la presencia de una respuesta más tardía en otro grupo de pacientes. En la fase de mantenimiento se incluye otro grupo no randomizado, que incluye los pacientes sin respuesta a la inducción⁷. Tras recibir la primera dosis de Ustekinumab subcutánea a la semana 8, se observó una respuesta en más de la mitad de los pacientes, que se mantuvo en la semana 44 en un 68,1%, con una remisión clínica del 50,2%.

La pérdida de respuesta se puede recuperar intensificando el tratamiento a cada 8 semanas⁷.

Respuesta endoscópica

En los estudios UNITI, en un subgrupo de pacientes con resultados endoscópicos basales valorables, se observó una disminución significativa del índice SES-CD² a la semana 8 en pacientes tratados con Us-

tekinumab (n=155, disminución media SES-CD -2,⁸) frente al grupo placebo (n=97, disminución media SES-CD -0,7, p 0,012)¹⁴.

Seguridad

En todos los ensayos pivotaes se estudió también la seguridad, poniendo especial interés en las infecciones y neoplasias. Es de especial interés debido al papel también regulador del eje IL-23-Th17.

La frecuencia de efectos adversos globales en un metaanálisis fue 62% (860/1386) en los pacientes tratados frente al 64%(407/637) en los pacientes con placebo (RR 0.97, 95% CI 0.90-1.04), con evidencia de calidad alta¹⁰. El porcentaje de efectos adversos graves fue también similar en los dos grupos, 5% (75/1386) de los pacientes tratados tuvieron efectos adversos graves frente al 6% en el grupo placebo (41/637) con un RR 0.83 (0.58-1.2), con evidencia de calidad moderada. El efecto adverso más frecuente fue el empeoramiento de la enfermedad de Crohn y las infecciones. La mayoría de las infecciones fueron leves, con presencia de infecciones graves en el 2,3% del grupo con UST 90mg/8semanas, 5,3% en el grupo UST 90mg/12 semanas y 2,3% en el grupo placebo⁷.

En IM-UNITI, detectaron 3 infecciones oportunistas, una meningitis por listeria en un paciente también en tratamiento con 30mg de prednisona, y dos esofagitis por Candida. Un paciente que había recibido una única dosis de Ustekinumab presentó una tuberculosis pulmonar a los 10 meses⁷.

En cuanto a las malignidades, no se ha detectado mayor aparición de neoplasias en el grupo tratado, si bien el tiempo de seguimiento en los estudios es menor al tiempo necesario para su desarrollo^{10,14}.

Estos datos son consistentes con los datos de seguridad en psoriasis, aunque en esta Enfermedad el Ustekinumab se utiliza a dosis menores¹⁵.

Aprobación y dosis

Estos datos llevaron al apoyo por la EMA en septiembre 2016, y la aprobación por la Comunidad

Europea en noviembre 2016 de la indicación de Ustekinumab para inducción y mantenimiento de la remisión de la enfermedad de Crohn moderada-severa refractaria a tratamiento convencional. La dosis única de inducción de aproximadamente 6mg/kg iv (hasta 55kg de peso 260mg, de 55-85kg 390mg; más de 85kg 520mg). La primera dosis en la fase de mantenimiento es de 90mg de Ustekinumab subcutáneo a la semana 8 y posteriormente el mantenimiento a largo plazo 90mg subcutáneos cada 8-12 semanas¹⁴.

Inmunogenicidad y niveles

En los estudios pivotaes UNITI, se ha observado asociación entre los niveles de Ustekinumab y la remisión clínica⁷. En un estudio de práctica clínica se ha encontrado asociación de los niveles de Ustekinumab y la respuesta al tratamiento¹⁶.

En cuanto a la formación de anticuerpos contra Ustekinumab, se detectaron en un 2.3% de los pacientes cabo de un año (27 pacientes con anticuerpos, de un total de 1154 pacientes)⁷. No se observó relación entre el desarrollo de anticuerpos y las reacciones en el lugar de inyección. Todavía con pocos datos, a priori Ustekinumab no parece generar mayor inmunogenicidad que otros biológicos.

Por el momento hay pocos resultados sobre beneficio¹⁹ o no^{16,17,20} de asociar inmunosupresor.

Experiencia clínica

Desde los resultados de los estudios en fase IIa y IIb, se ha comenzado a usar Ustekinumab en la práctica clínica en pacientes refractarios a anti-TNF, previo a su aprobación oficial. Varios grupos han analizado retrospectivamente ese grupo de pacientes y publicado sus resultados (tabla 3)¹⁶⁻²¹.

Presentan la importante limitación de ser retrospectivos y de la gran variabilidad en las pautas de inducción con Ustekinumab (subcutáneo). En común tienen el ser una expresión de práctica clínica en un grupo de pacientes especialmente difícil de tratar, muchos de ellos con fracaso a 2 terapias biológicas

	N pacientes	Mediana de seguimiento	Respuesta clínica (Medi total)
Belluzzi et al 2017 (Revista Española de Enfermedades Digestivas)	82	32 semanas	11 (13.3%) meses 0-3 m Respuesta en J0-3 meses: 29.9% (25/25) Número de mediciones endoscópicas o imagen por ultrasonido de respuesta endoscópica: 75.9% vs 49.7%, p=0.008.
Ma et al 2017 (Gastroenterology)	187 151 (80% recibieron Inducción)	Mediana 24 semanas	11 (6.1%) meses 0-3 m Respuesta en J0-3 meses: 29.9% (55/187) Número de mediciones endoscópicas o imagen por ultrasonido de respuesta endoscópica: 6 meses 84.9% (47/55); 12 meses 70.9% (41/58)
Kobayashi et al 2017 (Gastroenterology)	116	Mediana 12 meses	11 (9.5%) meses 0-3 m Respuesta en J0-3 meses: 29.9% (35/116) Número de mediciones endoscópicas o imagen por ultrasonido de respuesta endoscópica: 6 meses 84.9% (47/55); 12 meses 70.9% (41/58)
Wu et al 2016 (Gastroenterology)	112	Mediana 0.8 meses en pacientes con respuesta a los 3 meses	3 meses 88% (99/112) A los 6 y 12 meses probabilidad acumulada de continuar la respuesta del 100% a 100% y 90% a 90%.
Hart et al 2016 (Gastroenterology)	49	Inducción tras la inducción	11 (22.4%) meses 0-3 m
ASDUEC et al 2016 (Gastroenterology)	48	Mediana 1.4 meses (rango 0-42 meses)	3 semanas 17% (8/48) 6 meses 37.5% (18/48) 12 meses 43.8% (21/48)

Tabla 3. Resultados de experiencia clínica: varias series de casos en general retrospectivas. (*) Respuesta medida como disminución de 3 o más puntos en el índice de Harvey-Bradshaw. (El resto valoran la respuesta como mejoría de síntomas y continuación de tratamiento).

Los dos estudios más recientes, han evaluado en un alto porcentaje de pacientes la respuesta endoscópica, también con datos de eficacia^{16,17}.

Posicionamiento en la práctica clínica

En la actualidad hay cinco tratamientos biológicos aprobados en la enfermedad de Crohn moderada-severa refractaria a tratamiento convencional, tres anti-TNF (Infliximab, Adalimumab y Certolizumab), un anti-integrina (Vedolizumab) y Ustekinumab. El último en introducirse ha sido Ustekinumab (septiembre-noviembre 2016). Todos ellos han demostrado eficacia en la inducción y el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn activa moderada-severa.

Las guías clínicas vigentes (guías ECCO), todavía no han posicionado el tratamiento con Ustekinumab, pues fueron actualizadas previo a su aprobación²². Hasta recientemente en caso de refractariedad a tratamiento convencional solo se podía optar por anti-TNF. Con los nuevos tratamientos incluídos en el arsenal terapéutico, la elección se irá haciendo más compleja.

La elección como primera línea de tratamiento tendría que basarse principalmente en el nivel de eficacia y seguridad, sin embargo no existen ensayos clínicos que los comparen directamente. Recientemente se han realizado comparativas indirectas de distintos tratamientos biológicos para enfermedad

de Crohn a través de metanálisis en red (network meta-analyses), con sus limitaciones^{23,24}. Se ha comparado Ustekinumab frente a Infliximab, Adalimumab y Vedolizumab, tanto en eficacia como en seguridad. La probabilidad Bayesiana de respuesta o remisión al año con Ustekinumab comparado con Infliximab, Adalimumab o Vedolizumab fue similar tanto en el grupo con fracaso a tratamiento convencional, como en el grupo de fracaso a anti-TNF²³.

Ustekinumab se podría valorar como primera línea, por su comparable perfil de eficacia y seguridad frente a otros, y mejor perfil farmacocinético que permite una posología muy cómoda (única dosis de inducción y un mantenimiento subcutáneo cada 8-12 semanas), pero en la actualidad, con los datos que existen, y considerando factores económicos, no es probable su uso en este contexto²⁵.

Concluiremos que la elección de tratamiento biológico para un paciente con enfermedad de Crohn moderada-severa refractaria a tratamiento convencional, considerando que la eficacia es similar con los datos actuales, tendrá que ver con 6 factores importantes^{25,26}:

1- Factores fármaco-económicos: a favor de anti-TNF. En el contexto de tratamientos biológicos caros, con reciente introducción de biosimilares, que consiguen reducir el precio de los anti-TNF, la llegada de nuevos anticuerpos (Ustekinumab y Vedolizumab)-más caros, con un perfil de eficacia aparentemente similar no desbancará a los anti-TNF como primera línea de tratamiento general.

2- Peso del conocimiento: a favor de anti-TNF. Existe mayor conocimiento y familiaridad actual con el tratamiento anti-TNF, factor que cederá con el paso del tiempo y estabilidad del conocimiento científico de los nuevos tratamientos aprobados (en datos de seguridad es importante el conocimiento a largo plazo).

3- Presencia de refractariedad previa a anti-TNF: a favor de Ustekinumab o Vedolizumab. Tanto por

ausencia de respuesta primaria a anti-TNF (hasta un tercio de los pacientes) como por haber perdido respuesta o efectos secundarios intolerables (hasta un tercio de los pacientes). Este factor no descarta el cambiar a otro anti-TNF, pero la posibilidad de respuesta es menor, sobre todo en el grupo sin respuesta primaria²⁷, por lo que parece más eficaz cambiar de diana. El Ustekinumab en este escenario puede ser mejor que el Vedolizumab pues presenta una respuesta más temprana^{7,26}. A tener en cuenta que en los pacientes sin respuesta primaria a anti-TNF podría haber también peor respuesta a Ustekinumab²⁸.

4- Efectos secundarios y/o contraindicaciones: esto ocurre principalmente en pacientes con alto riesgo de infección (edad avanzada, antecedente de infecciones serias en contexto de inmunosupresión), de neoplasias (antecedentes de neoplasia tratada o presencia de neoplasia de novo en contexto de tratamiento inmunosupresores), en estos casos cabría pensar como mejor opción el tratamiento con Vedolizumab, por sus aparentes menores efectos sobre la inmunidad sistémica, aunque también el Ustekinumab parece presentar menos casos de infecciones oportunistas. También la presencia de enfermedades inmunitarias desmielinizantes contraindicaría el inicio de anti-TNF, favoreciendo el uso de Ustekinumab sobre Vedolizumab, porque podría tener efecto sobre ambas^{26,29}.

5- Presencia de enfermedades cutáneas, predominantemente psoriasisiformes, sobre todo en los casos de haberse presentado como efecto secundario paradójico de tratamiento anti-TNF, pero también en el grupo de dermatosis neutrofilicas, en los que el Ustekinumab puede ser especialmente eficaz controlando la enfermedad de Crohn y la enfermedad cutánea^{19,20,26,29}.

6- Presencia de enfermedad perianal: favorece anti-TNF, que se ha demostrado eficaz frente a la poca evidencia por el momento para Ustekinumab o Vedolizumab.

La experiencia irá perfilando más el lugar de cada tratamiento.

Por otro lado nuevos tratamientos más específicamente dirigidos en la vía inflamatoria están surgiendo. Tanto con nuevos anticuerpos a distintos niveles (IL-6, IL-13), bloqueo a nivel de vías de señalización (JAK), o aumentando la vía reguladora anti-Inflamatoria (vía TGFbeta, SMAD7)³. El algoritmo terapéutico se complicará más. El futuro evolucionará a intentar conocer cuál es la vía inflamatoria predominante en cada paciente, para tratar con el fármaco más adecuado en cada caso.

Aún estamos lejos, pero ya se visualizan posibilidades.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L et al. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2069-2079.
- 2- Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008;371:1665-1674.
- 3- Abraham C, Dulai PS, Vermeire S et al. Lessons learned from trials targeting cytokine pathways in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 2017;152:374-388.
- 4- Wang K, Zhang H, Kugathasan S et al. Diverse genome-wide association studies associate the IL12/IL23 pathway with Crohn Disease. *Am J Hum Genet* 2009; 84: 399-405.
- 5- Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN 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(4):1130-1141.
- 6- Sandborn W, Gasink C, Long-Long G et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *CERTIFI study*. *N. Engl. J. Med.* 2012;367:1519-1528 (2012).
- 7- Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 2016;375:1946-1960.
- 8- Panaccione R, Sandborn WJ, Gordon GL et al. Briakinumab for treatment of Crohn's disease: results of a randomized trial. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1329-1340.
- 9- Khanna R, Preiss JC, MacDonald JK et al. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015;5(5).
- 10- MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R et al. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 25; 11:CD007572. Epub 2016 Nov 25.
- 11- Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, et al. Secukinumab, a human

anti-IL-17A monoclonal anti-body, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut* 2012;61:1693–1700.

12- Lee JS, Tato CM, Joyce-Shaikh B, et al. Interleukin-23-independent IL-17 production regulates intestinal epithelial permeability. *Immunity* 2015;43:727–738.

13- Sandborn W, Rutgeerts P, Gasink C et al. OP010 Long term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease: results from IM-UNITI long-term extension through 2 years. *J Crohns Colitis* 2017; 11 (sup1): S6.

14- European Medicines Agency. Stelara 130 mg for solution for infusion: EU summary of product characteristics. 2017. <http://www.ema.europa.eu/>. Accessed 11 May 2017.

15- Papp K, Gottlieb AB, Naldi L et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol*. 2015 Jul;14(7):706-14.

16- Battat R, Kopylov U, Bessissow T et al. Association Among Ustekinumab Trough Concentrations and Clinical, Biomarker, and Endoscopic Outcomes in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar 29. pii: S1542-3565(17)30386-5. doi: 10.1016/j.cgh.2017.03.032.

17- Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG et al. Clinical, endoscopic and radiographic outcomes with ustekinumab in medically-refractory Crohn's disease: real world experience from a multicentre cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 1232–1243.

18- Harris KA, Horst S, Gadani A et al. Patients with refractory Crohn's disease successfully treated with ustekinumab. *Inflamm. Bowel Dis*. 2016;22(2):397–401.

19- Wils P, Bouhnik Y, Michetti P et al. Subcutaneous ustekinumab provides clinical benefit for two-thirds of patients with Crohn's disease refractory to anti-tumor necrosis factor agents. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2016;14(2):242–250.

20- Khorrami S, Ginard D, Marín-Jiménez I et al. Ustekinumab for the treatment of refractory Crohn's disease: the Spanish experience in a large multicentre open-label cohort. *Inflamm. Bowel Dis*. 2016;22(7):1662–1669.

21- Kopylov U, Afif W, Cohen A et al. Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease—the McGill experience. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1516–1522.

22- Gomollón F, Dignass A, Annese V et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* 2017;11:3-25.

23- Pacou M, Mesana L, Gauthier A, et al. PTH-094 Indirect treatment comparison of ustekinumab versus other biologics in moderate to severe Crohn's disease: a 1-year treatment sequence analysis *Gut* 2017;66:A253.

24- Singh S, Garg SK, Pardi D et al. Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naïve patients with Crohn disease: a systematic review and network meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2014;89(12):1621–1635 (2014).

25- Lamb, Yvette N., & Duggan, S. T. Ustekinumab: A Review in Moderate to Severe Crohn's Disease. *Drugs* 2017;1-10.

26- Danese S, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. Positioning Ustekinumab in Crohn's Disease: From Clinical Evidence to Clinical Practice. *J Crohns Colitis* 2017 jcx079. doi: 10.1093/ecco-jcc/jcx079.

hns Colitis 2017 jcx079. doi: 10.1093/ecco-jcc/jcx079.

27- Gisbert JP, Marin AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 613–623.

28- Kawalec P, Močko P, Malinowska-Lipien I et al. Efficacy and safety of ustekinumab in the induction therapy of TNF- α -refractory Crohn's disease patients: a systematic review and meta-analysis. *J Comp Eff Res*. 2017 Jun 29. doi: 10.2217/ce-2017-0022.

29- Toussiro E, Michel F, Bereau M et al. Ustekinumab in chronic immune-mediated diseases: a review of long term safety and patient improvement. *Patient Prefer Adherence* 2013; 7: 369–37

GOLIMUMAB EN PRÁCTICA CLÍNICA

Eva Martí Marqués

Servicio de Aparato Digestivo

Hospital Lucus Augusti. Lugo

INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica del colon caracterizada por la presencia de diarrea, generalmente con rectorragia asociada, cuya incidencia y prevalencia van en aumento. Afortunadamente, los avances en el tratamiento médico y la aparición de los fármacos biológicos, en concreto los anticuerpos contra el TNF (molécula que juega un papel fundamental en la patogenia de la enfermedad), han supuesto una revolución en cuanto a los objetivos de tratamiento, entre los que ahora figuran la remisión clínica libre de esteroides o la curación mucosa.

Hasta hace poco tiempo, los fármacos anti-TNF disponibles eran el Infliximab (IFX) y Adalimumab (ADA), pero en 2013 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) a nivel europeo y la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos aprobaron el uso de Golimumab –utilizado previamente en reumatología– para la CU.

Golimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 kappa humano, producido en una línea celular de hibridoma murino mediante tecnología de DNA recombinante. Forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF- α humano, la soluble y la transmembranosa, neutralizando con ello la expresión inducida por el TNF- α de las moléculas de adhesión selectina E, VCAM-1 e ICAM-1.

Se trata de un fármaco de administración subcutánea, cuya fase de inducción consiste en la inyección de una primera dosis de 200 mg, seguida de 100 mg en la semana 2 y, posteriormente, una fase de mantenimiento en la que se administran (cada 4 semanas) 100 mg en los pacientes ≥ 80 kg y 50 mg en

aquellos ≥ 80 kg. Se presenta en forma de jeringa o pluma SmartJect precargadas (con 50 ó 100 mg).¹

Los estudios pivotaes PURSUIT (Program of Ulcerative Colitis Research Studies Utilizing an Investigational Treatment) demostraron la eficacia y seguridad del Golimumab en pacientes con CU moderada-severa que no habían respondido adecuadamente a corticoides e inmunosupresores (IS) y que no habían recibido ningún anti-TNF en los 12 meses previos al estudio. En el estudio PURSUIT-SC2 (administración subcutánea del fármaco) se observaron, en semana 6, unas proporciones de respuesta clínica del 51.0% (inducción 200/100mg) y 54.9% (inducción 400/200mg) y unas proporciones de remisión clínica del 17.8% y del 17.9%, respectivamente; todas ellas superiores a placebo de forma estadísticamente significativa, sin grandes diferencias respecto al estudio PURSUIT-IV (de administración intravenosa). Por lo que respecta al estudio de mantenimiento PURSUIT-M³, este constató un mantenimiento de la respuesta clínica en semana 54 del 49.7% para los pacientes que habían recibido 100 mg c/4sem y 47% para aquellos en tratamiento con 50 mg c/4sem. Ambos grupos fueron también superiores a placebo con significación estadística, mientras que la proporción de pacientes en remisión clínica en semana 54 fue de 27.8% (100mg) y de 23.2% (50 mg), no alcanzando este segundo grupo la significación estadística en cuanto a superioridad sobre placebo.

Los resultados de estos estudios son comparables a los estudios ACT 1 y 2 de IFX en CU (respuesta clínica de 64-69% inicial y 35% de remisión clínica a largo plazo) y ULTRA 1 y 2 de ADA (respuesta clínica inicial de 50-54% y 17.3% remisión clínica al año)⁴⁻⁶, aunque algo más modestos en el caso del Golimumab, si tenemos en cuenta por ejemplo que en el ULTRA 2 se incluía un 40% de pacientes que habían recibido IFX previamente.

RESULTADOS EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL

Debido a los criterios de inclusión y exclusión de pacientes en los estudios pivotaes, mucho más estrictos y restrictivos de lo que cabe esperar en la práctica clínica habitual, así como a los protocolos/algoritmos de tratamiento que se llevan a cabo en estos estudios, también más rígidos, suele haber diferencias entre los resultados de los ensayos clínicos y los estudios llevados a cabo en el ámbito de la práctica clínica habitual. Por este motivo, es interesante conocer la evidencia publicada mediante estudios observacionales de práctica clínica que, en el caso del Golimumab, dada su relativamente reciente aprobación, es escasa. Sí se ha presentado, en formato póster, tanto en el Congreso de la European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) de 2016 como en el de este año 2017, la experiencia de diversos centros, que se adjunta resumida en la Tabla 1 (no se incluyen aquellos estudios actualmente publicados).

AUTORES	PAIS	TIPO ESTUDIO	NÚMERO PACIENTES	TIEMPO SEGUIMIENTO	NAÏVE Anti-TNF	RESPUESTA CLÍNICA	REMISIÓN	EFFECTOS ADVERSOS	FACTORES PREDICTORES	OTROS
Bressler et al	Canadá	Retrospectivo	108	>800 días	Mixto (72.1% naïve)	-	-	-	-	45% de los respondedores necesitaron tratamiento adicional
Probert et al	Reino Unido	Ensayo Clínico	205	12 semanas	Si	46.9% (IC 95: 42.0-51.7)	38.0% (IC 95: 31.8-45.4)	12 Jan (0%); 8 graves; Suplementos: 11; Sotermos adicionales: 2; Antibióticos: 1; Estreptococos: 1; Fiebre: 1; Infección respiratoria: 1	-	-
Vannari et al	Italia	Prospectivo	51 (23 subaltivos)	3 meses	Mixto (26% naïve)	18/22 pacientes Mayo 4-5	-	0 pacientes, solo 1 grave	-	2 pacientes subaltivos a los 3 meses (cruje); 1 paciente significativamente en términos de Calidad de Vida, puntuación (HIS) y EQ-5D
Irving et al	Reino Unido	Ensayo Clínico	205	12 semanas	Si	-	-	-	-	-
Boasa et al	Italia	Prospectivo	104	-	Mixto (54% naïve)	46 pacientes al 3 ^{er} mes	37 pacientes al 3 ^{er} mes	Del naïve para anti-TNF se asoció a mejor respuesta	4 pacientes no respondieron a los 3 meses	2 pacientes no respondieron a los 3 meses (cruje)
D'Onofrio et al	Italia	Prospectivo	27	-	Mixto (14% naïve)	-	48% naïve; 20% No naïve	7 pacientes (en su mayoría infecciones cutáneas y urinarias)	-	3 pacientes no respondieron a los 3 meses (2 naïves)
O'Connell et al	Irlanda	Retrospectivo	68	6 meses	Mixto (30% naïve)	42% pacientes a los 3 meses	42% pacientes a los 6 meses (sin corticoides)	2% pacientes	PCR basal no influyó en decisión con qué respuesta tener; pacientes HR 2.1 (IC 95%: 1.4-3.1)	41% respuesta; 40% de los de la dosis de mantenimiento

Tabla 1. Estudios de golimumab en práctica clínica, presentados en el congreso de la ECCO de 2016 y 2017 (no publicados)

Por lo que respecta a publicaciones en revistas científicas basadas en estudios de este tipo (dejando a un lado estudios de farmacodinamia en práctica clínica como el de Detrez et al¹⁴), en el momento actual existen cuatro artículos a destacar:

El primero de ellos, publicado en 2016 por Castro-Laria et al¹⁵, es un estudio retrospectivo llevado a cabo en distintos hospitales de Andalucía, que analizó un total de 23 pacientes (la mayoría varones) con colitis ulcerosa moderada-severa, de los cuales un 69.6% había recibido otros anti-TNF previamente.

Observaron que la respuesta clínica en semana 14 era del 85.5% en pacientes naïve a anti-TNF y del 75% en no-naïve, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Figura 1). En global, una cifra tan prometedora como que el 74% lograba suspender el uso de corticoides (remarcar que el 100% de los pacientes eran corticodependientes al inicio del tratamiento). No se describieron efectos adversos relevantes. Como limitaciones importantes de este estudio destacar que se trataba de una serie pequeña, estudiada de forma retrospectiva y con un seguimiento a corto plazo.

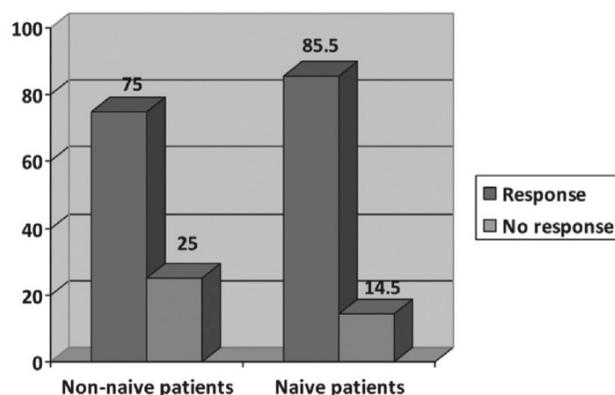


Figura 1. Respuesta a Golimumab en pacientes naïve y no-naïve a antiTNF (adaptado de Castro Laria, et al)

En segundo lugar, un estudio italiano cuyos datos preliminares se presentaron en formato póster en el Congreso ECCO de 2016, publicándose posteriormente los resultados como Carta al Editor. Desarrollado por Tursi et al¹⁶, se trata de un estudio prospectivo que incluyó 33 pacientes ambulatorios (18.2% tratados previamente con IFX) con actividad variable de la enfermedad. En semana 12 obtuvieron un 50% de respuesta clínica y un 41.7% de remisión. Se observó un descenso de la puntuación de Mayo parcial en esta semana 12, pero no significativa. No respondieron al tratamiento y tuvieron que abandonar el estudio 6 pacientes (18.2%), la mitad de los cuales había recibido previamente IFX. Como efectos adversos descritos (que obligaron a la suspensión del tratamiento) se reportaron un caso de eritema nodoso, otro de prurito difuso y uno de

alopecia. Las conclusiones del estudio fueron que el Golimumab es menos efectivo que otros anti-TNF para inducir remisión en la vida real, que tiene un efecto menor en pacientes que han recibido anti-TNF previamente y que es seguro. De todos modos, se trata de un estudio que contaba también con pocos pacientes y cuya definición de respuesta y remisión clínica se basaba en criterios subjetivos, sin incluir p.e. datos endoscópicos, hecho remarcable porque al analizar tanto la PCR como la calprotectina, sí vieron una reducción estadísticamente significativa de ambos parámetros en semana 12.

A finales de 2016 se publicó otro estudio observacional a nivel nacional, por Bosca-Watts et al¹⁷, en este caso prospectivo, efectuado en 10 hospitales de la Comunidad Valenciana, entre septiembre 2014 y septiembre 2015, con un total de 33 pacientes con colitis ulcerosa moderada-grave en los que se analizó, en semana 14, la respuesta clínica (mediante la puntuación de Mayo parcial y el PGA – Physician’s Global Assessment-), la remisión clínica y la recurrencia tras remisión. Se trataba de pacientes complejos: un 72.7% corticodependientes, 21.3% corticorrefractafrios y 72.7% no-naïve para anti-TNF (de hecho, 48.5% habían recibido IFX y ADA previo al estudio), un 25% de estos últimos eran no respondedores primarios a anti-TNF. Basándose en la puntuación de Mayo parcial, un 69.7% tuvieron respuesta clínica libre de esteroides en semana 14 y un 51.5% remisión clínica (libre de esteroides), proporciones algo más bajas (55% y 24%, respectivamente) si la valoración se realizaba mediante el PGA. Nueve pacientes (27.3%) requirieron intensificación del tratamiento, de los cuales 7 alcanzaron la remisión clínica. Como únicos efectos adversos se notificaron dos infecciones de orina y un caso de náuseas en el momento de la administración del fármaco, que no obligaron a suspender el tratamiento.

En el análisis bivariante, controlando por puntuación de Mayo parcial, se observó que la remisión

libre de esteroides estaba relacionada con una duración de la enfermedad menor de 2 años y con no ser corticodependiente. Por el contrario, al controlar por el valor del PGA, se observó que el ser naïve a anti-TNF era lo que favorecía la remisión libre de esteroides.

Los resultados de este estudio mostraron cifras más optimistas, que hacen pensar que el Golimumab puede ser efectivo incluso en pacientes no naïve, permitiendo la respuesta clínica libre de esteroides en un porcentaje muy elevado de pacientes. Observaron además un descenso tanto en PCR como en calprotectina fecal, no significativos probablemente por el bajo número de pacientes incluidos, limitación principal del estudio, junto con la carencia de valoración endoscópica y la corta duración del seguimiento (14 semanas).

Finalmente, se acaba de publicar un estudio llevado a cabo por Taxonera et al¹⁸, cuyo análisis inicial se presentó en formato póster en el Congreso ECCO de 2016. Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico, de una cohorte de pacientes con colitis ulcerosa moderada-grave, tratados con Golimumab. Su objetivo principal era evaluar la eficacia y seguridad a corto plazo (respuesta/remisión clínica) y largo plazo (supervivencia libre de fracaso/colectomía) del Golimumab en CU utilizado como primero, segundo o tercer fármaco anti-TNF. Para ello, identificaron, entre enero 2013 y septiembre 2015, un total de 142 pacientes (en 24 centros de referencia en enfermedad inflamatoria intestinal a nivel nacional), de los cuales un 44.4% estaban en tratamiento corticoideo al inicio del estudio y un 59.9% habían recibido anti-TNF previamente (23.2% solo uno y 36.6% dos anti-TNF previos).

A corto plazo (8 semanas) se obtuvo una respuesta clínica del 64.8% y remisión clínica del 31.7% (evaluando la respuesta y remisión libres de esteroides los valores se redujeron a 56.9% y 29.9%, respec-

tivamente). Y más importante, aquellos pacientes que recibieron el Golimumab como 3º anti-TNF tuvieron una menor respuesta clínica ($p= 0.007$) y remisión ($p= 0.004$) al compararlos con pacientes naïve (Figura 2), no así aquellos en los que era el 2º anti-TNF.

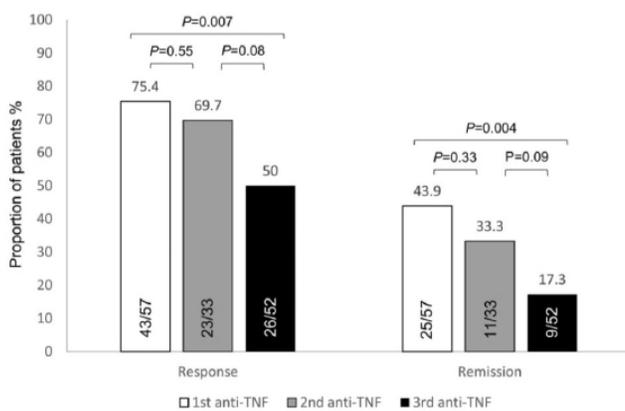


Figura 2. Proporción de pacientes con respuesta clínica o remisión en la semana 8 (adaptado de Taxonera et al)

A largo plazo (tras una mediana de seguimiento de 12 meses) 57.7% de los pacientes mantenían la respuesta clínica, debiéndose el fracaso a Golimumab a: fallo primario de respuesta en 19.7%, fallo secundario (pérdida de respuesta) en 13.4%, fallo terciario (tras intensificación) en 6.3% y efectos adversos en 2.8% de los pacientes. Las curvas de supervivencia obtenidas con el método Kaplan-Meier mostraron que solo los pacientes tratados con Golimumab como 3º anti-TNF tenían una probabilidad mayor de fracaso al compararlos con los naïve. Respecto a la supervivencia libre de colectomía, un 1.7% de los pacientes naïve requirió colectomía en el seguimiento vs 12.1% de los pacientes en los que el Golimumab era el 2º anti-TNF ($p=0.05$). Un 19.2% de aquellos que lo recibían como 3º anti-TNF acabaron en colectomía ($p=0.03$ vs los naïve) (Figura 3).

Asimismo, en este estudio se evaluó la intensificación tras pérdida secundaria de respuesta, que dio lugar a una recuperación de la efectividad del fármaco en un 71% de los pacientes en los que se in-

tensificó. Se observó que, así como en los pacientes que recibían como mantenimiento dosis de 50 mg la intensificación se llevó a cabo en 75.7%, en los tratados con 100 mg únicamente fueron sometidos a intensificación 23.1%, lo que traduce un probable miedo a administrar dosis más altas y, como consecuencia, una posible pérdida de oportunidad de rescate del paciente.

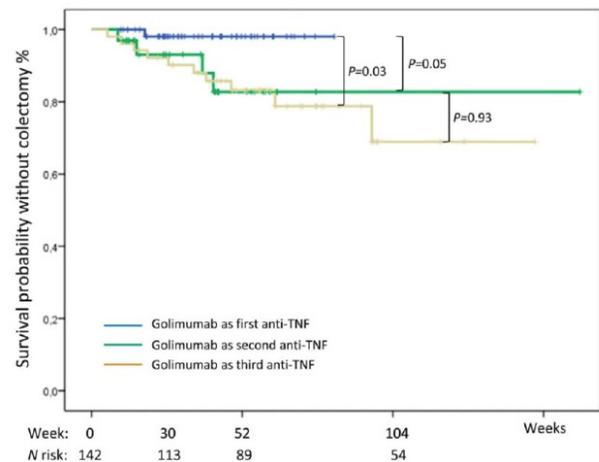


Figura 3. Probabilidad acumulada de evitar colectomía. Diferencias entre Golimumab como 1º, 2º o 3º anti-TNF (adaptado de Taxonera et al)

Como factores predictores de fracaso del Golimumab en el análisis multivariante se mantuvieron las dosis de mantenimiento de 100 mg y la no-respuesta a corto plazo, siendo la no-respuesta a corto plazo y el mantenimiento sin inmunosupresores los predictores de colectomía en dicho análisis.

Para acabar, los efectos adversos descritos en esta cohorte de 142 pacientes fueron: parestesia, infección cutánea, neumonitis y recurrencia de neoplasia cervical, que obligaron a la suspensión del fármaco.

Se trata de un estudio que, pese a ser retrospectivo y a tener limitaciones como el uso de índices subjetivos de valoración de actividad (Mayo parcial) o el hecho de que la intensificación o suspensión del fármaco dependiera del clínico limitaciones, por otra parte, inherentes a casi todos los estudios enmarcados en la práctica clínica habitual-, tiene un buen diseño y análisis estadístico, en parte gracias al gran

número de pacientes incluidos, lo que permite obtener mejores conclusiones. Los autores extraen en líneas generales las siguientes:

1) Las cifras de respuesta y remisión clínica fueron mayores que en estudios controlados, en parte por el uso del Mayo parcial (sin puntuación endoscópica) y en parte porque la evaluación de la respuesta se hizo en semana 8 (mientras que en el PURSUIT² se llevó a cabo en semana 6).

2) La causa principal de suspensión del Golimumab fue la no respuesta en la inducción (fallo primario), pero algunos de los no respondedores iniciales mantuvieron el tratamiento y 27% de ellos tuvieron una respuesta tardía, con un beneficio clínico sostenido comparable al de los respondedores tempranos.

3) Entre los pacientes que recibían el Golimumab como 2º anti-TNF y aquellos naïve, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a respuesta clínica y a la probabilidad de beneficio sostenido en la última visita. Ello parece indicar que el Golimumab es una buena herramienta también como 2º anti-TNF. Sin embargo, como 3º anti-TNF, sí se obtuvieron peores resultados en respuesta clínica, remisión y mantenimiento del fármaco al final del seguimiento.

4) Respecto a la necesidad de colectomía, esta fue mayor en los que recibían el tratamiento como 2º o 3º línea frente a los naïve, atribuyéndolo los autores no solo al hecho de que se pierda respuesta al Golimumab, sino a que son pacientes complejos con baja respuesta a tratamientos médicos.

5) En este estudio la intensificación fue claramente beneficiosa, logrando recuperar respuesta en un 71% de los pacientes (en contra del estudio PURSUIT³, donde no encontraron diferencias). Así pues, el que los pacientes ≥ 80 kg con 100 mg c/4sem como tratamiento de mantenimiento tuvieran me-

nos probabilidad de seguir con el fármaco al final del estudio, lo atribuyen a que se realizó intensificación en muy pocos de ellos, probablemente por miedo a administrar dosis más altas del fármaco que las aprobadas por la EMA.

6) El alcanzar respuesta a corto plazo fue fundamental para mejorar los resultados a largo plazo. De hecho, el que el Golimumab utilizado como 3º anti-TNF se asociara a fallo del mismo, no se sostuvo en el análisis multivariable, y sí lo hizo la falta de respuesta a corto plazo.

7) En este estudio el tiempo entre el diagnóstico de CU y el uso del primer anti-TNF no se asoció con fracaso del Golimumab o con colectomía.

8) El Golimumab fue bien tolerado en general, con un perfil de seguridad acorde al descrito en los estudios PURSUIT^{2,3}.

CONCLUSIONES

Pese a que existen pocos estudios publicados que informen de la eficacia y seguridad del Golimumab en práctica clínica (la gran mayoría de ellos con muy pocos pacientes), y cuyos resultados son muy variables; en el momento actual son favorables al uso de Golimumab, no solo en pacientes naïve a anti-TNF, sino también en los que se usa como 2º anti-TNF. Por el contrario, cuando este es utilizado como 3º anti-TNF, sí existe un descenso en los porcentajes de respuesta y de remisión clínica¹⁸, que habrá que confirmar en futuros estudios.

Asimismo, es un fármaco bien tolerado, con un buen perfil de seguridad, similar al de los otros anti-TNF. La intensificación del fármaco ha demostrado ser muy eficaz en dos de los estudios de práctica clínica^{17,18}, en contra de lo sucedido en el estudio PURSUIT³. Probablemente cuando dispongamos de más estudios que incluyan niveles y anticuerpos contra Golimumab, y que nos den información sobre la farmacodinamia del mismo (ya se ha confirmado

en dos estudios^{3,14} que existe una correlación entre niveles del mismo en sangre y respuesta clínica/remisión), podremos optimizar la posología según la variabilidad interindividual, de cara a obtener mejores resultados y evitar la pérdida de eficacia tanto primaria como secundaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. European Medicines Agency. Simponi summary of product characteristics [online]. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf.
2. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:85-95.
3. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:96-109.
4. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Eng J Med*. 2005;353(23):2462-76.
5. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011;60(6):780-7.
6. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142(2):257-65.e1-3.
7. Bressler B, Williamson M, Camacho F, et al. Real-world use and effectiveness of golimumab for ulcerative colitis in Canada. Poster P583 in ECCO Congress 2016.
8. Probert C, Gaya DR, Hamlin PJ, et al. Efficacy and safety of golimumab induction for moderate-to-severe ulcerative colitis in the United Kingdom: results from the GO-COLITIS study. Digital Oral Presentation DOP049 in ECCO Congress 2016.
9. Varvara D, Constantino G, Privitera AC, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ulcerative colitis: a prospective multicentre study. Poster P363 in ECCO Congress 2016.
10. Irving P, Probert C, Gaya DR, et al. Patient-reported quality of life during golimumab induction for moderate-to-severe ulcerative colitis in the United Kingdom: results from the GO-COLITIS study. Poster P310 in ECCO Congress 2016.
11. Bossa F, Valvano MR, Costantino G, et al. Efficacy and safety of golimumab in ulcerative colitis. Preliminary data from a multicenter Italian study. Poster P621 in ECCO Congress 2017.
12. Orlandini B, Dragoni G, Bagnoli S, et al. Prospective evaluation of clinical efficacy and safety of golimumab in biologic experienced and naïve patients with moderate to severe ulcerative colitis: experience from a tertiary referral centre. Poster P407 in ECCO Congress 2017.
13. O'Connell J, Rowan C, Chan G, et al. Golimumab therapy for ulcerative colitis - an Irish multicentre experience. Poster P403 in ECCO Congress 2017.
14. Detrez I, Dreesen E, Van Stappen T, et al. Variability in Golimumab Exposure: a 'Real-life' Observational Study in Active Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2016;10(5):575-8.
15. Castro-Laria L, Argüelles-Arias F, García-Sánchez V, et al. Initial experience with golimumab in clinical practice for ulcerative colitis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108(3):129-32.
16. Tursi A, Allegretta L, Della Valle N, et al. Effectiveness of golimumab in inducing remission and clinical response in outpatient ulcerative colitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016;40(5):e61-3.
17. Bosca-Watts MM, Cortes X, Iborra M, et al. Short-term effectiveness of golimumab for ulcerative colitis: Observational multicenter study. *World J Gastroenterol*. 2016;22(47):10432-9.
18. Taxonera C, Rodríguez C, Bertolotti F, et al. Clinical Outcomes of Golimumab as First, Second or Third Anti-TNF Agent in Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(8):1394-402.





E I G G A

Depósito Legal: C 1740-2011

ISSN: 1888-2897

NÚMERO: 11



INFLAMATORIA

“REVISTA OFICIAL DEL GRUPO EIGA”

AGENDA

Manuel Barreiro de Acosta

Unidad EII- CHUS

Actividades EIGA 2017:

Red Multicéntrica de excelencia en EII

Este año ha comenzado una actividad que consiste en la rotación de médicos de España durante una semana por 4 Unidades de EII de EIGA.

En 2017 se han llevado a cabo dos rotaciones una en mayo y otra en noviembre.

Han contado con la colaboración de MSD pero el contenido de las rotaciones ha sido exclusivo de EIGA.



ROTACIÓN EN UNIDAD DE EII
Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol
Dra. Ana Echarri Piudo

8:15. Bienvenida a la unidad de EII

8:30-9:30. Reunión Comité EII
Discusión multidisciplinaria de casos clínicos y toma de decisiones consensuada:

- Presentación del comité
- Exposición clínico-endoscópica del caso
- Exposición radiológica
- Decisión clínico-quirúrgica con aportación del patólogo en los casos necesarios

9:30-12:30. Taller: Endoscopia aplicada a la EII:

- Trabajo en sala de endoscopia con realización de endoscopia diagnóstica y terapéutica.
- Sedación del paciente con EII y pacientes pediátricos. Peculiaridades.
- Dilatación endoscópica y tratamientos locales en estenosis
- Cromoendoscopia. Mucosectomía
- Capsula endoscópica. Indicaciones
- Sistema de citación y programación. Gestión independiente

12:30-12:45. Café

12:45-13:45. Taller: Radiología aplicada a la EII. Integración de un radiólogo en la Unidad de EII

- Sistema de gestión y programación de citas
- ¿Qué prueba elegir para un paciente con EII en función de sus características?
- Atlas de Resonancia. Check-list de lesiones a determinar. Score radiológico utilizado en nuestra Unidad
- Enfermedad perianal. ¿Qué controles radiológicos es necesario realizar?

13:45-14:45. Reunión de niveles de fármacos biológicos

- ¿Cómo está integrado en nuestro centro?
- Sesión clínico-inmunológica con discusión de casos clínicos.

14:45-15:30. Comida

15:30-17:30.

- Papel de la Unidad en la Educación del paciente
- Teleformación y Telemedicina
- Programas telemáticos de control y entrenamiento en adherencia farmacológica
- Vías de interrelación Unidad-Paciente

ROTACIÓN EN UNIDAD DE EII
Complejo Hospitalario Universitario
Santiago de Compostela.
Dr. Manuel Barreiro de Acosta



8:15. Bienvenida a la unidad de EII

8:30-10:00. Hospital de día. Funcionamiento práctico. Citación
Visita a pacientes complejos

10:00-11:30. Calprotectina de la teoría a la práctica

11:30-11:45. Café

11:45-13:15. Consulta de Transición de Pediatría y Reunión
multidisciplinaria

13:15-14:45. Consulta y beneficios de la Reunión
multidisciplinaria con Reumatología

14:45-15:30. Comida

15:30-17:30. Investigación en EII. Como integrarla en la clínica



ROTACIÓN EN UNIDAD DE EII
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.
Hospital Alvaro Cunqueiro.
Dr. Santos Pereira Bueno

ROTACIÓN EN UNIDAD DE EII
Complejo Hospitalario Universitario
de Pontevedra.
Dr. Daniel Carpio López

8:15. Bienvenida a la Unidad de EII

8:30-10:00. Consulta Monográfica de EII
Casos clínicos del día

10:00-12:00. Funciones de la Consulta de Enfermería

12:00-12:15. Café

12:15-13:45. Casos prácticos de interacción entre consulta
médica-enfermería

13:45-14:45. Organización de los estudios endoscópicos
en EII

14:45-15:30. Comida

15:30-16:30. e-Health. Aplicaciones informáticas en EII

16:30-17:30. Casos clínicos complejos en Radiología.
Importancia de las técnicas seccionales

8:15. Bienvenida a la unidad de EII

8:30-9:30. Reunión Comité Disciplinar EII. Discusión de
casos clínicos

9:30-11:00. Taller: Enfermedad de Crohn perianal compleja

11:00-12:00. Visita pacientes Hospitalizados

12:00-12:15. Café

12:15-13:15. Taller: Interpretación de entero RNM

12:45-14:00. Quirófano: Enfermedad de Crohn compleja

14:00-15:00. Consulta pacientes embarazadas

15:00-16:00. Comida

16:00-17:00. Taller: Manejo de la paciente embarazada

PRÓXIMOS EVENTOS IMPORTANTES PARA LA INFLAMATORIA:

- XXIV Curso "Miguel Angel Gassull", Badalona, 30 noviembre-1 diciembre de 2017
- XIV Encuentro Médico –Quirúrgico EII, Madrid, 9 de febrero de 2018
- 13th Congress ECCO 2017, Viena, 14-17 de febrero 2018
- XXIX Reunión Nacional de GETECCU, Madrid, octubre 2018
- VIII Jornadas de Actualización en EICI, Pontevedra, noviembre 2018

WEBS DE SOCIEDADES RELACIONADAS CON INFLAMATORIA:

- www.eiga.es
- www.geteccu.org
- www.ecco-ibd.org
- www.accuesp.com

WEBS DE REVISTAS RELACIONADAS CON INFLAMATORIA:

- Inflammatory Bowel Disease
<http://journals.lww.com/ibdjournal/pages/default.aspx>
- Journal of Crohn's and Colitis
www.ecco-jccjournal.org