

Terapias biológicas en enfermedad inflamatoria intestinal: puesta al día

Carolina Figueroa C.¹

¹Departamento de Gastroenterología, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

Recibido: 02 de julio de 2016
Aceptado: 25 de agosto de 2016

Correspondencia a:

Dra. Carolina Figueroa Corona
Lo Fontecilla 441, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.
Teléfono: [+56 2] 26108000
cfigueroac@clc.cl

Biologics therapies in inflammatory bowel disease: an update

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic condition that significantly compromises the quality of life of patients. Biologicals have improved the course of the disease and its prognosis; however, not all patients have access to these treatments due to its high cost. Biosimilars seem to be a safe and effective option in the treatment of IBD. Because of its lower cost, the number of patients who have been treated increases every day. It is important to consider that not all patients respond to anti-TNF so alternatives have emerged within biological therapies that have demonstrated efficacy, and others are being tested. Antiintegrins emerge strongly as a new therapeutic model of IBD. With all these options probably the future treatment will be more personalized and less protocolized according to the characteristics of each patient.

Key words: New biologics, biosimilars, inflammatory bowel disease.

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es crónica y determina un notable compromiso de la calidad de vida de los pacientes que lo padecen. Los biológicos han mejorado el curso de la enfermedad y su pronóstico, sin embargo, no todos los pacientes tienen acceso a estos tratamientos debido a su alto costo. Los biosimilares parecen ser una opción segura y eficiente en el tratamiento de la EII. Debido a su menor costo cada día aumenta el número de pacientes que han sido tratados. Es importante considerar que no todos los pacientes responden a los anti TNF por lo que han surgido otras alternativas dentro de los biológicos que han demostrado eficacia y otros que se encuentran en evaluación. Los biológicos antiintegrinas surgen con fuerza como nuevo modelo terapéutico de las EII. Con todas estas alternativas es planteable que el tratamiento a futuro sea más personalizado y menos protocolizado según las características de cada paciente.

Palabras clave: Nuevos biológicos, biosimilares, enfermedad inflamatoria intestinal.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), con sus formas clínicas de enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU), es un problema de salud pública mundial con incidencias que van en aumento. Se trata de patologías que afectan la calidad de vida, evolucionando con complicaciones que muchas veces requieren cirugía¹. Si bien no tenemos estadísticas nacionales impresiona que en los últimos años el número de casos en Chile ha ido en alza².

Los medicamentos biológicos han cambiado el curso de la EII, permitiendo mejorar la calidad de vida, disminuyendo el número de hospitalizaciones, el uso de esteroides, optimizando el control de la enfermedad y la curación mucosa³⁻⁵.

Lo que no ha sido completamente zanjado es el momento de inicio de la terapia con biológicos. Los pacientes con enfermedad de inicio precoz o fenotipos

más agresivos probablemente recibirán biológicos antes que otros grupos de pacientes. Actualmente, es el costo de los medicamentos lo que en algunos casos retrasa su utilización. Este artículo pretende hacer una revisión de nuevos medicamentos biológicos en el tratamiento de las EII.

Biosimilares

Estos fármacos son variantes de los registrados que no tienen diferencia con el original con respecto a calidad, propiedades fisicoquímicas, actividad biológica, seguridad y eficacia cuando son comparados^{6,7}. En la medida que se vencen las patentes farmacológicas aparecen en el mercado los biosimilares que, debido a su menor costo, permiten un mayor acceso para los pacientes⁸.

En el caso de las drogas biológicas hay que considerar que el original ha sido producido en una línea celular, que es tejido vivo y que, por lo mismo, es irreproducible. En el caso particular de infliximab, la droga original se produce en una línea de mieloma murino. Por otro lado, el proceso productivo dentro de la misma línea celular puede generar productos sutilmente diferentes^{7,9}. Es por esto que los fármacos biológicos biosimilares no pueden ser considerados idénticos a la droga original¹⁰. En etapa de postproducción la droga original y también en los biosimilares puede ser modificada por las condiciones de humedad, exposición a la luz, temperatura. Esto implica la necesidad de estrictos protocolos de manufactura y de controles de calidad del proceso productivo de estos medicamentos para minimizar la diferencia entre los originales y los biosimilares^{11,12}.

El CT-P13 (REMSIMA® o INFLECTRA®) fue aprobado en 2013 como el primer biosimilar de infliximab por la Agencia Europea de medicamentos (EMA) para artritis reumatoide (AR) y espondilitis anquilosante (EA). Además, sus indicaciones fueron extrapoladas a psoriasis, artritis psoriática, CU y EC. Hasta la fecha hay aproximadamente 34.000 pacientes en 40 países que han recibido este fármaco¹³.

CT-P13 e infliximab original son anticuerpos de tipo (Ig) G1 monoclonal quimérico de origen murino que actúan bloqueando la unión de TNF-alfa a su receptor. Son producidos mediante tecnología que involucra ADN recombinante en líneas celulares independientes, derivados del mismo tipo celular (hibridoma murino). Comparten una secuencia de aminoácidos idéntica y tienen un orden de estructura mayor altamente comparable¹⁴.

Del punto de vista clínico la mayor experiencia reportada es en pacientes con AR. En el estudio PLANETRA, randomizado y doble ciego, se comparó IFX original con biosimilar en cuanto a eficacia, sin encontrarse diferencias significativas^{15,16}. También se midieron niveles de anticuerpos anti-infliximab, los que fueron similares para ambos grupos en este estudio.

En este último aspecto también contamos con estudios que midieron anticuerpos contra la droga en pacientes con EII, donde tampoco se encontraron diferencias con respecto al producto original¹⁷.

Con respecto a la aprobación de la EMA para la extrapolación de las indicaciones para los biosimilares, algunos expertos han manifestado sus preocupaciones al respecto. Esto, debido a que la evidencia demostrada en AR no necesariamente es comparable a EII por diferentes razones. Por un lado, los anticuerpos monoclonales como el infliximab tienen más de un sitio de unión y *target* molecular, y es probable que el mecanismo de acción del fármaco sea diferente según la indicación. Por otro, la respuesta a placebo en AR

es mucho más baja que en EII, además los estudios en AR son asociados a metotrexato, lo que no es una constante en los estudios en EII. Adicionalmente la incidencia de aparición de anticuerpos en AR es menor que en EII lo que también puede determinar una respuesta a diferente. En base a algunas de estas consideraciones, el uso de biosimilares no ha sido aprobado aún para EII en Canadá.

La experiencia clínica de biosimilares en EII actual se basa en su mayoría en estudios retrospectivos.

En la Tabla 1 se encuentran resumidos los estudios actualmente publicados.

En el estudio de Park y cols.¹⁸ se evaluaron pacientes con EC grave (n = 83), Crohn fistulizante (n = 12) o CU moderada a grave (n = 78). Fueron enrolados y seguidos durante 30 semanas después del inicio de CT-P13. Un total de 60 pacientes cambiaron de infliximab original al biosimilar después de una mediana de tiempo de 8,7 semanas y 113 pacientes eran *naïve* a biológicos. Muchos pacientes ya estaban en remisión clínica o tenían un índice de actividad bajo, es decir un CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*) score menor de 220 o un score de Mayo parcial bajo 6. En los pacientes que tenían una actividad moderada a grave y que eran *naïve* a infliximab, 79% de los pacientes que recibieron CT-P13 tuvieron una respuesta clínica a la semana 14 y 76,3% a la semana 30. Con respecto a remisión clínica 56,1% lo alcanzó a la semana 14 y 46,1% a la semana 30. No se observaron efectos adversos no esperados y los autores concluyeron que CT-P13 es eficaz y bien tolerado en pacientes con EII.

En 2015 se publica un estudio prospectivo, multicéntrico, observacional de una cohorte en Hungría diseñado para evaluar eficacia, seguridad e inmunogenicidad de CT-P13 en el tratamiento de inducción en EC y CU¹⁹. Se enrolaron 210 pacientes (126 EC y 84 CU). El 22% de los pacientes con EC y 10% con CU habían recibido previamente terapia con IFX original, pero no durante los últimos 12 meses. Después de 14 semanas de iniciado el tratamiento con CT-P13 82% de EC y 78% de CU tenían respuesta clínica y 54% de EC y 59% de CU tenían remisión clínica evaluado según CDAI, *Fistula Drainage Assessment* (FDA) o score de Mayo parcial. Destacaba que los valores de remisión clínica fueron significativamente mayores en pacientes que eran IFX *naïve* comparado con los que habían sido tratados previamente con IFX original. Entre los pacientes que respondieron a la semana 14, 67,2% de los EC y 80% de CU mantuvieron respuesta clínica al CT-P13 a la semana 30 y 53,4% de EC y 68% de CU estaban en remisión clínica. Se reportó remisión clínica libre de esteroides a la semana 30 en 50% para EC y 56% para CU. El recuento de plaquetas y PCR como marcadores de respuesta bioquímica evidenció un descenso significativo comparado con el basal a la semana 14 en ambos grupos de pacientes.

Tabla 1. Resumen de trabajos publicados en biosimilares

País	n	Diseño	Parámetros efectividad	Evaluación de inmunogenicidad	Referencia
Corea del Sur	173 (95 EC, 78 CU)	Abierto, retrospectivo, multicéntrico	CDAI MAYO <i>score</i>	No	Park et al 2015
Corea del Sur	110 (59 EC, 51 CU)	Abierto, retrospectivo, multicéntrico	CDAI MAYO <i>score</i> PCR	No	Jung et al 2015
Corea del Sur	17 (8 EC, 9 CU)	Abierto, series de casos	CDAI MAYO <i>score</i>	No	Kang et al 2015
Hungría	210 (46 EC, 32 CU)	Abierto, prospectivo, multicéntrico	CDAI MAYO <i>score</i> FDA PCR Recuento plaquetas	Si	Gecse et al 2015
Hungría	39 (18 EC, 21 CU)	Abierto, prospectivo, observacional	CDAI MAYO <i>score</i>	Si (50% de los pacientes)	Farkas et al 2015
Noruega	78 (46 EC, 32 CU)	Abierto, prospectivo, observacional	HBI PCR MAYO <i>score</i> Calprotectina	Si	Jahnsen et al 2015
Polonia	39 (32 EC, 7 CU)	Abierto, prospectivo, observacional, <i>switch</i>	PCDAI PUCAI PCR	No	Sieczkowska et al 2015

CDAI: *Crohn's Disease Activity Index*; PCR: Proteína C Reactiva, FDA: *Fistula Drainage Assessment*; HBI: *Harvey Bradshaw Index*; PCDAI: *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*; PUCAI: *Pediatric Colitis Activity Index*.

Se midieron los niveles terapéuticos del fármaco y de anticuerpos (ADA) mediante ELISA. En los pacientes que habían recibido previamente IFX la positividad de ADA fue significativamente mayor. Comparado con los pacientes *naïve*. Además, los pacientes tratados previamente con IFX mostraron una tendencia a tener niveles de droga menores, menor tasa de respuesta y presentaron más reacciones alérgicas.

En Noruega se realizó un estudio prospectivo, observacional para evaluar eficacia, tolerancia, y seguridad de CT-P13 (Remsima®) en EII²⁰. Fueron reclutados un total de 78 pacientes con enfermedad moderada a grave (46 EC, 32 CU). Un total de 18 habían sido tratados previamente con anti TNF-alfa, pero no hubo un *switch* directo desde IFX. Los *endpoints* incluyeron remisión a la semana 14 medido por *Harvey-Bradshaw Index* (HBI) *score* ≤ 4 para EC o *score* parcial de Mayo ≤ 2 para CU. Esto fue alcanzado por 79% y 56% para EC y CU, respectivamente. También se detectó una caída significativa de PCR y calprotectina con respecto al basal en ambos grupos de pacientes. No hubo reacciones adversas no esperadas en este estudio. Sin embargo, la presencia de ADA y de niveles valle de 0 mg/l ocurrió en 8

pacientes (4 EC y 4 CU) por lo que se determinó la suspensión del tratamiento en 7 pacientes. Todos los pacientes recibieron CT-P13 como monoterapia y dos habían estado expuestos a IFX. Un paciente con CU requirió colectomía, y un paciente con EC requirió una resección intestinal a la semana 14. Este estudio concluyó que CT-P13 era eficaz y bien tolerado en el tratamiento precoz de la EC y CU.

Existe controversia con respecto a la intercambiableidad de IFX original y CT-P13. Si bien ambos productos son altamente similares aún se requieren mayores estudios que aseguren que el uso alternativo de ambos fármacos en un mismo paciente no altera su seguridad o determina una menor eficacia.

El uso de biosimilares es una realidad en muchos países. Si bien inicialmente en Europa los gastroenterólogos eran reticentes a su empleo²¹, actualmente su uso se encuentra en alza, dado principalmente por el menor costo cuya diferencia con IFX original alcanza hasta 72% menos en algunos países²². Del punto de vista médico es importante estar atentos frente a los avances en los procesos biotecnológicos y velar porque los fármacos disponibles tengan una estrecha farmacovigilancia.

Otros biológicos

La mayoría de los biológicos en la EII están dirigidos contra el TNF-alfa que, si bien han modificado el curso de la enfermedad, no son efectivos en todos los pacientes. Por este motivo es fundamental contar con otras opciones. En los últimos años se han generado otras drogas biológicas que interfieren con el TNF-alfa mediante otros mecanismos o que bloquean en diferentes niveles la cascada de la inflamación. La mayoría de las nuevas drogas son anti-integrinas y actúan bloqueando los receptores de las células inmune que permiten su unión al endotelio, evitando su adhesión y movilización. Nos referiremos a las nuevas drogas biológicas aprobadas para uso en EII y a las moléculas actualmente en evaluación.

Nuevos biológicos

Golimumab

Golimumab (Simponi®) es un anticuerpo monoclonal transgénico dirigido a un epítipo específico de la molécula TNF-alfa.²³ Tendría una afinidad superior a infliximab y adalimumab, uniéndose a la forma soluble y también a la forma transmembrana. Su eficacia está demostrada para CU.

En el estudio PURSUIT-SC se evaluó la eficacia para inducir la remisión en pacientes con CU moderada a grave refractarios o intolerantes a corticoides, azatioprina o amino salicilatos²⁴. Se incluyeron pacientes con índice de Mayo entre 6 y 12 y subíndice endoscópico de al menos 2, los que fueron randomizados a recibir 100 mg/50 mg (dosis descartada posteriormente), 200 mg/100 mg, o 400 mg/200 mg por vía subcutánea a la semana 0 y 2.

El *endpoint* primario fue evaluar la respuesta clínica a la semana 6 y los *endpoint* secundarios fueron remisión clínica, curación de la mucosa y calidad de vida a la semana 6. Los resultados de este estudio se resumen en la Tabla 2.

En el estudio PURSUIT-maintenance se evaluó la eficacia de Golimumab para mantener la remisión en pacientes con CU moderada a grave²⁵. Se incluyeron pacientes que habían respondido a Golimumab en el estudio de inducción y se randomizaron a recibir placebo, 50 mg de Golimumab o 100 mg de Golimumab cada 4 semanas hasta la semana 54. El *endpoint* fue la respuesta a la semana 54 y los *endpoints* secundarios fueron curación mucosa y remisión clínica evaluados a la semana 30 y 54. Los resultados de este estudio se presentan en la Tabla 3.

Con respecto a la seguridad del fármaco el porcentaje de efectos adversos fue similar al del grupo que recibió placebo. Los efectos adversos más frecuentes fueron cefalea y rinofaringitis.

Tabla 2. Resultados de PURSUIT-SC³⁴

	Placebo semanas 0 y 2 (n: 256) (%)	Golimumab 200/100 mg semanas 0 y 2 (n: 257) (%)	Golimumab 400/200 mg semanas 0 y 2 (n: 258) (%)
Respuesta	29,7	51,8*	55*
Remisión	6,3	18,7*	17,8*
Curación mucosa	28,5	43,2*	45,3*

*p < 0,0005.

Tabla 3. Resultados de PURSUIT-maintenance³⁴

	Placebo/4 sem (n: 156) (%)	Golimumab 50 mg/4 sem (n: 153) (%)	Golimumab 100 mg/4 sem (n: 154) (%)
Respuesta	31,4	47*	50,6*
Remisión	15,4	23,5**	28,6*
Curación mucosa	26,9	41,8***	43,5*

*Comparado con placebo p < 0,01; **Comparado con placebo p = 0,09; ***Comparado con placebo p = 0,011.

Golimumab viene en jeringas con 50 mg en 0,5 ml y se recomienda administrar 200 mg por vía subcutánea a la semana 0 y 100 mg a la semana 2 para la inducción. Para la fase de mantención se recomiendan 50 mg cada 4 semanas.

Vedolizumab

Vedolizumab (Entyvio®) es un anticuerpo monoclonal que se une a la subunidad α4β7. Las integrinas α4β7 son glicoproteínas de superficie de linfocitos T y B y que se unen a las moléculas de adhesión MAdCAM-1 localizadas en el endotelio vascular.

MAdCAM-1 se expresa selectivamente en el endotelio de los vasos intestinales uniendo a los linfocitos desde el torrente sanguíneo. Los linfocitos pueden así ingresar al tejido celular subcutáneo y lámina propia, generando y perpetuando el proceso inflamatorio en la EII. Natalizumab, es otro biológico que a diferencia de Vedolizumab se une a MAdCAM-1, pero también a VCAM-1 que también se localiza en el Sistema Nervioso Central (SNC). Este fármaco se ha asociado a la aparición de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) condición que podría ser secundaria a la infección por el virus John Cunningham o virus JC. El bloqueo de la migración de linfocitos por natalizumab podría ser la causa de la imposibilidad de eliminar el virus del SNC por el sistema inmune. La especificidad de vedolizumab por el tubo digestivo parece determinar una mayor seguridad en este sentido.

Patología Intestinal

En los estudios más recientes que han evaluado la eficacia de vedolizumab en EII tenemos los estudios GEMINI I, II y III²⁶⁻²⁸.

La eficacia del vedolizumab en la inducción y en la mantención de la remisión en pacientes con colitis ulcerosa moderada-grave fue evaluada en el estudio GEMINI I. La respuesta clínica fue definida como una disminución de al menos 3 puntos en el índice de Mayo y una disminución de al menos 30% con respecto al basal, con una disminución en la puntuación de sangrado rectal de al menos un punto con una puntuación en el subíndice de sangrado rectal ≤ 1 .

La remisión clínica fue definida como una puntuación de ≤ 2 en el índice de Mayo con ≤ 1 en todos los subíndices. En la fase de inducción, 374 pacientes fueron aleatorizados a recibir vedolizumab 300 mg en las semanas 0 y 2 o placebo (cohorte 1) y 520 pacientes recibieron vedolizumab 300 mg en las semanas 0 y 2 en abierto (cohorte 2). En el estudio de mantención, los pacientes que en la semana 6 respondieron a vedolizumab fueron aleatorizados a continuar con vedolizumab 300 mg cada 8 semanas, vedolizumab 300 mg cada 4 semanas o placebo hasta la semana 52.

El porcentaje de pacientes que respondieron en la semana 6 fue superior en los pacientes tratados con vedolizumab que en los que recibieron placebo (47 vs 25,5%).

Además, el porcentaje de pacientes que alcanzó la remisión y el porcentaje de pacientes con curación mucosa fue mayor en los pacientes tratados con vedolizumab que en los que recibieron placebo (Tabla 4).

La evaluación a la semana 52 demostró que el porcentaje de pacientes en remisión fue significativamente mayor en los que recibieron vedolizumab

comparado con el grupo placebo. También fue más alto el porcentaje de pacientes con respuesta clínica sostenida, remisión clínica libre de corticoides y curación mucosa en el grupo que recibió vedolizumab, comparado con placebo.

La eficacia del vedolizumab en la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn refractarios a tratamientos convencionales o a anti-TNF fue evaluada en el estudio GEMINI II. En él se incluyeron pacientes con enfermedad de Crohn moderada-grave definida con un CDAI de 220-450 junto con algún marcador de inflamación: PCR elevada, actividad endoscópica (≥ 3 úlceras grandes o ≥ 10 aftas), calprotectina fecal ≥ 250 $\mu\text{g/g}$ o evidencia de úlceras a las imágenes (tomografía computada, resonancia magnética, tránsito intestinal o cápsula endoscópica). Los *endpoints* primarios de la fase de inducción fueron la remisión clínica definida como un CDAI ≤ 150 en la semana 6 y la respuesta clínica definida como una caída de ≥ 100 puntos con respecto al CDAI en la semana basal.

En la semana 6 el porcentaje de pacientes que alcanzó la remisión fue significativamente mayor en los que recibieron vedolizumab comparado con el grupo placebo. Sin embargo, el porcentaje de respuesta clínica fue similar en ambos grupos (Tabla 5).

Los 461 pacientes que respondieron al tratamiento con vedolizumab fueron aleatorizados en la semana 6, a recibir vedolizumab 300 mg/4 semanas, vedolizumab 300 mg/8 semanas o placebo hasta la semana 52. El *endpoint* primario de la fase de mantención fue la remisión clínica en la semana 52 (CDAI ≤ 150). En la semana 52 el porcentaje de remisión en los pacientes que recibieron vedolizumab 300 mg tanto cada 4 como cada 8 semanas fue significativamente más alto que en el grupo placebo (Tabla 6).

La seguridad y la eficacia de vedolizumab en la inducción de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn refractarios a otros tratamientos fueron evaluadas en 416 pacientes del estudio GEMINI III. Este estudio fue aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo cuyo *endpoint* primario fue demostrar la eficacia del vedolizumab en la inducción de la remisión en la semana 6 en el grupo de pacientes que habían fracasado previamente al tratamiento con anti-TNF. Este *endpoint* no fue alcanzado en este estudio. Sin embargo, la respuesta clínica en la semana 6 (descenso en CDAI ≥ 100 puntos con respecto a la puntuación basal) y la remisión en la semana 10 fueron mayores en los pacientes tratados con vedolizumab comparado con placebo (Tabla 7).

El vedolizumab viene en envases de 300 mg y se administra mediante infusión en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas a partir de entonces. En los pacientes que no hayan presentado respuesta tras 14 semanas de tratamiento debe plantearse su interrup-

Tabla 4. Resultados estudio GEMINI I (CU)³⁴

	Vedolizumab 300 mg sem 0 y 2 (n: 225) (%)	Placebo en semanas 0 y 2 (n: 149) (%)	p
Respuesta clínica	47,1	25,5	< 0,01
Remisión clínica	16,9	5,4	< 0,01
Curación mucosa	40,9	24,8	< 0,01

Tabla 5. Resultados Estudio GEMINI II (EC) inducción³⁴

	Vedolizumab 300 mg sem 0 y 2 (n: 220) (%)	Placebo en semanas 0 y 2 (n: 14) (%)	p
Remisión clínica	14,5	6,8	0,02
Respuesta clínica	31,4	25,7	0,23

Tabla 6. Resultados Estudio GEMINI II (EC) mantención³⁴

	Vedolizumab 300 mg/4 sem (n: 154) (%)	Vedolizumab 300 mg/8 sem (n: 154) (%)	Placebo (n:153) (%)	p
Remisión clínica	36,4	39	21,6	< 0,05
Respuesta clínica	45,5	43,5	30,1	< 0,05
Remisión libre de esteroides	28,8	31,7	15,9	< 0,05
Remisión sostenida	16,2	21,4	14,4	NS

NS: no estadísticamente significativo. La remisión clínica se definió como un CDAI \leq 150 en la semana 52. La respuesta clínica se definió como un descenso del CDAI \geq 100 puntos en la semana 52 con respecto a la basal. La remisión clínica sostenida se definió como un CDAI \leq 150 en el 80% de las visitas del estudio, incluida la última (semana 52).

Tabla 7. Resultados Estudio GEMINI III³⁴

	Pacientes tratados previamente con anti-TNF			Todos los pacientes incluidos		
	Vedolizumab (%)	Placebo (%)	p	Vedolizumab (%)	Placebo (%)	p
Remisión clínica semana 6	15,2	12	0,4	19,1	12,1	0,04
Remisión clínica semana 10	28,7	13	< 0,01	26,6	12,1	< 0,01
Remisión clínica sostenida	12	8,3	0,2	15,3	8,2	0,02
Respuesta semana 6	39,2	22,3	< 0,01	39,2	22,7	< 0,01
Respuesta semana 10	46,8	24,8	< 0,01	47,8	24,2	< 0,01

La remisión clínica se definió como un CDAI \leq 150. La remisión clínica sostenida se definió como un CDAI \leq 150 en las semanas 6 y 10. La respuesta clínica se definió como un descenso del CDAI \geq 100 puntos con respecto a la basal.

ción. En los pacientes que pierdan respuesta inicial podría aumentarse la frecuencia de administración a 300 mg/4 semanas.

Ustekinumab

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 que se une a la subunidad p40 de las interleuquinas-12 y 23 y ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la artritis psoriática y de la psoriasis²⁹. Sandborn y cols., evaluaron por primera vez la eficacia del ustekinumab en la inducción de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn en un ensayo clínico doble ciego, controlado³⁰. Los pacientes que fueron tratados con ustekinumab presentaron un mayor porcentaje de respuesta clínica a las semanas 4 y 6 comparado con los tratados con placebo, sin observar diferencias a la semana 8.

Posteriormente, el mismo autor evaluó la eficacia del ustekinumab en la inducción y la mantención de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn en un estudio fase 2b³¹. Se incluyeron pacientes con EC moderada a grave refractarios al tratamiento con anti-TNF. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir ustekinumab 1, 3 o 6 mg/kg o placebo en la semana 0. La respuesta clínica evaluada a la semana 6 fue

significativamente mayor en los pacientes tratados con ustekinumab que en los que recibieron placebo. Sin embargo, no se observaron diferencias al evaluar remisión clínica.

Los pacientes que respondieron a ustekinumab en la semana 6 fueron aleatorizados nuevamente a recibir ustekinumab 90 mg cada 8 semanas por vía subcutánea o placebo. El porcentaje de pacientes con respuesta clínica y remisión fue significativamente más alto en los que recibieron ustekinumab comparado con el grupo que recibió placebo evaluado a la semana 22. Aún hace falta mayor estudio acerca de la eficacia y seguridad de ustekinumab en EC y por ahora puede indicarse en casos específicos.

La dosis recomendada más utilizada actualmente es de 90 mg por vía subcutánea en las semanas 0, 1, 2 y 3 para la inducción de la remisión y posteriormente, tratamiento de mantención de 90 mg por vía subcutánea cada 8 semanas. Sin embargo, esta dosis no está bien establecida aún.

Etrolizumab

Otro fármaco que ha sido evaluado en la EII es el etrolizumab. Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la subunidad β 7 de las integrinas α 4 β 7

Patología Intestinal

y $\alpha\beta 7$. En un estudio fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (estudio EUCALYPTUS) se evaluó la eficacia de etrolizumab en 124 pacientes con CU moderada a grave que fueron aleatorizados a recibir etrolizumab 100 mg en las semanas 0, 4 y 8 o etrolizumab en modalidad de 420 mg como dosis de carga y después 300 mg en las semanas 2, 4 y 8 o placebo³². El 21% de los pacientes del grupo de etrolizumab 100mg, 8% en el grupo de etrolizumab 300 mg y 0% en el grupo placebo alcanzaron la remisión clínica. ($p = 0,004$ y $p = 0,05$, respectivamente comparados con placebo). Aún se encuentran pendientes los resultados del estudio fase 3 para este fármaco.

Avaximab

AVX-470 (avaximab) es un anticuerpo policlonal contra TNF-alfa, de administración oral, de origen bovino. Neutraliza en forma local las moléculas de TNF intestinales, minimizando los efectos sistémicos. Recientemente se publicaron los resultados de un estudio doble ciego, placebo controlado diseñado para evaluar la seguridad, farmacocinética, inmunogenicidad y eficacia en pacientes con CU activa³³. Treinta y siete pacientes fueron randomizados a recibir 0,2, 1,6 o 3,5 g/día o placebo por 4 semanas. La actividad endoscópica se evaluó mediante colonoscopia pre y post-tratamiento. El *endpoint* primario fue la seguridad. Los *endpoints* secundarios incluyeron farmacocinética e inmunogenicidad. La respuesta endoscópica

y clínica fueron evaluadas como *endpoints* exploratorios. La incidencia de efectos adversos fue similar para todos los grupos y no se reportaron reacciones alérgicas o infecciones. No se indujo a aparición de anticuerpos anti-bovino. El 25,9% de los pacientes que recibieron el fármaco alcanzaron respuesta clínica comparado con el 11,1% del grupo placebo. Aún se encuentra en evaluación, pero podría ser una buena alternativa en el tratamiento oral de la CU.

Conclusión

Las terapias emergentes y en especial las terapias biológicas son una real alternativa para optimizar el control de la EII y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, no debemos olvidar considerar las eficacias comparativas y la farmacocinética de cada una de las drogas. Debemos utilizar como primera línea de tratamiento aquellos fármacos que tengan una eficacia demostrada en el corto y largo plazo, con un perfil de seguridad amplio y que sea posible de medir los niveles plasmáticos para poder alcanzar una terapia personalizada para cada paciente. Es probable que las terapias basadas en protocolos o algoritmos vayan modificándose hacia una terapia más personalizada de acuerdo a cada paciente, considerando su tolerancia, morbilidades asociadas, niveles plasmáticos y exposición previa a fármacos.

Referencias

- Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 431-40.
- Simian D, Fluxá D, Flores L, Lubascher J, Ibáñez P, Figueroa C, et al. Inflammatory bowel disease: A descriptive study of 716 local Chilean patients. *World J Gastroenterol*. 2016; 22: 5267-75.
- Amiot A, Peyrin-Biroulet L. Current, new and future biological agents on the horizon for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Therap Adv Gastroenterol* 2015; 8: 66-82.
- Judd TA, Day AS, Lemberg DA, Turner D, Leach ST. Update of fecal markers of inflammation in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 2011; 135: 1493-9.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-76.
- Wang J, Chow SC. On the regulatory approval pathway of biosimilar products. *Pharmaceuticals (Basel)* 2012; 5: 353-68.
- Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, Bielsky MC, Schneider CK. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood* 2014; 124: 3191-6.
- Blackstone EA, Fuhr JP Jr. Innovation and competition: will biosimilars succeed? The creation of an FDA approval pathway for biosimilars is complex and fraught with hazard. Yes, innovation and market competition are at stake. But so are efficacy and patient safety. *Biotechnol Healthc* 2012; 9: 24-7.
- Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Giezen TJ, et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 2012; 120: 5111-7.
- Zelenetz AD, Ahmed I, Braud EL, Cross JD, Davenport-Ennis N, Dickinson BD, et al. NCCN Biosimilars White Paper: regulatory, scientific, and patient safety perspectives. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9 (Suppl 4): S1-22.
- Choy E, Jacobs IA. Biosimilar safety considerations in clinical practice. *Semin Oncol* 2014; 41 (Suppl 1): S3-14.
- Declerck PJ. Biosimilar monoclonal antibodies: a science-based regulatory Challenger. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13: 153-6.
- Jahnsen J. Clinical experience with infliximab biosimilar Remsima (CT-P13) in inflammatory bowel disease patients. *Ther Adv Gastroenterol* 2016; 9: 322-9.
- Jung SK, Lee KH, Jeon JW, Lee JW, Kwon BO, Kim YJ, et al.

- Physicochemical characterization of Remsima®. *MAbs* 2014; 6: 1163-77.
- 15.- Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1605-12.
 - 16.- Yoo DH, Racewicz A, Brzezicki J, Yatsyshyn R, Arteaga ET, Baranaukaite A, et al. OP0068 A Phase 3 randomised controlled trial to compare CT-P13 with infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54 week results from the PLANETRA study. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 82.
 - 17.- Ben-Horin S, Yavzori M, Benhar I, Fudim E, Picard O, Ungar B, et al. Cross-immunogenicity: antibodies to infliximab in Remicade-treated patients with IBD similarly recognise the biosimilar Remsima. *J Crohn's Colitis* 2013; 7: 586-9.
 - 18.- Park SH, Kim YH, Lee JH, Kwon HJ, Lee SH, Park DI, et al. Post-marketing study of biosimilar infliximab (CT-P13) to evaluate its safety and efficacy in Korea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9: 35-44.
 - 19.- Gecse KB, Lovász BD, Farkas K, Banai J, Bene L, Gasztonyi B, et al. Efficacy and safety of the biosimilar infliximab CT-P13 treatment in inflammatory bowel diseases: a prospective, multicentre, nationwide cohort. *J Crohn's Colitis* 2016; 10: 133-40.
 - 20.- Jahnsen J, Detlie TE, Vatn S, Ricanek P. Biosimilar infliximab (CT-P13) in the treatment of inflammatory bowel disease: A Norwegian observational study. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9 Suppl 1: 45-52.
 - 21.- Danese S, Gomollon F, Michetti P. EMA response to ECCO position statement on biosimilars. *J Crohn's Colitis* 2014; 8: 259.
 - 22.- Jahnsen J. Clinical experience with infliximab biosimilar Remsima (CT-P13) in inflammatory bowel disease patients. *Ther Adv Gastroenterol* 2016; 9: 322-9.
 - 23.- Hutas GI. Golimumab, a fully human monoclonal antibody against TNFalpha. *Curr Opin Mol Ther* 2008; 10: 393-406.
 - 24.- Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 96-109.
 - 25.- Reinisch W, Gibson P, Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Strauss R, et al. Long-term safety and efficacy of golimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Results from the PURSUIT-SC Maintenance study extensión.(Oral presentations) *J Crohn's Colitis*. 2014; Suppl: S6-S7.
 - 26.- Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699-710.
 - 27.- Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711-21.
 - 28.- Hanauer S, Rutgeerts P, Xu J, Rubin DT, Smyth M, Abhyankar B. Long-term efficacy of vedolizumab therapy for Crohn's disease. *United European Gastroenterol J*. 2014; 2 (Suppl 1): A66.
 - 29.- Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009; 373: 633-40.
 - 30.- Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1130-41.
 - 31.- Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 1519-28.
 - 32.- Vermeire S, O'Byrne S, Keir M, Williams M, Lu TT, Mansfield JC, et al. Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2014; 384: 309-18.
 - 33.- Harris MS, Hartman D, Lemos BR, Erlich EC, Spence S, Kennedy S, et al. AVX-470, an orally delivered anti-tumour necrosis factor antibody for treatment of active ulcerative colitis: results of a first-in-human trial. *J Crohn's Colitis* 2016; 10: 631-40.
 - 34.- Chaparro M, Gisbert JP. New molecules in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 39: 411-23.