



**INFORME TÉCNICO SOBRE ANTI TNF EN  
ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL:  
INFLIXIMAB Y ADALIMUMAB**



# **RUTA ANTI TNF EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: INFLIXIMAB Y ADALIMUMAB**

- I. GLOSARIO DE TÉRMINOS
- II. INTRODUCCIÓN
- III. ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN ENFERMEDAD DE CROHN Y LA COLITIS ULCEROSA
- IV. ENFERMEDAD DE CROHN:
  - a. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA
  - b. REVISIONES SISTEMÁTICAS PUBLICADAS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA
- V. COLITIS ULCEROSA:
  - a. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA
  - b. REVISIONES SISTEMÁTICAS PUBLICADAS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA
- VI. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD
- VII. EVALUACIÓN ECONÓMICA
- VIII. RESUMEN
- IX. CONCLUSIONES
- X. ANEXOS
- XI. BIBLIOGRAFIA
- XII. AUTORES Y REVISORES

## I. GLOSARIO DE TÉRMINOS

- 5-ASA: 5-aminosalicilatos  
ADA: Adalimumab  
AZA: Azatioprina  
Anti-TNF: Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa  
CDAI: Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn  
CSA: Ciclosporina  
CU: Colitis Ulcerosa  
EC: Enfermedad de Crohn  
EII: Enfermedad inflamatoria intestinal  
HBI: índice de Harley-Bradshaw  
IF: Infliximab  
MP: mercaptopurina  
MTX: metotrexato  
TCR: tacrolimus

## II. INTRODUCCIÓN

El término enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye dos trastornos de etiología desconocida: la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). Ambos cursan de forma crónica con brotes de actividad inflamatoria<sup>1,2,3</sup>.

La EC se caracteriza por la inflamación de todas las capas de la pared del tubo digestivo, pudiendo afectar a cualquier área de éste (desde la boca a la zona perianal) y presenta una distribución discontinua de las lesiones, siendo los tramos entre las zonas afectadas normales<sup>2</sup>. Su prevalencia varía de 50 a 200 casos/100.000 habitantes, con una incidencia creciente de 6-15/100.000 casos/año. Puede presentarse a cualquier edad, aunque es más frecuente entre los 20 y 30 años y, cerca del 10% se diagnostica por encima de los 60 años<sup>1</sup>. Los síntomas son digestivos (diarrea, sangrado rectal, dolor abdominal) y generales (cansancio, anorexia, fiebre). También pueden cursar con síntomas extraintestinales (artritis, aftas bucales, úlceras en la piel, alteraciones hepáticas...)<sup>2</sup>. La clasificación de la enfermedad se hace según el tramo del intestino afectado (gastroduodenal, yeyunal, ileal, cólica o ileocólica) o por el patrón evolutivo (inflamatorio, obstructivo, fistulizante)<sup>1,2,4</sup>. La extensión del proceso inflamatorio a las capas más profundas de la pared intestinal puede dar lugar a la formación de fístulas, abscesos y estenosis que se observan habitualmente en los pacientes afectados por la EC<sup>2</sup>.

La CU se caracteriza porque afecta de forma difusa a la mucosa del colon. La inflamación comienza en el recto y se extiende de forma proximal en continuidad hacia el ciego, deteniéndose en la válvula ileocecal. Su prevalencia varía de 120-200/100.000 personas, con una incidencia de entre 8-14/100.000 casos/año. Afecta sobre todo a la población entre los 30-70 años, con un pico de edad entre los 30-40 y una proporción similar en ambos sexos<sup>5</sup>.

La afectación intestinal es continua, a diferencia de lo que ocurre en la EC en la que es discontinua. La presentación clínica no es específica de la CU, pudiendo compartir síntomas con otras patologías como la colitis isquémica, la enfermedad de Crohn,... Los síntomas que presenta incluyen rectorragia, diarrea (con un número frecuente de deposiciones de escasa cantidad), tenesmo, urgencia y dolor (en hipogastrio y fosa ilíaca izquierda). Otros síntomas asociados son fiebre, malestar general y pérdida de peso. También puede cursar con síntomas extraintestinales (musculoesqueléticos, dermatológicos, oculares, psiquiátricos y hepáticos)<sup>2</sup>. La clasificación se establece en función de la gravedad de los síntomas y signos de presentación (leve, moderada, grave) y por la extensión de la inflamación (proctitis cuando se

localiza sólo en el recto, colitis del lado izquierdo o distal y colitis extensa). La severidad de la sintomatología a menudo se correlaciona con la extensión anatómica de la enfermedad<sup>5</sup>. Las diferencias entre ambas patologías se detallan en la siguiente tabla<sup>5</sup>:

DIFERENCIAS ENTRE LA COLITIS ULCEROSA Y LA ENFERMEDAD DE CROHN	
<i>Colitis ulcerosa</i>	<i>Enfermedad de Crohn</i>
Afección de recto	Afecta recto con menor frecuencia
Mayor o menor extensión colon	Cualquier segmento de boca a ano
Afectación en continuidad y simétrica	Afectación segmentaria y asimétrica
Afectación mucosa	Afectación transmural
Engrosamiento capa muscular	“Envoltura grasa”
No habitual estenosis, ni fístulas	Desarrollo de fístulas y estenosis
Rara enfermedad perianal	Enfermedad perianal
Raros abscesos	Abscesos intraabdominales
Pérdida patrón vascular, edema, úlceras	Úlceras serpinginosas, empedrado
Histología:	Histología:
– Abscesos en criptas	– Granulomas
– Lesiones continuas	– Lesiones discontinuas
– Distorsión arquitectura	– Fibrosis
– Depleción de mucina	– Agregados linfoides

Las EII cursan con periodos de actividad (brotes, recidivas y recurrencias), de intensidad y gravedad variable y con periodos de quiescencia o inactividad (remisión) y cuyo tratamiento vendrá determinado fundamentalmente por la gravedad de las manifestaciones clínicas y su extensión anatómica<sup>3</sup>.

Hasta el momento no se dispone de un tratamiento curativo para la EII. El tratamiento va dirigido a controlar las manifestaciones de la enfermedad (inducción de la remisión) y a mantener la remisión<sup>2</sup>. Se ha estimado que entre el 50 y 80% de los pacientes requerirán cirugía en algún momento de su enfermedad<sup>2</sup>.

En el caso de la CU, la intervención quirúrgica está indicada en pacientes en los que han fracasado todas las alternativas de la terapia farmacológica y en presencia de complicaciones graves, incluida la hemorragia masiva, perforación intestinal o displasia<sup>5</sup>.

En la EII el empleo de fármacos se debe de hacer de manera escalonada en función de la actividad de la enfermedad y de su localización. La inducción de la remisión se puede hacer con corticoides (orales, intravenosos o tópicos para la CU) y/o inmunosupresores (azatioprina (AZA), mercaptopurina (MP), metotrexato (MTX)) y aminosalicilatos (sulfasalazina y mesalazina, sólo para la CU). En caso de no responder a estos tratamientos, se usan los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF: ADA e IF). Para el mantenimiento de la remisión, se utilizan los mismos fármacos excepto los corticoides por sus efectos secundarios a largo plazo<sup>7</sup>.

### III. ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN Y LA COLITIS ULCEROSA.

El objetivo farmacológico de la EC y la CU consiste en conseguir la remisión del brote de actividad y, posteriormente, lograr que los pacientes permanezcan asintomáticos, es decir, obtener la mayor eficacia (inducción de la remisión, prevención de la recidiva, mejora de la calidad de vida y obtención de la curación de la mucosa) con el mínimo riesgo (menores efectos secundarios de los tratamientos y reducción de las complicaciones de la enfermedad)<sup>2</sup>.

La selección de la terapia se debe realizar de manera escalonada en función de la localización, del tipo de enfermedad (inflamatoria, estenosante o fistulizante), la gravedad de la enfermedad y del objetivo de la terapia (tratamiento de inducción o mantenimiento de la remisión)<sup>7</sup>.

La terapia médica más utilizada en EII incluye<sup>3,7</sup>:

- a) 5-aminosalicilatos orales (sulfasalazina, mesalazina),
- b) antibióticos (ciprofloxacino, metronidazol),
- c) glucocorticoides sistémicos (prednisona o prednisolona),
- d) glucocorticoides no sistémicos (budesonida),
- e) inmunomoduladores (AZA, MP, MTX, CSA en la CU) y, por último,
- f) la terapia biológica (IF, ADA).

Aunque el mecanismo de acción exacto de los aminosalicilatos (sulfasalazina, mesalazina) se desconoce, parece ser que su eficacia terapéutica tanto, cuando se administra por vía oral como tópica, se debe a un efecto antiinflamatorio tópico sobre la mucosa intestinal, más que a un efecto sistémico. Actualmente, los 5-aminosalicilatos sólo se recomiendan para el tratamiento de la CU (inducción de la remisión y mantenimiento). No se recomiendan para inducir la remisión en pacientes con EC activa ni tampoco ha demostrado beneficio suficiente en la fase de mantenimiento para evitar recaídas<sup>4,7</sup>.

Los antibióticos (metronidazol, ciprofloxacino) presentan un papel importante en el tratamiento de las complicaciones secundarias de la EII, como son los abscesos y el sobrecrecimiento bacteriano. Metronidazol ha demostrado una eficacia variable, pero posiblemente puede ser útil en algunos pacientes con EC, particularmente en aquellos con afectación colónica o ileocolónica<sup>2</sup>. Se considera el tratamiento de elección inicial de la enfermedad perianal<sup>3</sup>. En pacientes con EC de localización colónica o perianal, el metronidazol se combina con mesalazina o con esteroides como terapia adyuvante, en aquellas situaciones en las que no se ha conseguido un control satisfactorio con los agentes de primera línea o bien, para reducir la dosis de glucocorticoides<sup>2</sup>. Ciprofloxacino se considera una alternativa a metronidazol<sup>2</sup>.

Los glucocorticoides son potentes agentes antiinflamatorios usados muy frecuentemente en el tratamiento de las exacerbaciones de la EC y en la CU<sup>7</sup>. Han demostrado su eficacia en la inducción de la remisión de la EC en dos grandes ensayos: el "National Co-operative Crohn's disease Study", que incluyó 162 pacientes, y en el que se consiguió el 60% de remisión con dosis de prednisona de 0.5-0.75mg/kg/día comparado con el 30% de remisión en el grupo placebo (NNT=3)<sup>4</sup>; y el "18 week European Cooperative Crohn's Disease Study", que incluyó 105 pacientes y que consiguió el 83% de remisión con 6-metilprednisolona a dosis de 1mg/kg/día comparado con placebo (NNT=2)<sup>4</sup>. En el caso de la CU, los glucocorticoides han demostrado su eficacia en la inducción de la remisión<sup>7</sup>. Los glucocorticoides no deben ser utilizados a largo plazo por sus significativos efectos adversos.

La budesonida es un corticoide con un amplio metabolismo de primer paso hepático que puede ser utilizado como una alternativa a la prednisona en pacientes intolerantes o con contraindicaciones a la terapia con glucocorticoides sistémicos. Los corticoides estándar son más efectivos que la budesonida en la inducción de la remisión de la EC activa leve a moderada, sin embargo, ésta última posee menos efectos adversos<sup>7</sup>.

Los agentes inmunosupresores (AZA, MP y MTX) se recomiendan en la prevención de las recaídas en EC y en la CU, pero no en la inducción de la remisión en EC activa ni en la CU<sup>7</sup>. El inicio del efecto terapéutico de estos fármacos es tardío. Requiere un mínimo de 3 a 4 meses para poder apreciar beneficio clínico.

La CSA intravenosa se recomienda para pacientes con CU grave ingresados que no responden a los glucocorticoides.

Se consideran **pacientes refractarios**<sup>8</sup> aquellos pacientes que,

- Sufren recaídas repetidas después de haber alcanzado la remisión con los agentes de primera línea.
- Siguen sintomáticos a pesar de tomar dosis adecuadas de glucocorticoides (resistentes a esteroides), 5-ASA y antibióticos.
- Reaparecen los síntomas al disminuir o interrumpir el tratamiento con corticoides (corticoides dependientes).

Las opciones terapéuticas en pacientes con **enfermedad de Crohn refractaria** incluyen: glucocorticoides, azatioprina, 6-mercaptopurina y, como último escalón farmacológico, en caso

de falta de respuesta o contraindicación a corticoides y/o inmunosupresores, las terapias biológicas<sup>9</sup>.

A continuación procederemos a valorar los dos inhibidores del factor de necrosis tumoral que se están utilizando actualmente para el tratamiento de la enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa: IF y ADA.

## A. INFLIXIMAB

Es un anticuerpo monoclonal quimérico humano derivado de ratón que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la de membrana del TNF $\alpha$  pero no a la linfoxina  $\alpha$  (TNF $\beta$ ).

### Indicaciones autorizadas<sup>9</sup>

#### - **Enfermedad de Crohn en adultos:**

- el tratamiento de la EC activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con un corticosteroide y/o un inmunosupresor; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichas terapias.
- el tratamiento de la EC activa, fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con tratamiento convencional (incluidos antibióticos, drenaje y terapia inmunosupresora).

#### - **Enfermedad de Crohn en pediatría:**

tratamiento de la EC activa, grave, en niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad, que no han respondido a la terapia convencional incluidos un corticosteroide, un inmunomodulador y terapia nutricional primaria; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a dichas terapias. IF solamente se ha estudiado en combinación con terapia inmunosupresora convencional.

#### - **Colitis ulcerosa:**

tratamiento de la CU activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluidos corticosteroides y MP o AZA, o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias.

**Otras indicaciones:**, Artritis reumatoide, Espondilitis anquilosante, Artritis psoriásica y Psoriasis.

### Posología<sup>9</sup>:

#### Dosificación (niños entre 6 y 17 años y adultos):

- **Enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave:**

5 mg/kg administrados en una perfusión intravenosa seguida de una perfusión adicional de 5 mg/kg 2 semanas después de la primera perfusión. Si un paciente no responde después de 2 dosis, no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con IF. Los datos disponibles no justifican prolongar el tratamiento con IF, en pacientes que no respondan a las 6 semanas de la perfusión inicial.

En los pacientes que presenten respuesta, las estrategias alternativas para continuar el tratamiento son:

- Mantenimiento: Perfusión adicional de 5 mg/kg a las 6 semanas después de la dosis inicial, seguida de perfusiones cada 8 semanas o
- Readministración: Perfusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad

Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados disponibles de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta, indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis.

- **Enfermedad de Crohn activa, fistulizante**

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de perfusiones adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión. Si un paciente no presenta respuesta después de 3 dosis, no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con IF.

En pacientes que presenten respuesta, las diferentes estrategias para continuar el tratamiento son:

- Mantenimiento: perfusiones adicionales de 5 mg/kg cada 8 semanas o
- Readministración: perfusión de 5 mg/kg si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer seguida de perfusiones de 5 mg/kg cada 8 semanas

Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados disponibles de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis.

En la EC, la experiencia sobre la readministración si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer es limitada y se carece de datos comparativos sobre el beneficio /riesgo de estrategias alternativas de tratamiento continuado.

Readministración para la enfermedad de Crohn: si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer, IF se puede readministrar en las 16 semanas después de la última perfusión. En ensayos clínicos, han sido poco frecuentes reacciones de hipersensibilidad tardía y se han producido tras intervalos libres de IF menores de 1 año. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la readministración después de un intervalo libre de IF de más de 16 semanas. Esto es aplicable tanto a los pacientes con EC como a los pacientes con artritis reumatoide.

- **Colitis ulcerosa:**

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera, y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 14 semanas de tratamiento, esto es, con tres dosis. Se deberá reconsiderar cuidadosamente la continuación de la terapia en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico dentro de este periodo de tiempo.

Readministración en colitis ulcerosa: La seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas, no se ha establecido.

Forma de administración: IF debe ser administrado por vía intravenosa durante un período de 2 horas. A todos los pacientes a los que se les administre IF se les mantendrá en observación durante al menos 1-2 horas después de la perfusión debido a las reacciones agudas relacionadas con la perfusión. Con el fin de disminuir el riesgo de aparición de reacciones relacionadas con la perfusión, puede tratarse previamente a los pacientes por ejemplo con un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol y se puede disminuir la velocidad de perfusión, especialmente si se han producido previamente reacciones relacionadas con la perfusión.

## B. ADALIMUMAB

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente al TNF y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular. También modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF, incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1, e ICAM-1 con una CI50 de 1-2 X 10<sup>-10</sup> M).

### Indicaciones autorizadas<sup>10</sup>:

- **Enfermedad de Crohn:** tratamiento de la EC activa grave, en pacientes que no hayan respondido a una terapia, completa y adecuada, con corticoesteroides y/o inmunosupresores, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para este tipo de terapias.
- **Colitis Ulcerosa:** tratamiento de la CU moderada a grave en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional incluyendo costicosteroides y 6-Mercaptopurina o Azatioprina o en pacientes intolerantes o que presentan contraindicación para esas terapias.
- **Otras indicaciones:** Artritis reumatoide, Artritis psoriásica, Espondilitis anquilosante y Psoriasis, Artritis idiopática juvenil poliarticular.

### Posología<sup>10</sup>:

- **Enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave:**

#### Dosificación (adultos):

Dosis de inicio:

- El régimen de dosificación inicial recomendado para pacientes adultos con EC grave es de **80 mg en la semana 0 seguido de 40 mg en la semana 2.**
- En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida a la terapia, se puede cambiar la posología a 160 mg en la semana 0 (esta dosis puede administrarse mediante 4 inyecciones en un día o con 2 inyecciones por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg en la semana 2, siendo consciente del mayor riesgo de reacciones adversas durante el inicio del tratamiento.

Dosis de mantenimiento:

- la dosis recomendada es de **40 mg administrados en semanas alternas** vía inyección subcutánea. De forma alternativa, si un paciente interrumpe el tratamiento con ADA y los signos y síntomas de la enfermedad recurrentes, se puede re-administrar. Hay poca experiencia en la re-administración transcurridas más de 8 semanas desde la dosis previa. Los corticoesteroides se pueden reducir durante el tratamiento de mantenimiento, de acuerdo con las guías de práctica clínica.

- Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta puede ser beneficioso un aumento de dosis a **40 mg semanales**.

Para algunos pacientes que no han respondido al tratamiento en la semana 4 puede ser beneficioso continuar con la terapia de mantenimiento hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser cuidadosamente reconsiderada en pacientes que no hayan respondido dentro de este periodo de tiempo.

- **Colitis ulcerosa:**

Dosis de inducción:

- la dosis recomendada en pacientes con CU moderada a grave es de **160 mg en la semana 0** (esta dosis puede administrarse mediante 4 inyecciones en un día o con 2 inyecciones por día durante dos días consecutivos) y **80 mg en la Semana 2**.

Dosis de mantenimiento:

- la dosis recomendada es de **40 mg cada dos semanas** mediante inyección subcutánea.
- Los corticoesteroides se pueden reducir durante el tratamiento de mantenimiento, de acuerdo con las guías de práctica clínica.
- Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta, puede ser beneficioso un aumento en la frecuencia de la dosificación a 40 mg semanales.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de 2-8 semanas de tratamiento. El tratamiento con ADA no debería continuarse en pacientes que no respondan dentro de este período de tiempo.

Pacientes ancianos: No se requiere ajuste de dosis.

Niños y adolescentes: No hay experiencia en niños.

Insuficiencia renal/hepática: No se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes, por lo que no hay recomendaciones de dosis.

Forma de administración: inyección subcutánea.

## IV. ENFERMEDAD DE CROHN

### a. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

#### 1. Índices de actividad de la enfermedad:

Los ensayos clínicos de la EC utilizan a menudo un sistema gradual para describir la severidad de la enfermedad. Los sistemas más comúnmente utilizados son el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI) y el índice de Harley-Bradshaw (HBI), que es una simplificación del CDAI.

Para definir los criterios de actividad de la enfermedad se utiliza el **CDAI (Crohn's Disease Activity Index score)** en conjunción con los valores de PCR (mayor índice de respuesta si  $>10\text{mg/l}$ ). (ver tabla 1)

El **CDAI** es un índice con 8 factores clínicos ponderados que evalúan el bienestar del paciente, y que incluye el número diario de deposiciones líquidas o muy blandas, la intensidad del dolor abdominal, el nivel de bienestar general y otras medidas.

- **Actividad leve.** Equivalente a un CDAI de 150-220. Paciente ambulatorio con una pérdida de peso inferior al 10%, a pesar de comer y beber normalmente. No hay signos de obstrucción intestinal, fiebre, ni se palpa masa abdominal. La PCR esta discretamente aumentada
- **Actividad moderada.** Equivale a un CDAI de 220-450. El paciente presenta vómitos intermitentes y pérdida de peso de más del 10%. El abdomen es blando, pueden palpase masas. No hay signos de obstrucción intestinal. PCR elevada claramente sobre los límites normales.
- **Actividad grave.** Equivale a un CDAI de más de 450. Existe caquexia con índice de masa corporal menor de 18 Kg<sup>2</sup>. Existe obstrucción intestinal o abscesos. PCR en ascenso.

#### Criterios de respuesta y recaída:

Remisión: definida como CDAI  $< 150$  mantenido 12 meses.  
 Respuesta clínica-100 (CR-100): definida como disminución del CDAI  $\geq 100$  puntos.  
 Algunos estudios consideran respuesta clínica -70 (CR-70): reducción en el CDAI  $\geq 70$  puntos.  
 Recaída: Incremento del CDAI  $> 100$  puntos desde la basal (cuestionado). Las recaídas se clasifican en infrecuentes ( $\leq 1$  /año), frecuentes ( $\geq 2$ /año)

Otro índice desarrollado para mejorar la cuantificación del estado clínico es el índice de Harvey-Bradshaw, tiene en cuenta los síntomas reportados por el paciente, muestra buena correlación con el CDAI (ver tabla 2).

#### 2. Evaluación de la eficacia para Infliximab

La eficacia y seguridad de IF ha sido valorada en 6 ensayos clínicos. Todos usan el CDAI para la selección de los pacientes y para la valoración de los resultados.

Los 2 ensayos pivotaes (un ensayo con dosis única y el otro, con dosis múltiple) incluyeron 653 pacientes con EC activa de moderada a grave (CDAI  $\geq 220$  y  $< 400$ ) que no habían respondido adecuadamente a la terapia convencional.

##### 2.1. Tratamiento de inducción en la EC activa de moderada a grave

- La eficacia del tratamiento de dosis única con IF se evaluó en 108 pacientes<sup>11</sup> con EC activa CDAI  $\geq 220 \leq 400$ , en un estudio dosis-respuesta, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo (ver Tabla 3). Los pacientes se asignaron de forma aleatorizada para recibir una infusión única de 2 horas, bien de placebo o bien de IF a dosis de 5mg/kg, 10mg/kg ó 20mg/kg. Todos los pacientes habían experimentado una respuesta inadecuada a la administración previa de terapias convencionales. Se permitió el uso simultáneo de dosis estables de terapias convencionales, y el 92 % de los pacientes continuó recibiendo este tipo de terapias.

La **variable principal de valoración** fue la proporción de pacientes que experimentaban una respuesta clínica, definida como una disminución del CDAI en  $\geq 70$  puntos desde la evaluación basal a la evaluación realizada a las 4 semanas, sin precisar un aumento en el uso de medicamentos o tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Crohn. Los pacientes que presentaron respuesta a las 4 semanas fueron seguidos hasta las 12 semanas.

Las **variables secundarias de valoración** incluían la proporción de pacientes en remisión clínica a la semana 4 (CDAI < 150) y la respuesta clínica a lo largo del tiempo. En la **semana 4**, después de la administración de una dosis única, 22/27 (**81%**) de los pacientes tratados con IF a dosis de 5 mg/kg, 14/28 (50%) de los que recibieron dosis de 10mg/kg y 18/28 (64%) que recibieron dosis de 20mg/kg alcanzaron respuesta clínica, frente a 4/24 (**16%**) de los pacientes tratados con placebo ( $p < 0,001$ ). Igualmente, en la semana 4, 13/27 (48%) de los pacientes tratados con IF alcanzó la remisión clínica (CDAI < 150), frente a 1/25 (4%) de los pacientes tratados con placebo. Se observó respuesta dentro de las 2 semanas, con una respuesta máxima a las 4 semanas. En la última observación a las **12 semanas**, el ratio de respuesta global fue del 41% (34/83) comparado con 12% (3/25) del grupo tratado con placebo ( $p=0.008$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las tres dosis de IF utilizadas en el ensayo, aunque la dosis de 5mg/kg peso fue la que obtuvo la mayor respuesta y un mejor ratio de remisión.

## 2.2. Tratamiento de mantenimiento en la EC activa de moderada a grave en adulto

- El objetivo del **ensayo ACCENT I<sup>12</sup>** (ver Tabla 4) incluía múltiples objetivos: evaluación de la terapia de mantenimiento cada 8 semanas comparado con la dosis única de IF; determinación de la respuesta clínica (disminución CDAI>70 y disminución del 25% de la puntuación base), remisión (CDAI<150) y calidad de vida (medida por la IBDQ); tiempo hasta la pérdida de respuesta hasta la semana 54; evaluación del efecto de IF sobre la disminución de esteroides; determinación de la efectividad del tratamiento con IF en la curación de la mucosa en la semana 10 y 54 y la seguridad del retratamiento con IF a largo plazo.

**Respuesta clínica inicial:** De los 573 pacientes incluidos, 473 (83%) alcanzaron una respuesta al tratamiento. Así, de los 573 pacientes incluidos en el estudio, 335 (58%) fueron respondedores a las 2 semanas. De los 473 respondedores, 325 (69%) respondieron en la semana 2 y los otros 127 (27%), en la semana 10.

**Mantenimiento:** La respuesta clínica inicial tuvo una respuesta significativamente más mantenida en los dos grupos que recibieron la terapia de mantenimiento (43% y 53% frente al 17% en el grupo de dosis de 5mg/kg, 10mg/kg vs dosis única, respectivamente).

- Tras 54 semanas, la mediana de duración de la respuesta fue de 19 semanas para pacientes en el grupo de dosis única frente a las 38 semanas del grupo de IF con dosis de mantenimiento de 5mg/kg y con las 54 semanas para pacientes con IF a dosis de 10mg/kg cada 8 semanas.
- En pacientes con remisión clínica inicial, la remisión de mantenimiento ocurrió solamente en el 14% de pacientes con dosis única frente al 28% de pacientes mantenidos con 5mg/kg y con el 38% de pacientes con dosis de IF de 10mg/kg cada 8 semanas.
- La remisión clínica (reducción de puntuación CDAI>25% y >70 puntos) fue significativamente superior en el grupo de mantenimiento con dosis de 5mg/kg y dosis de 10mg/kg respecto a placebo, tanto en la semana 30 como en la semana 54.
- Los anticuerpos frente a IF se desarrollaron en una menor proporción de pacientes en los grupos de mantenimiento (9% y 10% vs 28% en los grupos de 5mg/kg y 10 mg/kg vs la dosis única, respectivamente).
- Los pacientes con terapias programadas tuvieron menos hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad de Crohn (23% vs 38%) y menos cirugías (3% vs 7%).
- Entre el 31 y 38% de pacientes obtuvieron fallos en la respuesta al tratamiento a pesar de utilizar altas dosis de IF. Se requirió un aumento de dosis en 5mg/kg superior a la dosis de aleatorización inicial en un 49% del grupo de dosis única, 30% del grupo de 5mg/kg y del 31% en el grupo de dosis de 10mg/kg.
- Se observó una reducción del uso de corticoides en los grupos de mantenimiento con IF (28% y 32% vs 9% en los grupos de 5mg/kg y 10 mg/kg vs la dosis única) comparados con el grupo de mantenimiento con placebo en las semanas 30 y 54.
- Se observaron también mejoras en la calidad de vida medidas a través de una herramienta validada (IBDQ).

- Las reacciones infusionales fueron más frecuentes en los grupos de mantenimiento programados (6% en el grupo de IF 5mg/kg y un 4% en el grupo de IF 10mg/kg). Las infecciones graves ocurrieron en un 4%.

Una de las limitaciones del ensayo ACCENT I fue que, solo del 27 al 35% de los pacientes tomaron concomitantemente terapia inmunosupresora, como 6-mercaptopurina, azatioprina, o metotrexato, que inhiben la formación de anticuerpos cuando IF se utiliza para conseguir la remisión. El estudio no compara los resultados de pacientes con estos fármacos frente a aquellos que no los recibieron.

- En un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo<sup>13</sup> (ver Tabla 5), se demostró que la combinación de AZA/MP con IF (tres infusiones de 5mg/kg, en la semana 0, 2 y 6, sin terapia de mantenimiento) fue más efectiva que AZA/MP sola en conseguir la remisión clínica libre de esteroides en 24 semanas en pacientes dependientes de esteroides.

El **objetivo primario** fue la remisión clínica, definida como CDAI<150 sin esteroides en la semana 24. Los **objetivos secundarios** incluyeron: tasa de éxito en la semana 12, tasa de resistencia a esteroides, dosis acumulativa de prednisona en las semanas 6,12 y 24, mejoría endoscópica entre la inclusión y la semana 24 y los efectos adversos.

De los 113 pacientes incluidos en el estudio, 57 recibieron IF. En la semana 24, la tasa de éxito (análisis por intención de tratar) fue superior en el grupo de IF que en el grupo placebo (57% frente al 29%, p=0,03); en las semanas 12 y 52, los correspondientes ratios fueron 75% vs 38% (p<0,001) y del 40% vs 22% (p=0,04), respectivamente. La resistencia a esteroides fue menor y la dosis acumulativa de prednisona fue menor en el grupo de IF.

- IF con o sin AZA se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, con comparador activo, **SONIC**<sup>14</sup> (ver Tabla 6), de 508 pacientes adultos con EC activa de moderada a grave (CDAI  $\geq 220 \leq 450$ ) que no habían respondido previamente ni con biológicos ni con inmunosupresores y que tenían una media de enfermedad de 2,3 años (Tabla 6). Al inicio del estudio, el 27,4% de los pacientes estaban recibiendo corticosteroides sistémicos, el 14,2% de los pacientes estaban recibiendo budesonida y el 54,3% de los pacientes estaban siendo tratados con 5-ASA. Se aleatorizaron los pacientes para recibir AZA en monoterapia, IF en monoterapia o tratamiento combinado de IF más AZA. Las infusiones de IF, a dosis de 5mg/kg se administraron en la semana 0, 2 y 6, y después, cada 8 semanas.

Los pacientes recibieron la medicación hasta la semana 30 y pudieron continuar en una extensión del estudio ciego hasta la semana 50. La remisión clínica se definió como una puntuación absoluta CDAI menor de 150 puntos.

El **objetivo primario** fue el ratio de remisión clínica en pacientes sin corticoides en la semana 26.

IF en monoterapia y la combinación con IF más Azatioprina obtuvieron mejores ratios de remisión clínica en pacientes sin tratamiento con corticoides comparado con la Azatioprina en monoterapia en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa, siendo la terapia combinada la más efectiva.

### 2.3. Tratamiento de inducción en la EC activa fistulizante

- La eficacia se evaluó en un estudio<sup>15</sup> multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 94 pacientes con EC fistulizante, con fístulas drenantes abdominales o perianales de, al menos 3 meses de duración, que recibieron IF a dosis de 5mg/kg (n=31), 10mg/kg (n=32) o placebo (n=31) en las semanas 0, 2 y 6 (ver Tabla 7). Se permitió el uso concomitante de salicilatos, corticoides orales, metotrexato, AZA o mercaptopurina y antibióticos a dosis estables. Se siguió a los pacientes durante 26 semanas.

La **variable principal de valoración** fue la proporción de pacientes que experimentaban respuesta clínica, definida como una reducción  $\geq 50$  % desde la evaluación basal en el número

de fístulas que drenan después de una compresión suave en al menos dos visitas consecutivas (separadas por 4 semanas), sin un aumento en el uso de medicamentos o tratamiento quirúrgico de la EC.

Las **variables secundarias de valoración** incluían la proporción de pacientes en remisión clínica en la semana 4 (CDAI < 150) y la respuesta clínica a lo largo del tiempo.

El 68% (21/31) de los pacientes tratados con IF que recibieron un régimen de dosis de 5 mg/kg y el 56% (18/32) de los que recibieron dosis de 10mg/kg alcanzó una respuesta clínica, frente al 26 % (8/31) de los pacientes tratados con placebo ( $p = 0,002$  y  $p=0.02$ , respectivamente). El tiempo medio de aparición de la respuesta en el grupo tratado con IF fue de 2 semanas. La duración media de la respuesta fue de 12 semanas. Adicionalmente, el 55 % de los pacientes tratados con IF a dosis de 5mg/kg y el 38% de los tratados con dosis de 10mg/kg consiguió el cierre de todas las fístulas, en comparación con el 13 % de los pacientes tratados con placebo ( $p = 0,001$  y  $p=0,04$ , respectivamente). La duración media del cierre de las fístulas fue de 3 meses.

#### 2.4. Tratamiento de mantenimiento en la enfermedad de Crohn activa fistulizante

- La eficacia de IF en perfusiones repetidas se evaluó en un ensayo clínico<sup>16</sup> multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo de 1 año de duración, **ACCENT II** (ver Tabla 8). Se incluyeron 306 pacientes con EC fistulizante, con fístulas de, al menos, 3 meses de duración, los cuales recibieron 3 dosis de IF de 5mg/kg las semanas 0, 2 y 6. A las 14 semanas, los pacientes respondedores (definidos como  $\geq 50\%$  de reducción en el nº de fístulas) fueron asignados aleatoriamente a recibir placebo o IF (5mg/kg) cada 8 semanas hasta la semana 46. A partir de la semana 22, los pacientes que inicialmente habían respondido al tratamiento y que, posteriormente habían perdido respuesta pasaron a recibir IF a 10mg/kg (aquellos que habían recibido dosis de 5mg/kg) y 5mg/kg (aquellos que habían recibido placebo). Los no respondedores fueron asignados a recibir IF de mantenimiento (de 5 mg/kg pasaron a recibir 10mg/kg) o placebo (si no respondían, a 5mg/kg).

La **variable principal de valoración** fue el tiempo desde la aleatorización hasta la pérdida de respuesta, considerando dicha respuesta como una reducción de, al menos el 50% en el número de fístulas drenantes iniciales.

En la semana 54, significativamente más pacientes asignados en el grupo de la terapia de mantenimiento con IF presentaron una ausencia completa de fístulas drenantes (36% frente al 19,4%,  $p=0.009$ ). De los pacientes del grupo de 5mg/kg de IF que pasaron a repetir el tratamiento por pérdida de respuesta en cuanto a fístulas después de la semana 22, el 57% (12/21) respondieron a la repetición del tratamiento con 10mg/kg de IF cada 8 semanas.

### 3. Evaluación de la eficacia para Adalimumab

La eficacia y seguridad de ADA ha sido valorada en 4 ensayos clínicos con asignación aleatoria, todos usan el CDAI para la selección de los pacientes y para la valoración de los resultados.

#### 3.1. Estudios de inducción

- La inducción de la remisión de la enfermedad se evaluó en los estudios CLASSIC-I<sup>17</sup> con pacientes naïve a anti-TNF y GAIN<sup>18</sup> con pacientes que estuvieron tratados con IF y perdieron respuesta o tuvieron intolerancia. Los pacientes no-respondedores primarios a IF fueron excluidos.

El estudio **CLASSIC-I**<sup>17</sup> es un estudio de rango de dosis, doble ciego y controlado con placebo (ver tabla 9), de 4 semanas de duración que ha investigado la eficacia de ADA como tratamiento de inducción en 299 pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave (CDAI de 220 a 450) a pesar de terapias concomitantes (incluyendo uno ó más fármacos como mesalamina, glucocorticoides, agentes inmunosupresores y antibióticos) y naïve para anti-TNF (ver Tabla 9). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento de inducción

con ADA 40/20 mg (n=74), 80/40 mg (n=75) o 160/80 mg (n=76), o placebo (n=74) en las semanas 0 y 2.

La **variable principal** fue la remisión clínica (CDAI  $\leq$  150) en la semana 4. El 50% de pacientes estaba sin tratamiento inmunosupresor ni corticoesteroide en el momento de la inclusión y el 20% eran pacientes naïve (fuera de indicación).

En la semana 4, alcanzaron la remisión clínica el 36% (27/76) de los pacientes tratados con ADA 160/80 en comparación con el 12% (9/74) en el grupo placebo (p=0,001). La diferencia en la remisión clínica del grupo tratado con ADA 80/40 mg no fue significativa vs placebo, alcanzando la misma sólo el 24% (18/75) de los pacientes del grupo de ADA. Según este resultado el NNT fue de 5 (IC 95% 3-10).

La **respuesta clínica** definida como descenso de CDAI  $\geq$  100 puntos desde la medida basal (variable secundaria) en la semana 4 se observó en el 50% y 40% de los pacientes tratados con ADA 160/80 y 80/40 mg, respectivamente comparado con el 25% de pacientes del grupo placebo (p<0,05 para el grupo de 160/80 mg). En este caso el NNT fue de 5 (IC95% 3-14) para el grupo de 160/80 mg. Sólo la CR-70 fue significativa para los grupos de ADA de dosis bajas.

- El estudio **GAIN**<sup>18</sup>, doble ciego, controlado con placebo de 4 semanas de duración mostró la eficacia de ADA en pacientes que habían perdido respuesta o se volvieron intolerantes a IF (ver Tabla 10). En este estudio, 325 pacientes con EC moderada a grave (definida con un CDAI de 220 a 450) que tuvieron fallo secundario a IF (excluidos los que no tuvieron respuesta primaria) fueron asignados aleatoriamente a recibir inyecciones subcutáneas en las semanas 0 y 2 de ADA 160/80 mg (n=159) o placebo (n=166). La mayoría de los pacientes en este estudio estaban tratados con esteroides o inmunosupresores en el momento de la inclusión pero alrededor del 30% no habían recibido esteroides o inmunosupresores antes del estudio o en la basal.

La **variable principal** fue la remisión clínica (definida como CDAI<150) en la semana 4. Se consideraron variables secundarias la disminución del CDAI  $\geq$  70 o disminución del CDAI  $\geq$  100. Los porcentajes de remisión fueron más elevados en el grupo de ADA que en el grupo placebo (21% vs 7%, p<0,001). El NNT fue de 8 (IC95% 5-15). La diferencia absoluta en los porcentajes de remisión clínica fue del 14,2% (IC 95%, 6,7 a 21,6%). El CHMP consideró la definición de pérdida de respuesta e intolerancia demasiado vaga para apoyar la inclusión de pacientes previamente tratados con IF dentro de la indicación autorizada.

La **tasa de respuesta clínica** (definida como un descenso en el CDAI  $\geq$  70 puntos desde la medida basal) en la semana 4 fue también significativamente más alta en el grupo de ADA (52% vs 34%, p<0,001). En este caso, el NNT fue de 6 (IC95% 4-14). Más pacientes en el grupo de ADA alcanzaron respuesta clínica-100 (38% vs 25%).

### 3.2. Mantenimiento de la remisión clínica

Se evaluó en los estudios CLASSIC II<sup>19</sup> (ver Tabla 11) y CHARM<sup>20</sup> (Tabla 12). Los pacientes del estudio CLASSIC II provenían del estudio CLASSIC-I. En el estudio CHARM un 50% de pacientes eran naïve para anti-TNF y un 50% de pacientes perdieron respuesta y/o desarrollaron intolerancia a IF. Los pacientes no respondedores primarios a IF no fueron incluidos.

- Un total de 276 pacientes que completaron el estudio CLASSIC-I entraron en el estudio **CLASSIC-II** y recibieron ADA 40 mg en las semanas 0 y 2 (correspondientes a las semanas 4 y 6 del estudio CLASSIC-I). Los 55 pacientes en remisión en la semana 0 y 4 fueron aleatorizados a recibir ADA 40 mg en semanas alternas (n=18) o 40 mg a la semana (n=19), o placebo (n=18) durante 56 semanas. Los otros 204 pacientes con CDAI > 150 recibieron de forma abierta 40 mg en semanas alternas durante 56 semanas (pudiendo aumentar la dosis a 40 mg semanales si no había respuesta). Los pacientes en el brazo de asignación aleatoria que no respondía o tenían brotes podía cambiar al brazo abierto de ADA 40 mg cada 2

semanas o semanal. La variable primaria fue mantenimiento de la remisión clínica en la semana 56 (CDAI<150).

De los 55 pacientes inicialmente en remisión, los grupos de ADA mostraron tasas más altas de remisión en la semana 56 comparado con placebo, con una tasa de remisión del 83% en el grupo de 40 mg/semana y del 79% en el grupo de 40 mg/semanas alternas comparado con el 39% en el grupo placebo ( $p < 0,05$  para el grupo de 40 mg/semana). El NNT fue de 3 (IC95% 2-20) para ambos grupos de tratamiento con ADA. De estos 55 pacientes, el 49% estuvieron recibiendo corticosteroides o budesonida al inicio. En la semana 56, el 67% (4/6) en el grupo de ADA 40 mg semanal y el 88% (7/8) en el grupo de administración cada dos semanas había interrumpido el tratamiento con esteroides, en comparación con el 57 % (4/7) en el grupo placebo.

De los 204 que recibieron ADA (open-label), alcanzaron respuesta clínica -100 en la semana 56 el 65% y el 72% alcanzó respuesta clínica definida como disminución en el CDAI  $\geq 70$  puntos desde la medida basal (variable secundaria). De los 220 pacientes que no estaban en remisión inicialmente (open-label) el 68% alcanzó respuesta clínica definida como disminución en el CDAI  $\geq 70$  puntos desde la medida basal (variable secundaria) y el 44% alcanzó la remisión a la semana 56. Un año después el 61% de los pacientes seguían en tratamiento con ADA, el 44% recibiendo 40 mg en semanas alternas y el 46% recibiendo 40 mg semanal. El 58% de los pacientes que recibían esteroides al inicio en la semana 56 no los tomaban.

- En el estudio **CHARM<sup>20</sup>**, estudio en fase III, 854 pacientes recibieron de forma abierta 80 mg de ADA por vía subcutánea en la semana 0 y 40 mg en la semana 2. De éstos, 499 (58%) respondieron a la terapia de inducción (disminución en CDAI  $\geq 70$  desde la medida basal) y fueron aleatorizados en la semana 4 a recibir ADA 40 mg en semanas alternas ( $n=172$ ) o 40 mg semanales ( $n=157$ ) o placebo ( $n=170$ ) hasta la semana 56.

Los pacientes que experimentaron un brote o no respuesta sostenida a las 12 semanas o más tarde cambiaron a un tratamiento open-label con 40 mg en semanas alternas de ADA pudiendo aumentar la dosis a 40 mg semanales en caso de brote o no respuesta.

La **variable principal** fue la remisión clínica (CDAI  $\leq 150$ ) a la semana 26 y 56. El 50% de los pacientes habían recibido previamente tratamiento con anti-TNF. Los porcentajes de pacientes en remisión en la semana 26 y 56 fueron significativamente más altos en los dos grupos de ADA que en el de placebo (semana 26: ADA 40 mg cada dos semanas 40% (68/172) y 40 mg semanal 47% (73/157) vs placebo 17% (29/170); semana 56: ADA 40 mg cada 2 semanas 36% (62/172) y ADA semana 40 mg 41% (65/157) vs placebo 12% (20/170);  $p < 0,001$  para todos los grupos comparados con placebo). El NNT fue de 5 para el grupo de ADA en semanas alternas tanto en la semana 26 como en la 56 y de 4 para el grupo de ADA semanal, tanto en la semana 26 como en la 56.

Estas diferencias en las tasas de remisión comenzaron a apreciarse en la semana 6 y se mantuvieron. Se observaron diferencias similares con respecto a la respuesta clínica-70 (semana 26: ADA 40 mg en semanas alternas 54% y ADA 40 mg semanal 56% vs placebo 28%; semana 56: ADA 40 mg en semanas alternas 43% y ADA 40 mg semanal 49% vs placebo 18%;  $p < 0,001$  para todos comparados con placebo). En este caso el NNT fue de 4 para los dos grupos de ADA.

Las diferencias en remisión y/o respuesta no fueron significativas entre los dos grupos de ADA ni en la semana 26 ni en la 56. Los pacientes naive a anti-TNF tuvieron tasas más altas de remisión que los que habían estado tratados previamente con anti-TNF.

En este estudio el 44% de los pacientes tomaron corticoesteroides de forma concomitante. El porcentaje de pacientes que alcanzaron remisión pudiendo dejar de tomar corticoides en la semana 26 y 56 fue significativamente más alto en los dos grupos de ADA que en el grupo placebo (semana 26: ADA 40 mg en semanas alternas 35% y ADA 40 mg semanal 30% vs placebo 3%; semana 56: ADA 40 mg en semanas alternas 29% y ADA 40 mg semanal 23% vs placebo 6%;  $p \leq 0,008$  para todos comparados con placebo).

### 3.3. Eficacia en pacientes tras fracaso previo con Infliximab

- El estudio GAIN<sup>18</sup> incluyó 325 pacientes que habían perdido la respuesta o eran intolerantes a Infliximab y que fueron asignados aleatoriamente a recibir 160mg de ADA en la semana 0 y 80mg en la semana 2 o placebo. La remisión clínica (21% vs 7%) y la respuesta (38% vs 25%) fueron significativamente superiores en el grupo de ADA.
- Una revisión retrospectiva de la experiencia en un solo centro<sup>21</sup> examinó 118 pacientes tratados con ADA en EC con una media de duración de seguimiento de 14 meses. El 96% de pacientes habían recibido previamente IF. Se utilizaron distintos regímenes de carga, pero la dosis de mantenimiento en el 92% de pacientes fue de 40mg cada 2 semanas. Al año de tratamiento, se alcanzó una respuesta completa en el 46% de los pacientes y una respuesta parcial en el 35%. La dosis de escalada se necesitó en el 54% de pacientes. Al año de tratamiento, el 29% de los pacientes interrumpieron la terapia con ADA (12% no alcanzaron la respuesta primaria, 3% tuvieron una pérdida de respuesta y 14% por efectos adversos). En un 11% de pacientes se produjeron efectos adversos graves (incluyendo bacteriemia y muerte).

## b. REVISIONES SISTEMÁTICAS PUBLICADAS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

### 1.-Revisiones sistemáticas.

En la **revisión Cochrane**<sup>22</sup> (2009) se concluye que:

- IF 5mg/kg ó 10mg/kg cada 8 semanas, es efectivo en el mantenimiento de la remisión y en el mantenimiento de la curación de la fístula en pacientes que han respondido a la terapia de inducción con este medicamento;
- ADA 40mg semanales o cada dos semanas es efectivo para el mantenimiento de la remisión en pacientes que han respondido a la terapia de inducción con ADA;
- no se han realizado ensayos clínicos comparativos entre estos fármacos para evaluar la eficacia comparativa entre ellos.

**NICE (National Institute of Clinical Excellence)**<sup>23</sup> en su última revisión (mayo 2010) concluye:

- Se recomienda IF y ADA para el tratamiento de la EC severa activa en pacientes adultos que no hayan respondido a la terapia convencional (incluyendo inmunosupresores y/o corticoides) o que sean intolerantes o tengan contraindicaciones a dicha terapia.
- Respecto con cual de los dos comenzar, recomienda el menos caro (teniendo en cuenta los costes de administración, la dosis requerida y las necesidades de los pacientes).
- IF o ADA se deben administrar hasta fallo del tratamiento (incluyendo la necesidad de cirugía) o durante 12 meses. Pasado un año, los pacientes deben reevaluarse para determinar si es adecuado continuar con el tratamiento.
- El tratamiento con IF o ADA sólo se debe continuar en caso de que exista una clara evidencia de que la enfermedad sigue activa, determinado por síntomas clínicos, marcadores biológicos e incluso endoscopia.
- Se debe considerar la retirada del tratamiento para todos los pacientes en remisión clínica.
- En caso de recaída, empezar de nuevo el tratamiento.
- Para la enfermedad fistulizante activa está indicado el IF.
- Para los pacientes entre 6 y 17 años sólo está indicado el IF.

- Se recomienda la realización de ensayos clínicos comparando directamente IF con ADA. Hasta que éstos se realicen, considera que no hay diferencias en términos de eficacia clínica entre IF y ADA.

## 2.- Guías de práctica clínica

La **guía** de práctica clínica sobre el Manejo de la Enfermedad de Crohn en Adultos del **American College of Gastroenterology**<sup>24</sup> (octubre 2008):

- *Sobre la terapia de inducción:* en la enfermedad leve a moderada recomienda budesonida o corticoides convencionales. La budesonida de liberación controlada (9mg/día) cuando la enfermedad activa se localiza en el ileon y/o colon derecho. En la enfermedad moderada a severa recomienda prednisona 40-60mg/día hasta la resolución de los síntomas (generalmente de 7 a 28 días). Los anticuerpos monoclonales, IF y ADA, son eficaces en el tratamiento de la enfermedad moderada a severa en pacientes que no han respondido a una terapia completa y adecuada con un corticoide o un inmunosupresor. IF solo o asociado con AZA es más eficaz que AZA sola en el tratamiento de estos pacientes en los que ha fallado el corticoide. IF y ADA pueden ser alternativas a los corticoides en pacientes en los que éstos estén contraindicados.
- *Sobre la terapia de mantenimiento:* AZA, MP y MTX han demostrado beneficio en el mantenimiento tras la inducción con corticoides. AZA puede mantener las remisiones inducidas por IF en pacientes corticoides “naive”. El mantenimiento con IF y ADA es efectivo. IF solo o combinado con AZA es más efectivo que AZA sola en el mantenimiento de pacientes que no han respondido a una primera línea de corticoides.

La **guía** del uso de anti-TNF en la enfermedad de Crohn de la **Asociación Canadiense de Gastroenterología Clínica**<sup>25</sup> (marzo 2009):

- *Sobre la terapia de inducción:* la terapia biológica con IF o ADA es eficaz en la inducción de la remisión en pacientes con EC sintomática que no han respondido a la terapia convencional. La dosis de IF es 5mg/kg iv las semanas 0, 2 y 6. La dosis de ADA es 160mg sc la semana 0 y 80 mg la semana 2. Si el paciente no responde, no administrar más dosis. Se puede valorar el cambio a otro anti-TNF. Si ha hecho una respuesta parcial, se puede considerar hacer una escalada de dosis o cambiar a otro anti-TNF.

Tanto IF como ADA son efectivos en pacientes con EC fistulizante activa.

- *Sobre la terapia de mantenimiento:* en pacientes que han respondido a la inducción, realizar terapia de mantenimiento (IF 5 mg/kg iv cada 8 semanas o ADA 40mg sc cada 2 semanas).

Algunos pacientes seleccionados (intolerantes o resistentes a corticoides) pueden hacer el mantenimiento sólo con un inmunosupresor, tras haber realizado la inducción con un anti-TNF.

Si durante el mantenimiento con IF la respuesta es subóptima, se puede manejar o bien acortando el intervalo entre dosis o bien aumentando la dosis a 10mg/kg.

Si durante el mantenimiento con ADA la respuesta es subóptima, se puede administrar semanalmente.

Para pacientes con respuesta subóptima o intolerantes a un determinado anti-TNF, el mantenimiento se puede hacer cambiando a otro anti-TNF.

Para los pacientes que han respondido favorablemente a 52 semanas de mantenimiento, los beneficios de mantener el tratamiento parece que superan los riesgos de suspenderlo.

**The London Position Statement on Biological Therapy for Inflammatory Bowel Disease**<sup>26</sup> (noviembre 2009) publica una serie de observaciones/afirmaciones. Entre ellas:

- Las características clínicas pueden utilizarse para seleccionar a aquellos pacientes con EC que deberían recibir tratamiento inmunosupresor y/o anti TNF en una etapa temprana de su enfermedad (pacientes menores de 40 años, con enfermedad estenosante, necesidad inicial de esteroides, y con enfermedad perianal al diagnóstico).
- IF es el fármaco con más ensayos clínicos publicados, y del que se tiene más experiencia clínica. Los estudios con otros agentes biológicos (adalimumab, certolizumab pegol y natalizumab) sugieren que producen efectos beneficiosos similares en la EC, aunque las poblaciones de estudio eran diferentes.
- La eficacia de IF en el cierre de las fístulas está mejor documentada que con ADA.
- Cuando se inicia la terapia biológica en pacientes no tratados con tiopurinas, la combinación de IF y azatioprina durante el primer año es la mejor opción para la inducción de la remisión y curación de la mucosa.
- Los pacientes con EC luminal moderada o severa que han respondido a un régimen de inducción con un anti TNF deberían continuar con el tratamiento programado con o sin inmunomoduladores asociados. Esta estrategia es más efectiva para mantener la respuesta que un tratamiento ocasional.
- Una respuesta subóptima a IF se puede tratar bien acortando el intervalo entre dosis o bien aumentando la dosis a 10mg/kg; una respuesta subóptima a ADA se puede manejar con una dosificación semanal. Los pacientes en los que con estas estrategias no se consiga respuesta, se pueden beneficiar de un cambio a otro anti-TNF diferente, aunque tienen menos probabilidad de responder.
- Los pacientes con intolerancia a un anti-TNF pueden conseguir respuesta con otro anti-TNF. Se deben definir muy bien las razones de intolerancia.

En aquellos pacientes que han respondido durante un año al tratamiento con anti-TNF, deben valorarse los beneficios de continuar con el tratamiento frente a la suspensión del mismo. La retirada del tratamiento se puede hacer en pacientes sin lesiones mucosas y sin evidencia biológica de inflamación.

En el **segundo documento europeo de consenso sobre el diagnóstico y manejo de la EC**<sup>4</sup> (diciembre 2009) se concluye:

- todos los anti-TNF parecen tener una eficacia y efectos adversos similares, por ello la elección depende de la vía de administración, preferencia del paciente, coste y las guías de cada país;
- en caso de pérdida de respuesta, recomienda reducir el intervalo entre dosis o aumentar las dosis antes que cambiar a otro anti-TNF. En caso de intolerancia, es apropiado cambiar a otro anti-TNF. La respuesta a un tercer anti-TNF ocurre en algunos pacientes y puede ser una opción adecuada. La falta de respuesta se debe determinar en las primeras doce semanas y se puede intentar otro anti-TNF.

- sobre el mantenimiento, recomienda continuar con el mismo anti-TNF de la inducción. No da ninguna recomendación sobre la duración del mantenimiento, indicando que el balance beneficio/riesgo se valore para cada paciente.

Las guías de **práctica clínica sobre el uso de anti-TNF en la EII de la Sociedad Italiana de Gastroenterología y del Grupo Italiano para el estudio de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal**<sup>27</sup> (septiembre del 2010):

- *Sobre la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC moderada a severa, refractaria o dependiente de corticoides:*

Tanto IF como ADA son adecuados. Las tiopurinas podrían añadirse en pacientes naive. ADA se puede usar como segunda línea de tratamiento tras el fallo a IF o con pérdida de respuesta o intolerancia a IF.

Los anti-TNF son efectivos para el mantenimiento de la remisión hasta 1 año en pacientes con respuesta clínica a la terapia de inducción. Se han comunicado experiencias de efectividad y seguridad en su uso a largo plazo. Sin embargo, la duración del tratamiento más allá de un año debe ser evaluada cuidadosamente caso por caso.

Los anti-TNF deberían ser el tratamiento de elección para los pacientes en los que ha fallado el mantenimiento con inmunosupresores.

- *Sobre el manejo de las fístulas perianales:*

Tanto IF como ADA son de elección en el tratamiento médico de la EC perianal compleja. Se recomienda combinar con cirugía aunque no haya ensayos clínicos.

Se debe hacer terapia de mantenimiento si ha habido respuesta a la inducción. La duración debería ser al menos de un año; ADA se puede mantener hasta tres años.

Si falla IF, se recomienda usar ADA. En caso de fallo a este último, otra opción terapéutica sería azatioprina o metotrexate o mercaptopurina o tacrolimus junto con antibióticos.

## V. COLITIS ULCEROSA

### a. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

#### 1. Índice de actividad de la enfermedad: INDICE CLÍNICA MAYO

Los ensayos clínicos que evalúan la eficacia de los fármacos en la CU utilizan como índice de actividad de la enfermedad el índice de la Clínica Mayo. La puntuación varía entre el 0 y el 12, siendo la mayor puntuación para el grado más severo de enfermedad.

Nº deposiciones	Puntuación
Número normal de deposiciones para este paciente	0
1-2 deposiciones más de lo normal	1
3-4 deposiciones más de lo normal	2
5 o más deposiciones más de lo normal	3
Sangre en heces *	
No se aprecia	0
Deposición con restos de sangre menos de la mitad de las veces	1
Deposición con sangrado evidente la mayoría de las veces	2
Sólo sangre	3
Hallazgos en la proctosigmoidoscopia	
Normal o enfermedad inactiva	0
Enfermedad leve (Eritema, patrón vascular disminuido, friabilidad leve)	1
Enfermedad moderada (Eritema evidente, ausencia de patrón vascular, friabilidad, erosiones)	2
Enfermedad severa (hemorragia espontánea, ulceración)	3
Valoración global del médico **	
Normal	0
Enfermedad leve	1
Enfermedad moderada	2
Enfermedad severa	3

\* La puntuación de hemorragia diaria representa la hemorragia más severa del día.

\*\* La valoración global del médico tiene en cuenta los otros tres criterios, la presencia de dolor abdominal, y su estado general.

Según la puntuación obtenida se considera:

- Grado LEVE: 1-4 puntos
- Grado MODERADO: 5-8 puntos
- Grado GRAVE: 9-12 puntos

#### 2. Evaluación de la eficacia para Infliximab

El papel que desempeña el IF en la CU ha sido valorado en varios ensayos clínicos abiertos y en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo.

- Los dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo que incluyeron mayor número de pacientes fueron el ACT 1 y el ACT 2<sup>28</sup> (tabla 13). Se trataba de pacientes con CU activa moderada a grave (puntuación Mayo 6 a 12; subpuntuación endoscópica  $\geq$  2) tratados con glucocorticoides y/o MP/AZA (ACT 1) o bien, con CU refractaria al menos a una terapia estándar incluyendo 5-ASA, glucocorticoides o inmunosupresores (ACT 2). Estos ensayos clínicos fueron aleatorizados, doble ciego y controlados por placebo. Los pacientes fueron asignados a recibir IF a dosis de 5mg/kg, 10mg/kg o bien placebo, en la semana 0, 2, 6, 14 y 22 y en el ACT 1 a las semanas 30, 38 y 46. Se evaluó la eficacia de IF en la semana 30, en el ACT 2 y en la semana 54, en el ACT 1.

Los **resultados** que encontraron fueron:

- En el **ACT 1**, el ratio de **respuesta clínica**, definida como la disminución en la puntuación Mayo de, al menos 3 puntos y, al menos el 30%, acompañado de una disminución de la subpuntuación para sangrado rectal de al menos 1 punto o una subpuntuación absoluta de sangrado rectal de 0 ó 1. En la semana 8 fue significativamente mayor en los dos grupos de IF comparado con placebo (69% y 61% vs 37% en la dosis de 5mg/kg, 10mg/kg y grupo placebo, respectivamente).
- El porcentaje de **respuesta clínica** fue mayor en el grupo de IF en el **ACT 2** en la **semana 8** (64% y 69% vs 29%, con las dosis de 5mg/kg, 10mg/kg y placebo, respectivamente).
- En ambos estudios, los pacientes que recibieron IF alcanzaron una respuesta clínica en la semana 30.
- En la **semana 54**, en el ensayo ACT 1, una mayor proporción de pacientes que recibieron IF, estadísticamente significativa, obtuvieron respuesta clínica comparado con placebo (45% y 44% vs 20% en el grupo de IF a dosis de 5mg/kg, 10mg/kg y placebo, respectivamente).
- El ratio de remisión clínica, definido como una puntuación total Mayo menor o igual a 2 puntos con una puntuación no individual que no supere 1 punto) fue significativamente superior en los grupos de IF en todos los tiempos examinados. En el ACT 1, la remisión clínica se observó en la semana 54 en aproximadamente el 34% de los dos grupos de IF comparado con el 17% del grupo placebo. En el ACT 2, la remisión clínica en la semana 30 se observó en el 26% y 36% de los grupos de IF comparado con el 11% en el grupo placebo.
- La **curación endoscópica**, definida como una subpuntuación Mayo de 0 a 1 en las semanas 8, 30 y 54 en el ACT 1 (55% y 57% vs 22% en los grupo de IF y placebo) fue significativamente más frecuente en los grupos de IF comparado con placebo.
- La proporción de **efectos adversos graves** fue similar en los grupos de IF y de placebo en ambos ensayos (entre el 9% y el 26%).
- La proporción de pacientes con CU moderada a severa tratadas a los que se les practicó **colectomía** en cualquier momento dentro de las 54 semanas en los ensayos ACT1 y ACT2 fue inferior en el grupo de IF que en el grupo placebo (10% vs 17%, respectivamente).

### 3. Evaluación de la eficacia para Adalimumab

La eficacia y seguridad de ADA en CU ha sido evaluado en dos ensayos abiertos y dos ensayos doble ciego. Todos ellos incluyeron un número de pacientes reducido.

- Se llevó a cabo un ensayo abierto no controlado<sup>28</sup> (tabla 14) en 20 pacientes con CU activa, entre los que se incluyeron 13 pacientes que habían presentado pérdida de respuesta o intolerancia a IF. El periodo de estudio fue de 24 semanas. Durante este periodo los pacientes recibieron ADA 160mg en la semana 0, 80mg en la semana 2 y 40mg en semanas alternas empezando en la semana 4. Después de la semana 8, se produjo una escalada de dosis de 40mg a la semana en aquellos pacientes que presentaron una falta de respuesta. Se determinó la respuesta clínica y la remisión y la curación mucosa: 7 pacientes sufrieron escalada de dosis entre las semanas 8 y 16 por presentar una respuesta incompleta. Los porcentajes de respuesta clínica fueron del 25% en la semana 8 y del 50% en la semana 24, mientras que los porcentajes de remisión clínica fueron del 5% y del 20% respectivamente. El porcentaje de curación mucosa alcanzado fue del 30% en la semana 8. Los % de respuesta y remisión clínica y la curación mucosa fueron similares en los pacientes previamente tratados con IF y con los pacientes “naive” a IF. ADA fue bien tolerado y no presentó reacciones de hipersensibilidad. Los pacientes concluyeron que ADA parecía tener beneficio clínico en pacientes con CU, incluyendo a aquellos con pérdida de respuesta previa a IF o intolerantes a IF.

- En otro estudio abierto<sup>30</sup> en el que se incluyeron 13 pacientes, ADA fue bien tolerado y efectivo en el mantenimiento de la remisión clínica en un subgrupo de pacientes con CU que presentaron pérdida de respuesta o intolerancia a IF. Los pacientes recibieron una dosis de carga de 160mg de ADA en la semana 0, seguida de 80mg en la semana 2 y de 40mg cada dos semanas empezando en la semana 4. La media de infusiones recibidas fue de 21 (rango: 5-50) y la media de duración del estudio de 41,69 semanas.

- En un estudio<sup>31</sup> multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado por placebo (ver tabla 15), se incluyeron 576 pacientes “naive” a anti TNF con CU moderada a severa, definida con una puntuación Mayo (incluyendo la valoración endoscópica) entre 6-12 y con una subpuntuación endoscópica entre 2-3 a pesar del tratamiento con corticoides orales y/o inmunomoduladores. Se aleatorizaron a recibir ADA 160/80 mg (160mg en la semana 0, 80mg en la semana 2, 40mg en las semanas 4 y 6), ADA 80/40 mg (80mg en la semana 0, 40mg en las semanas 2,4 y 6) o placebo. En la semana 8, más pacientes del grupo de dosis altas de ADA alcanzaron la remisión comparados con placebo (19% vs 9%), mientras que el grupo de dosis más bajas de ADA obtuvieron ratios similares de remisión comparados con placebo (10% vs 9%).

- El estudio<sup>32</sup> ULTRA 2 (tabla 16) fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que se evaluó la eficacia de ADA en la inducción y mantenimiento de la remisión clínica en 494 pacientes con CU moderada severa que no habían alcanzado una respuesta adecuada con la terapia convencional con corticoides orales o inmunosupresores, o con anti-TNF. Los pacientes fueron asignados a recibir ADA (160mg en la semana 0, 80mg en la semana 2 y después, 40mg cada dos semanas) o placebo. En este estudio, ADA fue seguro y más efectivo que el placebo en la inducción de la remisión (16,5% vs 9,3% en la semana 8, p=0,019) y en el mantenimiento de la remisión clínica (17,3% vs 8,5% en la semana 52, p=0,04). La eficacia de ADA fue inferior en pacientes que previamente ya habían sido tratados con otros agentes anti-TNF, especialmente con IF, frente a pacientes “naive” a anti-TNF.

## **b. REVISIONES SISTEMÁTICAS PUBLICADAS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA**

### **1. Revisiones sistemáticas.**

En la **revisión Cochrane**<sup>33</sup> “Agentes bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa para la inducción de remisión de la colitis ulcerosa” (2008) concluye:

- en los pacientes con CU de moderada a grave, refractaria al tratamiento convencional con corticoides e inmunosupresores, el IF es efectivo para inducir la remisión clínica, inducir la respuesta clínica, promover la cicatrización de la mucosa y disminuir la necesidad de realizar una colectomía al menos a corto plazo. Los eventos adversos graves atribuibles a IF no fueron frecuentes en los estudios incluidos, pero los médicos deben ser conscientes de la existencia de potenciales eventos adversos, como las reacciones anafilácticas y las infecciones.

**NICE**<sup>34</sup> (**National Institute for Health and Clinical Excellence**) en su revisión “IF para el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la CU” (diciembre 2011):

- recomienda IF, 5mg/kg a las semanas 0, 2 y 6, como una opción para el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la CU severa activa únicamente en pacientes en los que la CSA esté contraindicada o no sea apropiada y siempre basándose en un cuidadoso balance beneficio/riesgo para cada paciente. En los pacientes que no cumplan los criterios anteriores, IF sólo debe ser usado en un ensayo clínico.

## 2. Guías de práctica clínica

En el Consenso Europeo del tratamiento de la Colitis Ulcerosa<sup>35</sup> (noviembre 2007; pendiente su actualización para este año):

- Tratamiento según la localización y gravedad:

### *Proctitis leve a moderada:*

Los supositorios de mesalazina son el tratamiento inicial de elección.

Los enemas de mesalazina son una alternativa eficaz, aunque los supositorios son mejor tolerados.

La administración conjunta de mesalazina oral y tópica o mesalazina oral y corticoide tópico puede ser más efectivo que la administración por una sola vía y debe ser considerado si falla el tratamiento tópico.

La mesalazina oral sola es menos efectiva.

### *Colitis del lado izquierdo leve a moderada:*

Debe tratarse inicialmente con 5-ASA tópicos combinados con mesalazina oral.

Los corticoides tópicos o la mesalazina tópica son también efectivos pero menos que la combinación. La mesalazina tópica es más eficaz que los corticoides tópicos.

Los 5-ASA orales solos son menos efectivos.

Si los síntomas no responden a la mesalazina, los corticoides sistémicos son apropiados.

### *Colitis extensa leve a moderada:*

Debe tratarse inicialmente combinando mesalazina oral y tópica.

Los aminosalicilatos orales solos inducen la remisión en una minoría de pacientes.

Si los síntomas no responden rápidamente a la mesalazina, los corticoides sistémicos son apropiados.

### *Colitis ulcerosa severa en cualquier localización:*

Los pacientes deben ser ingresados en el hospital y recibir corticoides intravenosos.

La monoterapia con CSA intravenosa es una opción para pacientes intolerantes a los corticoides.

La respuesta a los corticoides intravenosos se debe medir a partir del tercer día. La terapia de segunda línea con CSA o IF o TCR puede ser apropiada. Si hay deterioro clínico se recomienda realizar una colectomía.

- Tratamiento según el curso de la enfermedad:

### *Pacientes en recaída:*

Se deben tratar con la terapia que previamente fue más efectiva. Si la recaída se ha producido antes de tres meses, se debe iniciar AZA o MP.

### *Pacientes corticodependientes:*

AZA es más efectiva que mesalazina induciendo la remisión clínica y endoscópica.

IF tiene un efecto ahorrador de esteroides cuando se administra cada 8 semanas y hasta 1 año.

### *Pacientes corticorrefractarios:*

Se deben tratar con AZA/MP.

También deben considerarse el IF o los inhibidores de la calcineurina

- Mantenimiento de la remisión

El objetivo es mantener la remisión tanto clínica como endoscópica sin esteroides. El mantenimiento se recomienda para todos los pacientes. La terapia intermitente es aceptable en pacientes cuya enfermedad tenga extensión limitada.

La elección del tratamiento de mantenimiento debe de hacerse en función de: la extensión de la enfermedad, la frecuencia de las recaídas, tratamientos anteriores recibidos, severidad de la última recaída y tratamiento utilizado, seguridad y riesgo de cáncer.

Los 5-ASA orales son de elección en el tratamiento de mantenimiento en pacientes que han respondido a 5-ASA o esteroides (orales o rectales). El mantenimiento con 5-ASA tópico es válido en pacientes con proctitis y colitis izquierda. La combinación de 5-ASA oral y rectal se puede usar como segunda línea del mantenimiento.

AZA/MP se recomiendan en pacientes que hayan sufrido una recaída temprana estando en tratamiento con 5-ASA a dosis óptimas o que sean intolerantes a 5-ASA, pacientes corticodependientes y para pacientes en los que la inducción de la remisión se hizo con CSA o TCR.

IF se recomienda para el mantenimiento en aquellos pacientes que han respondido a IF en la inducción.

En pacientes no tratados con AZA y que responden a la inducción con IF, AZA es una opción para el mantenimiento en lugar de IF.

La **guía** de práctica clínica sobre el Manejo de la Colitis Ulcerosa en Adultos del **American College of Gastroenterology**<sup>36</sup> (febrero 2009) hace sus recomendaciones en función de la localización de la enfermedad y de su gravedad:

- Colitis distal de leve a moderada:

Los pacientes se deben tratar con 5-ASA orales, mesalazina tópica o corticoides tópicos. Los preparados de mesalazina tópica son superiores a los corticoides tópicos y a los 5-ASA orales.

La combinación de 5-ASA tópicos y orales es más efectiva que usados sólo por una vía.

En pacientes refractarios a los 5-ASA orales o a los corticoides tópicos, los enemas o supositorios de mesalazina pueden ser efectivos.

El paciente que es refractario a todos los tratamientos anteriores a dosis máximas o con enfermedad sistémica, pueden necesitar prednisona oral (40 a 60mg) o IF con un régimen de inducción de 5 mg/Kg en las semanas 0,2 y 6, aunque estos dos últimos fármacos no han sido estudiados específicamente en esta población de pacientes.

Para el mantenimiento de la remisión, los supositorios de mesalazina son eficaces en pacientes con proctitis, mientras que los enemas son eficaces en pacientes con colitis distal incluso cuando se administran en la pauta un enema cada tres noches. Los 5-ASA orales también son eficaces. La combinación de mesalazina oral y tópica también es más eficaz que si se usa solo por una vía. Los corticoides tópicos, incluida la budesonida, no han probado su eficacia en el mantenimiento de la remisión en la colitis distal. Cuando todos los tratamientos anteriores fallan, las tiopurinas y el IF son eficaces.

- Colitis extensa de leve a moderada:

Los pacientes deben empezar el tratamiento con sulfasalazina oral u otro 5-ASA.

Los corticoides orales se deben reservar para pacientes refractarios a los 5-ASA orales o para pacientes que necesiten una respuesta rápida.

Las tiopurinas son eficaces para pacientes que no responden a los corticoides orales y que continúan teniendo enfermedad.

El IF es efectivo en pacientes corticorrefractarios o corticodependientes a pesar de dosis adecuadas de tiopurinas o que son intolerantes a los medicamentos anteriores. La dosis de IF es 5 mg/kg en las semanas 0,2 y 6. El IF está contraindicado en pacientes con infección activa, tuberculosis latente no tratada, enfermedad desmielinizante o neuritis óptica, insuficiencia cardíaca congestiva moderada a severa o tumores recientes.

Para el mantenimiento de la remisión, los 5-ASA son eficaces. Los pacientes no deben tratarse crónicamente con corticoides. Las tiopurinas tienen un efecto ahorrador de esteroides y pueden ser útiles en pacientes corticodependientes y para pacientes que no consiguen mantener la remisión con 5-ASA. IF es eficaz manteniendo la mejoría y la remisión en los pacientes que han respondido a un régimen de inducción con IF.

- Colitis severa:

Los pacientes con colitis severa refractaria a dosis máximas de tratamiento oral con prednisona, 5-ASA orales y tratamientos tópicos deben ser tratados con IF 5mg/kg si no necesitan hospitalización.

Los pacientes más graves deben de ser ingresados para recibir corticoides intravenosos. Si a los tres o cinco días no ha habido respuesta es indicación o de colectomía o iniciar tratamiento con CSA intravenosa. La remisión a largo plazo de estos pacientes se mejora con MP. IF puede ser efectivo para evitar la colectomía en pacientes en los que fallen los corticoides intravenosos pero su eficacia a largo plazo en esta situación es desconocida.

**The London Position Statement on Biological Therapy for Inflammatory Bowel Disease<sup>26</sup> (noviembre 2009)** publica una serie de observaciones/afirmaciones. Entre ellas:

- IF es eficaz para pacientes con CU moderada a severa refractarios al tratamiento. IF puede inducir y mantener la remisión y curar la mucosa. No se sabe si los inmunomoduladores orales sin IF mantienen la remisión
- Para pacientes ingresados con CU severa que son refractarios a los corticoides intravenosos, IF disminuye la necesidad de colectomía. La eficacia de IF con respecto a la CSA no ha sido establecida.
- Los pacientes con CU refractaria al tratamiento convencional y que han respondido a IF, se deben continuar el tratamiento ya que este es efectivo en el mantenimiento de la respuesta y reduce el riesgo de colectomía.
- Los pacientes hospitalizados con CU refractarios a los corticoides intravenosos que han respondido a IF pueden tener una respuesta prolongada a un inmunomodulador oral sin retratamiento con IF, aunque se necesitan más datos.
- Para los pacientes que han respondido a un año de tratamiento, los beneficios de continuar deben valorarse frente a los riesgos de suspenderlo.

Las guías de **práctica clínica sobre el uso de anti-TNF en la EII de la Sociedad Italiana de Gastroenterología y del Grupo Italiano para el estudio de la Enfermedad Intestinal<sup>27</sup>** (septiembre del 2010):

- En los pacientes con CU moderada a grave que son refractarios a los corticoides sistémicos y en los que son corticodependientes intolerantes o refractarios a tiopurinas se puede hacer un tratamiento de inducción con IF.
- Los pacientes que han respondido a la inducción con IF pueden continuar tratamiento durante un año. A partir de un año, el mantenimiento debe ser evaluado para cada paciente.
- En los pacientes que no han recibido tiopurinas, el mantenimiento con tiopurinas solo es una opción válida  
En los pacientes con CU severa aguda que requieren ingreso y son refractarios a los corticoides intravenosos, el IF reduce la proporción de colectomías urgentes.

## VI. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

El **perfil de seguridad** de ambos anti-TNF en la EII es **similar<sup>9,10,38</sup>**. Los efectos adversos relacionados con los anti-TNF incluyen:

- a. Reacción en el punto de inyección
- b. Reacciones infusionales
- c. Neutropenia
- d. Infecciones
- e. Enfermedad desmielinizante

- f. Fallo cardiaco
- g. Reacciones cutáneas
- h. Malignidad
- i. Inducción de autoinmunidad

IF requiere premedicación (antihistamínico, paracetamol y/o corticoides) para reducir las **reacciones infusionales** mientras que, las **reacciones** en el **lugar de inyección** producidas por ADA son leves, no requieren premedicación y no producen interrupciones del tratamiento.

Un estudio de la Clínica Mayo<sup>39</sup> describe la experiencia clínica con 500 pacientes que recibieron una media de 3 infusiones de IF y fueron seguidos durante 17 meses. Aunque los autores concluyen que la terapia fue en general bien tolerada, ellos advirtieron que los clínicos que usen IF estar vigilantes por el posible riesgo de infrecuentes pero graves efectos adversos. En este estudio se advirtieron efectos adversos en 43 pacientes (9 %), de los cuales, 30 (6%) fueron atribuidos a IF: 3 pacientes desarrollaron lupus debido a fármacos, un paciente desarrolló un desorden desmielinizante, mientras que, 48 pacientes sufrieron un evento infeccioso (de los cuales 41 fueron atribuidos a IF). Las reacciones agudas relacionadas con la infusión aparecieron en 19 pacientes. Se produjeron 10 muertes, de las cuales 5 fueron debidas posiblemente a IF.

Los anti TNF producen **neutropenia**, por lo que se recomienda realizar un hemograma un mes antes de iniciar la terapia con anti-TNF y, posteriormente, cada 3-6 meses.

Los anti TNF afectan a la **inmunidad celular**. Así, el riesgo de infecciones<sup>3</sup> producidas por patógenos intracelulares está incrementado en pacientes tratados con anti-TNF, incluyendo la tuberculosis<sup>28</sup>, la listeriosis y la histoplasmosis. Por ello, antes del inicio de la terapia se debe hacer un screening de tuberculosis latente. La sepsis es una contraindicación absoluta. Además, existe un riesgo incrementado de infección viral, en particular de la reactivación de una infección crónica o latente. Se han descrito casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes portadores crónicos del virus. En este caso se debe de interrumpir el tratamiento e iniciar una terapia antiviral efectiva.

En un estudio<sup>40</sup> basado en una población sueca se identificaron 217 pacientes que habían recibido IF (191 con EC, 22 con CU y 4 con colitis indeterminada). El ratio de respuesta global fue del 75%. Sin embargo, se produjo un total de 42 efectos adversos en 41 pacientes: 3 desarrollaron linfoma (de los cuales, 2 fueron mortales), 2 desarrollaron infecciones oportunistas (neumonía por *Pneumocystis carinii* y meningitis por *Listeria*) y 2 murieron por sepsis. Los autores relacionan el uso de IF con un riesgo significativo de efectos adversos perjudiciales y fatales.

También se han descrito **efectos neurológicos** en pacientes con trastornos preexistentes desmielinizantes del sistema nervioso central o de reciente aparición, incluida la esclerosis múltiple y enfermedades desmielinizantes periféricas, incluido el síndrome de Guillain-Barré<sup>9</sup>.

El riesgo total de **neoplasias**<sup>40,10,38</sup> no parece ser mayor en pacientes tratados con anti-TNF. Sí que está incrementado el riesgo de linfoma en pacientes con tratamiento concomitante con inmunomoduladores, aunque es bajo. En pacientes jóvenes se debe evitar la terapia de mantenimiento junto con inmunosupresores debido al riesgo de linfoma T hepatoesplénico. En caso de una neoplasia previa, está contraindicado el tratamiento con anti-TNF.

Se deben utilizar con precaución en pacientes con **insuficiencia cardíaca congestiva** (NYHA clases I/II)<sup>9,10,38</sup>.

En un estudio italiano<sup>41</sup>, se ha visto que los pacientes mayores de 65 años tratados con anti-TNF tienen un mayor riesgo de sufrir infecciones severas y mayor mortalidad que los pacientes más jóvenes o pacientes de la misma edad que no reciben este tratamiento.

La **formación de anticuerpos** frente a IF y ADA es un factor determinante en la reducción de la respuesta y con el incremento de reacciones relacionadas con la infusión. Los anticuerpos anti IF fueron detectados en el 61% de 125 pacientes tratados con IF en EC refractaria durante un periodo de 10 meses<sup>42</sup>. Desgraciadamente, los anticuerpos anti-ADA sólo se han medido en

el ensayo CLASSIC y no en el resto de ensayos clínicos. En este caso, se identificaron anti-ADA en aproximadamente un 3% de pacientes en la semana 56<sup>44</sup>.

En el caso de IF el uso de terapia inmunosupresora concomitante fue un factor predictor de títulos bajos de anticuerpos de IF y mayores concentraciones de IF a las 4 semanas tras la infusión<sup>44</sup>. Mientras que, en el caso de ADA no existen datos del efecto de la terapia inmunosupresora en la formación de anticuerpos de ADA. En el caso de artritis reumatoide, la formación de anti-ADA es menor en pacientes que reciben metotrexato concomitante<sup>45</sup>.

## VII. EVALUACIÓN ECONÓMICA

A continuación, se exponen los costes de IF y ADA durante el primer año (con las dosis de inducción y posterior mantenimiento) y a partir del segundo año (sólo mantenimiento) a dosis estándar y con escalada de dosis.

El IF se ha calculado para un peso de 70kg. En las tablas no se ha considerado el coste indirecto que supone la preparación de la dosis en el Servicio de Farmacia y la administración en el Hospital de Día (249€, Soikos 2004).

### COSTE /PACIENTE/AÑO DURANTE EL PRIMER AÑO DE TRATAMIENTO

	Posología	Precio unitario (PVL+IVA-DTO. Oficial- OTROS DESCUENTOS)	Nº de dosis	Coste anual optimizado (52 semanas)
<b>Infliximab 5mg/kg (IV)</b>	Inducción: semanas 0, 2 y 6. Mantenimiento: cada 8 semanas	495,26€	8,75	15.157 € (*)
<b>Adalimumab (SC) en EC</b>	Inducción: 80mg (semana 0) y 40mg (semana 2) Mantenimiento: 40mg cada 2 semanas	460,78€	27	12.441 €
<b>Adalimumab (SC) en CU y en EC con necesidad de respuesta rápida</b>	Inducción: 160mg (semana 0) y 80mg (semana 2) Mantenimiento: 40mg cada 2 semanas	468,78€	31	14.284 €

(\*)Cada administración en el Hospital de Día cuesta 249€. Las administraciones de un año suponen 2.178,75€ que habría que sumar al coste del medicamento.

### COSTE/PACIENTE /AÑO A PARTIR DEL 2º AÑO DE TRATAMIENTO A DOSIS ESTÁNDAR Y CON ESCALADA DE DOSIS<sup>44,45</sup>

	Posología	Precio unitario (PVL+IVA-DTO. Oficial-OTROS DESCUENTOS)	Nº de dosis	Coste anual optimizado (52 semanas)
<b>Infliximab (IV)</b>	5 mg/kg/8 semanas	396,21 €	6,5	9.013 € (*)
<b>Infliximab (IV) con escalada de dosis</b>	5mg/kg/6 semanas	396,21 €	8,7	12.065 € (*)
<b>Infliximab (IV) con escalada de dosis</b>	10 mg/kg/8 semanas	514,35€	6,5	18.028 € (*)
<b>Adalimumab (SC)</b>	40 mg/2 semanas	395,68 €	26	9.508 €
<b>Adalimumab (SC) con escalada de dosis</b>	40 mg/semana	494,61€	52	19.016 €

(\*)Cada administración en el Hospital de día cuesta 249€. El importe según el número de dosis que el paciente reciba al año ( 7 administraciones suponen 1618,5€ y 9 suponen 2241€) habrá que sumarlo al coste del medicamento.

Una evaluación económica<sup>46</sup> publicada en febrero de 2011, concluye que, tanto ADA como IF en el tratamiento de la EC, pueden tener un efecto beneficioso comparado con el tratamiento

estándar tanto en la inducción como en el mantenimiento. Para la inducción tanto ADA como IF eran coste-efectivos en el manejo de la enfermedad severa, y ADA (pero no IF) en la inducción de la enfermedad moderada, de acuerdo a los límites aceptados por NICE. Ninguno de los dos fármacos parece ser coste efectivo para el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad moderada o severa.

## VIII. RESUMEN:

La terapia ambulatoria con medicación vía oral es de elección en la mayoría de los pacientes con EC y CU leve a moderada. Sin embargo, pacientes con enfermedad refractaria (recaídas repetidas después de conseguir la remisión con agentes de primera línea; permanecer sintomático a pesar de dosis adecuadas de corticoides, 5-ASA, y antibióticos o bien, pacientes esteroide-dependientes a pesar de los inmunosupresores) requieren tratamientos que incluyen AZA, MP, MTX y terapias biológicas.

Hasta el momento no existen publicados ensayos clínicos comparativos directos entre IF y ADA, por lo que no se pueden encontrar diferencias en términos de eficacia. Los estudios de ambos fármacos por separado demuestran que los anti-TNF son eficaces en pacientes con EC moderada a severa y en pacientes con CU de moderada a severa tanto en la inducción de la remisión clínica como en el mantenimiento.

### Con respecto a la EC:

- IF ha demostrado en los ensayos clínicos, ser una herramienta efectiva en pacientes con y sin enfermedad fistulizante (incluyendo aquellos con fístulas internas como la fístula enterovesical). Sin embargo, en la enfermedad fistulizante, ADA sólo tiene datos de una subpoblación de pacientes con fístulas dentro de un ensayo<sup>20</sup>. Actualmente solamente IF tiene la indicación autorizada en el tratamiento de la EC activa fistulizante.
- Los ensayos clínicos han demostrado frente a placebo la utilidad de IF para el tratamiento de la inducción de la remisión, en EC refractaria a esteroides y en el mantenimiento de la remisión hasta 54 semanas tras la infusión inicial. Además, su uso se ha asociado a una mejora en la calidad de vida. Sin embargo, no hay estudios a largo plazo (más de un año) para IF.
- En pacientes con actividad moderada a severa en EC, con terapia inmunosupresora concomitante, ADA en inducción (160mg en la semana cero y 80 mg en la semana 2) ha demostrado ser más efectiva que placebo en la obtención de remisión clínica (CDAI<150 puntos) a las 4 semanas. De manera similar, una respuesta clínica (CDAI<100 puntos) a las 4 semanas se obtuvo más frecuentemente con ADA que frente a placebo (50% vs 25%). Aún así, la indicación del tratamiento de la EC activa moderada solo la presenta IF, pero no ADA.
- Con respecto al mantenimiento en el caso de ADA, sí que existe un estudio de tres años de duración con resultados positivos. Así, parece que los beneficios de mantener el tratamiento en pacientes en remisión supera los riesgos.
- Ningún anti-TNF debe ser utilizado como terapia de primera línea. Se deben utilizar, en pacientes que son refractarios a la terapia primaria estándar (glucocorticoides, 5-aminosalicilatos, antibióticos) o en pacientes que son corticoide dependientes, para reducir la corticoterapia:
  - o IF se recomienda en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa que es refractaria a la terapia convencional. Aunque en los ensayos clínicos con ADA han incluido a pacientes con enfermedad moderada, este anti-TNF sólo tiene la indicación para la enfermedad severa.
  - o IF también está indicado en el tratamiento de la EC activa fistulizante y en tratamiento de la EC activa grave en niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad, sin embargo, en estos casos ADA no tiene autorizadas dichas indicaciones.

### Con respecto a la CU:

- IF ha demostrado ser un fármaco eficaz en el tratamiento de la CU en pacientes tratados con corticoides y/o inmunosupresores y que no alcanzan una respuesta adecuada o con

- CU refractaria al menos a una terapia estándar, tanto en la inducción de la remisión como en el mantenimiento hasta un año (no hay estudios a más largo plazo).
- IF también ha demostrado en los ensayos reducir la necesidad de colectomía en cualquier momento del tratamiento (hasta 54 semanas).
  - ADA ha demostrado en los ensayos ser eficaz en el tratamiento de la CU moderada a severa en pacientes tratados con corticoides y/o inmunomoduladores y que no alcanzan una respuesta adecuada.
  - ADA también ha demostrado ser efectivo tanto en pacientes no tratados con IF como en aquellos que ya habían recibido IF, aunque la eficacia en este último grupo es menor.
  - ADA en mantenimiento sólo tiene un ensayo de 52 semanas de duración.

En la selección de uno de los dos anti TNF alfa se deben tener en cuenta varios aspectos:

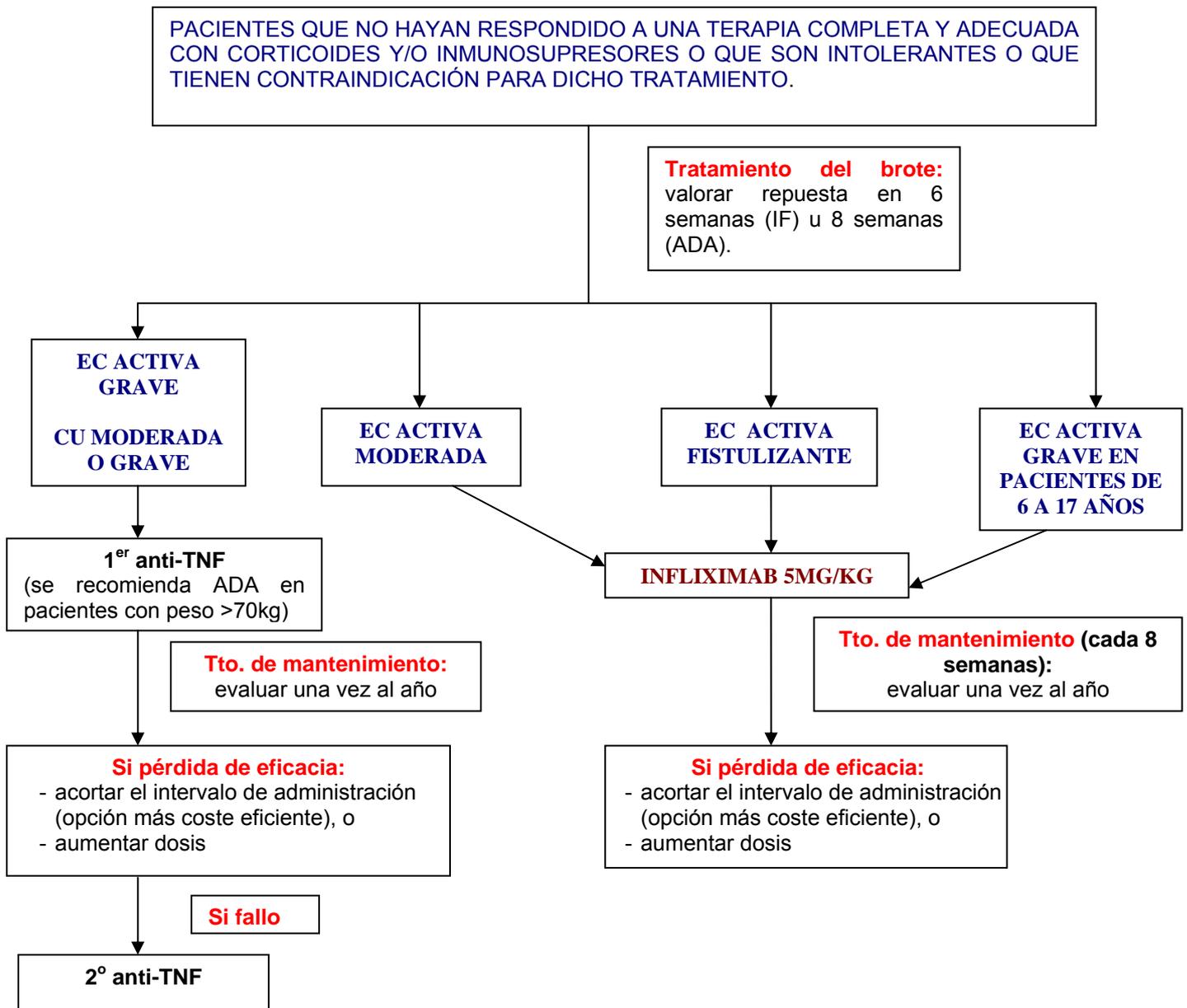
- Vía de administración: ADA se administra vía subcutánea, lo que permite la autoadministración por parte del paciente. Esto supone una mayor comodidad, pero por otro lado, puede dar lugar a una falta de adherencia y, por tanto, pérdida de eficacia. IF al administrarse por vía intravenosa requiere que el paciente acuda al hospital y además necesita premedicación para evitar la reacción infusional.
- Experiencia de uso: ambos fármacos han sido estudiados para la EC durante un amplio periodo de estudio
- Seguridad y efectos adversos: el perfil de seguridad es similar para ambos fármacos. Un número elevado de efectos adversos ha sido descrito con los agentes anti TNF alfa:
  - o Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente para ADA fueron dolor y reacción en el sitio de inyección, cefalea y dolor del músculo esquelético. Se han notificado reacciones adversas graves con ADA, incluyendo sepsis, infecciones oportunistas, tuberculosis, reactivación del VHB y varios tipos de tumores.
  - o En el caso de IF, las reacciones adversas más frecuentes se han asociado a infecciones del tracto respiratorio superior y reacciones asociadas a la infusión, mientras que los efectos más graves incluyen la reactivación del VHB, la insuficiencia cardíaca congestiva e infecciones que comprometen la vida del paciente como la sepsis.
- Peso del paciente: dependiendo del peso el coste varía sustancialmente. En el caso de pacientes con un peso bajo (<70kg), teniendo en cuenta solo los costes directos, IF sería más económico durante el mantenimiento tanto con dosis estándar como en caso de escalada de dosis. Mientras que, en pacientes de peso elevado (>75kg), ADA sería más coste/eficiente.

## IX. CONCLUSIONES.

- Hasta la actualidad, **ningún anti-TNF se considera terapia de primera línea** ni el EC ni en la CU
- **IF y ADA son opciones terapéuticas en la EC activa grave** que no hayan respondido a una terapia completa y adecuada con corticosteroides y/o inmunosupresores, o que son intolerantes o que tienen contraindicación médica para dicha terapia (ej. Embarazo).
- **IF es el tratamiento de elección en la EC activa moderada, la EC activa fistulizante y en el tratamiento de la EC activa grave en niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad**, indicaciones no autorizadas para ADA.
- **IF y ADA son opciones terapéuticas en la CU de moderada a severa** en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional que incluya corticoides, MP o AZA o que sean intolerantes a dicho tratamiento.
- No disponemos de **ningún ensayo clínico que demuestre mayor eficacia de los anti-TNF** indicados en la EC; la elección se hará en función del peso del paciente, el coste y teniendo en cuenta la vía de administración y los costes añadidos que representa.

- No se dispone de **ningún ensayo clínico que compare ambos fármacos en la CU**; puesto que ADA ha recibido su aprobación recientemente, su experiencia de uso es mucho menor que con IF.
- Al instaurar del tratamiento con anti-TNF, la **respuesta clínica deberá ser evaluada** en el caso de **IF, a las 6 semanas** y en el caso de **ADA, a las 8 semanas**. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente entre las 2-8 semanas. El tratamiento con anti-TNF no debería continuarse en pacientes que no respondan dentro de este período de tiempo. Posteriormente, se debe llevar a cabo una **evaluación anual** de la eficacia de dichas terapias biológicas.
- En caso de **intolerancia o pérdida de respuesta en la EC y en CU** a IF se puede cambiar a ADA o viceversa.
- En el caso de intolerancia o pérdida de respuesta en la EII, tanto con IF como a ADA, antes de cambiar el anti-TNF se recomienda el escalado de dosis, considerando como más **coste/eficiente el acortamiento de intervalo frente a la intensificación de la dosis**.

### ALGORITMO DE SELECCIÓN DE AGENTES BIOLÓGICOS EN LA EII



## X. ANEXOS

*Tabla 1. Cálculo del Índice de Actividad de enfermedad de Crohn (CDAI)*

CALCULO DEL CDAI	Días / Semana	Suma	Factor	Subtotal
Número de deposiciones líquidas o blandas			x 2	
Dolor abdominal (0 = ausente; 1 = leve; 2 = moderado; 3 = severo)			x 5	
Bienestar general (0 = en general bueno; 1 = leve compromiso; 2 = malo; 3 = muy malo; 4 = muy terrible)			x 7	
Contar entre las 6 categorías listadas, las presentes actualmente				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Artritis / Artralgias</li> <li>• Iritis / Uveítis</li> <li>• Eritema nodoso, pioderma gangrenoso, estomatitis aftosa</li> <li>• Fisura, fistula o absceso anal</li> <li>• Otra fistula</li> <li>• Fiebre &gt; de 37,8° C durante la semana previa</li> </ul>			x 20	
Necesidad de lomotil u opiáceos por diarrea (0 = no; 1 = si)			x 30	
Masa abdominal (0 = no; 2 = cuestionable; 5 = definida)			x 10	
Hematocrito (Hto)				
*Hombres = 47- Hto				
*Mujeres = 42- Hto			x 6	
Sumar o restar el porcentaje de peso ganado / perdido respectivamente, en relación a peso estándar			x 1	
<i>Adaptado de Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. 1976 (1)</i>				CDAI

*Tabla 2. Índice de Harvey Bradshaw*

<b>Bienestar General</b> (0 = en general bueno; 1 = leve compromiso; 2 = moderado; 3 = malo; 4 = terrible)
<b>Dolor abdominal</b> (0 = ausente; 1 = leve; 2 = moderado; 3 = severo)
<b>Número de deposiciones blandas o líquidas por día</b>
<b>Masa abdominal</b> (0 = ausente; 1 = cuestionable; 2 = definida)
<b>Complicaciones (1 punto por ítem)</b> Artralgia, uveítis, eritema nodoso, úlceras aftoides, pioderma gangrenoso, fisura anal, fistula nueva, absceso

*Adaptado de Harvey RF, Bradshaw JM. 1980 (11)*

## TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN LA EC ACTIVA DE MODERADA A GRAVE

**Tabla 3. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. N Engl J Med 1997;337:1029<sup>11</sup>.**

- **Diseño:** Ensayo clínico multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.
- **Nº pacientes:** 108 pacientes, que recibieron una infusión única durante 2h de placebo (n= 25), de IF a dosis de 5mg/kg (n=27), 10mg/kg (n=28) y 20mg/kg (n=28).
- **Criterios de inclusión:** Pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa (Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI)  $\geq 220 \leq 400$ ), que habían recibido mesalamina durante 8 semanas o más, con una dosis estable las 4 semanas antes del estudio; un máximo de 40mg de corticosteroides/día durante 8 semanas o más, con dosis estables las 2 semanas antes del estudio; y mercaptopurina o azatioprina durante 6 ó más meses, con la dosis estable durante las 8 semanas antes del estudio.
- **Criterios de exclusión:** pacientes que habían recibido ciclosporina, metotrexato o medicamentos en investigación durante los 3 meses antes del estudio y pacientes con estenosis o constricción ileal; proctocolectomía o colectomía total; estoma; alergia a proteínas murinas; tratamiento anterior con anticuerpos murinos, quiméricos o anticuerpos monoclonales humanizados; o tratamiento con corticoides parenterales durante las 4 semanas antes del screening.

### Resultados clínicos

Índice de Actividad Enfermedad Crohn	Placebo N =25	5mg/kg N = 27	10mg/kg N = 28	20mg/kg N=28
A las 2semanas	272±75	182±79	238±92	217±92
A las 4 semanas	271±82	166±76	226±115	211±103

## TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO EN LA EC ACTIVA DE MODERADA A GRAVE EN EL ADULTO

**Tabla 4. Maintenance Infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. Lancet 2002; 359:1541<sup>12</sup>.**

- **Diseño:** Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.
- **Nº pacientes:** 573 pacientes que recibieron una única perfusión de IF a dosis de 5mg/kg en la semana 0. En la semana 2 se evaluó la respuesta clínica de todos los pacientes y se aleatorizaron en 3 grupos de tratamiento: placebo, IF a dosis de 5mg/kg e IF a dosis de 10mg/kg. Los 3 grupos recibieron perfusiones repetidas en las semanas 2, 6 y cada 8 semanas.
- **Criterios de inclusión:** Pacientes con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave (CDAI>220<400) de, al menos, 3 meses de duración. Los pacientes recibían tratamiento concomitante con: 5-aminosalicilatos o antibióticos (dosis estable durante 4 semanas antes del screening), corticoides, a dosis equivalentes de 40mg de prednisona o inferior (dosis estable durante 3 semanas), azatioprina y mercaptopurina (dosis estable durante 8 semanas) o metotrexato (dosis estable durante 6 semanas)
- **Criterios de exclusión:** Pacientes con tratamiento anterior con IF u otro agente anti TNF alfa.
- **Tipo de análisis:** Análisis por intención de tratar.

	Mantenimiento con placebo (n=110)	Mantenimiento con IF 5mg/kg (n=113)	Mantenimiento con IF 10mg/kg (n=112)
Respuesta clínica Semana 30	27,3	51,3 (p<0,001)	59,1 (p<0,001)
Respuesta clínica Semana 54	15,5	38,1 (p<0,001)	47,7 (<0,001)

**Tabla 5. Infliximab plus Azathioprine for steroid-dependent Crohn's Disease Patients: A randomized placebo-controlled trial. Gastroenterology 2006; 130:1054-1061<sup>13</sup>.**

- **Diseño:** Ensayo clínico multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.
- **Nº pacientes:** 113 pacientes, que recibieron una infusión de 2h de IF (n=57) a dosis de 5mg/kg o de placebo (n= 56) en las semanas 0, 2 y 6. Ambos grupos recibieron Azatioprina y 6-Mercaptopurina.
- **Criterios de inclusión:** Pacientes mayores de 18 años con enfermedad de Crohn activa a pesar del tratamiento con esteroides. Se dividieron en dos grupos: aquellos que no habían recibido AZA/6-MP en los últimos 2 años y aquellos con enfermedad clínica activa a pesar del tratamiento con AZA/6-MP durante más de 6 meses con dosis apropiadas.
- **Criterios de exclusión:** contraindicación a la AZA/6-MP o a IF; tratamiento con un inmunosupresor diferente a AZA/6-MP en los últimos 6 meses; uso previo de IF u otros fármacos necrosis antitumoral incluida talidomida.
- **Tipo de análisis:** Análisis por intención de tratar

### Resultados clínicos

Remisión clínica (CDAI<150) sin esteroides	Placebo	IF	OR (IC 95%)	p
A las 12 semanas	38%	75%	4.9 (2.2-11.0)	<0.001
A las 24 semanas	29%	57%	3.3 (1.5-7.4)	0.03
A las 52 semanas	22%	40%	2.4 (1.0-5.7)	0.04

**Tabla 6. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med 2010;362:1383<sup>14</sup>. (SONIC)**

- **Diseño:** Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.
- **Nº pacientes:** 508 pacientes, que recibieron IF a dosis de 5mg/kg (n=169) con placebo oral diario, Azatioprina a dosis de 2.5mg/kg con infusiones de placebo en el esquema programado (n=170) y terapia combinada de IF con Azatioprina (n=169).
- **Criterios de inclusión:** Pacientes mayores de 21 años con enfermedad de Crohn moderada a severa (Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI)  $\geq 220 \leq 450$ ) sin tratamiento previo con azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato o un agente biológico anti-TNF.
- **Criterios de exclusión:** pacientes con síndrome de intestino corto, osteomía, absceso, cirugía abdominal reciente (6 meses antes), tuberculosis u otra infección granulomatosa, infección oportunista en los 6 meses previos, infección por VIH, esclerosis múltiple, cáncer o mutación homocigoto o heterocigoto del fenotipo tiopurina metiltransferasa.

**Resultados clínicos**

Pacientes en remisión clínica sin corticoides (%)	Azatioprina (n=170)	IF (n=169)	Terapia combinada (n=169)	Valor P para Terapia combinada vs IF
<b>Semana 26</b>	51 (30%)	75 (44.4%)	96 (56.8%)	0.02
<b>Semana 50</b>	41 (24.1%)	59 (34.9%)	78 (46.2%)	0.04

**TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN LA EC ACTIVA FISTULIZANTE:**

**Tabla 7. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med 1999;340:1399<sup>15</sup>.**

- **Diseño:** Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.
- **Nº pacientes:** 94 pacientes, que recibieron Infliximab a dosis de 5mg/kg (n=31); 10mg/kg (n=32) o placebo (n=31) en las semanas 0, 2 y 6.
- **Criterios de inclusión:** pacientes con fístulas drenantes abdominales o perianales de, al menos, 3 meses de duración. Los pacientes podían recibir terapia concomitante, como salicilatos, corticoides orales, metotrexato, azatioprina o mercaptopurina y antibióticos a dosis estables.
- **Criterios de exclusión:** Pacientes en tratamiento con ciclosporina, tratamiento con fármacos en investigación o medicación para reducir la concentración de TNF $\alpha$  3 meses antes del estudio.

**TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO EN LA EC ACTIVA FISTULIZANTE:**

**Tabla 8. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med 2004;350:876<sup>16</sup> (ACCENT II)**

- **Diseño:** Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.
- **Nº pacientes:** 306 pacientes, que recibieron Infliximab a dosis de 5mg/kg las semanas 0, 2 y 6. A las 14 semanas, los pacientes respondedores (definidos como  $\geq 50\%$  de reducción en el nº de fístulas) fueron asignados aleatoriamente a recibir placebo o infliximab (5mg/kg) cada 8 semanas hasta la semana 46. A partir de la semana 22, los pacientes que inicialmente habían respondido al tratamiento y que, posteriormente habían perdido respuesta pasaron a recibir infliximab a 10mg/kg (aquellos que habían recibido dosis de 5mg/kg) y 5mg/kg (aquellos que habían recibido placebo). Los no respondedores fueron asignados a recibir infliximab de mantenimiento (de 5 mg/kg pasaron a recibir 10mg/kg) o placebo (si no respondían, a 5mg/kg).
- **Criterios de inclusión:** pacientes  $\geq 18$  años con enfermedad de Crohn fistulizante con 1 ó más fístulas drenantes, incluyendo las fístulas perianales y enterocutáneas, al menos durante 3 meses. Se incluyeron también mujeres con fístulas rectovaginales si también tenían otra fístula enterocutánea drenante. Los pacientes podían recibir terapia concomitante con 5-aminosalicilatos, corticoides orales, azatioprina, mercaptopurina, micofenolato de mofetilo, metotrexato y antibióticos.
- **Criterios de exclusión:** pacientes con tratamientos previos con infliximab o aquellos con una constricción o un absceso en los cuales esté indicada la cirugía.

**Resultados clínicos**

	Mantenimiento con placebo (n=99)	Mantenimiento con Infliximab (n=96)	Valor de p
<b>Mediana de tiempo hasta pérdida de respuesta hasta la semana 54</b>	14 semanas	>40 semanas	<0.001

## ESTUDIOS DE INDUCCIÓN PARA ADALIMUMAB EN EC:

**Tabla 9. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease. Gastroenterology 2006; 130:323<sup>17</sup>. (CLASSIC I)**

**Diseño:** multicéntrico, con asignación aleatoria, doble ciego, controlado con placebo, estudio de rango de dosis.  
**Nº de pacientes:** 299, divididos en 4 grupos (1:1:1:1) que recibieron regímenes de inducción vía subcutánea en las semanas 0 y 2 (duración de tratamiento: 4 semanas. Evaluación de la respuesta a la 4ª semana  
 Adalimumab 160 mg semana 0, 80 mg semana 2 - Adalimumab 40 mg semana 0, 20 mg semana 2  
 Adalimumab 80 mg semana 0, 40 mg semana 2 - Placebo semanas 0 y 2.  
**Criterios de inclusión:** Pacientes adultos (18-75 años) con enfermedad de Crohn moderada a grave de al menos 4 meses de duración confirmada por métodos radiológicos y/o endoscópicos, definida con un CDAI score de 220 a 450 puntos, pudiendo estar tratados con 5-aminosalicilatos, prednisona ( $\leq 20$  mg/día), budesonida ( $\leq 9$  mg/día), azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato y antibióticos a dosis estables y siendo "naive" para terapia anti-TNF (infliximab).  
**Tipo de análisis:** Análisis por intención de tratar. Se describen las pérdidas.

### Resultados

Variable evaluada en el estudio	Adalimumab 160mg/80mg (n=76)	Adalimumab 80mg/40 mg (n=75)	Adalimumab 40mg/20mg (n=74)	Placebo (n=74)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	p
<b>Variable principal:</b> % de pacientes con remisión clínica (CDAI $\leq 150$ ) en la semana 4.	27/76 (36%)	19/75 (24%)	13/74 (18%)	9/74 (12%)	23,4%(10,3 a 36,4%) 13,2%(0,8 a 25,5%) 45,4% (-6 a 16,8%)	5 (3-10) - -	0,001 0,06 NS
<b>Variables secundarias:</b> % de pacientes con reducción $\geq 70$ puntos del índice CDAI de base en la semana 4.	45/76 (59%)	44/75 (59%)	40/74 (54%)	27/74 (37%)	22,7%(7,2 a 38,3%) 22,2% (6,5 a 37,8%) 17,6% (1,8 a 36,4%)	5(3-14) 5(3 a 16) 6 (3 a 56)	0,007 0,01 <0,05
% de pacientes con reducción $\geq 100$ del índice CDAI de base en la semana 4.	38/76 (50%)	30/75 (40%)	25/74 (34%)	19/74 (25%)	24,3% (9,3 a 39,3%) 14,3% (-0,6 a 29,2%) 8,1%(-6,6 a 22,8%)	5 (3 a 11) - -	0,001 NS NS

**Tabla 10. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with IF: a randomized trial. Ann Intern Med 2007; 146:829<sup>18</sup> (GAIN)**

**Diseño:** multicéntrico, con asignación aleatoria, doble ciego, controlado con placebo.  
**Nº de pacientes:** 325. Completaron el estudio 301. Se dividieron en 2 grupos (1:1) a recibir regímenes de inducción vía subcutánea en las semanas 0 y 2 (duración de tratamiento: 4 semanas. Evaluación de la respuesta a la 4ª semana  
 ADA 160 mg semana 0, 80 mg semana 2 - Placebo semanas 0 y 2.  
**Criterios de inclusión:** Pacientes adultos (18-75 años) con enfermedad de Crohn moderada a grave de al menos 4 meses de duración confirmada por métodos radiológicos y/o endoscópicos, definida con un CDAI score de 220 a 450 puntos, pudiendo estar tratados con 5-aminosalicilatos, prednisona ( $\leq 20$  mg/día), budesonida ( $\leq 9$  mg/día), azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato y antibióticos a dosis estables. Para ser incluidos en el estudio todos los pacientes debían haber estado tratados con IF y haber perdido la respuesta, o bien tener intolerancia a IF. Se excluyen los pacientes que no hubieran tenido respuesta inicial a IF  
**Tipo de análisis:** Análisis por intención de tratar. Se describen las pérdidas.

### Resultados

Variable evaluada en el estudio	ADA 160mg/80mg (n=159)	Placebo (n=166)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	p
<b>Variable principal:</b> % de pacientes con remisión clínica (CDAI $\leq 150$ ) en la semana 4.	34/159 (21%)	12/166 (7%)	14,2% (6,7 a 21,6%)	8 (5-15)	<0.001
<b>Variables secundarias:</b> - % de pacientes con reducción $\geq 70$ puntos del índice CDAI de base en la semana 4.	82/159 (52%)	56/166 (34%)	17,8% (7,3 a 28,4%)	6 (4-14)	<0,0001
- % de pacientes con reducción $\geq 100$ del índice CDAI de base en la semana 4.	61/159 (38%)	41/166 (25%)	13,7% (3,7 a 23,7%)	8 (5-28)	<0,0001

## MANTENIMIENTO DE LA REMISIÓN CLÍNICA PARA ADALIMUMAB EN EC:

<b>Tabla 11. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC trial. Gut 2007; 56:1232<sup>19</sup>. (CLASSIC-II)</b>						
<p><b>Diseño:</b> multicéntrico, con asignación aleatoria, doble ciego, controlado con placebo. Tiene una fase abierta.  <b>Nº de pacientes:</b> 55 fase randomizada (276 procedentes de CLASSIC-I). 204 entran en la fase abierta. 3 grupos de tratamiento (1:1:1)            Adalimumab 40 mg sc cada 2 semanas.            Adalimumab 40 mg sc semanal.            Placebo</p> <p>El estudio tiene una fase abierta: 204 pacientes recibieron adalimumab 40 mg cada 2 semanas.  <b>Criterios de inclusión:</b> Los pacientes provienen del estudio CLASSIC-I. En la fase aleatorizada podía entrar la cohorte que alcanzó la remisión clínica (CDAI score &lt;150) en la semana 0 y la mantuvo en la semana 4.  <b>Tipo de análisis:</b> Análisis por intención de tratar (ITT). Se describen las pérdidas.</p>						
<b>Resultados</b>						
Variable evaluada en el estudio	Adalimumab 40mg/2 semanas (n=19)	Adalimumab 40 mg/semanal (n=18)	Placebo (n=18)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	p
<b>Variable principal:</b> % de pacientes con remisión clínica (CDAI ≤ 150) en la semana 56.	15/19 (79%)	15/18 (83%)	8/18 (44%)	34,5% (5,1 a 63,9%) 38,9% (10,2 a 67,6%)	3 (2 a 20) 3 (2 a 10)	<0,05 <0,05
<b>Variables secundarias:</b> % de pacientes con reducción ≥ 70 puntos del índice CDAI de base en la semana 56.	17/19 (89%)	14/18 (79%)	13/18 (72%)	17,3% (-7,3 a 42,1%) 5,6% (-22,7% a 33,8%)	- -	NS NS
% de pacientes con reducción ≥100 del índice CDAI de base en la semana 56.	17/19 (89%)	14/18 (79%)	10/18 (56%)	33,9% (7,1 a 60,7%) 22,2% (-7,7 a 52,2%)	3(2 a 15) -	<0,05 NS

<b>Tabla 12. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. Gastroenterology 2007; 132:52<sup>20</sup>.</b>						
<p>- <b>Nº de pacientes:</b> 854  <b>Diseño:</b> multicéntrico, con asignación aleatoria, controlado con placebo con fase de inducción abierta y fase de mantenimiento doble ciego.  <b>Tratamiento:</b> Inducción (abierto): Todos los sujetos 80 mg ADA subcutáneo en la semana 0 y 40 mg en la semana 2.            Mantenimiento (doble ciego): 778 pacientes. (alcanzaron respuesta en la primera fase abierta)            3 grupos de tratamiento (continúan tratamiento hasta la semana 56)            Adalimumab 40 mg cada 2 semanas            Adalimumab 40 mg semanal            Placebo</p> <p>El estudio tiene también una segunda fase abierta.  <b>Criterios de inclusión:</b> Pacientes adultos (18-75 años) con enfermedad de Crohn moderada a severa de al menos 4 meses de duración confirmada por métodos radiológicos y/o endoscópicos, definida con un CDAI score de 220 a 450 puntos, pudiendo estar tratados con 5-aminosalicilatos, prednisona (≤20 mg/día), budesonida (≤9 mg/día), azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato y antibióticos a dosis estables. Los pacientes pueden haber recibido tratamiento con IF y haber perdido la respuesta, o bien tener intolerancia a IF.            Se excluyen los pacientes que hubieran tenido respuesta inicial a IF  <b>Tipo de análisis:</b> análisis por intención de tratar (ITT). Se describen las pérdidas.</p>						
<b>Resultados</b>						
Variable evaluada en el estudio	Adalimumab 40 mg/2 semanas (n=172)	Adalimumab 40mg/semanal (n=157)	Placebo (n=170)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	p
<b>Variable principal:</b> % de pacientes con remisión clínica (CDAI ≤ 150) en la semana 26.	69/172 (40%)	74/157 (47%)	29/170 (17%)	23,1% (13,8 a 32,3%) 30,1%(20,4 a 39,7%) 7%(-3,7 a 17,7%)	5(4 a 8) 4(3 a 5) -	<0,001 <0,001 0,22
% de pacientes con remisión clínica (CDAI ≤ 150) en la semana 56.	62/172 (36%)	64/157 (41%)	20/170 (12%)	24,3% (15,6 a 32,9%) 29% (19,9 a 38,1%) 4,7(-5,8 a 15,2%)	5(4 a 7) 4(3 a 6) -	<0,001 <0,001 0,34
<b>Variables</b>						

<b>secundarias:</b> % de pacientes con reducción $\geq 100$ del índice CDAI de base en la semana 26.	89/172 (51,7%)	82/157 (52,2%)	45/170 (26,5%)	25,3%(15,3a 35,3%) 25,8% (15,5 a 36%) 0,5 (-10,3 a 11,35%)	4(3 a 7) 4(3 a 7) -	<0,001 <0,001 NS
% de pacientes con reducción $\geq 100$ del índice CDAI de base en la semana 56.	71/172 (41,3%)	75/157 (47,8%)	28/170 (16,5%)	24,8%(15,6 as 34%) 31,3%(21,7 a 40,9%) 6,5% (-4,2% a 17,2)	5(3 a 7) 4 (3 a 5) -	<0,001 <0,001 NS
% de pacientes con reducción $\geq 70$ puntos del índice CDAI de base en la semana 26	93/172 (54,1%)	88/157 (56,1%)	48/170 (28,2%)	25,8% (15,8 a 35,9%) 27,8% (17,5 a 38,1%) 2% (-8,8 a 12,7%)	4 (3 a 7) 4 (3 a 6) -	<0,001 <0,001 NS
% de pacientes con reducción $\geq 70$ puntos del índice CDAI de base en la semana 56.	74/172 (43%)	77/157 (49%)	30/170 (17,6%)	25,4 (16 a 34,75) 31,4 (21,7 a 41,1%) 6% (-4,7 a 16,8%)	4 (3 a 7) 4 (3 a 5) -	<0,001 <0,001 NS

**Tabla 13. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2005;353:2462-76<sup>28</sup>.**

- N° de pacientes: 364

- Diseño: multicéntrico, con asignación aleatoria, doble ciego, controlado con placebo

- Tratamiento: Los pacientes fueron asignados a recibir IF a dosis de 5mg/kg, 10mg/kg o bien placebo, en la semana 0, 2, 6, 14 y 22 y en el ACT 1 a las semanas 30, 38 y 46. Se evaluó la eficacia de Infliximab en la semana 30, en el ACT 2 y en la semana 54, en el ACT -

- Criterios de inclusión pacientes con CU activa moderada a grave (puntuación Mayo 6 a 12; subpuntuación endoscópica  $\geq 2$ ) tratados con glucocorticoides y/o 6-Mercaptopurina/Azatioprina (ACT 1) o bien, con CU refractaria al menos a una terapia estándar incluyendo 5-ASA, glucocorticoides o inmunosupresores (ACT 2).

### Resultados

Variable evaluada en el estudio	Placebo (n=244)	IF 5mg/kg (n=242)	IF 10mg/kg (n=242)	Combinado (n=484)
<b>% pacientes con respuesta clínica y con respuesta clínica sostenida</b>				
Respuesta clínica a la semana 8	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Respuesta clínica a la semana 30	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Respuesta sostenida (respuesta clínica en la semana 8 y 30)	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
<b>% pacientes en remisión clínica y remisión sostenida</b>				
Respuesta clínica en la semana 8	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Remisión clínica en la semana 30	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Remisión sostenida (en remisión tanto en la semana 8 como en la semana 30)	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
<b>% pacientes con curación de la mucosa</b>				
Curación de la mucosa en la semana 8	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Curación de la mucosa en la semana 30	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

**Tabla 14. Open-label study of Adalimumab in patients with Ulcerative Colitis including those with prior loss of response or intolerance to Infliximab.** Inflamm Bowel Dis 2009; 15(9):1302-07<sup>289</sup>.

- **Diseño:** multicéntrico, abierto y no controlado.  
 - **Nº de pacientes:** 20. Los pacientes recibieron ADA 160mg en la semana 0, 80mg en la semana 2, 40mg a partir de la semana 4 en semanas alternas.  
 - **Criterios de inclusión:** Pacientes con CU activa (puntuación Mayo 6 a 12) moderada-severa (con una subpuntuación endoscópica Mayo  $\geq 2$ ) a pesar del tratamiento con corticoides y/o Azatioprina o 6-Mercaptopurina, y/o medicación que contenga aminosalicilatos. Los pacientes podían ser "naive" para IF o bien haber respondido a IF en el pasado y/o haber desarrollado una pérdida de respuesta o intolerancia.

**Resultados**

Variable evaluada en el estudio	Tiempo	Resultado
Respuesta clínica (disminución de la puntuación Mayo $\geq 30\%$ ó $\geq 3$ puntos más disminución de la subpuntuación del sangrado rectal (RBS) $\geq 1$ ó RBS 0 ó 1), n (%) Expuestos a IF "Naive" a IF	Semana 8	5/20 (25%)
		3/13 (23%) 2/7 (29%)
Remisión clínica (puntuación Mayo $\leq 2$ con puntuación no individual $>1$ ) Expuestos a IF "Naive" a IF	Semana 8	1/20 (5%) 0/13 (0%) 1/7 (14%)
Curación de la mucosa (disminución de la subpuntuación en la endoscopia de 2 y 3 en la puntuación base a 0 ó 1) Expuestos a IF "Naive" a IF	Semana 8	6/30 (30%)
		4/13 (31%) 2/7 (29%)

**Tabla 15. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial.** Gut 2011;60:780-787.<sup>31</sup>

**Diseño:** multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.  
**Nº de pacientes:** 186. Los pacientes fueron asignados a recibir 160mg de ADA en la semana 0, 80mg en la semana 2, 40mg en semanas alternas o bien, placebo.  
**Criterios de inclusión:** Pacientes adultos con CU moderada-severa, al menos durante 3 meses con una puntuación Mayo entre 6-12 puntos a pesar del tratamiento con esteroides y/o azatioprina o 6-mercaptopurina.  
**Criterios de exclusión:** Se excluyen los pacientes que hubieran tenido respuesta inicial a IF.  
**Tipo de análisis:** análisis por intención de tratar (ITT).

**Resultados**

Variable evaluada en el estudio	Adalimumab (n=246)	Placebo (n=246)	p
<b>Variable principal:</b> - % de pacientes en <u>remisión clínica</u> en la semana 8.	16,5%	9,3%	p=0,019
- % de pacientes en <u>remisión clínica</u> en la semana 52.	17,3%	8,5%	p=0,004
<b>Variables secundarias:</b> - % de pacientes con <u>respuesta clínica</u> en la semana 8.	50,4%	34,6%	p<0,001
- % de pacientes con <u>respuesta clínica</u> en la semana 52.	30,2%	18,3%	p=0,002
- % de pacientes con <u>curación mucosa</u> en la semana 8.	41,1%	31,7%	p=0,032
- % de pacientes con <u>curación mucosa</u> en la semana 52.	25%	15,4%	p=0,009

**Tabla 16. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2012;142:257-265<sup>32</sup>.**

Diseño: multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.

Nº de pacientes: 494. Los pacientes fueron asignados a recibir 160mg de ADA en la semana 0, 80mg en la semana 2, 40mg en semanas alternas o bien, placebo.

Criterios de inclusión: Pacientes adultos con CU moderada-severa, al menos durante 3 meses con una puntuación Mayo entre 6-12 puntos a pesar del tratamiento con esteroides y/o azatioprina o 6-mercaptopurina.

Criterios de exclusión: Se excluyen los pacientes que hubieran tenido respuesta inicial a IF.

Tipo de análisis: análisis por intención de tratar (ITT).

### Resultados

Variable evaluada en el estudio	Adalimumab (n=246)	Placebo (n=246)	p
<b>Variable principal:</b>			
- % de pacientes en <u>remisión clínica</u> en la semana 8.	16,5%	9,3%	p=0,019
- % de pacientes en <u>remisión clínica</u> en la semana 52.	17,3%	8,5%	p=0,004
<b>Variables secundarias:</b>			
- % de pacientes con <u>respuesta clínica</u> en la semana 8.	50,4%	34,6%	p<0,001
- % de pacientes con <u>respuesta clínica</u> en la semana 52.	30,2%	18,3%	p=0,002
- % de pacientes con <u>curación mucosa</u> en la semana 8.	41,1%	31,7%	p=0,032
- % de pacientes con <u>curación mucosa</u> en la semana 52.	25%	15,4%	p=0,009

## XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Costas Ribas C., Castiñeira Pérez MC., Louro González A. Enfermedad de Crohn. Revisión 18 de enero de 2012. Disponible en: [www.fisterra.com/guias-clinicas/enfermedad-crohn/](http://www.fisterra.com/guias-clinicas/enfermedad-crohn/). (Acceso 14/02/2012)
2. Dipiro J., Talbert R., *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, USA, Mc. Graw Hill, 2008.
3. Gassull M.A., Gomollón F., Obrador A., Hinojosa J. Enfermedad Inflamatoria intestinal: Farmacología de la enfermedad inflamatoria intestinal. 3ª ed. Madrid: Arán ediciones; 2007.
4. Dignass A., Van Assche g. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Cohn's disease: current management. *J Crohns Colitis*. 2010 Feb;4(1):28-62.
5. Mendoza Hernández JL, Lana Soto R, Díaz-Rubio M. Enfermedad Inflamatoria Intestinal: Definiciones y manifestaciones clínicas generales. 3ª ed. Madrid: Arán ediciones; 2007).
6. Costas Ribas C., Castiñeira Pérez MC., Louro González A. Colitis ulcerosa. Revisión 18 de enero de 2012. Disponible en: [www.fisterra.com/guias-clinicas/enfermedad-crohn/](http://www.fisterra.com/guias-clinicas/enfermedad-crohn/). (Acceso 19/02/2012)
7. Talley N.J., Abreu M.T., Achkar J., Berstein C.N. et al. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:S2-S25.
8. Farrell R.J, Peppercorn M.A. Overview of the medical management of severe or refractory Cohn's disease in adults. In: UpToDate, Rutgeerts P (Ed), UpToDate, Grover S, Septiembre 8, 2011.
9. Infliximab (Remicade®). Ficha técnica EMEA. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf) (acceso 12/02/2012)

10. Adalimumab Humira ®.Ficha técnica EMA. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf) (acceso 12/02/2012)
11. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJH et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumour necrosis factor  $\alpha$  for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.
12. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance Infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1541.
13. Lemann M, Mary J-Y, Duclos B et al. Infliximab plus Azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006; 130:1054-61.
14. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, Azathioprine or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362:1383-95.
15. Present DH, Rutgeerts P, Targan S et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398.
16. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350:876.
17. Hanauer SB, Sandborn WJ, Macintosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (ADA) in crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130:323-33.
18. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns E, et al. Adalimumab Induction Therapy for Crohn Disease Previously Treated with IF. A randomized Trial. *Ann Intern Med* 2007; Apr 30; 146; number 12:829-839.
19. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts PJ, et al. Adalimumab for Maintenance treatment of Crohn's Disease: Results of the CLASSIC II Trial. *Gut.*; 2007; 56: 1.232-9.
20. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: Results of the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132: 52-65.
21. Swoger JM, Loftus EV Jr, Tremaine WJ et al. Adalimumab for Crohn's disease in clinical practice at Mayo clinic: the first 118 patients. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1912.
22. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art N°: CD006893. DOI: 10.1002/14651858. CD006893
23. NICE technology appraisal guidance 187. Infliximab (review) and Adalimumab for the treatment of Crohn's disease. May 2010. Disponible en: [www.nice.org.uk/guidance/TA187](http://www.nice.org.uk/guidance/TA187) (acceso 1/02/2012).
24. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ and The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol* advance on line publication, 6 January 2009; doi:10.1038/ajg.2008.168.
25. Sadowski DC, Bernstein CN. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guidelines: the use of tumour necrosis factor-alpha antagonist therapy in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2009 Mar; 23(3):185-202.
26. D'Haens GR, Panaccione R. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology in Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose and how to predict response?. *Am J Gastroenterol* 2011; Feb;106(2):199-212.
27. Orlando A., Armuzzi A. The Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) Clinical Practice Guidelines: the use of tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Liver Dis* 2011 Jan;43(1):1-20.
28. Rutgeerts P, Sandborn W, Feagan BG et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
29. Afif W, Leighton JA, Hanguer SB et al. Open-label study of Adalimumab in patients with ulcerative colitis including those with prior loss of response or intolerance to Infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2009 Sep;15(9):1302-1307.
30. Oussalah A, Laclotte C, Chevaux JB et al. Long-term outcome of adalimumab therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: a single-centre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:966.

31. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis. *Gut* 2011;60:780-787.
32. 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;142:257-265.
33. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK Agentes bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa para la inducción de remisión de la colitis ulcerosa (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
34. NICE technology appraisal 163. Infiximab por acute exacerbations of ulcerative colitis. Diciembre 2011. Disponible en [www.nice.org.uk/TA163](http://www.nice.org.uk/TA163).
35. Travis SPL et al. European evidenced-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* (2008) 2, 24-62.
36. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:501-523.
37. Stone JH. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: An overview of adverse effects. In: UpToDate, Furst DE (Ed), UpToDate, Romain PL, Feb 2012.
38. Guidi L., Pugliese D., Armuzzi A. Update on the management of inflammatory bowel disease: specific role of adalimumab. *Clin Exp Gastroenterol*. 2011;4:163-72
39. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004;126:19.
40. Ljung T, Karlén P, Schmidt D et al. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. *Gut* 2004;53:849.
41. Cottone M, Kohn A, Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jan;9(1):30-5
42. Magro F., Portela F. Management of inflammatory bowel disease with infliximab and other anti-tumor necrosis factor alpha therapies. *BioDrugs*. 2010 Dec 14;24 Suppl 1:3-14
43. Penner RM, Fedorak RN. Adalimumab for treatment of Chron's disease in adults. In: UpToDate, Rutgeerts P (Ed), UpToDate, Grover S, Agosto 4, 2011.
44. Billioud V, Sandborn WJ. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2011 Apr;106(4):674-84
45. Ricart E, Ordás I. Anti-TNF antibody therapy in Crohn's disease: the risk of a switch. *Gut*. 2012 Feb;61(2):229-34.
46. Dretzke J., Edlin R. A systematic review and economic evaluation of the use of tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), Adalimumab and Infliximab, for Crohn's disease. [Health Technol Assess](#). 2011 Feb;15(6):1-244.

## XII. AUTORES Y REVISORES

### AUTORES

María Garrigues Sebastiá. FEA Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Natalia Andrés Navarro. FEA Farmacia Hospitalaria. Hospital General La Mancha-Centro.

### REVISOR

Oscar Roncero García-Escribano. FEA Servicio de Digestivo. Hospital General La Mancha-Centro.