



► 4 Mayo, 2015

GASTROENTEROLOGÍA Un estudio concluye que no es posible señalar la superioridad de ninguno de los tres biológicos autorizados, aunque los expertos destacan que en el brote grave corticorrefractario, infliximab podría ocupar la primera línea

Los anti-TNF serían equiparables en eficacia en colitis ulcerosa

NAIARA BROCAL CARRASCO

naiara.brocal@correofarmacologico.com
Infliximab, adalimumab y golimumab serían, en eficacia, alternativas terapéuticas para la colitis ulcerosa de moderada a grave. Por este motivo, otras consideraciones, como la seguridad, la tolerancia y el coste-efectividad serían por tanto determinantes. Así concluyen los autores de un estudio, de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, aparecido en el último número de la revista *Farmacia Hospitalaria*, de la SEFH. La conclusión de este estudio no toma por sorpresa a los especialistas consultados por CF, aunque con una matización: en el paciente grave corticorrefractario infliximab sería de elección.

Ante la ausencia de estudios *head-to-head*, se comparó la eficacia relativa entre los tres por comparaciones indirectas a partir de los resultados de seis ensayos clínicos aleatorizados frente a placebo (dos para cada uno de los biológicos), en términos de remisión clínica, respuesta clínica y curación de la mucosa.

AVAL DE EFICACIA

"Los tres han mostrado una eficacia superior a placebo en la inducción y mantenimiento de la remisión en estudios pivotales que han justificado la aprobación de las agencias regulatorias", recuerda Julián Panés, jefe del Departamento de Gastroenterología del Hospital Clínico de Barcelona. En cuanto a la seguridad, que no sería tan evidente a partir de los ensayos, los estudios observacionales y postcomercialización indican que sería similar.

Sin embargo, los expertos advierten de que sólo infliximab habría sido ensayado en colitis grave refractaria a corticoides. De hecho, matiza Carlos Taxonera, jefe

ALGUNOS DATOS PARA EL ESTUDIO

Número de pacientes en los ensayos sobre el total que alcanzaron resultados de eficacia en el mantenimiento (semana 54 para infliximab y golimumab, semana 52 para adalimumab).

	REMISIÓN CLÍNICA		RESPUESTA CLÍNICA		CURACIÓN DE LA MUCOSA	
	Anti-TNF	Placebo	Anti-TNF	Placebo	Anti-TNF	Placebo
Infliximab (5 mg/kg cada 8 semanas) Rutgeerts et al. 2005 (ACT 1)	42/121	20/121	55/121	24/121	55/121	22/121
Adalimumab (40 mg cada dos semanas) Sandborn et al. 2012 (Ultra 2)	33/150	18/145	55/150	35/145	47/150	28/145
Golimumab (50 mg cada 4 semanas) Sandborn et al. 2013 (Pursuit-M)	50/151	34/154	---	---	---	---
Golimumab (100 mg cada 4 semanas) Sandborn et al. 2013 (Pursuit-M)	51/151	34/154	---	---	---	---

Fuente: *Indirect comparison for anti-TNF drugs in moderate to severe ulcerative colitis (Farm Hosp. 2015;39(2):80-91).*

Biosimilares de infliximab.

El objetivo del estudio sobre anti-TNF aparecido en *Farmacia Hospitalaria* sería avanzar en el uso racional de estos biológicos para la colitis ulcerosa de moderada a grave. "El estudio forma parte de un proyecto de evaluación de tecnologías sanitarias que se desarrolla como herramienta de ayuda a la toma de decisiones dentro de la estrategia de uso racional del medicamento del Sistema Sanitario Público de Andalucía", explica a este periódico la farmacéutica Mercedes Galván-Banqueri, autora principal de la investigación. En este sentido, señala que los resultados de la investigación serían extrapolables a los biosimilares de

infliximab. "Por definición", expone Galván-Banqueri, estos biológicos se producen "de acuerdo a exigencias específicas" de la agencia europea EMA, de calidad, eficacia y seguridad, que demuestran "ser comparables al medicamento innovador de referencia, una vez que la patente ha expirado".

Los gastroenterólogos Carlos Taxonera y Julián Panés comparten este punto de vista. Sin embargo, Joaquín Hinojosa, portavoz de la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), se muestra más reticente y señala que para corroborarlo serán necesarios estudios "a partir de series amplias de pacientes", que presenten las características de los incluidos en los ensayos con infliximab.

de la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Hospital Clínico San Carlos, de Madrid, es el único que cuenta con evidencias de su utilidad en el enfermo ingresado en el hospital, mientras que los otros dos sólo tendrían datos en pacientes ambulatorio. La experiencia en la práctica clínica y los resultados de cohortes prospectivas en estudios abiertos muestran que la respuesta clínica con infliximab "tiende a ser superior", exceptuando el periodo de remisión, corrobora Joaquín Hinojosa, portavoz de la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD). De hecho, en los es-

tudios abiertos, la tasa de colectomías en la fase de brote grave y durante el seguimiento también sugeriría un beneficio a favor de infliximab.

El estudio en *Farmacia Hospitalaria* halló diferencias estadísticamente significativas a favor de infliximab frente a adalimumab en la respuesta clínica y en la curación de la mucosa en el periodo de inducción, aunque Panés interpreta que probablemente estén relacionadas con la dosificación. "Actualmente se están ensayando dosis superiores de adalimumab con las que probablemente alcance mejores resultados

en curación de la mucosa".

En esta línea, advierten de que las diferencias en el diseño de los estudios impedirían la comparabilidad de los resultados en este aspecto concreto. Hinojosa detalla que habría podido influir la elevada respuesta a placebo en el grupo de adalimumab y que "el criterio para evaluar la curación de la mucosa fue más estricto en los estudios *Ultra*" con este fármaco. Con todo, estas diferencias, advierte Hinojosa, serían irrelevantes, "entre otros motivos, por la dificultad de poder extrapolar los resultados de los ensayos clínicos al paciente que vemos en la

¿? EN 4 RESPUESTAS

¿QUÉ EVIDENCIA PUEDE PRESENTAR EL ESTUDIO?

Los autores señalan que "las evidencias empíricas" indican que los resultados de las comparaciones indirectas son con frecuencia consistentes con los de las comparaciones directas.

¿QUÉ TRATAMIENTOS SE EMPLEAN PARA LA ENFERMEDAD ACTIVA?

El tratamiento, que depende de la severidad clínica, puede incluir aminosalicilatos, corticosteroides y biológicos.

¿QUÉ INDICACIÓN TIENEN LOS ANTI-TNF EN COLITIS?

Los tres están indicados ante una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina o azatioprina, o con intolerancia o contraindicaciones a estos tratamientos.

¿QUÉ FRECUENCIA TIENE LA COLITIS ULCEROSA?

Su incidencia en Europa se estima entre 1,5 y 20,3 casos por 100.000 personas/año.

práctica clínica diaria".

Una diferencia esencial entre los tres biológicos es la vía de administración (endovenosa para infliximab y subcutánea para adalimumab y golimumab). "La vía subcutánea tiene la ventaja de que es el propio paciente el que se administra el tratamiento", observa Taxonera. "La endovenosa permite un mayor control y seguimiento del especialista, además de que hay pacientes que prefieren que se les administre el tratamiento a hacerlo ellos".

Vedolizumab, el biológico que permitiría ampliar el tratamiento

N. B. C. Los biológicos anti-TNF pronto dejarán de ser la única familia para esta indicación. En mayo del año pasado la Comisión Europea autorizaba el fármaco de Takeda *Entyvio* (vedolizumab) para enfermedad inflamatoria intestinal (Crohn y colitis ulcerosa). Este anticuerpo dirigido contra la integrina alfa4-beta7 ofrece un nuevo mecanismo de acción que los especialistas consultados aplauden por la posibilidad de ofrecer un tratamiento eficaz a pacientes que han fracasado a los anti-TNF.

De los nuevos medicamentos por llegar, Joaquín Hinojosa, de la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), expone que sería la "opción más importante tanto como tratamiento de primera línea como, especialmente en el rescate de los pacientes con pérdidas de respuesta o fallos primarios a infliximab".

DE SÍNTESIS QUÍMICA

Otra molécula, en este caso de síntesis química, destacada por los expertos sería el inhibidor de la JAK quinasa tofacitinib (*Xeljanz*, de Pfizer). El gastroenterólogo Carlos Taxonera, del Hospital Clínico San Carlos, de Madrid, señala sus buenos datos de eficacia, la aportación de la vía oral y su mecanismo de acción diferenciado, aunque su perfil de seguridad presentaría algunas incertidumbres, apunta. Julián Panés, del Hospital Clínico de Barcelona, añade a las ventajas ya resaltadas por Taxonera "un inicio de acción muy rápido, de sólo dos semanas".