



GRUPO ESPAÑOL DE TRABAJO  
EN ENFERMEDAD DE CROHN Y COLITIS ULCEROSA

## Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día

[www.elsevier.es/eii](http://www.elsevier.es/eii)



### REVISIÓN

# Nuevas dianas terapéuticas en la enfermedad inflamatoria intestinal

F. Muñoz

Complejo Asistencial de Salamanca, Salamanca, España

Recibido el 4 de enero de 2017; aceptado el 12 de abril de 2017

#### PALABRAS CLAVE

Ustekinumab;  
Enfermedad inflamatoria intestinal;  
Enfermedad de Crohn;  
Colitis ulcerosa;  
Inhibidores de quinasa de Janus

#### KEYWORDS

Ustekinumab;  
Inflammatory bowel disease;  
Crohn's disease;  
Ulcerative colitis;  
Janus kinase (JAK) inhibitors

**Resumen** A pesar de la mejor optimización posible de los fármacos disponibles en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), un grupo importante de pacientes precisará de nuevas alternativas terapéuticas. Afortunadamente, existen ya incorporaciones recientes como el vedolizumab o próximas como el ustekinumab; sin embargo, son muchas más las que previsiblemente estarán disponibles en un futuro no muy lejano. En esta revisión repasamos las evidencias y posibles usos de las alternativas con más probabilidad de llegar a la práctica clínica. Entre ellas destacamos los fármacos que bloquean la adhesión leucocitaria, los inhibidores de las JAK quinasas, anticitocinas, con especial hincapié en el ustekinumab, y el mongersen. © 2017 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

#### New therapeutic alternatives in inflammatory bowel diseases

**Abstract** In spite of the best possible optimisation of the available drugs in inflammatory bowel disease (IBD), an important group of patients will require new therapeutic alternatives. Fortunately, there are already new drugs such as vedolizumab or ustekinumab, but, there are many more that will be available in a near future. In this article, a review is made of the evidence and the possible uses of these alternatives. Some of them are drugs that inhibit white cell adhesion, the JAK-kinase inhibitors, the anti-cytokines (especially, ustekinumab), and mongersen. © 2017 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Correo electrónico: [jmuozn@gmail.com](mailto:jmuozn@gmail.com)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eii.2017.04.001>

1696-7801/© 2017 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Muñoz F. Nuevas dianas terapéuticas en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Enferm inflam intest dia.* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eii.2017.04.001>

## Introducción

La introducción de los anti-TNF supuso un gran avance en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y a pesar de que su manejo esté cada vez más optimizado (determinación de niveles y anticuerpos, tratamiento combinado, etc.) existe un grupo amplio de pacientes en los que no se logra el control de la enfermedad. Así, hasta un 36-40% no responden inicialmente en los ensayos clínicos, siendo este porcentaje algo inferior en la práctica clínica (13-33%)<sup>1</sup>. Por otro lado, la pérdida de respuesta en la enfermedad de Crohn (EC) a lo largo del tiempo se da en un 10-21% de pacientes/año<sup>2,3</sup> empleándose un segundo anti-TNF (en ausencia de disponibilidad de niveles de fármaco) cuya durabilidad es menor que el primero<sup>4</sup>. En el caso de la colitis ulcerosa (CU) estas cifras de pérdida de respuesta pueden ser aún mayores, oscilando entre el 46 y el 67%. Por todo ello, parece clara la necesidad de nuevos tratamientos preferentemente con mecanismo de acción diferente del bloqueo anti-TNF. En esta revisión nos detendremos en los fármacos con desarrollo clínico más avanzado (tabla 1) y en las novedades de los ya disponibles bajo la fórmula de fármaco fuera de indicación pero próximos a su comercialización (ustekinumab).

## Anticitocinas

### Inhibidores IL-12 e IL-23

#### Ustekinumab

Este fármaco es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano frente a la proteína p40 que forma parte de las interleucinas (IL) 12 y 23, ambas implicadas en la etiopatogenia de la EC, bloqueando de esta forma a ambas. La IL-12 está implicada en la polarización de los linfocitos *naïve* a polarizarse hacia una respuesta TH-1 que aparece en las fases iniciales de la EC<sup>5,6</sup>. Sin embargo, en fases tardías de la enfermedad predomina una respuesta TH-17 en la que participa la IL-23, de esta forma el ustekinumab bloquearía ambos tipos de respuesta.

Este fármaco tiene una vida media de 3 semanas aproximadamente (15-32 días)<sup>7</sup>, alcanzando la concentración sérica máxima después de una dosis de 90 mg a los 8,5 días. Está comercializado para la psoriasis desde el año 2009 (posteriormente se ha añadido la indicación en pediatría y para la artritis psoriásica). La posología recomendada en estas indicaciones es de 45 mg iniciales por vía subcutánea (s.c.) seguida de otra dosis a las 4 semanas y luego cada 12 semanas. En pacientes con un peso superior a 100 kg la dosis se eleva a 90 mg por administración. Dada la disponibilidad en el mercado desde hace años, la experiencia con este fármaco en España en la EC bajo la fórmula de tratamiento fuera de indicación es amplia y se ha comunicado recientemente<sup>8</sup>.

Los ensayos clínicos publicados se muestran en la tabla 2. El primero de ellos es un ensayo controlado fase IIa<sup>9</sup> que incluye a 2 poblaciones diferentes con los mismos criterios de inclusión: CDAI entre 220 y 450 y fallo a tratamientos previos incluyendo anti-TNF pero no reciente (> 16 semanas). En la primera población analizada los 104 pacientes incluidos

se aleatorizaban a uno de los siguientes grupos de tratamiento: placebo s.c. en las semanas 0, 1, 2 y 3; ustekinumab s.c. 90 mg en las mismas semanas; placebo intravenoso (i.v.) dosis única inicial y ustekinumab 4,5 mg i.v. dosis única. El objetivo del estudio era valorar la respuesta en la semana 8, y en todos los grupos se administraba a partir de esa semana el tratamiento complementario, es decir, si habían recibido placebo s.c. en las primeras semanas luego se administraba el fármaco por la misma vía. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos placebo y los de tratamiento valorados conjuntamente (40% vs. 49% respectivamente); sin embargo, en las semanas 4 y 6 sí existían diferencias a favor del grupo tratado con ustekinumab (53% vs. 30%;  $p=0,02$ ). Lo más llamativo es que en los pacientes con exposición previa a anti-TNF las diferencias alcanzaban significación en todos los puntos analizados desde la semana 2 a la 8. En la segunda población de 27 pacientes se comparaba de forma abierta la administración i.v. con la s.c. sin encontrar diferencias. Un aspecto interesante es que un CDAI más elevado y un menor peso corporal se asociaban con una mejor respuesta; esto último podría estar en relación con una posible infradosificación del fármaco en el estudio.

El objetivo del segundo ensayo clínico fase IIb (estudio CERTIFI) es analizar la utilidad del mantenimiento y corroborar la eficacia tras la inducción en los pacientes con fracaso previo a anti-TNF<sup>10</sup>. Se incluyeron a 526 pacientes que se asignaban aleatoriamente a 4 dosis únicas de inducción por vía i.v. (placebo, 1, 3 y 6 mg/kg) valorando la respuesta (disminución de 100 puntos en el CDAI) en la semana 6. Se encontraron diferencias significativas entre los grupos de 1 y 6 mg/kg (36,6%,  $p=0,02$ ; 39,7%,  $p=0,005$ ) y el grupo tratado con placebo (23,5%). No se encontraron diferencias en los porcentajes de remisión clínica. En una segunda fase, los pacientes que habían respondido inicialmente se aleatorizaban a recibir 90 mg s.c. en las semanas 8 y 16 o placebo, alcanzándose diferencias significativas en respuesta (69,4% vs. 42,5%;  $p<0,001$ ), remisión (41,7% vs. 27,4%;  $p=0,03$ ) y remisión sin corticoides evaluadas en la semana 22.

Recientemente se han comunicado los resultados de los ensayos fase III previos a su comercialización tanto en inducción (UNITI-I y UNITI-II)<sup>11</sup> como en mantenimiento de la respuesta (IM-UNITI)<sup>12</sup>. El diseño de los 2 primeros es similar aleatorizando a 741 y 628 pacientes, respectivamente, a recibir 130 mg de ustekinumab en dosis única frente a 6 mg/kg o placebo, evaluando la respuesta ( $\nabla$ CDAI 100) en la semana 6. En el UNITI-I se incluyeron a pacientes con EC moderada con fallo previo o intolerancia al menos a un anti-TNF (51% más de uno), mientras que en el UNITI-II se permitía el uso previo de anti-TNF mientras no hubiera habido fallo al tratamiento. Los resultados se muestran en la tabla 2. En ambos estudios el fármaco fue superior a placebo tanto en respuesta como en remisión, sin diferencias entre las 2 formas de dosificación. Dos aspectos son interesantes: en primer lugar es que ya en la semana 3 se detectan diferencias significativas con respecto a placebo (30% vs. 17,8% UNITI-I y 39% vs. 21,5%; ambas  $p<0,05$ ), es decir, que tiene un inicio de acción rápido, y en segundo lugar, de nuevo la eficacia en pacientes con fracaso previo a anti-TNF es menor que en pacientes sin exposición o fallo previo a estos fármacos.

En el estudio de mantenimiento (IM-UNITI) se aleatoriza a 388 pacientes con respuesta en la semana 8 en los

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8725586>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8725586>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)