

TRACTAMENT DE LA MALALTIA INFLAMATÒRIA INTESTINAL REFRACTÀRIA AMB TRACTAMENT CONVENCIONAL

Francisco Rodríguez-Moranta, Alexandra Ruiz-Cerulla, Lorena Rodríguez-Alonso, Jordi Guardiola

Unitat de Malaltia Inflamatòria Intestinal, Servei de Gastroenterologia, Hospital Universitari de Bellvitge

Resum

La malaltia inflammatòria intestinal engloba la colitis ulcerosa i la malaltia de Crohn. Totes dues condicionen un alt impacte en la qualitat de vida i el seu maneig implica elevats costos directes i indirectes. Les opcions terapèutiques per als pacients amb malaltia inflammatòria intestinal han augmentat considerablement en els darrers vint anys. Actualment, disposem de cinc medicaments biotecnològics que actuen en diferents dianes terapèutiques: tres inhibidors del factor de necrosi tumoral (infliximab, adalimumab i golimumab), una antiintegrina $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab) i un anticòs anti-IL-12/23 (ustekinumab). A més, disposem del primer fàrmac sintètic dirigit enfront de la cinasa Janus (tofacitinib) per a la colitis ulcerosa. La incorporació de medicaments biosimilars (actualment, infliximab i adalimumab) ha permès reduir-ne considerablement el cost.

En aquest article es revisaran les principals indicacions d'aquests medicaments i els estudis més importants que han permès la seva incorporació en pràctica clínica, així com els principals efectes secundaris.

Paraules clau: malaltia inflammatòria intestinal, colitis ulcerosa, malaltia de Crohn, tractament, biològic.

Introducció

La malaltia inflammatòria intestinal inclou dues malalties de causa desconeguda, la colitis ulcerosa (CU) i la malaltia de Crohn (MC). La CU afecta de manera contínua la mucosa del recte i una extensió variable del còlon. La MC es caracteritza per una afectació transmural, que causa complicacions com estenosi, fistules i abscessos; les lesions poden ser discontinües i l'afectació pot aparèixer en qualsevol punt del tracte gastrointestinal. Ambdues malalties produeixen una reducció significativa de la qualitat de vida dels pacients, amb un gran impacte físic i psicològic.

El tractament farmacològic consta de dues fases, una d'inducció de la remissió d'un brot actiu, seguit d'una fase de manteniment per prevenir la recaiguda. Tant la CU com la MC són malalties molt heterogènies. El tractament s'ha d'individualitzar

en funció de la localització, la gravetat i el patró evolutiu. El tractament quirúrgic, en general, es reserva per a casos de malaltia molt greu, complicacions o fracàs del tractament mèdic.

El tractament convencional de la CU inclou aminosalicilats, esteroïdes i tiopurines. Al voltant d'un 50% dels pacients estan en tractament amb aminosalicilats. De la resta, un 50% tindran resposta estable a tiopurines. En la MC no són útils els aminosalicilats i la proporció de pacients que responen al tractament amb tiopurines és menor (30%).

En les últimes dues dècades, el tractament de la malaltia inflammatòria intestinal ha evolucionat de forma espectacular. Actualment, tenim múltiples opcions terapèutiques per a pacients en els quals ha fracassat el tractament convencional amb una acceptable taxa d'efectes secundaris.

Avui en dia, disposem de tres antagonistes del factor de necrosi tumoral (TNF); una antiintegrina $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab); un anticòs anti-IL-12/23 (ustekinumab), i un fàrmac sintètic dirigit inhibidor de la cinasa Janus (tofacitinib) per a la CU. Tots estan aprovats per a la MC i la CU, amb l'excepció de tofacitinib (exclusivament per a la CU). El tractament en ambdós casos inclou una fase d'inducció a la remissió clínica i una fase de manteniment. La inducció implica una dosi superior del medicament. L'objectiu principal del tractament és la resolució dels símptomes i la cicatrització de la mucosa (associada a una remissió a llarg termini i una menor taxa d'hospitalització i cirurgia) (**figura 1**). La dificultat per seleccionar els pacients que es beneficiaran d'aquests tractaments, els potencials problemes de seguretat i el seu elevat cost són les principals limitacions per a un ús generalitzat dels biològics.

Anticossos anti-TNF

La seva eficàcia i efectivitat ha estat àmpliament demostrada en assajos clínics i en estudis de pràctica clínica. No disposem d'estudis comparatius entre ells. Malgrat tot, infliximab és l'únic fàrmac estudiat en la CU greu hospitalitzada i en malaltia perianal, per tant, és d'elecció en aquestes situacions clíniques.

Infliximab

És un anticòs monoclonal quimèric IgG1 d'origen 75% humà i 25% murí. S'uneix amb una alta afinitat i especificitat a la forma soluble del TNF- α i evita la unió d'aquests als seus receptors cel·lulars. També s'uneix al TNF- α de membrana localitzat en la superfície de les cèl·lules inflamatòries, i indueix apoptosi. S'administra per via endovenosa en una dosi de 5 mg/kg a les setmanes 0, 2, 6 i, posteriorment, cada 8 setmanes. En cas de pèrdua de resposta, es pot intensificar augmentant la dosi (per exemple, 10 mg/kg) o escurçant l'interval d'administració (per exemple, cada 4 setmanes).

L'ús d'infliximab en la MC es va aprovar a Europa el 1999 i en la CU el 2005. Està indicat en la MC luminal i fistulitzant, en la CU, en adults i en població pediàtrica. El 2015 es va aprovar l'ús d'infliximab biosimilar per a les mateixes indicacions, tot reduint el seu cost.

L'eficàcia en la MC va ser demostrada en un assaig clínic¹ que va obtenir una taxa de resposta clínica, després de dues dosis d'infliximab, del 81% (17% en el grup placebo) i una remissió clínica a l'any del 39%². A més, es va demostrar el tancament complet de les fistules perianals en un 36% dels pacients que van rebre infliximab (respecte a un 19% en el grup placebo)³.

El tractament d'infliximab combinat amb azatioprina (la tiopurina més utilitzada) és superior a la monoteràpia, tant per a la remissió clínica com per a la cicatrització de la mucosa encara que s'associa a més efectes adversos⁴. Aquest benefici del tractament combinat sembla associar-se a una millor farmacocinètica per una reducció del risc d'immunogenicitat (de producció d'anticossos que neutralitzen el medicament).

Pel que fa a la CU refractària al tractament convencional, la inducció amb la dosi de 5 mg/kg d'infliximab va obtenir una taxa de resposta clínica del 67% (vs. 33% amb placebo)^{5,6}. A la setmana 30, la remissió clínica va ser del 30% (vs. 13% amb placebo). Els resultats de l'ús d'infliximab en pràctica clínica confirmen una taxa de resposta clínica al voltant del 70%. Igual que en la

MC, la combinació d'infliximab i azatioprina és superior a la monoteràpia (40% vs. 22%, a la setmana 16)⁷.

Fins a un 30% dels pacients amb malaltia inflamatòria intestinal no mostra cap benefici clínic després de la inducció (absència de resposta primària) i un 50% ha d'interrompre el tractament, ja sigui per una pèrdua secundària de resposta (el medicament perd l'efecte que va assolir d'inici) o un esdeveniment advers greu, com una reacció a la infusió, la infecció o la malignitat. La pèrdua de resposta pot explicar-se en gran mesura per concentracions baixes o indetectables del fàrmac a la sang. Això pot ser degut a la falta d'adherència al tractament farmacològic, a un aclariment no immune (per exemple, per un augment del consum del medicament durant un brot) o al desenvolupament d'anticossos enfront d'infliximab.

Adalimumab (ADA)

És un anticòs monoclonal humà de tipus IgG1. Aprovat per l'EMA per a la MC el 2007 i per a la CU el 2012. S'administra per via subcutània en una dosi d'inducció de 160 mg (setmana 0) i 80 mg (setmana 2). La dosi de manteniment és de 40 mg cada 2 setmanes i pot augmentar-se a 40 mg setmanals o 80 cada 14 dies en cas de pèrdua de resposta secundària.

L'estudi CLASSIC-I va demostrar la seva eficàcia en pacients amb MC⁸. Després de les dues primeres dosis (setmana 4) es va obtenir una taxa de remissió superior a placebo (36% vs. 12%, respectivament). L'estudi de manteniment (CLASSIC-II) va assajar dues pautes de manteniment (40 mg cada 14 dies o 40 mg cada setmana) contra placebo. Les taxes de remissió van ser 79, 83 i 44%, respectivament⁹.

Encara que no hi ha cap estudi dissenyat específicament per avaluar l'eficàcia d'adalimumab en la malaltia perianal, s'ha observat una major probabilitat de tancament de fistules amb adalimumab que amb placebo, així com un menor risc d'hospitalització i intervenció quirúrgica¹⁰. D'altra banda, s'ha demostrat l'eficàcia d'adalimumab en pacients tractats prèviament amb infliximab, tot i que amb resultats més modestos que en població naïf, situació que es repeteix amb tots els fàrmacs amb contacte previ amb un altre biològic¹¹.

En la CU, els resultats són més modestos. L'assaig clínic ULTRA1 va mostrar una taxa de remissió amb adalimumab a la setmana 8 del 19% (vs. 9% el placebo). La remissió clínica a la setmana 52 va ser del 22% (vs. 12% el placebo)¹².

Un avantatge potencial d'adalimumab respecte a infliximab és que la necessitat de tractament combinat amb immunosupressors és menys evident, probablement per desenvolupar menor immunogenicitat. L'estudi DIAMOND en pacients amb MC no va obtenir diferències en eficàcia entre la monoteràpia amb adalimumab i la combinació d'aquest amb azatioprina¹³. No obstant això, estudis observacionals han demostrat una menor taxa d'anticossos antiadalimumab amb la combinació¹⁴. Per això, la decisió d'associar o no tractament immunosupressor requereix una anàlisi personalitzada de riscos i beneficis.

Golimumab

És un anticòs monoclonal completament humà tipus IgG1 aprovat per l'EMA l'any 2013 per a la CU. És el menys immunogen dels tres anti-TNF. No disposa de biosimilar. La inducció amb golimumab consta d'una dosi de 200 mg sc a la setmana 0 i 100 mg a la setmana 2. El manteniment implica una dosi de 100 mg

(> 80 kg) o 50 mg (< 80 kg) cada 4 setmanes. En cas de pèrdua de resposta clínica es pot intensificar la dosi (augmentar la dosi de 50 a 100 mg/mes).

S'ha avaluat la seva eficàcia en la CU sense resposta al tractament convencional o corticodependent, naïf anti-TNF. La resposta clínica (setmana 6) va ser del 51% amb la dosi de 200 mg / 100 mg (setmanes 0 i 2), un 54,9% amb la dosi 400 mg / 200 mg (setmanes 0 i 2), tots dos superiors al placebo (30,3%). La remissió clínica a la setmana 6 també va ser superior amb les dues dosis de golimumab: 17,8% (dosi 200 mg / 100 mg), 17,9% (dosi 400 mg / 200 mg) respecte a placebo (6,4%), ($p < 0,0001$). Els pacients responsius van ser aleatoritzats a rebre golimumab a dosi de 50 mg, 100 mg o placebo cada 4 setmanes fins a la setmana 54. La resposta clínica mantinguda es va obtenir en el 47%, 49,7% i 31,2%, respectivament¹⁵.

Seguretat dels anti-TNF: S'ha observat un major risc d'infeccions oportunistes (tuberculosi, pneumocistosi i nocardiosi). Per aquest motiu, previ a l'inici del tractament s'ha de realitzar el cribratge de la infecció latent de tuberculosi. D'altra banda, s'ha descrit un augment del risc d'infeccions virals (varicel·la zòster, citomegalovirus o reactivació de l'hepatitis B). Durant el tractament, estan contraindicades les vacunes amb virus vius. El risc de càncer és controvertit i, encara que amb resultats contradictoris, s'ha suggerit un increment del risc de melanoma. Altres efectes adversos són reaccions d'hipersensibilitat i cutànies, citopènies, insuficiència cardíaca, exacerbació de símptomes de malalties desmielinitzants del sistema nerviós central, hepatitis autoimmune i reaccions paradoxals, com psoriasis o dermatitis^{16,17} (**taula 2**).

Estudi farmacocinètic dels anti-TNF: Actualment disposem de la possibilitat de determinar els nivells plasmàtics dels anti-TNF, així com la presència d'anticossos contra el medicament. S'ha plantejat en diferents escenaris (durant la inducció, en el manteniment del pacient en remissió, previ a la retirada del tractament). Actualment, l'únic acceptat és en cas d'una pèrdua de resposta clínica. En cas que els nivells siguin correctes (de 3 a 10 µg/ml per a infliximab, de 5 a 12 µg/ml per a adalimumab i > 2,5 µg/ml per a golimumab) no és probable que un segon anti-TNF sigui beneficiós, i l'estratègia habitual ha de ser canviar de diana terapèutica. Si els nivells són baixos, es podria intensificar el tractament. Finalment, en cas de la presència d'anticossos es pot canviar d'anti-TNF o de diana terapèutica.

Vedolizumab

Aprovat per l'AEM el 2014. És un anticòs monoclonal humanitzat del tipus IgG1 que actua com a inhibidor selectiu de la integrina $\alpha 4\beta 7$ i que evita l'adhesió i migració dels leucòcits cap al tracte gastrointestinal. La inhibició de les integrines $\alpha 4\beta 7$ està limitada a la mucosa intestinal i nasofaríngia per la qual cosa s'assumeix un perfil de seguretat més favorable que els anti-TNF, però amb menor eficàcia en les manifestacions extraintestinals. La pauta recomanada és de 300 mg ev a les setmanes 0, 2, 6 i cada 8 setmanes. Els pacients amb MC poden beneficiar-se d'una dosi addicional a la setmana 10. En cas de pèrdua de resposta es pot intensificar a cada 4 setmanes.

L'eficàcia de vedolizumab en la MC activa de moderada a greu ha estat avaluada en els AC GEMINI II i III¹⁸⁻¹⁹. La inducció a les setmanes 0 i 2 va demostrar superioritat davant placebo (remissió clínica, a la setmana 6, del 15% vs. 7%). La resposta es va obtenir en el 31,4% i el 25,7%, respectivament ($p = 0,23$). Els no responsius es beneficien d'una dosi addicional a la setmana 10. Els pacients responsius es van incloure en un estudi d'extensió en què es van administrar 300 mg ev cada 4 o 8 setmanes o placebo. A les 52 setmanes, els dos grups de tractament van ser superiors a placebo (41,8%, 44,8% i 16%, respectivament). En els pacients naïf a medicaments biològics la resposta clínica duradora va arribar al 60,7%.

La indicació de vedolizumab en CU es va basar en els resultats de l'estudi GEMINI I²⁰ en pacients. En aquest, 225 pacients amb CU moderada a greu van rebre 300 mg de vedolizumab ev (setmanes 0 i 2) i 149 pacients van rebre placebo. A més, 521 pacients van ser assignats a vedolizumab en règim obert per completar l'estudi de manteniment. Un 40% dels pacients no havia respost o eren intolerants a anti-TNF. La resposta i remissió clínica a la setmana 6, en el grup de pacients naïf a medicaments biològics, es va obtenir en el 53,1% i 23,1% en el grup vedolizumab i el 26,3% i 6,6% en el grup placebo.

Seguretat de vedolizumab: No s'ha identificat un increment del risc d'infeccions de forma global. Tampoc s'ha observat un augment de la incidència d'infeccions greus o infeccions oportunistes. En canvi, s'ha observat un major nombre d'infeccions per *Clostridium difficile* i citomegalovirus (**taula 2**).

Ustekinumab (UST)

És un anticòs monoclonal IgG1 totalment humà que s'uneix específicament a la subunitat p40 de les interleucines (IL) 12 i 23. La IL-12 i la IL-23 són secretades per les cèl·lules presentadores d'antígens activades. UST inhibeix la seva activitat impeding la unió de p40 al receptor IL-12Rb1 de la superfície de les cèl·lules immunitàries. A diferència dels anti-TNF, és poc immunogen. Es va aprovar-ne l'ús per a la MC (2016) i la CU (2019). La inducció d'ustekinumab requereix una única dosi endovenosa (< 55 kg: 260 mg; 55-85 kg: 390 mg; > 85 kg: 520 mg). El manteniment es realitza amb un vial de 90 mg per via sc que s'administra a les 8 setmanes. Posteriorment, si el pacient assoleix la remissió, s'indica una dosi de 90 mg sc cada 12 setmanes, i en cas de resposta parcial, cada 8 setmanes. En cas de pèrdua de resposta es pot escurçar de 12 a cada 8 setmanes.

Els assajos UNITI 1 i UNITI 2 van avaluar l'eficàcia d'ustekinumab en inducció en pacients amb MC refractaris o intolerants al tractament anti-TNF (UNITI 1) o al tractament convencional (UNITI 2). La resposta a la setmana 6 va ser superior al placebo en tots dos estudis. La resposta va ser inferior a l'estudi que va incloure pacients amb fallada a anti-TNF que en la població naïf a medicaments biològics (34% vs. 55%). L'estudi d'extensió IM-UNITI va incloure els pacients responsius en l'estudi d'inducció i van ser aleatoritzats a rebre placebo o ustekinumab 90 mg subcutani cada 8 o 12 setmanes. Les taxes de remissió a la setmana 44 va ser significativament superiors en els grup tractats amb ustekinumab, encara que l'administració cada 8 setmanes va arribar a una taxa de remissió clínica numèricament superior a cada 12²¹.

Taula 1. Primera línia de tractament exclusivament per criteris d'eficàcia i seguretat (adaptació de Chang S, Current Gastroenterology Reports 2020; 22: 7)*

	Infliximab	Adalimumab	Golimumab	Vedolizumab	Ustekinumab	Tofacitinib
CU moderada-greu	++	++	++	++	++**	-
CU refractària a esteroides	++	-	-	-	-	+
MC moderada-greu	++	++	-	++	++	-
MC perianal	++	++	-	-	+	-
Espondiloatropatia associada	++	++	++	-	+	+
Embaràs	++	++	++	+	+	-
MC postoperada	++	++	-	+	+	-
Història càncer	-	-	-	++	++	-
Infecció recurrent	-	-	-	++	++	-

++ molt a favor + a favor - en contra

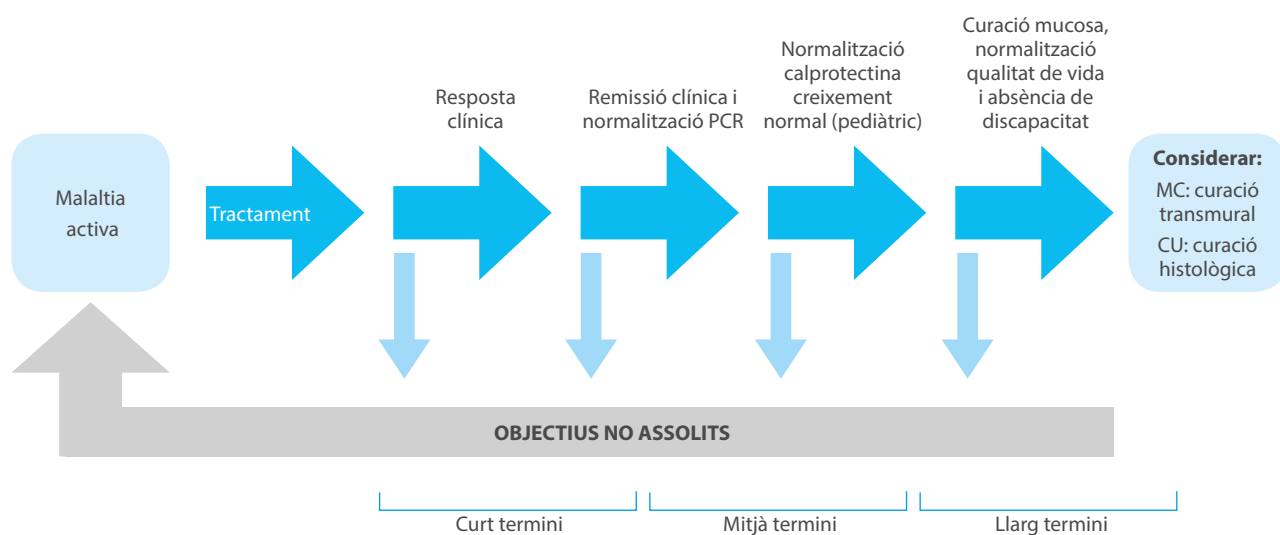
* La bona relació d'efectivitat i seguretat i cost dels biològics biosimilars (infliximab i adalimumab) n'afavoreix l'ús prioritari com a primera línia en pacients refractaris al tractament convencional^{25,26}.

** Ustekinumab actualment no està finançat per a la colitis ulcerosa.

Taula 2. Sumari d'efectes adversos dels medicaments biotecnològics i tofacitinib (adaptació de Querioz N, Gastroenterology 2020)

	Infeccions	Infeccions oportunistes	Malignitat	Immunogenicitat	Trombosi	Trastorns metabòlics
Tiopurina + anti-TNF en combo	++	++	+	+	-	+
Anti-TNF en monoteràpia	+	++	+	++	-	+
Vedolizumab	+/-	-	sense dades	+	-	-
Ustekinumab	+/-	-	-	+	+	-
Tofacitinib	+	+	+	-	+	+

Figura 1. Objectius de tractament segons el consens STRIDE II (Adaptat adaptació de Turner D, Gastroenterology 2021)



Pel que fa a la CU, l'assaig UNIFI va investigar ustekinumab com a teràpia d'inducció i manteniment en pacients amb CU de moderada a greu amb fracàs o intolerància a tractament convencional, anti-TNF o vedolizumab. La remissió clínica (setmana 8) es va obtenir en el 15,5% després d'una dosi ev de 6 mg/kg d'ustekinumab (5,3% amb el placebo). Els pacients amb resposta clínica van ser aleatoritzats a ustekinumab 90 mg sc cada 12 o 8 setmanes o placebo. La remissió clínica a la setmana 44 es va obtenir en el 38%, 44% i 24%, respectivament. Es va observar resposta tant en pacients amb exposició prèvia a anti-TNF com sense.

Seguretat: Els assajos confirmen la seguretat d'ustekinumab. Les taxes d'infecció van ser similars a les del grup placebo. No s'ha descrit un increment del risc d'infeccions, esdeveniments cardiovasculars o morts. Tampoc sembla estar associada amb fenòmens paradoxals ni malalties desmielinitzants (**taula 2**).

Tofacitinib

Aprovat per l'EMA (2018) com a tractament de la CU amb manca de resposta al tractament convencional o biològic. És un fàrmac sintètic que inhibeix JAK3 i JAK1 i, en menys mesura, JAK2 i TYK2. S'uneix de forma selectiva i reversible al lloc d'unió de l'ATP. Aquesta acció bloqueja la transducció de senyals dels receptors de diverses interleucines (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-15 i IL-21) i interferons de tipus I i II, i modula la resposta inflammatòria i immunitària. La seva administració és oral, té una vida mitjana curta i no desenvolupa immunogenicitat. La inducció és de 10 mg/12 hores durant 8 setmanes (ampliable a 16 setmanes en cas d'absència de resposta) i, posteriorment, una dosi de manteniment de 5 mg/12 hores. En cas de pèrdua de resposta, pot augmentar-se de nou a 10 mg/12 hores avaluant el risc-benefici, atès que el risc d'efectes secundaris és dosiddependent.

Els assajos fase 3 van confirmar la superioritat de tofacitinib respecte a placebo en inducció i manteniment en pacients amb CU de moderada o greu. La remissió clínica en la inducció (setmana 8) es va assolir en el 18,5%-16,6% dels pacients tractats amb tofacitinib i en el 8,2%-3,6% amb placebo. L'inici d'acció és ràpid, amb una millora significativa dels símptomes de la CU als 3 dies de la seva administració. L'estudi de manteniment va demostrar la remissió clínica a les 52 setmanes dels pacients tractats amb 5 mg o 10 mg cada 12 hores de tofacitinib en el 34,3% i 40,6%, respectivament (11,1% en el grup placebo)²³.

Seguretat: Els efectes secundaris més freqüents són la cefalea, la nasofaringitis, les nàusees i les artràlgies²². Hi ha un increment de risc d'infecció pel virus de la varicel·la zòster i un increment dels lípids a la sang (colesterol total, LDL i HDL). A més, s'ha informat d'un increment del risc de trombosi venosa i tromboembòlia pulmonar en pacients majors de 60 anys amb factors de risc addicionals (insuficiència cardíaca, infart de mio-

cardi en els 3 mesos previs, tromboembolisme previ, neoplàsia, trastorns hereditaris de coagulació, anticonceptius hormonals combinats o teràpia de substitució hormonal, pacients que es vagin a sotmetre a una cirurgia major i immobilització).

I també, s'ha informat sobre un augment de la incidència d'esdeveniments cardiovasculars majors (especialment en més grans de 65 anys o amb factors de risc cardiovascular) i de neoplàsies malignes (especialment en més grans de 65 anys o fumadors actuals o passats).

En aquest grup de pacients s'ha d'evitar el tractament amb tofacitinib a menys que no hi hagi cap altra alternativa²⁴. La seva administració està contraindicada en la lactància i durant l'embaràs (**taula 2**).

Elecció de la teràpia

D'acord amb criteris d'eficàcia, seguretat i cost, es publiquen periòdicament els acords de la Comissió Farmacoterapèutica per al sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús de medicaments per a la CU²⁵ i MC²⁶. Actualment, disposem de cinc medicaments biotecnològics amb tres mecanismes d'acció diferents i d'un fàrmac sintètic dirigit. La competència entre els diferents fàrmacs i l'aparició de biosimilars ha reduït sensiblement els seus costos i ha permès avançar les línies de tractament i oferir fàrmacs més eficaços que la teràpia convencional i amb menys toxicitat. Per això, el posicionament d'aquests fàrmacs en la piràmide de tractament està canviant contínuament.

Lelecció de quin agent cal utilitzar depèn dels factors següents: via d'administració (oral, subcutani, intravenós), velocitat de resposta a la teràpia d'inducció, possible immunogenicitat i necessitat de teràpia combinada, seguretat / efectes secundaris (càncer, infeccions, esdeveniments cardiovasculars), persistència (fàrmac sense pèrdua de resposta després de millora inicial), disponibilitat d'hospital de dia per a la infusió, presència de manifestacions extraintestinals i el cost total.

En el nostre medi, l'elevada eficàcia i relatiu baix cost dels anti-TNF que tenen biosimilars (infliximab i adalimumab) posiciona aquest grup com a medicaments de referència. Les preferències de tractament subcutani (a favor d'adalimumab o golimumab), la presència de comorbiditats o població de persones grans (a favor de vedolizumab i ustekinumab), la presència d'espondiloartropatia axial o malaltia perianal complexa (beneficia els anti-TNF i tofacitinib) pot modificar l'elecció del tractament.

Punts clau

- *La MC i la CU són malalties de causa desconeguda que produeixen una reducció significativa de la qualitat de vida dels pacients, amb un gran impacte físic i psicològic.*
- *L'objectiu global del tractament és la remissió dels símptomes i la cicatrització de les lesions endoscòpiques i la normalització de la qualitat de vida sense discapacitat.*
- *Els medicaments biotecnològics anti-TNF, vedolizumab i ustekinumab són eficaços en induir la remissió clínica i mantenir-la, tant a la CU com a la MC. Tofacitinib és eficaç en induir la remissió clínica i mantenir-la en pacients amb CU. El seu ús està indicat en pacients amb falta de resposta o contraindicació al tractament convencional.*
- *La bona relació d'eficàcia, seguretat i cost dels biosimilars infliximab i adalimumab els posiciona com a fàrmacs de primera línia en pacients amb manca de resposta al tractament convencional.*
- *L'elecció del tractament de segona línia depèn del tipus i fenotip de la malaltia, la presència de comorbiditats, l'estudi farmacocinètic dels anti-TNF, la presència de manifestacions extraintestinals i les preferències del pacient.*

Bibliografia

1. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease CA2 Study Group. N Engl J Med. 1997 Oct 9;337(15):1029-35.
2. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. Lancet. 2002 May 4;359(9317):1541-9.
3. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med. 2004 Feb 26;350(9):876-85.
4. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al; SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2010 Apr 15;362(15):1383-95.
5. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2005 Dec 8;353(23):2462-76.
6. Ferrante M, Vermeire S, Fidler H, Schnitzler F, Noman M, Van Assche G, et al., Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis, J Crohn Colitis, 2008 Sep 2008 (2), p. 219–22.
7. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. Gastroenterology. 2014 Feb;146(2):392-400.
8. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. Gastroenterology. 2006 Feb;130(2):323-33; quiz 591.
9. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. Gut. 2007 Sep;56(9):1232-9.
10. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Kamm MA, Yu AP, Wu EQ, et al. Comparison of two adalimumab treatment schedule strategies for moderate-to-severe Crohn's disease: results from the CHARM trial. Am J Gastroenterol. 2009 May;104(5):1170-9.
11. Panaccione R, Sandborn WJ, D'Haens G, Wolf DC, Berg S, Maa JF, et al. Clinical Benefit of Long-Term Adalimumab Treatment in Patients With Crohn's Disease Following Loss of Response or Intolerance to Infliximab: 96-Week Efficacy Data From GAIN/ADHERE Trials. J Crohns Colitis. 2018 Jul 30;12(8):930-938.
12. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2012 Feb;142(2):257-65.e1-3.
13. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, Ishida T, Kato S, Nakagawa T, Esaki M, Nagahori M, Matsui T, Naito Y, Kanai T, Suzuki Y, Nojima M, Watanabe M, Hibi T; DIAMOND study group. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. J Crohns Colitis. 2016 Nov;10(11):1259-1266.
14. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naïve patients with active luminal CD: a prospective, multicentre, cohort study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019 May;4(5):341-353.
15. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al; PURSUIT-SC Study Group. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2014 Jan;146(1):85-95; quiz e14-5.
16. Papamichael K, Mantzaris GJ, Peyrin-Biroulet L. A safety assessment of anti-tumor necrosis factor alpha therapy for treatment of Crohn's disease. Expert Opin Drug Saf. 2016;15(4):493-501.
17. Beaugerie L, Rahier JF, Kirchgerner J. Predicting, Preventing, and Managing Treatment-Related Complications in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 May;18(6):1324-1335.e2.
18. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al; GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2013 Aug 22;369(8):711-21.
19. BE. Sands, B.G. Feagan, P. Rutgeerts, J.F. Colombel, W.J. Sandborn, R. Sy, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. Gastroenterology, 147 (2014), p. 618-627.
20. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2013 Aug 22;369(8):699-710.
21. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med. 2016 Nov 17;375(20):1946-1960.
22. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al; UNIFI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 2019 Sep 26;381(13):1201-1214.
23. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 2017 May 4;376(18):1723-1736.
24. López-Sanromán A, Esplugues JV, Doménech E. Pharmacology and safety of tofacitinib in ulcerative colitis. Gastroenterol Hepatol. 2021 Jan;44(1):39-48.
25. https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacologia/harmonitzacio/informes/_compartits/colitisulcerosa/acord-CFT-SISCAT-fbiologics-colitis-ulcerosa.pdf
26. https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacologia/harmonitzacio/informes/_compartits/malaltiaCrohn/AcordCFT-SISCAT_Medicaments_biologics_MalaltiaCrohn.pdf

Data de redacció: **Juny 2021**

En el pròxim número: **Preguntes freqüents sobre l'ús de vitamina D**

Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya

Direcció: Marta Chandre

Subdirecció: Pilar López

Coordinació editorial: Laura Diego i Laia Robert

Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica: Núria Escoda

Comitè científic: Jordi Camarasa, Laura Diego, Núria Escoda, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrdejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Andrea Molina, Eva Martínez, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Laura Villamarín, Noemi Villén

Secretaria Tècnica: Ester Saperas

Suport tècnic: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a:

Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica

Gerència del Medicament,

Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/>

<http://medicaments.gencat.cat/ca>