



PAPEL DEL ADALIMUMAB EN LA COLITIS ULCEROSA.

Dr F Muñoz

Hospital Virgen Blanca. León.

En esta pequeña revisión nos centraremos en exponer la evidencia existente sobre el anti-TNF que recientemente se ha autorizado en nuestro país para el tratamiento la colitis ulcerosa (CU) intentado evitar aspectos ya de sobra conocidos como la seguridad o monitorización.

EVIDENCIAS DISPONIBLES SOBRE SU EFICACIA

Los estudios que han sustentado la autorización del adalimumab (ADA) en la colitis ulcerosa son dos ensayos clínicos bajo a la denominación de ULTRA 1 y 2 con más de 1.000 pacientes incluidos entre ambos. El primero de ellos, el ULTRA 1 explora la eficacia del fármaco en la CU activa¹ aleatorizando inicialmente a 186 pacientes en dos grupos, placebo y ADA con una pauta de inducción de 160/80 seguida de dos dosis de 40 mg, evaluando la eficacia en la semana 8. Sin embargo, después del inicio del estudio, a petición de las autoridades reguladoras europeas, se modificó este esquema (enmienda 3) añadiendo un nuevo grupo con una dosis de inducción de 80/40 mg. No se incluyeron pacientes que hubieran recibido previamente infliximab (IFX). En la semana 8, un 18,5% del grupo de la dosis más elevada consiguió alcanzar la remisión clínica definida por el índice de Mayo (≤ 2 sin ningún subescore >1) frente al 9,2% en el grupo placebo ($p=0,031$, NNT=11). Sin embargo, la dosis inferior no alcanzó significación estadística (10%, $p=0,833$). Otros objetivos secundarios del estudio como respuesta clínica o cicatrización mucosa no alcanzaron diferencias con respecto al placebo en ninguno de los grupos asignados al ADA. Una posible explicación de estos resultados es que la respuesta del placebo es más elevada (44,6%) que la observada en estudios de diseño similar con IFX (ACT 1 y 2) o la encontrada en los meta-análisis publicados sobre la respuesta al placebo en la CU (32%² y 28%³). Por tanto, el ADA es eficaz en conseguir la remisión de pacientes con CU activa pero sólo a las dosis de inducción de 160/80 siendo llamativa la magnitud del efecto, mas discreta que la conseguida en los ACT 1 y 2 (38% y 33% respectivamente⁴).

El segundo ensayo clínico, el ULTRA 2 es un estudio fase 3 multicéntrico que incluye a 494 pacientes con CU con actividad moderada-grave a pesar de corticoides y/o inmunosupresores, destacando que un 40% había recibido previamente IFX. Esta vez solo hay dos grupos, placebo y ADA a las dosis de inducción encontradas como eficaces en el ULTRA 1, es decir 160/80 seguida de

40 mg/2 semanas durante 52 semanas. Los resultados obtenidos tras la fase de inducción son similares a los obtenidos en el ULTRA 1 con un porcentaje de remisión en la semana 8 del 16,5% para el ADA y del 9,3% en el grupo placebo ($p=0,019$; NNT=14). En esta ocasión sí se encuentran diferencias significativas también en las tasas de respuesta (50,4% vs 24,6% $p<0,001$; NNT=6) tras la inducción y en consonancia con las encontradas con el IFX (ACT 1: 69% y 61% vs 37,2%). El ADA mantiene su eficacia en el tiempo con un 17,3% de los pacientes en remisión en la semana 52 frente al 8,5% en el grupo placebo ($p=0,004$; NNT=11) siendo los porcentajes correspondientes de respuesta del 30,2 y 18,3% respectivamente ($p=0,002$; NNT=8). Con estos datos el fármaco se autorizó en el tratamiento de la CU activa moderada-grave en adultos con respuesta inadecuada a corticoides e inmunomoduladores, o bien con contraindicaciones o intolerancia a estos fármacos.

¿REALMENTE ES MENOS EFICAZ QUE OTROS ANTI-TNF?

Como hemos visto los resultados con ADA en los ensayos clínicos publicados son algo inferiores a los encontrados con el IFX, sobre todo tras la inducción, lo que puede llevar a la impresión de que es menos eficaz, sin embargo a este respecto hay que hacer algunas consideraciones. En primer lugar, son dos ensayos diferentes y realizados en épocas distintas (los ACT 1 y 2, 8-10 años antes que los ULTRA). Los pacientes incluidos en ambos estudios tienen unas características similares en cuanto a gravedad, duración de la enfermedad, edad, criterios de inclusión y exclusión, etc. Solamente hay algunos aspectos que podrían influir en los resultados. En primer lugar en los ACT un menor número de pacientes estaba sin inmunosupresores (15% vs 23,8% ó 29,9% en los estudios con ADA) y sobre todo en el ULTRA-2 un 40% habían recibido IFX con anterioridad. Los objetivos del estudio son diferentes (remisión en los ensayos con ADA y respuesta en los ACT) y la forma de calcular la eficacia también es ligeramente distinta. En los ACT se hacía una media de los valores en los 3 días previos a la visita del índice de Mayo mientras que en los ULTRA se tenía en cuenta el valor más alto en esos 3 días lo que puede empeorar ligeramente la eficacia encontrada. Otro dato que podría influir en los resultados es el hecho de que en los ACT no se permitía un aumento de dosis en caso de pérdida de eficacia lo que puede inducir al paciente y/o al investigador a minimizar los síntomas para no salir del ensayo. Por tanto, aunque los resultados son numéricamente inferiores es arriesgado realizar comparaciones directas porque simplemente son estudios diferentes, doblando en ambos la eficacia del fármaco a la del placebo tanto en la inducción como en el mantenimiento.

No existe ni probablemente lo haya nunca un estudio que compare directamente a ambos fármacos de forma

que la única forma de hacerlo es valorando los resultados de ambas en series abiertas. En este sentido Gies et al⁵ publican los resultados de un único centro en Canadá con 53 pacientes (25 ADA y 28 IFX) con un seguimiento de 1 año con una eficacia similar tanto en inducción (respuesta 96,4% IFX vs 80% ADA, $p=0,088$) como en mantenimiento (77,8% IFX vs 70% ADA, $p=0,71$). Sin embargo, el número de pacientes es claramente inferior al necesario para detectar diferencias aparte del posible sesgo de selección.

Posición de las guías.

¿CUESTIÓN DE DOSIS?

Una posible explicación a la eficacia encontrada en los ensayos clínicos, menor de la esperada, es que la dosis elegida sea insuficiente. De hecho, al contrario de lo que ocurre con el IFX donde la dosis más elevada no tiene mejores resultados en los ULTRA la única dosis eficaz es la de 160/80 y desconocemos si los resultados hubieran sido mejores con una dosis superior. De hecho, la dosis total de IFX administrada como inducción triplica la utilizada con ADA (1050 mg vs 320 mg para un peso de 70 Kg)⁶. Además, el máximo beneficio se consigue en la semana 16 tras la administración de dosis repetidas^{1,7} lo que apunta en la misma dirección. En el estudio ULTRA-1 los resultados son peores en pacientes con índice de Mayo más elevado (≥ 10), con mayor PCR (≥ 10 mg/l), en caso de colitis extensa o un peso ≥ 82 kg lo que indica que probablemente son necesarias dosis más elevadas en esas circunstancias.

SERIES ABIERTAS: "ENTORNO REAL"

Existen numerosas series abiertas publicadas^{5, 8-14} que nos dan una idea de la eficacia del fármaco en la clínica habitual fuera del contexto controlado del ensayo clínico. En este sentido, los resultados son claramente mejores que los encontrados en los ULTRA con una respuesta se sitúa en un 60%¹⁴ -70%^{10, 15} tras la inducción y del 35-70%^{9, 10, 15} al año de tratamiento. No obstante, los estudios son heterogéneos entre sí, tanto en la población de estudio como en los criterios de valoración de la eficacia. En la práctica totalidad de las series la mayor parte de los pacientes había recibido IFX previamente (65-100%) por lo que los resultados aún podrían ser mejores.

¿CUÁNDO DECIDO QUE NO ES EFICAZ?

Ya hemos comentado que tras la inducción el porcentaje de pacientes que alcanza la remisión clínica alcanza el máximo en la semana 16^{1,7}, sin embargo la probabilidad de mantenerla al año es sólo del 4% en aquellos que no consiguen respuesta en la semana 8¹⁶. Por lo tanto, parece razonable utilizar este criterio para derivar al paciente hacia otras opciones en caso de no respuesta, sin embargo dadas las escasas opciones terapéuticas en

la actualidad en cuanto a biológicos se refiere no olvidaremos que los resultados son algo mejores en la semana 16, si el paciente obviamente puede esperar este tiempo.

OTROS PARÁMETROS DE EFICACIA: CICATRIZACIÓN MUCOSA Y REMISIÓN LIBRE DE CORTICOIDES.

La cicatrización mucosa que consigue el ADA al final del seguimiento en el ULTRA-2 es superior a la observada con el placebo (25% vs 15,4%, $p>0,009$), sin embargo son unas cifras, de nuevo, inferiores a las observadas con otros fármacos^{4, 17}. En la prolongación del estudio ULTRA-1 con administración abierta de ADA, donde se permitía la intensificación, la CM se observa en un 46,7% al año de seguimiento, cifra muy similar a las encontradas en las diferentes series abiertas publicadas⁹.

Realmente la eficacia de un fármaco en la CU viene determinada no sólo por la capacidad de inducir la remisión clínica si no de hacerlo sin corticoides y en este punto los resultados son desalentadores en los ensayos clínicos. Así en el ULTRA-2 se consigue en un 13,3% de pacientes (frente al 5,7% con placebo, $p=0,035$) similar a la conseguida por el IFX en los estudios ACT (25,7% con 5 mg/kg y 16,4% con 10 mg/kg). De nuevo, en la práctica clínica estos resultados son más optimistas consiguiendo retirar los estos fármacos en un 60% de los pacientes, estando en remisión sin corticoides el 40%^{14, 18}.

¿EVITA INGRESOS Y COLECTOMÍAS?

En dos ensayos clínicos con ADA analizados conjuntamente¹⁹ se observó una disminución del 35% en el número de hospitalizaciones por cualquier causa en el grupo tratado con ADA y del 48% en las hospitalizaciones relacionadas con la CU ($p<0,05$). La necesidad de colectomía se redujo en un 22%. En las series abiertas donde la mayor parte de los pacientes habían recibido IFX previamente, las tasas de colectomía se sitúan en alrededor del 20% al año, teniendo en cuenta la alta probabilidad de cirugía en esta situación ante la falta de alternativas de tratamiento. Los factores que se ha identificado como predictivos de cirugía son la ausencia de respuesta en la semana 12 y la escalada de dosis ineficaz¹⁰.

PAPEL DEL ADALIMUMAB COMO SEGUNDO BIOLÓGICO

Los resultados obtenidos en el ULTRA-2 en pacientes que no han recibido anti-TNF previamente son mejores que los obtenidos en el global del estudio, algo esperable. Sin embargo en los pacientes con IFX previo no se alcanzan diferencias significativas tras la inducción (remisión semana 8: 9,2% ADA vs 6,9% placebo, $p=0,559$), aunque sí en la semana 52, si bien los resultados son aún más discretos⁷ (10,2% vs 3%, $p=0,039$). Aunque no se disponen de ensayos clínicos en esta situación con-

creta a diferencia de la enfermedad de Crohn²⁰, los datos derivados de las diferentes series abiertas publicadas apoyan su utilización^{10, 11, 14, 15, 18}.

¿ES FRECUENTE LA PÉRDIDA DE RESPUESTA?

En los pacientes con CU es probable que la pérdida de respuesta al IFX y por tanto la necesidad de intensificar o cambiar de fármaco sea mayor que en la enfermedad de Crohn²¹. Con esta premisa junto con lo comentado anteriormente de una posible dosis insuficiente, al menos en algunos pacientes, no es de extrañar que la necesidad de aumento de dosis sea elevada. En el estudio de extensión del ULTRA-1 el porcentaje de pacientes que precisa ajuste de dosis depende de la pauta de inducción recibida, así en el grupo de 160/80 mg el 22% precisa administración semanal del fármaco frente al 37,7% del grupo placebo y el 30% con la dosis inicial de 80/40 mg¹. Por tanto, es importante utilizar la dosis adecuada, no solo por su mayor eficacia, que en ocasiones esto puede tener una importancia relativa (ej. Corticodependencia) sino por su mayor durabilidad. En las series abiertas los resultados son similares, precisando intensificación entre un 37%¹⁵ y un 50% de los pacientes^{12, 14}.

¿QUÉ NOS FALTARÍA SABER DEL ADALIMUMAB EN LA CU?

Tras lo expuesto parece evidente que aun quedan muchos interrogantes por resolver con respecto al papel del ADA en la CU. En primer lugar, no hay datos sobre su utilidad en la CU grave, solo han sido tratados unos pocos pacientes en esta situación¹⁴ y en ninguno de ellos se consiguió respuesta. Obviamente es pronto para utilizar el fármaco en esta indicación.

Con respecto a los no respondedores primarios (NRP) a otro anti-TNF los resultados son contradictorios con respuesta nula en algún estudio¹⁸ y hasta del 33% en otros. En todo caso parece que la respuesta a un anti-TNF condiciona los resultados del segundo. Así, si se consiguió remisión con IFX la probabilidad de respuesta con ADA llega al 90%, por el contrario en los NRP la eficacia es claramente menor (33%)¹⁵. En el caso de la reservoritis crónica hay pocos datos pero apoyan su empleo²² evitando la ileostomía permanente en un 50% de los pacientes.

Entre otros aspectos pendientes destacaríamos la necesidad de valorar la eficacia del tratamiento combinado con IMM, el empleo de corticoides en la inducción puesto que podría conseguir mejores resultados y la respuesta inicial es el mayor determinante de los resultados a largo plazo, aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos intentando establecer una dosis adaptada a las circunstancias de cada paciente (carga inflamatoria, PCR, peso, niveles de albúmina, etc) o identificar mejores factores predictivos de respuesta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reinisch W, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. 52-week efficacy of adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis who failed corticosteroids and/or immunosuppressants. *Inflammatory Bowel Diseases* 2013 Jul;19(8):1700-9.
2. Garud S, Brown A, Cheifetz A, et al. Meta-analysis of the placebo response in ulcerative colitis. *Digestive Diseases and Sciences* 2008 Apr;53(4):875-91.
3. Su C, Lewis JD, Goldberg B, et al. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007 Feb;132(2):516-26.
4. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England Journal of Medicine* 2005 Dec 8;353(23):2462-76.
5. Gies N, Kroeker KI, Wong K, et al. Treatment of ulcerative colitis with adalimumab or infliximab: long-term follow-up of a single-centre cohort. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2010 Aug;32(4):522-8.
6. Louis E, Panes J. Adalimumab in ulcerative colitis: can pharmacodynamics be improved based on pharmacokinetics? *Gastroenterology* 2012 Jan;142(1):176-8.
7. 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 Feb;142(2):257-65 e 1-3.
8. Afif W, Leighton JA, Hanauer SB, et al. Open-label study of adalimumab in patients with ulcerative colitis including those with prior loss of response or intolerance to infliximab. *Inflammatory Bowel Diseases* 2009 Sep;15(9):1302-7.
9. Armuzzi A, Biancone L, Daperno M, et al. Adalimumab in Active Ulcerative Colitis: A "Real-Life" Observational Study. *Gastroenterology* 2012;142(5 Supp 1):S-350-S-1.
10. Ferrante M, Karmiris K, Compennolle G, et al. Efficacy of adalimumab in patients with ulcerative colitis: restoration of serum levels after dose escalation results in a better long-term outcome. *Gut* 2011;60(Suppl 3):A72.
11. Lequoy M, Seksik P, Bouhnik Y, et al. Efficacy of Adalimumab in Refractory Ulcerative Colitis in Clinical Practice. *Gastroenterology* 2013;144(5, Supp 1):S-203.
12. McDermott E, Murphy S, Keegan D, et al. Efficacy of Adalimumab as a long term maintenance therapy in ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & Colitis* 2013 Mar;7(2):150-3.
13. 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. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2008 Oct 15;28(8):966-72.
14. Taxonera C, Estelles J, Fernandez-Blanco I, et al. Adalimumab induction and maintenance therapy for patients with ulcerative colitis previously treated with infliximab. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2011 Feb;33(3):340-8.
15. Garcia-Bosch O, Gisbert JP, Canas-Ventura A, et al. Observational study on the efficacy of adalimumab for the treatment of ulcerative colitis and predictors of outcome. *Journal of Crohn's & Colitis* 2013 Oct 1;7(9):717-22.
16. Sandborn WJ, Colombel JF, D'Haens G, et al. One-year maintenance outcomes among patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis who responded to induction therapy with adalimumab: subgroup analyses from ULTRA 2. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2013 Jan;37(2):204-13.



17. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous Golimumab Maintains Clinical Response in Patients with Moderate-To-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2013 Jun 13.
18. Adalimumab in active ulcerative colitis: A "real-life" observational study. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2013 May 14.
19. Feagan B, Sandborn WJ, Yang M, et al. Adalimumab therapy reduces hospitalization and colectomy rates in patients with ulcerative colitis: data from controlled trials. *The American Journal of Gastroenterology* 2011;106(Supp 2):S452.
20. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2007 Jun 19;146(12):829-38.
21. Taxonera C, Mendoza JL, Olivares D, et al. Need for Infliximab Dose Intensification in Patients With Crohns Disease and Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2012;142(5, Supplement 1):S-351.
22. Barreiro-de Acosta M, Garcia-Bosch O, Gordillo J, et al. Efficacy of adalimumab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis previously treated with infliximab: a case series. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2012 Jul;24(7):756-8.