



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de ustekinumab (Stelara®) en enfermedad de Crohn

IPT, 33/2017. V1

Fecha de publicación: 10 de agosto de 2017<sup>†</sup>

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal en la que se puede ver afectada cualquier parte del tracto gastrointestinal, si bien su localización más frecuente es el íleon y el colon. Es una patología crónica que cursa con brotes de actividad en los que experimentan síntomas, y fases de remisión de la enfermedad donde los síntomas disminuyen o desaparecen. Su clasificación se realiza de acuerdo a su localización, patrón clínico y edad al diagnóstico.<sup>(1)</sup>

Los síntomas más frecuentes son dolor abdominal, diarrea sanguinolenta, urgencia defecatoria, fistulas, falta de apetito, pérdida de peso y anemia debido al sangrado intestinal. Los pacientes pueden también presentar manifestaciones y complicaciones extraintestinales como artritis, colangitis esclerosante primaria, complicaciones renales, oculares o cutáneas como el eritema nodoso y el pioderma gangrenoso así como un riesgo incrementado de desarrollo de cáncer de colon que se relaciona con una afectación extensa y un tiempo de evolución de la enfermedad prolongado.

La etiología precisa se desconoce aunque se considera que estarían implicados una combinación de factores genéticos y medioambientales. El sistema inmunitario tiene un papel clave en la patogénesis de la enfermedad observándose a nivel de la mucosa intestinal una respuesta inmune alterada activándose distintos mecanismos inmunológicos que producen el daño tisular inflamatorio.

Según los datos aportados por el titular de la autorización de la comercialización la incidencia en Europa es de 10 por cada 100.000 habitantes/año. Los datos disponibles para España, publicados en el año 2001, indicaban en el momento de publicación un incremento medio de 1,9 habitantes/año en la incidencia de la EC (10).

La terapéutica actual para el abordaje de la EC depende de varios factores como el debut, la gravedad y el patrón evolutivo. El tratamiento puede incluir medicamentos antiinflamatorios (5-ASA), corticoides e inmunomoduladores como azatioprina (AZA), 6-mercaptopurina (6-MP) o metotrexato. Desde hace algunos años se han autorizado distintos anticuerpos monoclonales, p.ej infliximab, adalimumab, indicados en aquellos pacientes que no responden adecuadamente a ciclos completos de los tratamientos convencionales, no los toleran o tienen contraindicaciones médicas específicas a dicho tratamiento. En 2014 se autorizó vedolizumab, cuyo mecanismo de acción se dirige al bloqueo de la integrina  $\alpha 4\beta 7$  de linfocitos humanos, que es un mediador de la inflamación gastrointestinal, para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta, o intolerancia al tratamiento convencional o a un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ).

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 4 de julio de 2017.

## USTEKINUMAB (STELARA®)

Está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a antagonistas de TNF $\alpha$  o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos.

Se presenta bajo dos formas farmacéuticas diferentes:

- Vial que contiene 130 mg de concentrado para solución para perfusión.
- Viales o jeringas precargadas de 45 mg o 90 mg para inyección subcutánea.

El tratamiento se inicia con una dosis intravenosa única basada en el peso corporal del paciente y continúa con dosis subcutáneas de 90 mg. La primera dosis subcutánea se administra a las 8 semanas después de la administración intravenosa y tras ella se recomienda la administración de una dosis subcutánea cada 12 semanas. Los pacientes que 8 semanas después de la 1ª dosis subcutánea no responden al tratamiento, podrán recibir otra dosis en ese momento y se valorará la continuación del tratamiento en régimen de 8 o 12 semanas, según criterio clínico.

Las pautas de administración pueden verse modificadas dependiendo de la respuesta del paciente.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que no muestren beneficio en la semana 16 o después de 16 semanas tras el cambio a la pauta posológica de 8 semanas.<sup>(1)</sup>

Este medicamento se autorizó en la Unión Europea en enero de 2009 para la indicación de psoriasis en placas. En 2013 se amplió la indicación a artritis psoriásica y en 2015 obtuvo la autorización para población pediátrica en psoriasis en placas.

### Farmacología

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 $\kappa$  totalmente humano que se une con especificidad a la subunidad proteica p40 que comparten las interleukinas humanas (IL)-12 e IL-23.

Inhibe la bioactividad de la IL-12 y la IL-23 humanas al impedir la unión de p40 a la proteína receptora IL-12R $\beta$ 1, expresada en la superficie de las células inmunitarias.

Las alteraciones en la regulación de la IL-12 y la IL-23 se han asociado con enfermedades de mediación inmunitaria, como la psoriasis, la artritis psoriásica y la enfermedad de Crohn.

Debido a la unión de ustekinumab a la subunidad p40 que comparten la IL-12 y la IL-23, ustekinumab puede ejercer su efecto clínico en psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn a través de la interrupción de las vías de las citoquinas Th1 y Th17, que son centrales en la patología de estas enfermedades.<sup>(2)</sup>

### Eficacia (2)

Se realizaron tres estudios principales de eficacia, dos estudios que evaluaban la eficacia de ustekinumab en la fase de inducción (CRD 3001 y CRD 3002) y un estudio (CRD 3003) para evaluar la fase de mantenimiento.

Los estudios de inducción tienen el mismo diseño con la única diferencia de la población seleccionada en cada caso. Los pacientes incluidos en CRD 3001 eran pacientes con fallo o intolerancia previa a tratamiento anti-TNF $\alpha$ . De ellos, el 48% no habían respondido a un tratamiento anti-TNF $\alpha$  anterior y el 51,2% no habían respondido a 2 o 3 tratamientos anti-TNF $\alpha$  previos. Por otra parte, los incluidos en el estudio CRD 3002 no habían mostrado respuesta a al menos un tratamiento convencional, incluidos corticoides e inmunomoduladores, y no habían recibido tratamiento con anti-TNF $\alpha$  (68,6%) o lo habían recibido y habían respondido (31,4 %).

### Estudios CRD 3001 (UNITI-1) y CRD 3002 (UNITI-2)

Los estudios de inducción fueron fase III, aleatorizados, controlados con placebo y de grupos paralelos cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad en el tratamiento de inducción de ustekinumab en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave (de al menos 3 meses de duración). La puntuación basal en el Índice de Actividad de Enfermedad de Crohn (CAI) era de  $\geq 220$  a  $\leq 450$ . Entre otros, se excluyeron los pacientes con complicaciones de EC que requirieran cirugía o impidieran el uso de CAI para medir la respuesta, tener un estoma u ostomía funcionante, haber recibido cualquier tipo de terapia previa que tuviera como diana la reducción de IL-12 o IL-23, trasplante de órganos, abuso de sustancias en los últimos 12 meses, evidencia de infección activa o latente o presencia de malignidad, insuficiencia hepática, renal, hematológica, endocrina, pulmonar, cardíaca, neurológica o enfermedad psiquiátrica.

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir una dosis intravenosa (IV) única de placebo, una dosis fija de 130 mg o dosis ajustada a aproximadamente 6 mg/kg de ustekinumab.

La variable primaria de eficacia fue la proporción de pacientes con respuesta clínica (definida como disminución de la puntuación CAI de  $\geq 100$  puntos con respecto a la puntuación basal) en la semana 6 o puntuación de CAI  $< 150$  puntos (para aquellos pacientes con valores basales de CAI  $\geq 220$  a  $\leq 248$ ). Se incluyeron también las siguientes variables secundarias: remisión clínica (definida como CAI  $< 150$  puntos) en la semana 8, respuesta clínica a la semana 8 y repuesta de 70 puntos en la semana 3 y semana 6. En el estudio CRD 3001 las características basales de los pacientes fueron: edad 36 años, 10 años de duración de la enfermedad de Crohn y puntuación mediana de CAI de 317. Se aleatorizaron 741 pacientes y los resultados obtenidos muestran una diferencia con placebo a favor de ustekinumab de la variable primaria en ambos regímenes de dosificación, en concreto un 34,3% para la dosis de 130 mg y 33,7% para la dosis de ajustada al peso (~6 mg/kg) comparado con 21,5% en el grupo de placebo ( $p=0,002$  y  $p=0,003$ , respectivamente). Con respecto a las variables secundarias en todos los casos el régimen de dosificación ajustado al peso fue superior a la dosis fija de 130 mg. Para la variable relativa a la remisión clínica a la semana 8 se obtuvo un porcentaje de respuesta de 20,9% para la dosis de ~6 mg/kg, 15,9% para la dosis de 130 mg y de 7,3% para la rama de placebo ( $p<0,001$  y  $p=0,003$ ). En cuanto a la repuesta clínica en la semana 8 se obtuvo un 37,8 % para la dosis de ~6 mg/kg, un 33,5% para la dosis de 130mg y un 20,2% en la rama placebo ( $p<0,001$  y  $p=0,001$ ). En relación al resto de variables secundarias relativas al descenso de 70 puntos en la semana 6 o 3 se mantuvo una mayor respuesta a favor de ustekinumab.

Con respecto al estudio CRD 3002, las características basales de los pacientes fueron: edad 37 años, 6,4 años de duración de la enfermedad de Crohn y puntuación mediana de CAI de 295,5. Se aleatorizaron 628 pacientes y se observaron diferencias significativas a favor de ustekinumab en todas las variables. En relación a la variable primaria el porcentaje de pacientes en respuesta clínica fue de 55,5% en la rama de dosificación ajustada al peso, 51,7 % en la rama de dosis única y 28,7% en la rama placebo ( $p<0,001$  para ambas ramas). Los datos obtenidos en todas las variables secundarias están a favor de ustekinumab. Con respecto a la remisión clínica en la semana 8 se obtuvo un porcentaje de respuesta de 40,2% en la rama ajustada a peso, 30,6% para la dosis única y de 19,6% para placebo ( $p<0,001$  y  $p=0,009$  respectivamente). Los resultados obtenidos para la respuesta clínica a la semana 8 son de 57,9% (dosis de ~6 mg/kg), 47,4% (dosis única de 130 mg) y 32,1% para placebo ( $p<0,001$  para ambas ramas). En relación al resto de variables secundarias relativas al descenso de 70 puntos en la semana 6 o 3 se mantuvo una mayor respuesta a favor de ustekinumab.

En la tabla 1 están recogidos los resultados de la respuesta clínica y remisión de la dosis de ustekinumab ajustada a peso y del grupo placebo de los ensayos UNITI-1 y UNITI-2.

**Tabla 1: Inducción de la Respuesta Clínica y la Remisión en CRD 300 (UNITI-1) y CRD 3002 (UNITI-2)**

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Dosis de ustekinumab recomendada N = 249	Placebo N = 209	Dosis de ustekinumab recomendada N = 209
Remisión Clínica, semana 8	18 (7,3 %)	52 (20,9 %) <sup>a</sup>	41 (19,6 %)	84 (40,2 %) <sup>a</sup>
Respuesta Clínica (100 puntos), semana 6	53 (21,5 %)	84 (33,7 %) <sup>b</sup>	60 (28,7 %)	116 (55,5 %) <sup>a</sup>
Respuesta Clínica (100 puntos), semana 8	50 (20,2 %)	94 (37,8 %) <sup>a</sup>	67 (32,1 %)	121 (57,9 %) <sup>a</sup>
Respuesta de 70 puntos, semana 3	67 (27,1 %)	101 (40,6 %) <sup>b</sup>	66 (31,6 %)	106 (50,7 %) <sup>a</sup>
Respuesta de 70 puntos, semana 6	75 (30,4 %)	109 (43,8 %) <sup>b</sup>	81 (38,8 %)	135 (64,6 %) <sup>a</sup>

La remisión clínica se define como una puntuación CAI  $< 150$ ; La respuesta clínica se define como una disminución de la puntuación CAI de al menos 100 puntos o que el paciente se encuentre en remisión clínica.

Una respuesta de 70 puntos se define como una disminución de la puntuación de CAI de al menos 70 puntos.

\* Fracasos a tratamientos anti-TNF $\alpha$

\*\* Fracasos a tratamientos convencionales

<sup>a</sup>  $p < 0,001$

<sup>b</sup>  $p < 0,01$

### Estudio CRD 3003(IM- UNITI)

De los 1.281 pacientes incluidos en los estudios UNITI-1 y 2, el estudio de mantenimiento (CRD3003) incluyó como población primaria a los 397 pacientes que habían recibido ustekinumab y habían alcanzado una respuesta clínica en la semana 8. El resto de población incluida en el estudio no fue aleatorizada 884 pacientes (123 del grupo placebo respondedores en la inducción, 285 del grupo placebo no respondedores en la inducción y 476 del grupo de ustekinumab no respondedores de la inducción). Estos pacientes fueron asignados directamente a un grupo de tratamiento dependiendo de sus características.

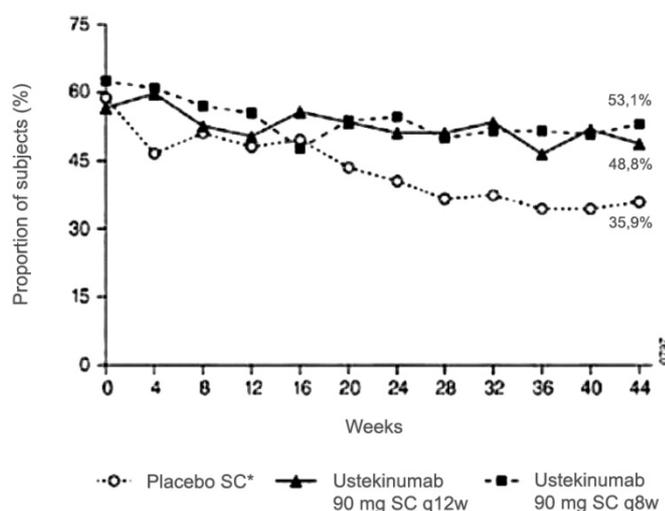
Las características basales de la población aleatorizada son edad 37 años, 7,5 años de duración de la enfermedad de Crohn y puntuación CAI de 311. Los pacientes fueron randomizados a recibir placebo ( $n=131$ ), inyección subcutánea de 90 mg de ustekinumab cada 12 semanas (con dosis final a la semana 36,  $n=129$ ) o una inyección subcutánea de 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas ( $n=128$ ) (dosis final a la semana 40). Se permite ajuste de dosis si hay pérdida de respuesta: CAI  $\geq 220$  pts o un incremento  $\geq 100$  pts desde la semana 0.

La variable principal primaria fue la remisión clínica, definida como CAI  $< 150$  puntos, a la semana 44. Las variables secundarias incluían: respuesta clínica a la semana 44, remisión clínica a la semana 44 entre los pacientes que estaban en remisión con ustekinumab en la semana 0, remisión libre de corticosteroides a la semana 44 y remisión clínica a la semana 44 en la subpoblación de pacientes que eran refractarios o intolerantes al tratamiento con anti-TNF $\alpha$ .

Los resultados fueron favorables a ustekinumab en todas las variables. Para la variable primaria se obtuvo un porcentaje de pacientes en remisión clínica de 53,1% en el grupo de tratamiento cada 8 semanas y de un 48,8% en el de 12 semanas frente al 35,9% obtenido para la rama de placebo ( $p=0,005$  y  $p=0,040$ , respectivamente) (Figura 1).

Respecto a los pacientes no aleatorizados que participaron en este ensayo de mantenimiento, el 50% de los no respondedores a la inducción alcanzaron respuesta tras una dosis adicional de ustekinumab 90 mg a las 8 semanas tras la 1ª dosis subcutánea. Además, un número sustancial de estos pacientes mantuvieron la respuesta y continuaron en remisión en la semana 44, confirmando la respuesta en respondedores tardíos.

**Figura 1: Proporción de pacientes en remisión clínica hasta la semana 44**



Los resultados de las variables secundarias se muestran en la tabla 2

**Tabla 2: Resultados variables secundarias estudio CRD 3003, (semana 44; 52 semanas después del inicio de la dosis de inducción)**

	Placebo N=131 <sup>†</sup>	90 mg ustekinumab cada 8 semanas n=128 <sup>†</sup>	90 mg ustekinumab cada 12 semanas n=129 <sup>†</sup>
Respuesta clínica	44%	59% <sup>b</sup>	58% <sup>b</sup>
Remisión clínica sin corticosteroides	30%	47% <sup>a</sup>	43% <sup>c</sup>
Pacientes en remisión clínica:			
• En remisión al inicio del estudio	46% (36/79)	67% <sup>a</sup> (52/78)	56% (44/78)
• Incorporados desde estudio CRD3002 <sup>‡</sup>	44% (31/70)	63% <sup>c</sup> (45/72)	57% (41/72)
• Naïve a tratamiento anti-TNF $\alpha$	49% (25/51)	65% <sup>c</sup> (34/52)	57% (30/53)
• Incorporados desde estudio CRD3001 <sup>§</sup>	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

<sup>‡</sup> Pacientes con fallo a tratamiento convencional pero no a anti-TNF $\alpha$

<sup>§</sup> Pacientes intolerantes o resistentes a anti-TNF $\alpha$

<sup>†</sup> Pacientes con una respuesta clínica a ustekinumab de 100 puntos al inicio del tratamiento de mantenimiento.

<sup>a</sup> p < 0,01

<sup>b</sup> p < 0,05

<sup>c</sup> Estadísticamente significativo (p < 0,05)

Se realizaron también otros estudios adicionales en determinados subgrupos estudiando los marcadores inflamatorios, Proteína-C Reactiva (PCR) y calprotectina fecal mostrando resultados favorables a ustekinumab. La generalización de los resultados del subestudio endoscópico no es clara dado la pequeña muestra de pacientes, la mezcla de las distintas poblaciones, y la ausencia de significación estadística a la semana 44. Por otro lado, el número de pacientes incluidos con fístulas de drenaje (n=26) es demasiado limitado para poder extraer conclusiones.

## Seguridad (2)

Los datos de seguridad en la indicación de la enfermedad de Crohn provienen de 5 estudios (2 estudios fase II y 3 fase III, 2 de fase de inducción y 1 de mantenimiento). En estos estudios se han tratado a 1.749 pacientes e incluyen a 849 pacientes expuestos al menos durante 6 meses y 464 pacientes durante al menos 1 año.

Las reacciones adversas identificadas fueron consistentes con la información disponible, y reflejada en la ficha técnica, del medicamento autorizado para el resto de indicaciones. Se han identificado reacciones adicionales como: astenia, acné, vómitos e infecciones micóticas vulvo-vaginales.

La administración intravenosa no se asoció con reacciones de anafilaxia o reacciones graves durante la perfusión.

En el estudio de mantenimiento se asociaron al medicamento las siguientes reacciones adversas: infecciones, trastornos de la piel (erupción y prurito), trastornos respiratorios (tos), trastornos cardiovasculares (trombosis venosa profunda) y trastornos psiquiátricos (depresión).

Durante el desarrollo clínico se identificaron 8 pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) en el grupo tratado con ustekinumab y 1 paciente en el grupo tratado con placebo. Aunque el número de sujetos es pequeño, la tasa de eventos de TVP para 100 personas-año en el grupo de ustekinumab sería aproximadamente el doble que para el grupo placebo y pudiera existir una plausibilidad biológica para la asociación entre medicamento y reacción adversa ya que las interleukinas están involucradas en la fisiopatología de la trombosis y homeostasis. Se ha solicitado al Titular de la autorización la inclusión de esta reacción adversa en su Plan de Manejo de Riesgo como riesgo potencial importante. También se ha solicitado el seguimiento de esta reacción adversa en la fase de extensión de estudio de mantenimiento que se está llevando a cabo.

El 2,3% de los pacientes desarrollaron anticuerpos a ustekinumab. Actualmente se desconocen las consecuencias clínicas de este hallazgo, aunque podrían clarificarse cuando el Titular de la autorización presente los datos de la fase de extensión del estudio de mantenimiento.

En el estudio de mantenimiento los efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron mayores en el grupo de administración cada 8 semanas (~133 eventos por 100 pacientes-año) que en el grupo de administración cada 12 semanas (~115 eventos por 100 pacientes-año). Estos efectos adversos eran debidos a infecciones, alteraciones en el lugar de inyección y alteraciones en la piel y tejido subcutáneo tal y como se refleja en el mayor número de antibióticos utilizados en los pacientes con administración cada 8 semanas respecto a los de cada 12 semanas. Esta diferencia en cuanto a seguridad es la razón por la cual se decidió seleccionar la dosificación cada 12 semanas, con la posibilidad de reducirlo a 8 semanas, en vez de cada 8 semanas. Aunque el número de pacientes de 65 a 74 años es pequeño, no se observaron diferencias relativas a efectos adversos con respecto a los menores de 65 años. La ficha técnica refleja que si bien no se observaron diferencias, al tener este grupo de población una incidencia más alta en infecciones, se debe tener precaución.

No existe información sobre su uso en población pediátrica, pacientes con insuficiencia renal, hepática, embarazo y lactancia. Únicamente 3 pacientes eran > 75 años.

Se obtendrá más información sobre la seguridad del uso a largo plazo de ustekinumab en la EC cuando se obtengan los datos del estudio de extensión del CRD3003, actualmente en marcha, y que se ha incluido dentro del plan de gestión de riesgos como actividad adicional de Farmacovigilancia.

## DISCUSIÓN

El tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, se realiza con corticosteroides, inmunomoduladores, e introduciéndose los anti-TNF en pacientes refractarios, intolerantes o con recaídas a los tratamientos anteriores (3).

Para poder posicionar el fármaco es necesario poner todos los datos en el contexto de las alternativas terapéuticas disponibles. No disponemos de datos de comparaciones directas y las diferencias entre los diseños y la metodología de los estudios entre las distintas opciones terapéuticas dificulta la posibilidad de realizar comparaciones indirectas ajustadas. En relación a los datos disponibles para población naïve al tratamiento con anti-TNF $\alpha$  en los estudios con infliximab (4) y adalimumab (5) frente a placebo se mostraron tasas de remisión clínica en la fase de inducción del 4% vs 48% a favor de infliximab en la semana 4 y de un 12% vs 24% o 36% dependiendo de la rama de dosificación a favor de adalimumab en la semana 4. En la fase de mantenimiento los datos de respuesta clínica para infliximab en la semana 54 mostraron un beneficio frente a placebo de un 22% o de 32% en función de la rama de dosificación utilizada así como diferencias de entre 14,7% y 24% a favor de infliximab en la remisión clínica. Los datos disponibles con adalimumab (5) en pacientes en tratamiento previo con infliximab procedentes de los estudios GAIN (6) (todos los pacientes eran intolerantes o habían dejado de responder a infliximab) y CHARM (7) (pacientes naïve al tratamiento con anti-TNF $\alpha$  y con que hubieran dejado de responder a anti-TNF $\alpha$ .) mostraron los siguientes resultados:

- El estudio GAIN midió la remisión clínica y la respuesta clínica (disminución de 100 o más puntos en el índice CDAI) en la semana 4, obteniendo unos resultados del 7% vs 21% y del 25% vs 38% a favor de adalimumab respectivamente.
- El estudio CHARM evaluó la remisión clínica, la respuesta clínica y los pacientes con remisión libre de esteroides durante  $\geq 90$  días en la semana 26 y 56. En la semana 26 los resultados para la remisión clínica y la respuesta clínica fueron de 17% vs 40% y 27% vs 52% respectivamente a favor de adalimumab en la rama de administración en semanas alternas. En la semana 56 los resultados para la remisión clínica y la respuesta clínica fueron de 12% vs 36% y de 17% vs 41% respectivamente a favor de adalimumab en la rama de administración en semanas alternas. Adicionalmente se indica que los resultados de remisión clínica permanecieron relativamente constantes, independientemente de si había un tratamiento previo con antagonistas del TNF $\alpha$  o no.

Comparando los datos relativos a adalimumab del estudio GAIN frente a los obtenidos en el estudio CRD 3001 (pacientes con fracaso primario (falta de respuesta inicial) o secundario (pérdida de respuesta) a antagonistas TNF $\alpha$  o intolerancia a antagonistas TNF $\alpha$ ) se observan diferencias similares con respecto a placebo para la fase de inducción si bien los resultados relativos a respuesta y remisión clínica para adalimumab se midieron en la semana 4 mientras que para ustekinumab la medición se realizó en las semanas 6 y 8.

Con respecto a vedolizumab los resultados obtenidos en el estudio pivotal, en el que el 50% de los pacientes habían fallado a tratamiento previo con anti-TNF, muestran una diferencia con placebo a favor de vedolizumab de 7,8% (14,5% vs 6,8%) en la variable relativa a la remisión clínica, y de 5,7% (31,4% vs 25,7%) en cuanto a la respuesta clínica mejorada en la fase de inducción en la semana 6.

En la fase de mantenimiento la diferencia frente a placebo en la variable primaria de remisión clínica fue de un 17,4% en la rama de dosificación cada 8 semanas y de 14,7% en la rama relativa a la administración cada 4 semanas a favor de vedolizumab en la semana 52. (8)

Tal y como se comentó en el informe de posicionamiento terapéutico para vedolizumab parece que la menor eficacia podría explicarse parcialmente por un retraso en el inicio de acción del medicamento. (9)

Con respecto a vedolizumab, y teniendo en cuenta los datos del estudio CRD3001, se observa que la respuesta clínica (medida a la semana 6 para ambos fármacos) y la remisión clínica (medida a la semana 6 para vedolizumab y en la semana 8 para ustekinumab) es mejor para ustekinumab en la fase de inducción, con un inicio de acción más rápido para ustekinumab. En la fase de mantenimiento existen limitaciones en la comparación entre ambos medicamentos (como el tiempo de medición de las variables, las diferentes tasas de respuesta a placebo) lo que impide sacar conclusiones.

Con respecto a la fase de mantenimiento, que todos los pacientes iniciaron en respuesta clínica, los resultados de estudio IM-UNITI muestran que existen diferencias significativas en relación a placebo en cuanto a esta variable. Sin embargo aproximadamente el 40% de los pacientes dejaron de estar en respuesta clínica en la semana 44. De la misma manera, respecto al subgrupo de pacientes que iniciaron el estudio en remisión clínica, se observa un porcentaje de pérdida similar en relación a esta variable.

En el estudio de mantenimiento y con respecto al subgrupo de pacientes refractarios a hasta 3 anti-TNF $\alpha$  (los provenientes del estudio CRD 3001) o intolerantes a los mismos, se obtuvieron resultados favorables de ustekinumab frente a placebo (aproximadamente una diferencia de un 13% de pacientes en remisión clínica). Sin embargo, la diferencia no es estadísticamente significativa, si bien debe tenerse en cuenta que se trata de un análisis de subgrupos con las limitaciones de interpretación que ello conlleva.

En relación a las pautas posológicas de mantenimiento, ustekinumab requiere, de manera general, administración subcutánea cada 12 semanas lo que supone una mayor conveniencia en relación a la frecuencia y/o vía de administración del resto de tratamientos intravenosos.

En cuanto al perfil de seguridad de ustekinumab en EC parece similar al de las otras alternativas biológicas disponibles. Las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones y las alteraciones gastrointestinales. Sin embargo, los datos disponibles actualmente a largo plazo en EC son limitados y con los resultados del estudio de extensión obtendremos más información sobre su seguridad a largo plazo.

## CONCLUSIÓN

Ustekinumab ha sido autorizado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a antagonistas de TNF $\alpha$  o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos.

Ustekinumab ha mostrado ser estadísticamente superior a placebo en la inducción de respuesta clínica después de seis semanas de tratamiento, tanto en pacientes naïve a anti-TNF como en aquellos con fracaso o intolerancia a anti-TNF.

Durante la fase de mantenimiento, que todos los pacientes iniciaron en respuesta clínica, hubo una diferencia significativa en cuanto al número de pacientes en remisión clínica a la semana 44 respecto a placebo, si bien, se observa una pérdida de respuesta durante la fase de mantenimiento y los resultados en la población con fracaso a anti-TNF no alcanzan la significación estadística. Aunque no se dispone de comparaciones directas, según los datos expuestos anteriormente, no aporta ventajas de eficacia frente a anti-TNF, representando una alternativa desde el punto de vista clínico, tanto en pacientes naïve a anti-TNF como en pacientes con fallo o intolerancia a los mismos, aportando un inicio de acción más rápido que vedolizumab.

La mayor parte de los efectos adversos son conocidos para el principio activo en las anteriores indicaciones autorizadas. Aquellos identificados en el desarrollo clínico de esta nueva indicación se consideran manejables a nivel clínico. El riesgo potencial de trombosis venosa profunda se ha incluido en el plan de manejo de riesgos.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*La Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia ha financiado el tratamiento con ustekinumab en la enfermedad de Crohn en aquellos pacientes adultos con enfermedad activa, de moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional y a antagonistas de TNF-alfa, o como alternativa a los antagonistas de TNF-alfa cuando presenten contraindicaciones médicas a estos tratamientos.*

*En estas situaciones, la elección de ustekinumab o sus alternativas se fundamentará en criterios de eficiencia.*

## REFERENCIAS

1. Ficha Técnica de Stelara disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPA\\_R\\_-\\_Product\\_Information/human/000958/WC500058513.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPA_R_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf).
2. Informe Público de Evaluación Europeo (EPAR) disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicine\\_s/human/medicines/000958/human\\_med\\_001065.jsp&mid=W\\_C0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicine_s/human/medicines/000958/human_med_001065.jsp&mid=W_C0b01ac058001d124)
3. Fernando Gomollón, Axel Dignass, Vito Annese, Herbert Tilg, Gert Van Assche, James O. Lindsay, et al 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. Journal of Crohn's and Colitis, 2016, 1–23.
4. Ficha Técnica de Remicade disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPA\\_R\\_-\\_Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPA_R_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf)  
Ficha Técnica de Humira disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPA\\_R\\_-\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPA_R_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf).
5. Sandborn WJ, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R et al, Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007 Jun 19;146(12):829-38.
6. 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; 104: 1170-1179.
7. Informe Público de Evaluación Europeo (EPAR) de Entyvio disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002782/WC500168530.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002782/WC500168530.pdf).
8. Informe de posicionamiento terapéutico de Entyvio disponible en:  
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-vedolizumab-Entyvio-GCPT.pdf>.
9. Pajares JM, Gisbert JP. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Spain. A systematic review. Rev Esp Enferm Dig 2001; 93: 9-20.
10. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Towards an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of gastroenterology. Can J Gastroenterol. 2005;19 Suppl A:5-36.

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**  
**Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos en el Ámbito Hospitalario de Euskadi**  
**Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha**

**María Isabel Vera Mendoza**

Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Puerta de Hierro, Madrid

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Patología Digestiva, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Asociación Española de Gastroenterología y la Confederación de Asociaciones de Enfermos de Crohn y Colitis Ulcerosa de España han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.