

Tratamiento con fármacos anti-TNF α : ¿combinado con inmunomoduladores o en monoterapia?

Lucía Márquez Mosquera
Hospital del Mar
Barcelona, 27 de enero de 2017

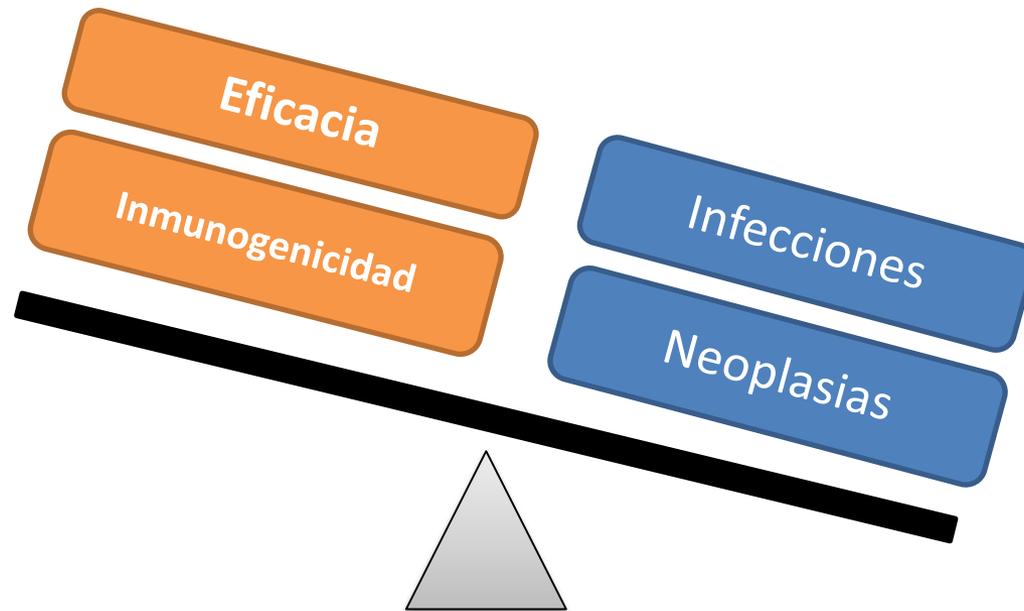


¿Por qué tratamiento combinado antiTNF α e INM?

- **Aumenta la EFICACIA del fármaco**
- **Disminuye la INMUNOGENICIDAD**
 - Disminución de las reacciones infusionales (IFX)
 - Disminución de la formación de anticuerpos antifármaco
 - Aumento de los niveles valle del fármaco



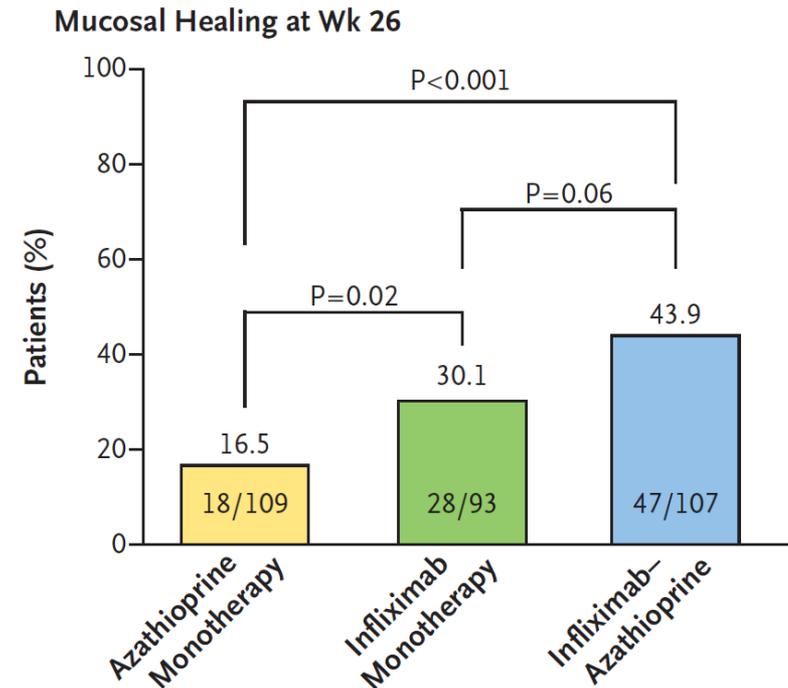
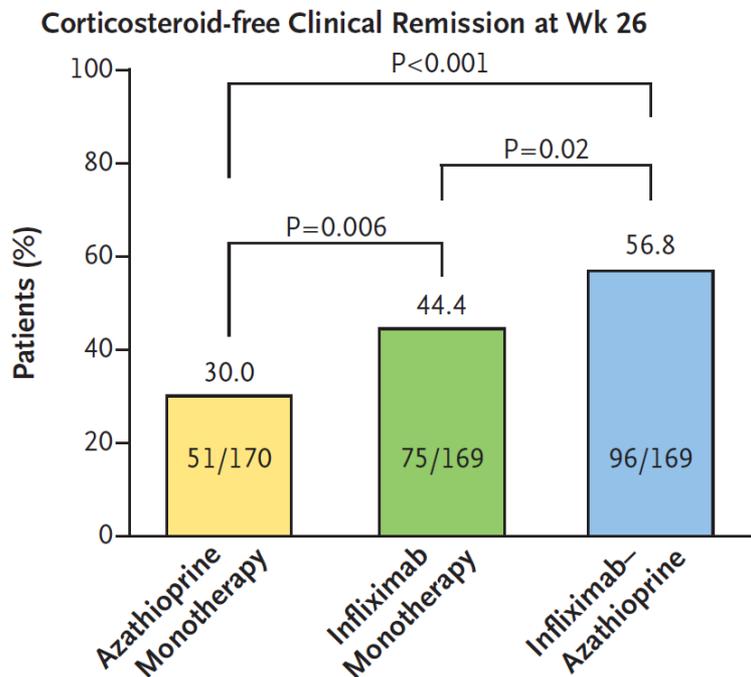
Mono vs combo



Infliximab en enfermedad de Crohn: EFICACIA

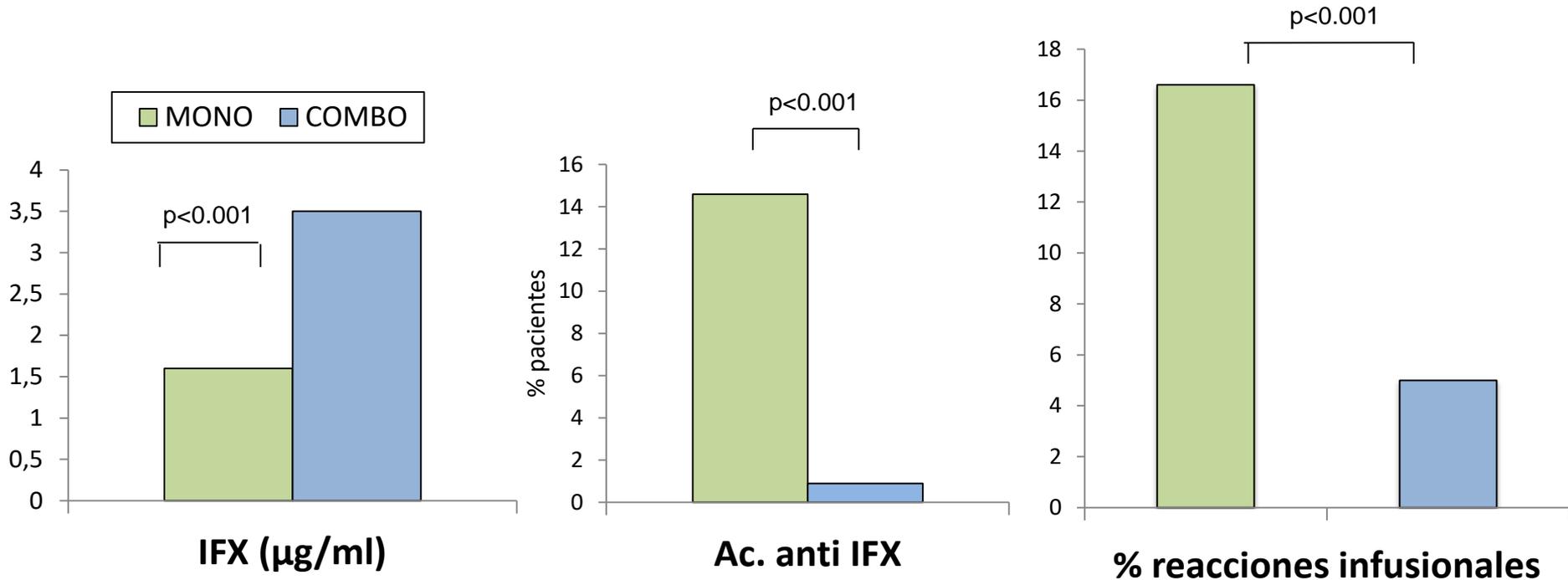
SONIC

- Ensayo aleatorizado, doble ciego
- EC moderada-severa
- Pacientes sin tratamiento previo con inmunomoduladores o anti-TNF α



Infliximab en enfermedad de Crohn: INMUNOGENICIDAD

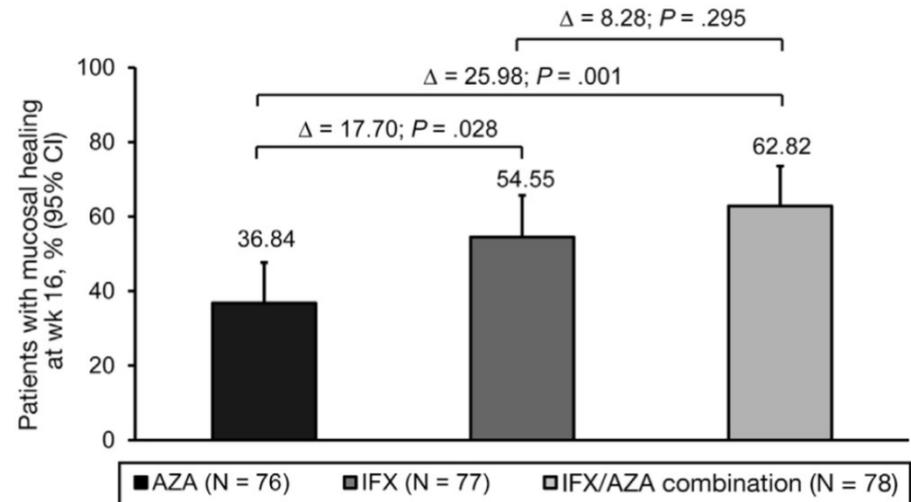
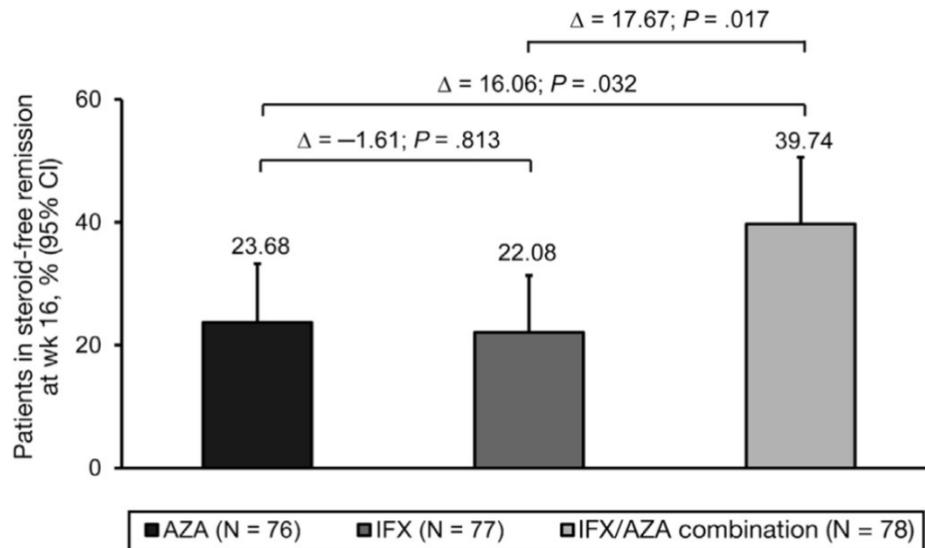
SONIC



Infliximab en colitis ulcerosa: EFICACIA

SUCCESS

- Ensayo aleatorizado, doble ciego
- CU moderada-severa
- Pacientes sin tratamiento previo con inmunomoduladores o anti-TNF α



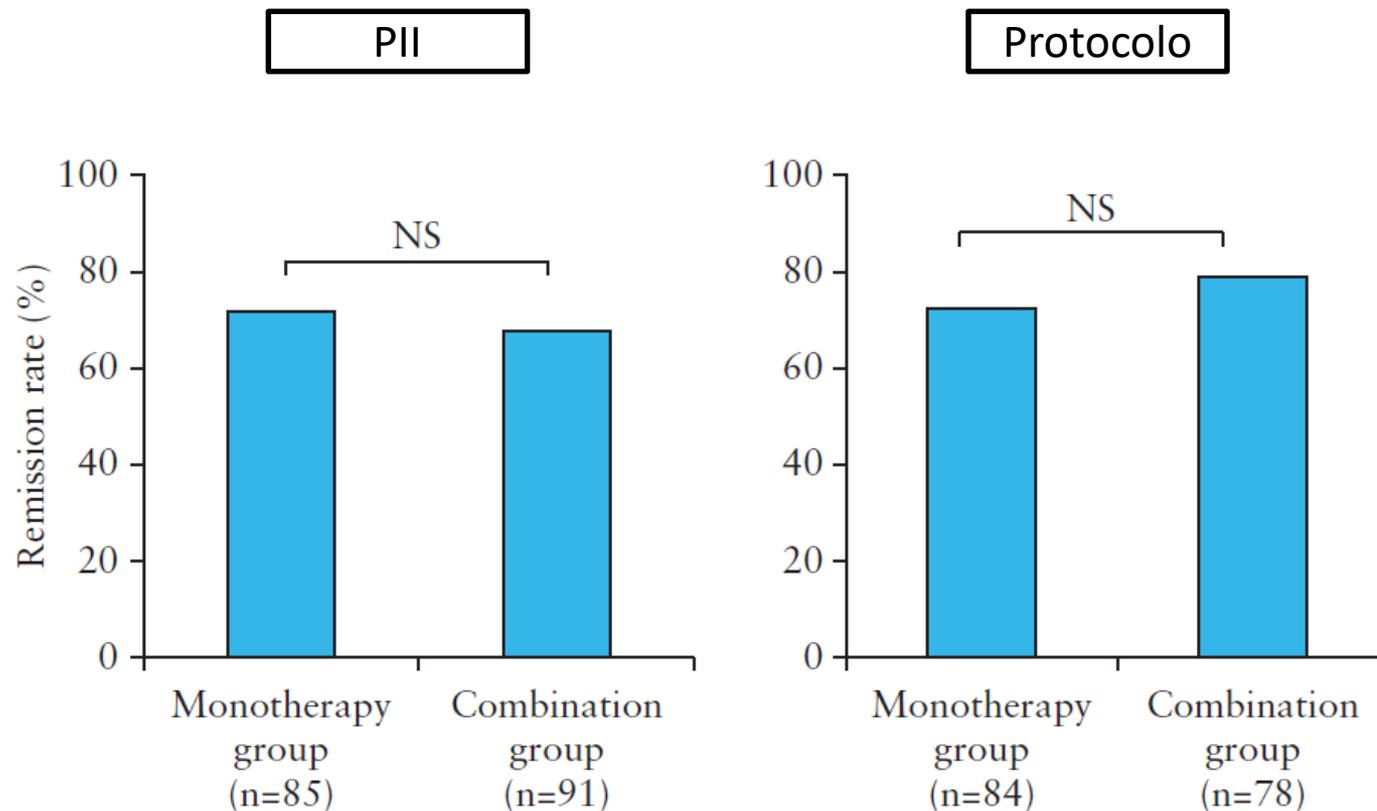
Adalimumab en enfermedad de Crohn: EFICACIA

DIAMOND

- Ensayo aleatorizado, abierto
- EC moderada-severa (CDAI \geq 220)
- Pacientes sin tratamiento previo con inmunomoduladores o anti-TNF α



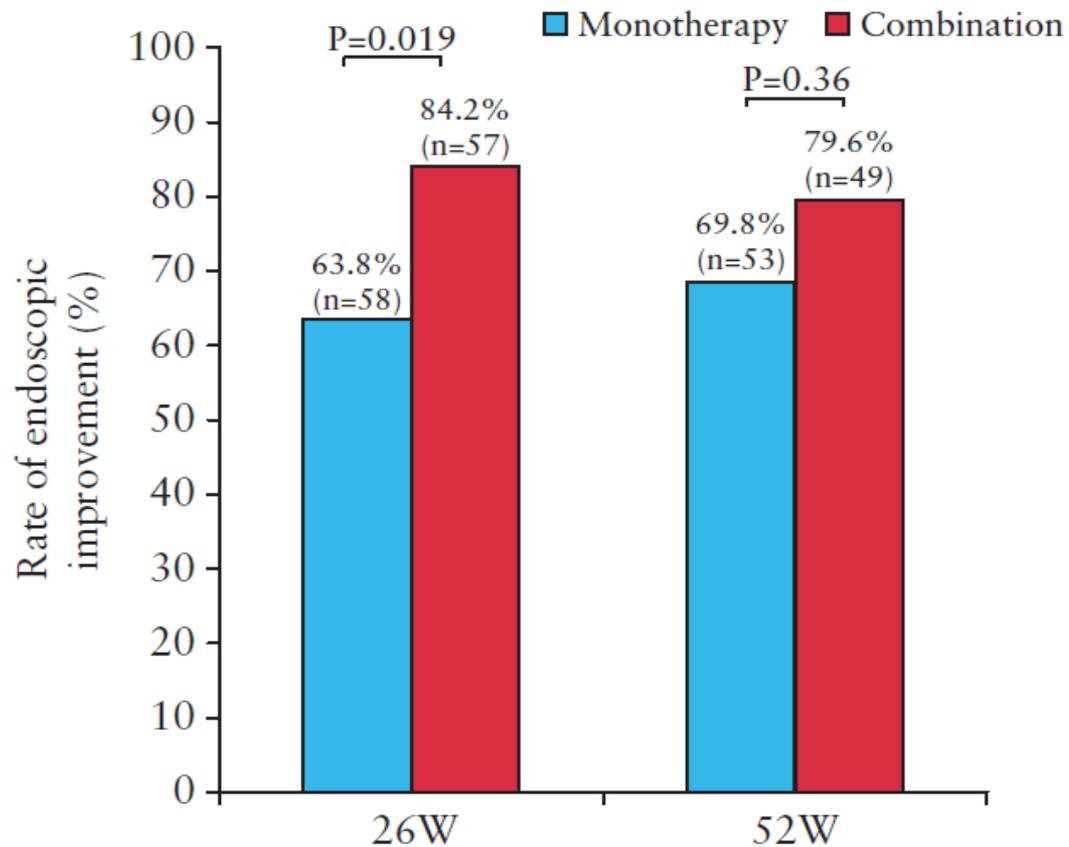
Adalimumab en enfermedad de Crohn: EFICACIA



- 21.2% pacientes con monoterapia suspendieron el tratamiento por empeoramiento de los síntomas.
- 7.7% pacientes con tratamiento combinado suspendieron el tratamiento por empeoramiento de los síntomas.

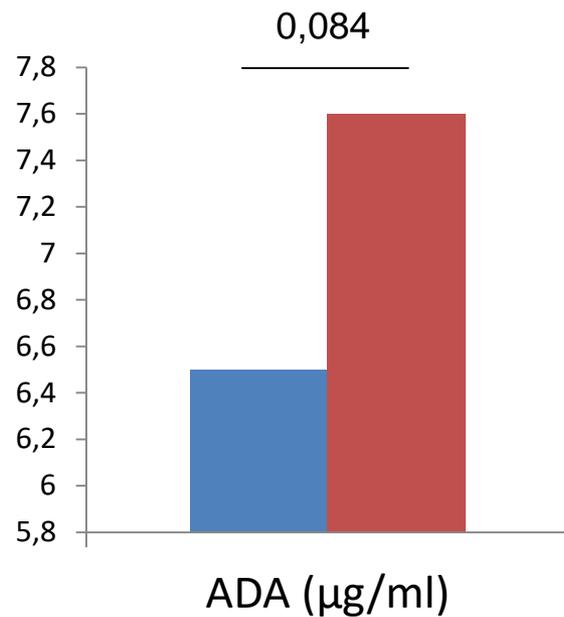


Adalimumab en enfermedad de Crohn: EFICACIA

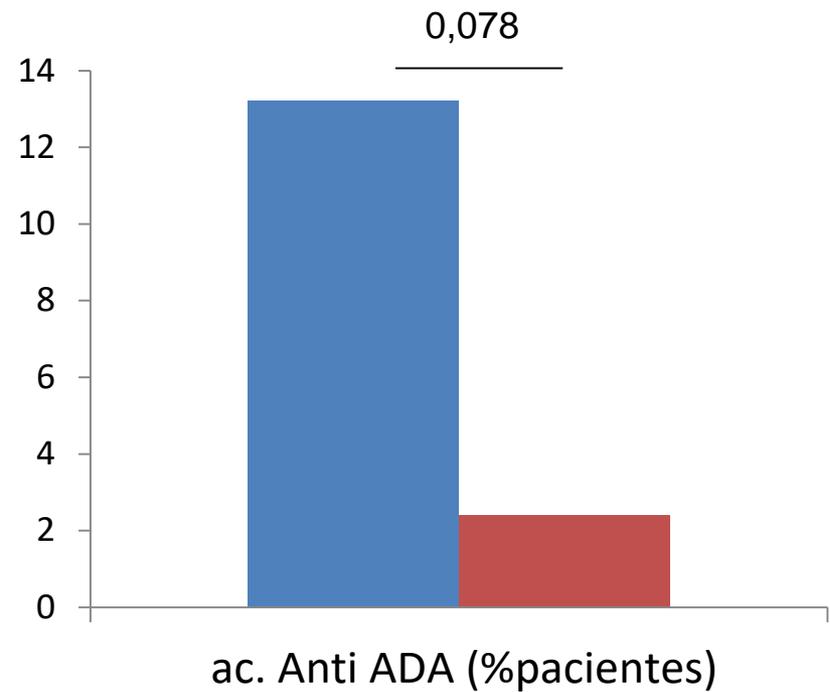


Adalimumab en enfermedad de Crohn: INMUNOGENICIDAD

DIAMOND

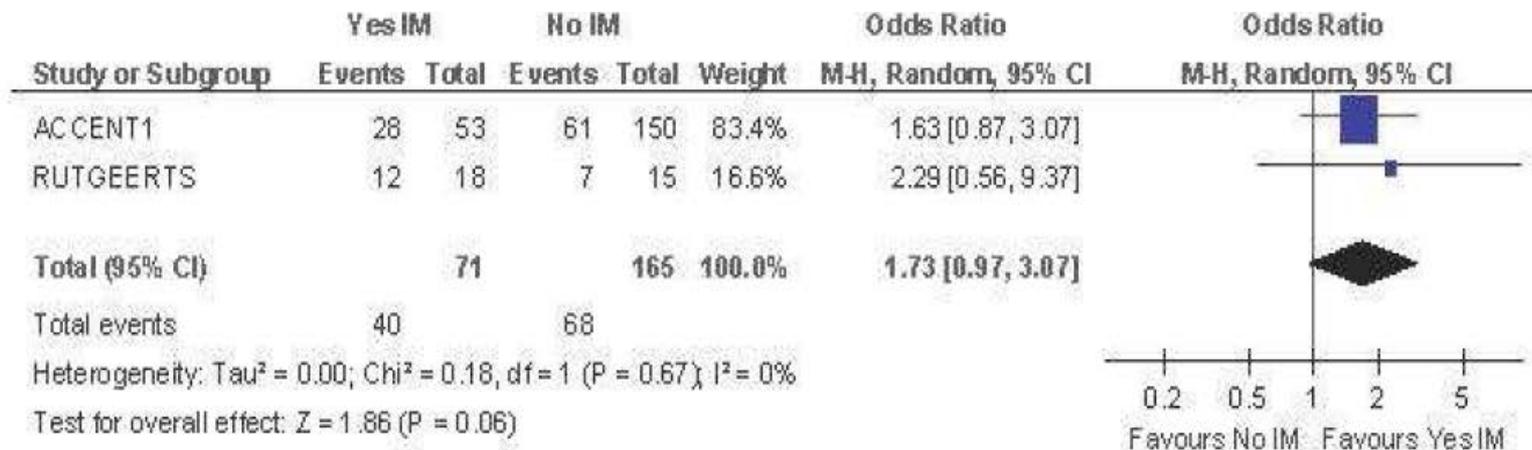
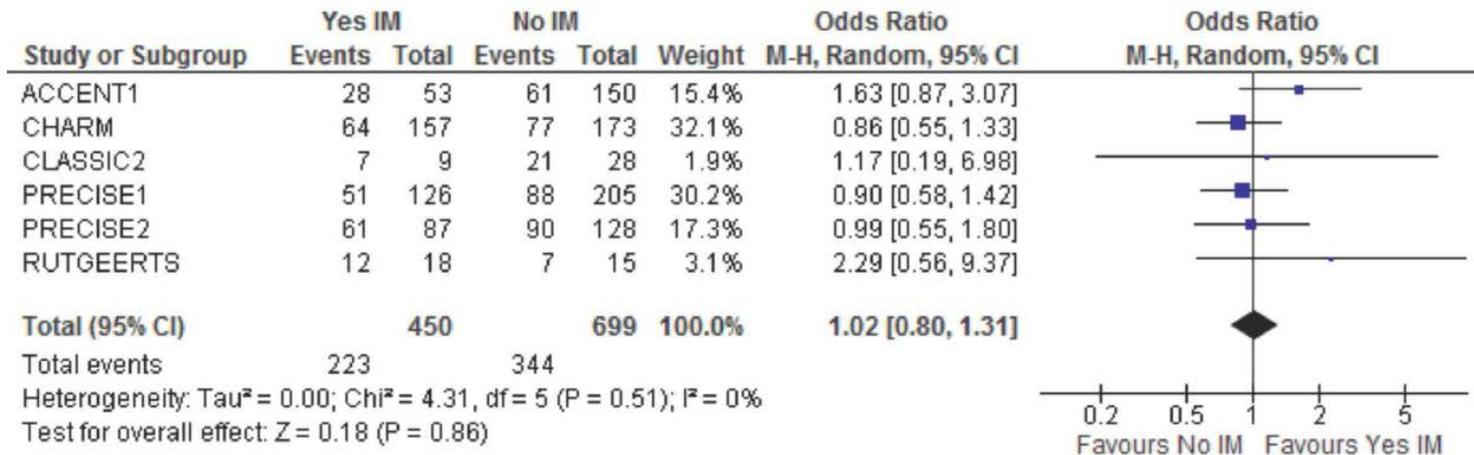


■ MONO
■ COMBO



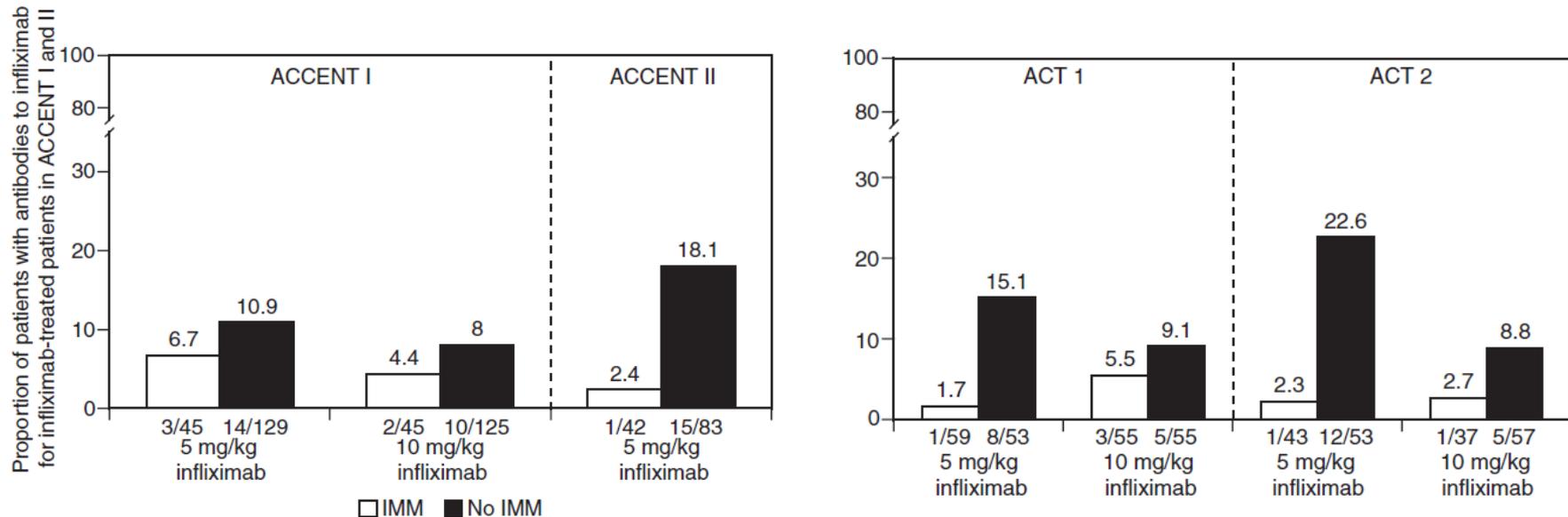
Anti-TNF α en EC con INM previos: EFICACIA

- Meta-análisis subgrupos de ensayos clínicos aleatorizados
- Remisión clínica a los 6 meses (semanas 24-30)



Infliximab en EII con INM previos: INMUNOGENICIDAD

- No diferencias significativas en las concentraciones séricas de infliximab entre los pacientes con tratamiento combinado con inmunomoduladores y con monoterapia.

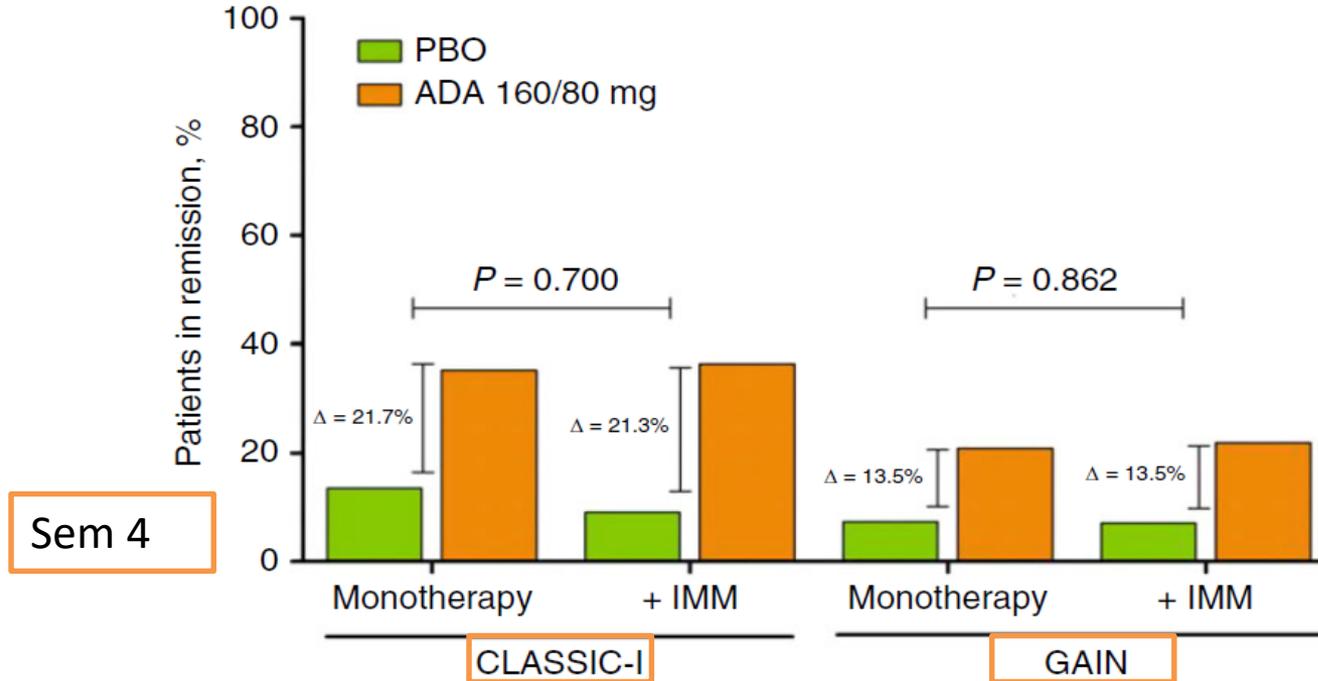


Reacciones infusionales mono vs combo: 12.5% vs 22%

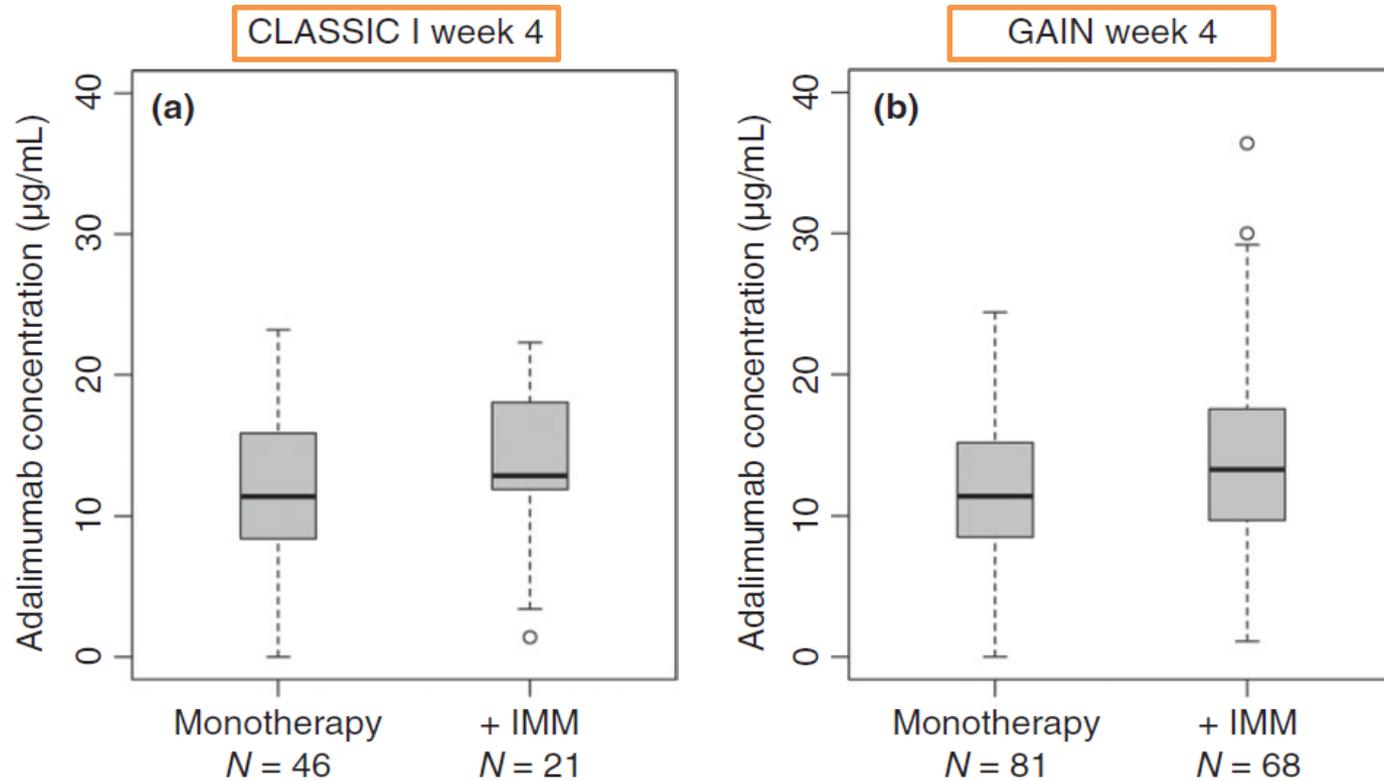


Adalimumab en EC con INM previos: EFICACIA

- Ensayos aleatorizados, doble ciego, multicéntricos
- **Inducción** con ADA en EC moderada-severa sin tratamiento previo con anti-TNF α (CLASSIC-I)/fracaso previo de IFX (GAIN)



Adalimumab en EC con INM previos: INMUNOGENICIDAD



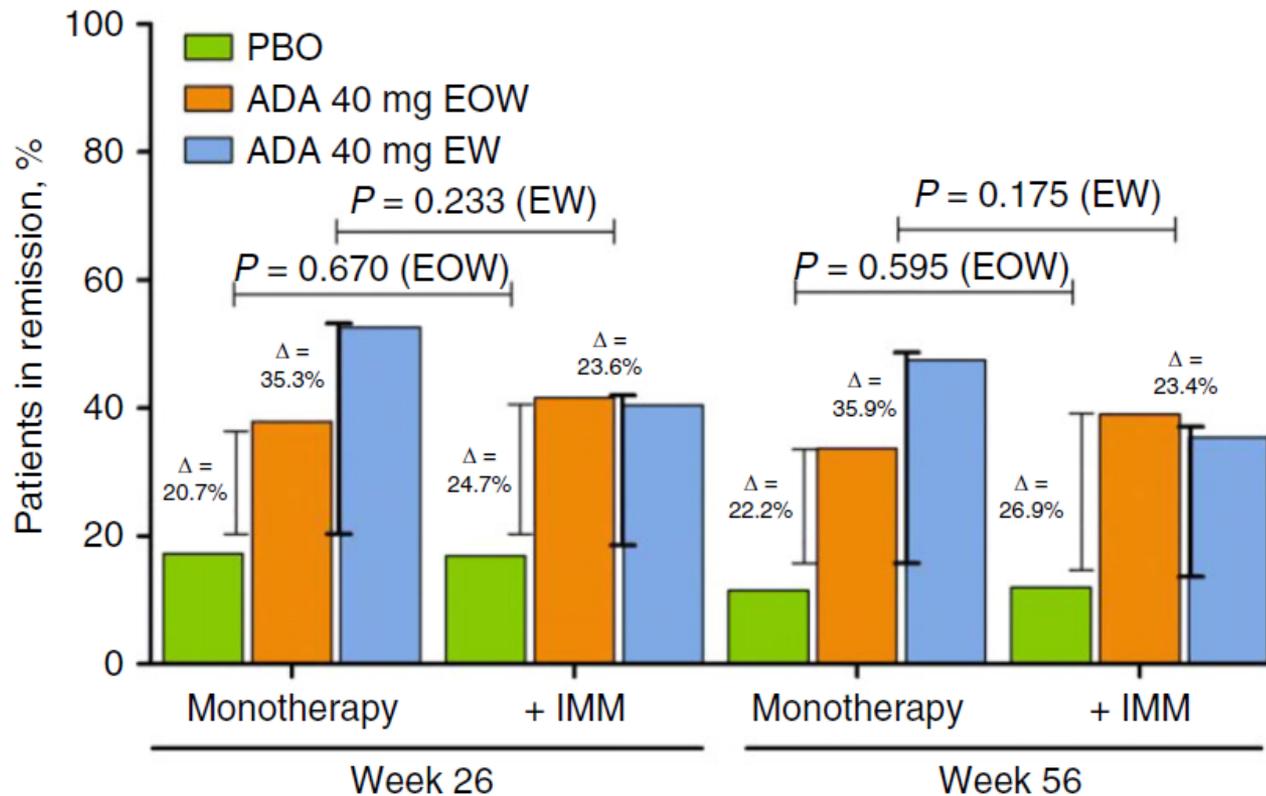
Los 7 pacientes que presentaron anticuerpos antifármaco estaban en tratamiento con monoterapia.



Adalimumab en EC con INM previos: EFICACIA

CHARM

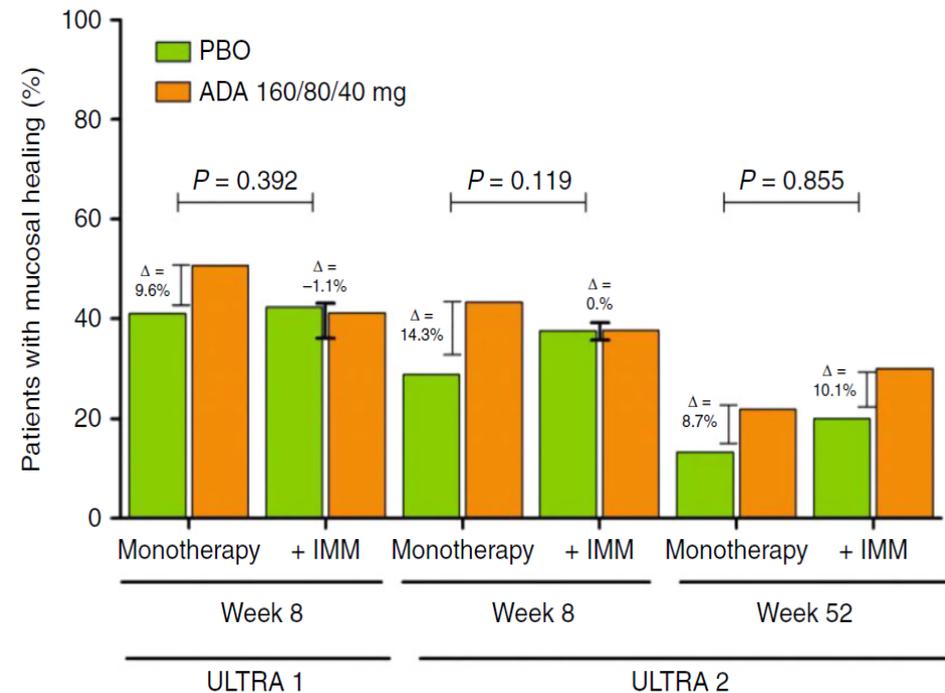
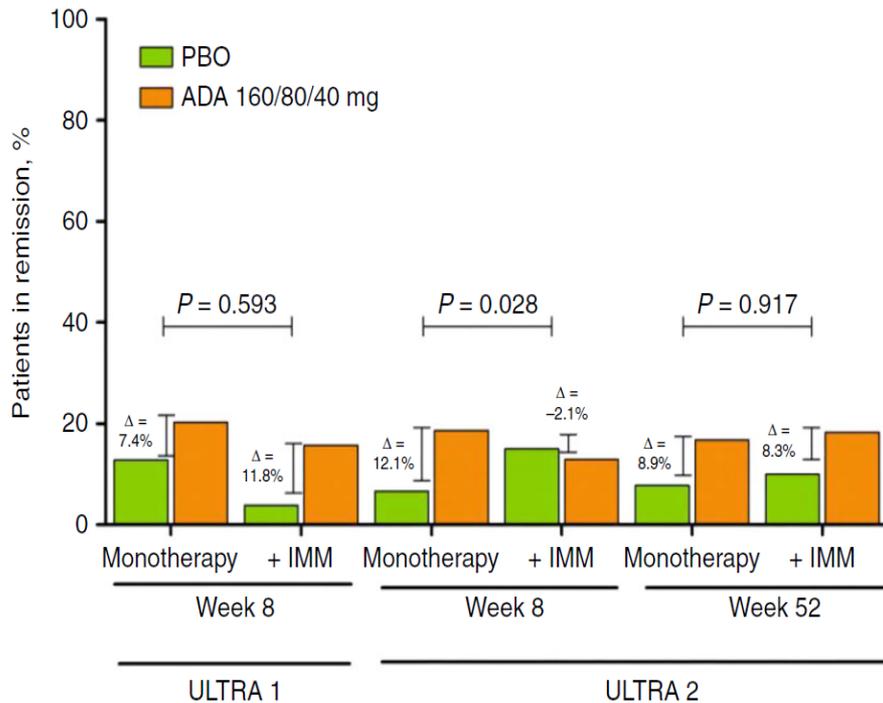
- **Mantenimiento** de la respuesta y remisión clínica en EC moderada-severa
- Inducción abierta con ADA y después aleatorización doble ciego placebo/ADA 40mg quincenal/ADA 40mg semanal.



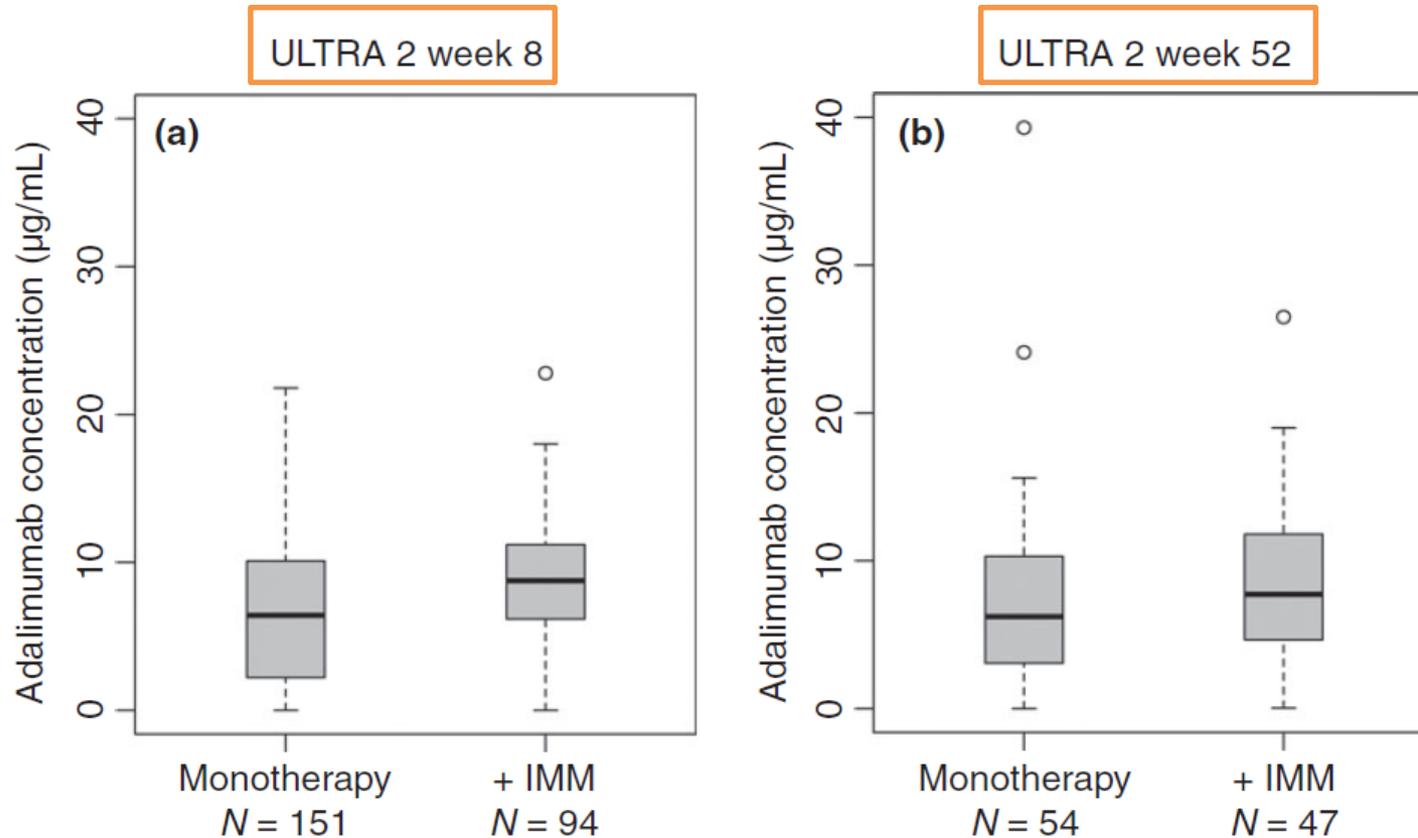
Adalimumab en CU con INM previos: EFICACIA

ULTRA I-II

- Inducción y mantenimiento de la remisión clínica en CU moderada-grave
- ULTRA I: multicéntrico, aleatorizado y doble ciego
- ULTRA II : Inducción abierta con ADA y después aleatorización doble ciego placebo/ADA 40mg quincenal/ADA 40mg semanal.



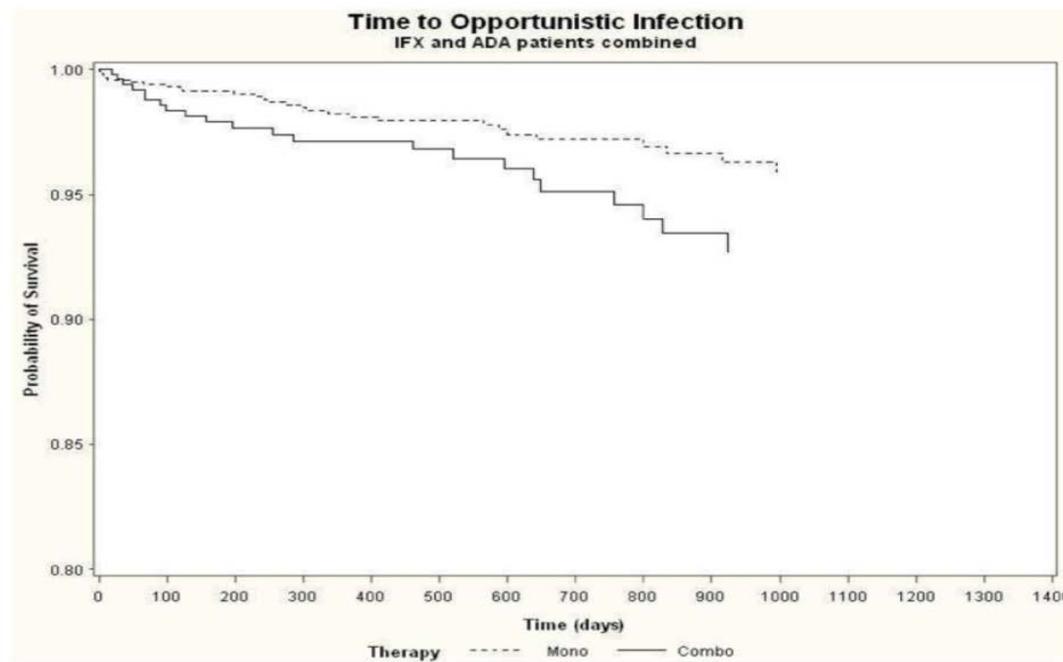
Adalimumab en CU con INM previos: INMUNOGENICIDAD



Los 19 pacientes que presentaron anticuerpos antifármaco recibieron monoterapia.



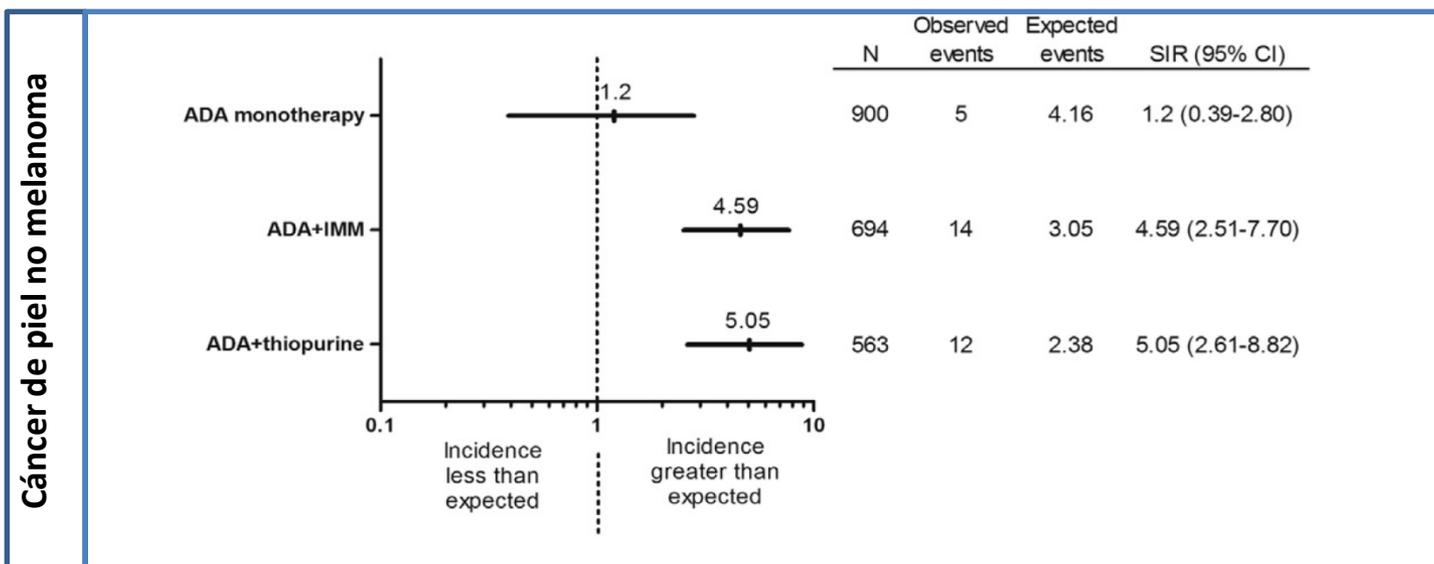
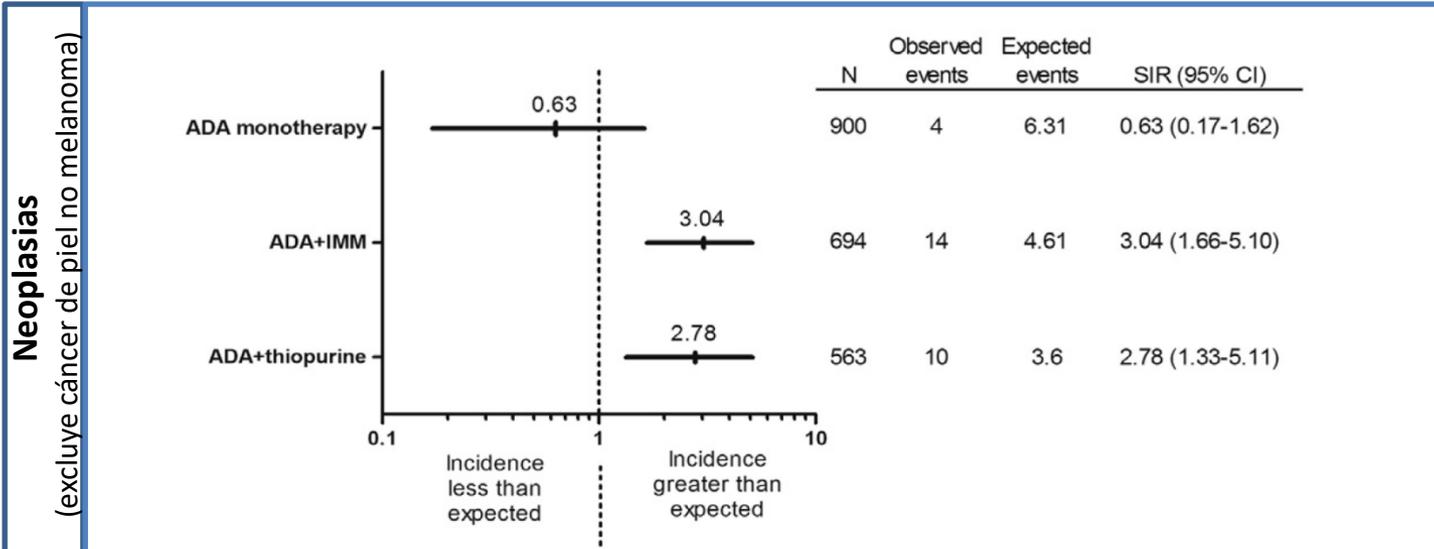
¿Es igual de seguro? INFECCIONES



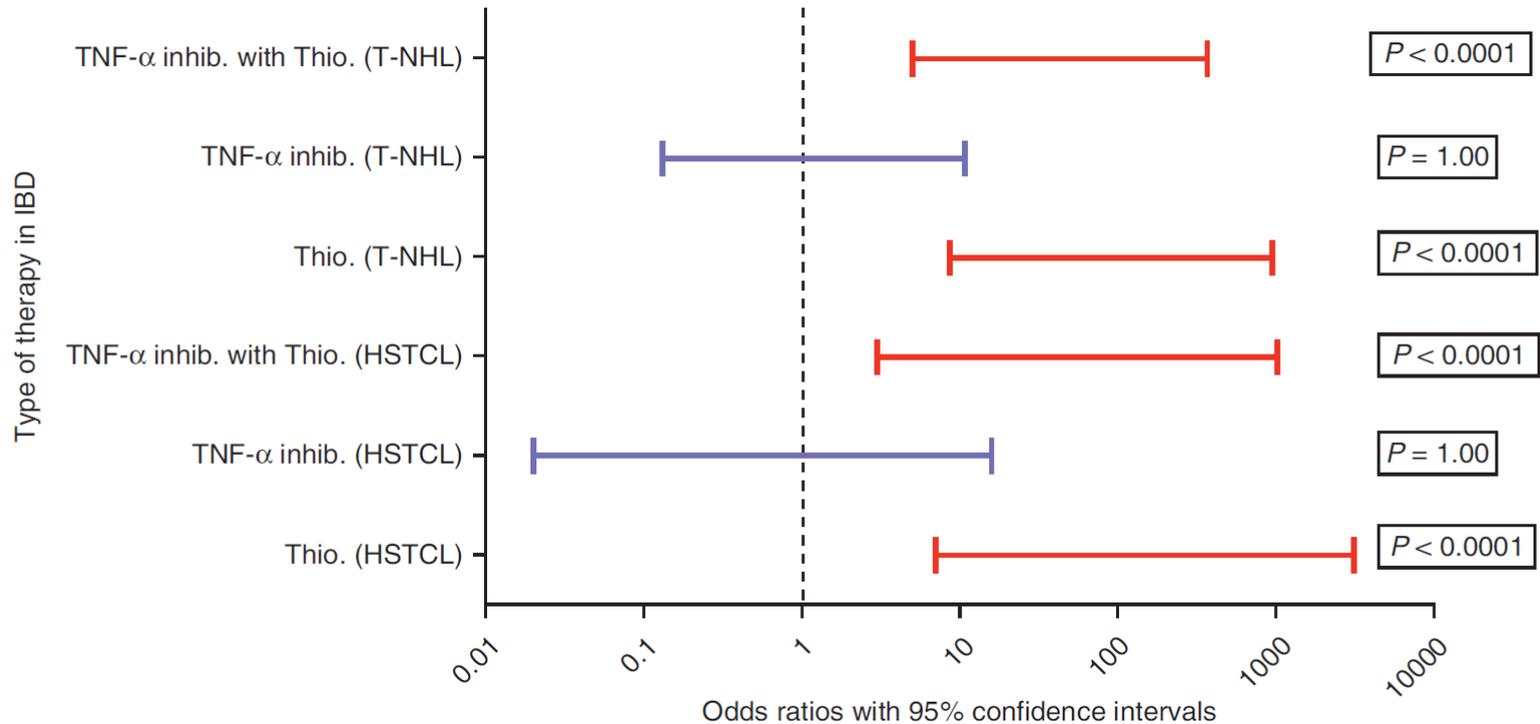
Tipo infección	Hazard-Ratio
Infecciones graves	0,93 [0,88-1,34]
Infecciones oportunistas (excluye Candida)	2,64 [1,21-5,73]
Herpes Zoster	3,16 [1,25-7,97]



¿Es igual de seguro? NEOPLASIAS



LINFOMAS

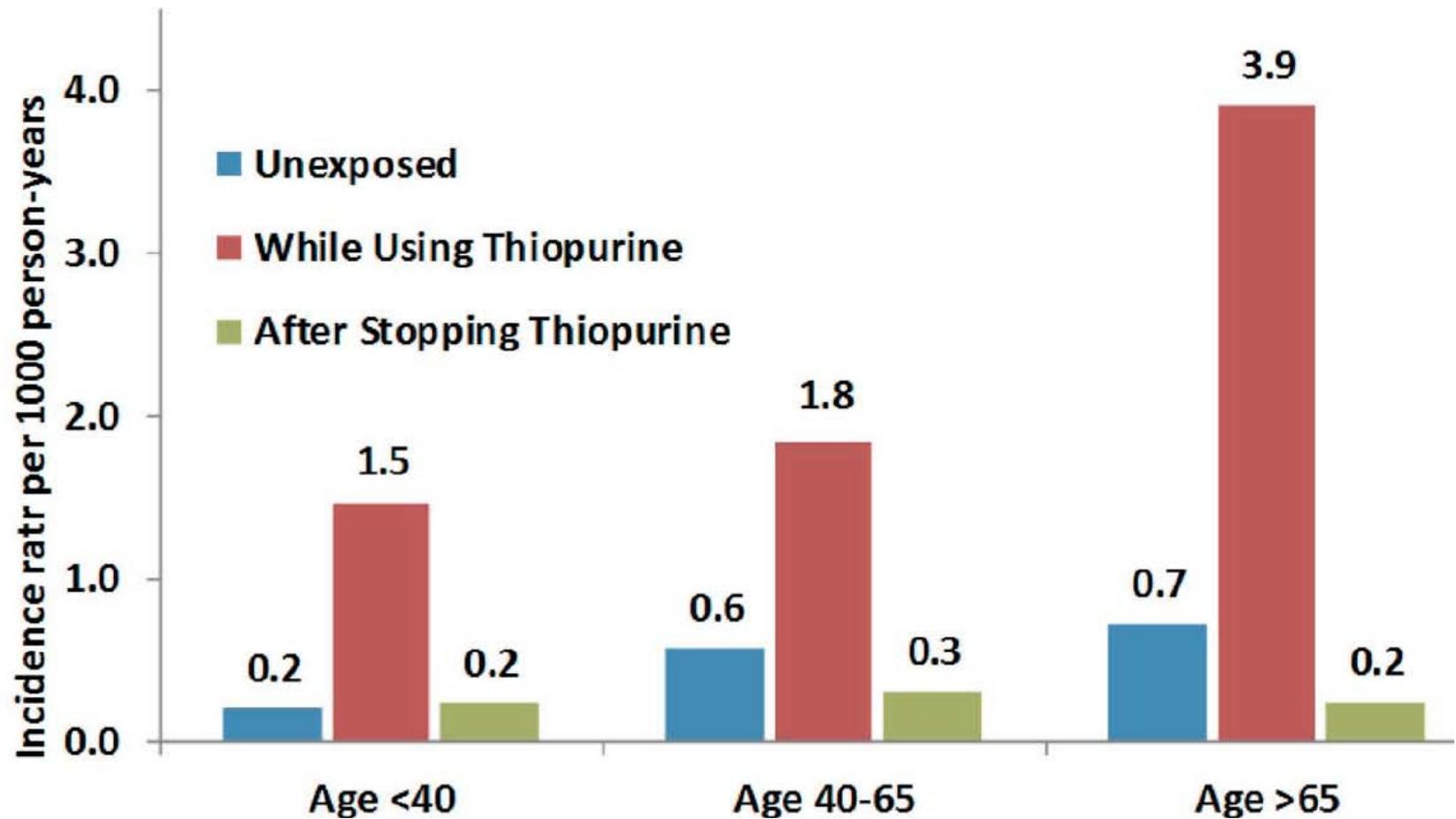


Riesgo aumentado de Linfoma T hepatoesplénico en

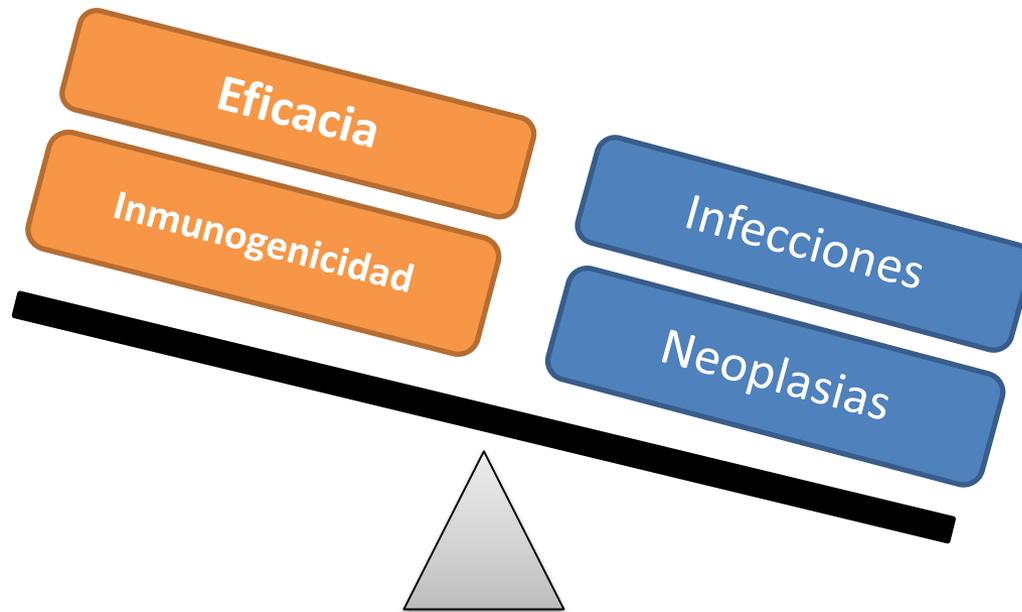
- varones menores de 35 años
- más de 2 años de tratamiento con tiopurinas



Riesgo de linfoma y edad avanzada



Mono vs combo: factores a tener en cuenta



Gravedad
Complicaciones

Edad

Inmunomoduladores
previos

Tipo de fármaco
biológico



En resumen: EFICACIA

Naïve INM

- Ensayos clínicos aleatorizados y multicéntricos
- IFX: aumento de la eficacia en remisión clínica
- ADA: no evidencia clara

INM previos

- Análisis de subgrupos de estudios pivotaes y meta-análisis
- No evidencia de aumento de la eficacia en remisión clínica y en curación mucosa



En resumen: INMUNOGENICIDAD

IFX

- Menos reacciones infusionales

IFX/ADA

- Niveles valle de fármaco más elevados (ns) – relevancia clínica?
- Menor detección de anticuerpos antifármaco



En resumen: SEGURIDAD

INFECCIONES

- Mayor riesgo de infecciones oportunistas
- Mayor riesgo de infecciones graves en >65 años

NEOPLASIAS

- Aumento del riesgo de neoplasias, fundamentalmente asociadas a tiopurinas:
 - cáncer de piel tipo no melanoma
 - LINFOMA asociado a tiopurinas
 - >65 años: linfomas
 - varones <35años: linfoma hepatoesplénico

