

**Documento de Consenso sobre el Uso
de Terapia Biológica en el Tratamiento
de la Enfermedad de Crohn
CRFT/DOC/TBEC/1.0/012015**

Grupo de Trabajo de Medicamentos Biológicos en Digestivo

Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica
Consejería de Sanidad y Política Social
Región de Murcia

23 de enero de 2015

Índice

1. INTEGRANTES DEL GRUPO DE TRABAJO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS ENFERMEDAD DE CROHN.....	3
2. ABREVIATURAS Y TÉRMINOS.....	5
3. INTRODUCCIÓN	
3.1 GRUPO DE TRABAJO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EN DIGESTIVO.....	7
3.2 ENFERMEDAD DE CROHN.....	9
4. RECOMENDACIONES PARA EL USO EFICIENTE DE TERAPIAS BIOLÓGICAS EN ENFERMEDAD DE CROHN	
4.1 INFLIXIMAB.....	14
4.2 ADALIMUMAB.....	17
4.3 CRITERIOS DE INTENSIFICACIÓN DE TRATAMIENTO BIOLÓGICO..	20
4.4 CRITERIOS DE UTILIZACIÓN DE OTROS BIOLÓGICOS.....	20
4.5 INDICADORES DE ADHESIÓN Y EFICACIA DEL PROTOCOLO.....	21
5. MARCO LEGAL.....	22
6. BIBLIOGRAFÍA.....	23
7. ALGORITMOS.....	28
ANEXO 1. PROTOCOLO PARA LA UTILIZACIÓN DE CERTOLIZUMAB- PEGOL Y USTEKINUMAB EN SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO BIOLÓGICO (FUERA DE FICHA TÉCNICA).....	31
ANEXO 2. INTENSIFICACIÓN EN SITUACIONES ESPECIALES DE FÁRMACOS BIOLÓGICOS.....	37
ANEXO 3. HOJA DE SOLICITUD DE TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOLÓGICA.....	42

1. Integrantes del Grupo de Trabajo de Medicamentos Biológicos en digestivo

▪ Presidente de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica:

- **D. Arturo Giménez Ruíz.** Director General de la Dirección General de Planificación Sociosanitaria, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Sanidad y Política Social de la Región de Murcia.

▪ Vicepresidentes de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica:

- **D. Casimiro Jiménez Guillén.** Jefe del Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica. Dirección General de Planificación Sociosanitaria, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Sanidad y Política Social de la Región de Murcia.

- **Dña. Rosa María Ramos Guevara.** Directora General de la Dirección General de Asistencia Sanitaria. Servicio Murciano de Salud.

▪ Miembros del Grupo de Trabajo:

- **D. Vicente Arocas Casañ.** Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

- **Dña. Ana M^a García Albert.** Médico Especialista en Digestivo. Hospital General Universitario Reina Sofía (Murcia).

- **Dña. María García Coronel.** Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital General Universitario Reina Sofía (Murcia).

- **Dña. Consuelo García Motos.** Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital General Universitario Morales Meseguer (Murcia).

- **Dña. M^a Sergia García Simón.** Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena-Murcia).

- **Dña. Montserrat Llopis Fernández.** Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Virgen del Castillo (Murcia).

- **Dña. M^a del Pilar López López.** Farmacéutica. Servicio de Gestión Farmacéutica. Servicio Murciano de Salud.

- **D. Francisco José Martínez Cánovas.** Farmacéutico. Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica. Secretario de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica. Consejería de Sanidad y Política Social de la Región de Murcia.

- **D. Josep Pastor Cano.** Farmacéutico. Servicio de Gestión Farmacéutica. Servicio Murciano de Salud.
- **Dña. Patricia Romero Cara.** Médico Especialista en Digestivo. Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena-Murcia).
- **D. Antonio Sánchez Torres.** Médico Especialista en Digestivo. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).
- **D. Emilio Torrella Cortés.** Médico Especialista en Digestivo. Hospital General Universitario Morales Meseguer (Murcia).
- **Coordinadora del Grupo de Trabajo de Medicamentos Biológicos en Digestivo:**
 - **Dña. Gema Martín Ayala.** Farmacéutica. Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica. Consejería de Sanidad y Política Social de la Región de Murcia.
- **Coordinadora del Grupo de Trabajo de Medicamentos Biológicos:**
 - **Dña. María José Peñalver Jara.** Farmacéutica. Centro de Farmacovigilancia. Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica. Consejería de Sanidad y Política Social de la Región de Murcia.

2. Abreviaturas y términos

ADA: Adalimumab

Anti-TNF: Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral

AZA: Azatioprina

CDAI: Índice de actividad en la Enfermedad de Crohn

CS: Corticoides

CU: Colitis Ulcerosa

EC: Enfermedad de Crohn

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal

IMM: Inmunomoduladores

INF: Infliximab

6MCP: 6-Mercaptopurina

MS: Mesalazina

MTX: Metotrexato

TB: Terapia biológica

Remisión profunda¹: ausencia de actividad clínica, biológica, radiológica y endoscópica.

Remisión clínica¹: se evalúa a criterio del médico usando parámetros clínicos. No es preciso emplear rutinariamente índices que se usan en los ensayos clínicos (se considera que un paciente está en remisión clínica si tiene una puntuación CDAI menor a 150 mantenido 12 meses).

Remisión biológica: ausencia de elevación de los parámetros analíticos inflamatorios (proteína C reactiva, velocidad de sedimentación, ferritina y calprotectina fecal).

Remisión radiológica¹: ausencia de signos de actividad mediante las pruebas de imagen siendo referencia la entero-RM.

Remisión endoscópica (curación mucosa)¹: ausencia de lesiones (erosiones o úlceras) en la mucosa.

Respuesta parcial¹: mejoría de la actividad clínica, biológica, radiológica y endoscópica, sin llegar a alcanzar criterios de remisión.

Recaída¹: presencia de síntomas, estando previamente en remisión, acompañado de alteraciones de laboratorio, radiológicas o endoscópicas.

Corticodependencia¹: pacientes incapaces de reducir corticoides por debajo de lo equivalente a 10 mg/día de prednisona dentro de los 3 primeros meses del inicio del fármaco, sin que se produzca una recaída de la EC o tienen una recaída dentro de los 3 primeros meses de la suspensión de los corticoides.

Corticorresistencia¹: actividad a pesar del uso de prednisona a dosis mayores a 0.75 mg/kg/día tras más de 4 semanas con el mismo.

Enfermedad de Crohn moderada a grave: definida con criterios clínicos, analíticos (biológicos), de extensión y comportamiento de la enfermedad.

Inmunomoduladores usados en EC: azatioprina, mercaptopurina y metotrexato.

Refractariedad a inmunomoduladores¹: EC activa o recaída a pesar del uso de tiopurínicos o metotrexato a las dosis adecuadas durante 3 a 6 meses del comienzo de los mismos.

Recurrencia¹: reaparición de la EC tras una cirugía resectiva intestinal. Esta recurrencia puede ser clínica, biológica, endoscópica, radiológica o histológica.

Ausencia de respuesta primaria¹: falta de respuesta al anti-TNF en un plazo no superior a las 6-12 semanas de su inicio (tras fase de inducción).

Pérdida de respuesta secundaria¹: inicialmente respondieron al tratamiento con un fármaco anti-TNF pero evolutivamente perdieron respuesta.

Intolerancia a anti-TNF¹: aparición de efectos adversos que obligan a la suspensión del anti-TNF.

3. Introducción

3.1. Grupo de trabajo de medicamentos biológicos en digestivo (GTMB_D)

Según lo establecido en el artículo 3.2 de la Orden de 26 de Julio de 2012 de la Consejería de Sanidad y Política Social por la que se crean y se establece la composición, organización y funcionamiento del Comité Regional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica [en adelante, la Comisión (CRFT)], dicha Comisión tiene entre sus funciones:

- Definir los procesos sobre los que es necesario aplicar criterios comunes de utilización de medicamentos o protocolos farmacoterapéuticos de carácter regional y coordinar su elaboración, priorizando aquellas patologías que, por su impacto sanitario, social, económico o por la variabilidad en la utilización de medicamentos hacen necesario su especial supervisión y seguimiento.
- Consensuar y proponer el proceso de selección de medicamentos a incluir en las diferentes guías farmacoterapéuticas del Servicio Murciano de Salud, en especial, las referidas a aquellas patologías que necesitan tratamientos coordinados entre los distintos niveles asistenciales y/o las distintas áreas de salud.
- Coordinar la labor de los distintos grupos de trabajo que se formen con objeto de llevar a cabo las funciones de la Comisión.

De acuerdo con el artículo 5.1 de la mencionada Orden de 26 de Julio de 2012 de la Consejería de Sanidad y Política Social, se podrá acordar la creación de grupos de trabajo para el estudio de temas concretos. El Grupo de Trabajo de Medicamentos Biológicos en patología digestiva (GTMB_D) se constituyó con el fin de llevar a cabo un análisis de situación del uso de medicamentos biológicos en enfermedad inflamatoria intestinal utilizados en los hospitales de la Región de Murcia, así como, de elaborar documentos de consenso sobre el uso de determinados medicamentos biológicos en dichos hospitales.

Para que esto pueda llevarse a cabo es necesaria la existencia de un grupo de trabajo multidisciplinar, bien coordinado, y que utilice como herramienta de trabajo un protocolo común que unifique los criterios de diagnóstico y tratamiento y que esté

basado en la evidencia científica presente en el momento de su desarrollo, además de que permita su adaptación a los avances científicos a medida que se vayan produciendo y a las necesidades específicas de cada paciente en particular.

Este documento se ha elaborado con el fin de consensuar la práctica en el tratamiento de la Enfermedad de Crohn con medicamentos biológicos y se actualizará de forma periódica, adaptándose a los nuevos avances. En su elaboración han participado expertos de los Servicios de Farmacia y de Digestivo de diferentes hospitales con unidades de enfermedad inflamatoria intestinal de la Región de Murcia: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Hospital General Universitario Santa Lucía, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Hospital General Universitario Reina Sofía y Hospital Virgen del Castillo; así como técnicos de la Dirección General de Planificación Sociosanitaria, Farmacia y Atención al Ciudadano (Consejería de Sanidad y Política Social) y personal del Servicio Murciano de Salud (SMS).

La actualización de este documento de consenso está prevista anualmente, excepto que la aparición de conocimiento científico relevante obligue a realizarla previamente a esa fecha, fundamentalmente en aquellos aspectos o preguntas concretas en que las recomendaciones se modifiquen sustancialmente.

En este sentido, y siguiendo las directrices contenidas en los *Anexos I y II del Reglamento de Funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica*, el GTMB_D ha elaborado el presente documento sobre el uso consensuado de determinados medicamentos biológicos en el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

3.2. Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn (EC) junto a la colitis ulcerosa (CU) y la colitis indeterminada forma parte de un grupo de patologías digestivas denominada enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Estas tres enfermedades tienen en común un proceso inflamatorio crónico de la pared intestinal de etiología desconocida y curso recurrente. Además, comparten características epidemiológicas, inmunológicas y clínicas.

En cuanto a las características epidemiológicas la incidencia de la enfermedad de Crohn es de 1-10 casos/100.000 en el norte de Europa, Canadá y EEUU, situándose en España en 5 casos/100.000/año. Dado el carácter crónico de esta enfermedad su prevalencia es elevada, siendo en España 20 veces la tasa de incidencia. Es destacable un incremento marcado de prevalencia en España en los últimos 15 años tanto para EC como para CU. La edad de diagnóstico presenta un pico que va de los 20 a los 30 años, pudiendo afectar también a niños con diagnóstico más frecuente a partir de los 10 años de edad. No se han observado diferencias de predominio en ambos sexos (1:1). Hay dificultad para detectar los casos incidentes debido a que es difícil evaluar el debut real de estas enfermedades que presentan comienzo insidioso pudiendo retrasarse su diagnóstico incluso 24 meses.

En la Región de Murcia la población asciende a 1.470.069 habitantes, por lo que se puede estimar la incidencia global anual para EC en 70 nuevos casos aproximadamente. Al tratarse de una enfermedad crónica, los nuevos casos se acumulan a los ya diagnosticados, con una prevalencia aproximada a los 250 casos por 10⁵ habitantes.

La EC sigue siendo de etiología desconocida. Factores genéticos predisponentes como la raza o genes implicados, asociados a factores medioambientales, la flora bacteriana intestinal o el haber padecido infecciones sobre todo por bacterias entero-patógenas, desencadenarían la presentación de la enfermedad.

La EC tiene la característica de poder afectar a cualquier porción del tubo digestivo con la siguiente frecuencia: solo intestino delgado (30-40%) con afectación que incluye íleon terminal en más del 90% de estos casos, o afectación del intestino

delgado y colon (40-50%) o bien afectación solo en colon (15-25%). En un tercio de los casos puede existir enfermedad perianal que cursa con fístulas y abscesos. Clínicamente la EC cursa con diarrea, dolor abdominal de carácter cólico y de predominio en fosa ilíaca derecha, así como distensión abdominal que en ocasiones se asocia a cuadro suboclusivo, fiebre y astenia con pérdida de peso. Cuando hay afectación del colon (rectorragia), puede provocar una mala calidad de vida y en muchos casos desnutrición.

Además, estos pacientes pueden presentar en hasta el 30% de los casos manifestaciones extraintestinales: osteoarticulares (artropatía axial o periférica); dermatológicas (eritema nodoso, pioderma gangrenoso); orales (estomatitis); oculares (uveítis); renales o sistémicas (amiloidosis, tromboembolismo).

En la evolución clínica, el principal problema es la presencia de recidiva clínica en brotes de actividad así como complicaciones de carácter inflamatorio (flemón), penetrante-fistulizante (perforación/absceso) o estenosante (obstrucción).

El comportamiento de la enfermedad evoluciona en el tiempo de forma progresiva desde patrón inflamatorio a patrón penetrante y finalmente a patrón estenosante. Por ello, y a pesar del tratamiento médico, el paciente con EC precisa tratamiento quirúrgico, hasta en el 70% de los casos a los 20 años del comienzo de la enfermedad.

El tratamiento de EII y en concreto la EC ha presentado un gran avance en los últimos 15 años, ya que junto al tratamiento con los corticoides, se añadieron los inmunomoduladores (IMM) tiopurínicos: azatioprina (AZA) y 6-mercaptopurina (6-MC) y el metotrexato (MTX) y posteriormente los fármacos biológicos (anticuerpos monoclonales).

Todo este arsenal terapéutico se debe utilizar individualmente en cada paciente conociendo la extensión, agresividad y comportamiento de su enfermedad, ajustando un tratamiento a medida en cada caso y valorando detenidamente el balance riesgo-beneficio para el paciente, siempre siguiendo criterios de consenso nacionales e internacionales basados en la evidencia científica.

Aproximadamente un 20-30% de los casos de EC precisarán tratamiento con fármacos biológicos para controlar su enfermedad y obtener o mantener curación de las lesiones mucosas¹⁻³, todo ello repercutirá en una buena calidad de vida, evitando recaídas e ingresos hospitalarios.

Actualmente los medicamentos biológicos autorizados para esta patología son infliximab (INF) y adalimumab (ADA), no habiendo ensayos clínicos que los comparen entre sí³⁵, por lo que no se pueden encontrar diferencias en términos de eficacia, mostrando un perfil de seguridad similar. Las Guías de Práctica Clínica actuales, recomiendan que la elección de uno u otro se haga teniendo en cuenta la vía de administración, las características de los pacientes y la eficiencia de los fármacos. Para ello, desde el Servicio Murciano de Salud y la Consejería de Sanidad y Política Social de la Región de Murcia, se remitirán a las direcciones, gerencias y servicios implicados, directrices de eficiencia, estableciéndose mecanismos de información y seguimiento sobre las terapias de la EC.

Los pacientes en tratamiento con fármacos biológicos deben seguir monitorización en consulta ambulatoria con control clínico y analítico. Al inicio del tratamiento se recomienda la monitorización en consulta a las 4, 8 y 12 semanas para valoración de respuesta clínico-biológica a la inducción. Una vez exista respuesta al tratamiento, la monitorización de los pacientes se realizará aproximadamente cada 4 meses con analítica y consulta médica. Además, los pacientes en tratamiento con infliximab deberán ser controlados en el Hospital de Día durante la administración del fármaco en las tres dosis de inducción y cada 8 semanas. Durante la administración de infliximab, se registrarán los efectos adversos o incidencias que requieran de la participación del especialista prescriptor. Si de forma ambulatoria aparece cualquier síntoma que pueda tratarse de un efecto adverso al fármaco, los pacientes se pondrán en contacto con la consulta. Tras la valoración de la misma el médico responsable notificará la sospecha de reacción adversa través de www.notificaram.es al Centro de Farmacovigilancia Regional (CFV) o bien lo pondrá en conocimiento del servicio de Farmacia quien lo notificará al CFV. En el caso particular de los medicamentos biológicos resulta de especial interés especificar el lote del medicamento y la presentación comercial a efectos de su evaluación posterior.

Actualmente la determinación de los niveles de fármaco (Anti-TNF) y/o anticuerpo, Ab-antiTNF (ATIS) en plasma²³⁻³² está valorándose como una herramienta muy útil en el manejo de estos pacientes ante una pérdida de respuesta, de modo que, ayudarían a determinar el momento adecuado para intensificar el tratamiento, cambiar el biológico o suspenderlo. En los hospitales en

los que se disponga de dicha determinación, la estrategia de intensificación, cambio o suspensión de tratamiento debería apoyarse en estos parámetros.

Pérdida de respuesta			
Niveles de fármaco		Interpretación	Manejo
Detectables (en rango terapéutico)	EII activa	El anti-TNF no es útil	Cambiar por un fármaco con distinto mecanismo de acción
	EII inactiva	La EII está controlada	Valorar otros diagnósticos si existe sintomatología
Indetectables	Ac +	Los Ac interfieren en el tratamiento	Cambiar a otro anti-TNF Valorar IMM
	Ac -	Dosis insuficiente	Intensificar tratamiento

La desintensificación y/o posible retirada del tratamiento biológico tras la curación de la mucosa, la valorará el facultativo individualmente e independientemente del motivo de indicación del anti-TNF. En pacientes con una EC moderada-grave incluyendo fistulizante abdominal, en caso de alcanzar la remisión clínica, biológica, radiológica y endoscópica, con cierre de fístulas y/o desaparición de abscesos, en un plazo mayor a los 6-12 meses de terapia combinada (IMM+TB) se podría considerar la posibilidad de tratamiento en monoterapia con fármacos inmunomoduladores, teniendo en cuenta la evolución y características del paciente. En pacientes con EC corticodependientes o corticorrefractarios: si se ha indicado el uso de anti-TNF como “tratamiento puente” combinando IMM+TB, tras el periodo de inducción del tratamiento anti-TNF, en caso de que el paciente alcance la curación de la mucosa, se considerará la posibilidad de tratamiento en monoterapia con fármacos inmunosupresores.

En pacientes con EC refractarios, intolerantes o que tengan contraindicados los inmunomoduladores, y aquellos en tratamiento de la recurrencia postquirúrgica, no existen recomendaciones actuales sobre cuál es la duración adecuada de la misma³. EC perianal: no está definida cuál es la duración adecuada del tratamiento en estos pacientes, pero sí, que incluso pasado el año de terapia biológica, y la obtención del cierre de los trayectos fistulosos, las fístulas recidivan en un elevado porcentaje de pacientes al interrumpir el anti-TNF, por tanto, se suele mantener la terapia de mantenimiento con biológicos de forma prolongada.

Para optimizar el tratamiento con fármacos biológicos, es fundamental aplicar protocolos unificados y consensuados por los profesionales implicados en el tratamiento de esta enfermedad, para contribuir al mejor uso de las terapias biológicas en la Región de Murcia, atendiendo a criterios de eficacia, seguridad y eficiencia basados en la evidencia científica.

4. Fármacos Biológicos en el Tratamiento de la Enfermedad de Crohn

4.1. Infliximab (Remicade®)

Indicación según ficha técnica:

ENFERMEDAD DE CROHN EN ADULTOS:

□ El tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con un corticosteroide y/o un inmunosupresor; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichas terapias.

□ El tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con tratamiento convencional (incluidos antibióticos, drenaje y terapia inmunosupresora).

ENFERMEDAD DE CROHN EN PEDIATRÍA:

Está indicado en el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, grave, en niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad, que no han respondido a la terapia convencional incluidos un corticosteroide, un inmunomodulador y terapia nutricional primaria, o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a dichas terapias. Infliximab solamente se ha estudiado en combinación con terapia inmunosupresora convencional.

Posología recogida en ficha técnica

- Enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave:

5 mg/kg administrados en una perfusión intravenosa seguida de una perfusión adicional de 5 mg/kg 2 semanas después de la primera perfusión. Si un paciente no responde después de 2 dosis, no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. Los datos disponibles no justifican prolongar el tratamiento con infliximab, en pacientes que no respondan a las 6 semanas de la perfusión inicial.

En los pacientes que presenten respuesta, las estrategias alternativas para continuar el tratamiento son:

☐ Mantenimiento: Perfusión adicional de 5 mg/kg a las 6 semanas después de la dosis inicial, seguida de perfusiones cada 8 semanas o

☐ Readministración: Perfusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad.

- Enfermedad de Crohn activa, fistulizante

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de perfusiones adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión. Si un paciente no presenta respuesta después de 3 dosis, no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab.

En pacientes que presenten respuesta, las diferentes estrategias para continuar el tratamiento son:

☐ Mantenimiento: perfusiones adicionales de 5 mg/kg cada 8 semanas o

☐ Readministración: perfusión de 5 mg/kg si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer seguida de perfusiones de 5 mg/kg cada 8 semanas

- Enfermedad de Crohn (6-17 años)

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de perfusiones adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la primera perfusión y posteriormente cada 8 semanas. Algunos pacientes pueden requerir un intervalo de dosificación más corto para beneficio clínico, mientras que para otros un intervalo más amplio puede ser suficiente.

Recomendación del GTMB_D

■ **EC activa de moderada a grave refractario**, en pacientes que no hayan respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con inmunosupresor o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dicha terapia.

■ **Brote moderado-grave con corticodependencia o corticorrefractario** Se iniciará tratamiento con fármacos inmunomoduladores. Debido a su inicio de acción lento (entre 3 a 6 meses), se valorará individualmente el tratamiento concomitante con biológicos como “puente” con el fin de evitar el uso de esteroides y la recaída clínica. Si en un plazo cerca a los 3 meses (es decir tras el periodo de inducción), el paciente alcanza remisión clínica se considerará monoterapia con fármacos inmunomoduladores.^{2,3,9-11}

■ **Tratamiento postquirúrgico frente a la persistencia de actividad:** pacientes con un alto riesgo de recurrencia (fumadores, cirugías intestinales previas, patrón penetrante de la EII, afectación perianal y/o resecciones intestinales extensa) serían candidatos al tratamiento con tiopurínicos o TB. Recomendación GTMB_D iniciar TB en¹²⁻²²:

-Pacientes con contraindicaciones o intolerancia al uso de tiopurínicos,

-Pacientes con factores de riesgo para recurrencia postquirúrgica precoz,

-Pacientes en tratamiento combinado previo a la cirugía (IMM+TB),

-Pacientes con ineficacia a tiopurínicos,

-Pacientes con recurrencia significativa y uso de tiopurínicos, iniciar la combinación con terapia biológica, y mantenimiento posterior con monoterapia con tratamiento biológico¹²⁻²².

■ **Brote grave incluyendo patrón fistulizante abdominal:** Tras fracaso con esteroides, se valorará individualmente el inicio de terapia biológica e inmunomoduladores (en pacientes naïve). Si el paciente alcanza curación mucosa, tras más de 6-12 meses del uso conjunto, se considerará individualmente el posible paso a monoterapia con inmunomoduladores²⁻⁸.

■ **Fistulas perianales complejas**^{3,33-34}: Tratamiento quirúrgico y farmacológico (Antibiótico+tiopurínicos), reservando a segunda línea la terapia biológica. Valorándose individualmente iniciar el uso de tratamiento combinado IMM+TB para pasar a monoterapia con biológicos a partir de los seis meses.

■ **Fístulas no perianales a otros órganos:** se suele necesitar en la mayoría de los casos cirugía, precisando con frecuencia el control de la actividad inflamatoria de la EII mediante tiopurínicos y/o terapia biológica.

■ La elección entre infliximab o adalimumab se realizará según criterios clínicos y de eficiencia.

4.2. Adalimumab (Humira®)

Indicación según ficha técnica:

-Enfermedad de Crohn activa de moderada a grave, en pacientes adultos que no hayan respondido a una terapia, completa y adecuada, con corticoesteroides y/o inmunosupresores, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para este tipo de terapias.

- Enfermedad de Crohn pediátrica, está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa grave en pacientes pediátricos (a partir de los 6 años de edad) que han presentado una respuesta insuficiente a la terapia convencional incluyendo tratamiento nutricional primario, un corticoesteroide, y un inmunomodulador, o que son intolerantes o tienen contraindicadas estas terapias.

Posología recogida en ficha técnica

- Enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave:
 - Dosis de inicial: 80 mg en la semana 0 seguido de 40 mg en la semana 2. En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida a la terapia, se puede cambiar la posología a 160 mg en la semana 0 (esta dosis puede administrarse mediante 4 inyecciones en un día o con 2 inyecciones por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg en la semana 2, siendo consciente del mayor riesgo de reacciones adversas durante el inicio del tratamiento.
 - Dosis de mantenimiento: 40 mg administrados en semanas alternas vía inyección subcutánea. Si un paciente interrumpe el tratamiento con adalimumab y los signos y síntomas de la enfermedad recurren, se puede re-administrar adalimumab. Hay poca experiencia en la re-administración transcurridas más de 8 semanas desde la dosis previa. Los corticoesteroides se pueden reducir durante el tratamiento de mantenimiento, de acuerdo con las guías de práctica clínica.

- Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta, puede ser beneficioso un aumento en la frecuencia de la dosificación a 40 mg semanales.

- En pacientes que no han respondido al tratamiento en la semana 4, puede ser beneficioso continuar con una terapia de mantenimiento hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser cuidadosamente reconsiderada en pacientes que no hayan respondido dentro de este periodo de tiempo.

- Enfermedad de Crohn pediátrica:

- Enfermedad de Crohn pediátrica en pacientes < 40 kg:

El régimen de dosificación inicial recomendado de adalimumab para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn grave es de 40 mg en la semana 0 seguido de 20 mg en la semana 2. En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida a la terapia, se puede cambiar la posología a 80 mg en la semana 0 (esta dosis puede administrarse mediante 2 inyecciones en un día), seguido de 40 mg en la semana 2, siendo consciente de que el riesgo de sufrir reacciones adversas puede ser mayor por el uso de una mayor dosis de inducción.

Después de iniciar el tratamiento, la dosis recomendada es de 20 mg administrados en semanas alternas vía inyección subcutánea. Para algunos pacientes que experimentan una respuesta insuficiente puede ser beneficioso un aumento en la frecuencia de la dosificación a 20 mg semanales.

- Enfermedad de Crohn pediátrica en pacientes ≥ 40 kg

El régimen de dosificación inicial recomendado de adalimumab para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn grave es de 80 mg en la semana 0 seguido de 40 mg en la semana 2. En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida a la terapia, se puede cambiar la posología a 160 mg en la semana 0 (esta dosis puede administrarse mediante 4 inyecciones en un día o con 2 inyecciones por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg en la semana 2, siendo consciente de que el riesgo de sufrir reacciones adversas puede ser mayor por el uso de una mayor dosis de inducción.

Después de iniciar el tratamiento, la dosis recomendada es de 40 mg administrados en semanas alternas vía inyección subcutánea. Para algunos pacientes que experimentan una respuesta insuficiente puede ser beneficioso un aumento en la frecuencia de la dosificación a 40 mg semanales.

La terapia continuada debe ser cuidadosamente reconsiderada en pacientes que no hayan respondido en la semana 12.

No hay un uso relevante de adalimumab en niños menores de 6 años en esta indicación.

Recomendación del GTMB_D

■ **EC activa de moderada a grave refractario**, en pacientes que no hayan respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con inmunosupresor o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dicha terapia.

■ **Brote moderado-grave con corticodependencia o corticorrefractario** Se iniciará tratamiento con fármacos inmunomoduladores. Debido a su inicio de acción lento (entre 3 a 6 meses), se valorará individualmente el tratamiento concomitante con biológicos como “puente” con el fin de evitar el uso de esteroides y la recaída clínica. Si en un plazo cerca a los 3 meses (es decir tras el periodo de inducción), el paciente alcanza remisión clínica se considerará monoterapia con fármacos inmunomoduladores.^{2,3,9-11}

■ **Tratamiento postquirúrgico frente a la persistencia de actividad:** pacientes con un alto riesgo de recurrencia (fumadores, cirugías intestinales previas, patrón penetrante de la EII, afectación perianal y/o resecciones intestinales extensa) serían candidatos al tratamiento con tiopurínicos o TB. Recomendación GTMB_D iniciar TB en¹²⁻²²:

-Pacientes con contraindicaciones o intolerancia al uso de tiopurínicos,

-Pacientes con factores de riesgo para recurrencia postquirúrgica precoz,

-Pacientes en tratamiento combinado previo a la cirugía (IMM+TB),

-Pacientes con ineficacia a tiopurínicos,

-Pacientes con recurrencia significativa y uso de tiopurínicos, iniciar la combinación con terapia biológica, y mantenimiento posterior con monoterapia con tratamiento biológico¹²⁻²².

■ **Brote grave incluyendo patrón fistulizante abdominal:** Tras fracaso con esteroides, se valorará individualmente el inicio de terapia biológica e inmunomoduladores (en pacientes naïve). Si el paciente alcanza curación mucosa, tras más de 6-12 meses del uso conjunto, se considerará individualmente el posible paso a monoterapia con Inmunomoduladores²⁻⁸.

■ **Fístulas perianales complejas**^{3,33-34}: Tratamiento quirúrgico y farmacológico (Antibiótico+tiopurínicos), reservando a segunda línea la terapia biológica. Valorándose individualmente iniciar el uso de tratamiento combinado IMM+TB para pasar a monoterapia con biológicos a partir de los seis meses.

■ **Fístulas no perianales a otros órganos:** se suele necesitar en la mayoría de los casos cirugía, precisando con frecuencia el control de la actividad inflamatoria de la EII mediante tiopurínicos y/o terapia biológica.

■ La elección entre infliximab o adalimumab se realizará según criterios clínicos y de eficiencia.

4.3. Criterios de intensificación de las terapias biológicas

Un porcentaje significativo de pacientes presentará ausencia de respuesta primaria o pérdida de la misma a lo largo de la evolución. La pérdida de respuesta se valora según criterios clínicos, parámetros biológicos, y técnicas de imagen y endoscópicas. En los casos en que se observa pérdida de respuesta, está justificado intensificar el tratamiento o finalmente cambiar de fármaco biológico. En tratamiento con infliximab algunos pacientes pueden requerir un intervalo de dosificación más corto para mantener el beneficio clínico. En caso de tratamiento con adalimumab, para aquellos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta, puede ser beneficioso un aumento en la frecuencia de la dosificación a 40 mg semanales.

Se acepta como estrategia más coste-efectiva, intensificar la frecuencia de administración o la dosis del fármaco biológico, y si este no responde, cambiar (*switch*) a otro biológico³⁶⁻⁴². Cuando se intensifique tratamiento, se acortará preferentemente el intervalo de dosis, antes que aumentar dosis de anti-TNF, teniendo en cuenta que en aquellos casos de posología fuera de ficha técnica se seguirán las instrucciones incluidas en el Anexo 2 de este Documento de Consenso.

4.4. Criterios de utilización de otros biológicos⁴³⁻⁴⁹

Cuando los pacientes que reuniendo criterios para tratamiento biológico, no respondan o sean intolerantes a los dos anti-TNF en indicación actual para enfermedad de Crohn, se valorará el inicio de tratamientos con otros fármacos biológicos, bien otro anti-TNF (certolizumab-pegol) bien otro agente biológico con distinta diana terapéutica (usketinumab).

La decisión del fármaco indicado se ajustará a lo establecido en este Documento de Consenso (Anexo 1). En estos casos, el médico responsable del tratamiento realizará la correspondiente solicitud de utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, haciendo referencia a la recomendación de uso propuesta por los miembros del GTMB-D, y aprobado por la CRFT, se procederá según el Reglamento de funcionamiento de la Comisión, siendo preceptivo obtener el consentimiento del paciente.

4.5. Indicadores de adhesión y eficacia del protocolo

Cada departamento establecerá las responsabilidades y el procedimiento de recogida de datos en un formulario (Anexo 3) que permita realizar un seguimiento y evaluación de los pacientes y a su vez una coordinación con los Servicios de Farmacia. Dicho registro de pacientes permitirá medir los indicadores establecidos para el protocolo al objeto de valorar los resultados anualmente.

- Cumplen criterios de inicio del tratamiento. (Grado de cumplimiento 90%).
- Definen criterios, bien de remisión, respuesta, falta de respuesta primaria, determinados al 6º mes. (Grado de cumplimiento 90%).
- Registro de intensificación y motivo. (Grado de cumplimiento 90%).
- Tanto el protocolo como su seguimiento en parámetros de calidad será revisado periódicamente en la medida que esta comisión considere que existen nuevas evidencias que justifiquen su modificación.

5. Marco Legal

- Ley 10/2013, de 24 de julio, por la que se incorporan al ordenamiento jurídico español las Directivas 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, sobre farmacovigilancia, y 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio de 2011, sobre prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal, y se modifica la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- Real Decreto-Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones.
- Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.
- Orden de 26 de Julio de 2012 de la Consejería de Sanidad y Política Social por la que se crean y se establece la composición, organización y funcionamiento del Comité Regional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica
- Reglamento de Funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica (CRFT/REG/2.2/022014). Aprobado: Febrero 2014.

6. Referencias

1. Stange EF et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006; 55(Suppl I): 11-15.
2. Dignass A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: actual management. *JCC* 2010; 4: 28-62.
3. Van Assche G. et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *JCC* 2010; 4: 63-101.
4. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008; 371: 660-667.
5. Baert F, Moortgat L, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, de Vos M, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010; 138: 463-8.
6. Schreiber S, Reinisch W, Colombel JF. Early Crohn's disease shows high levels of remission to therapy with adalimumab: sub-analysis of CHARM. *Gastroenterology*. 2007; 132: A985.
7. Lionetti P, Bronzini F, Salvestrini C, Bascietto C, Canani RB, de Angelis GL, et al. Response to infliximab is related to disease duration in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 18: 425-31.
8. Kugathasan S, Werlin SL, Martinez A, Rivera MT, Heikenen JB, Binion DG. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95: 3189-94.
9. Lémann M, Mary JY, Duclos B, Veyrac M, Dupas JL, Delchier JC, et al. Infliximab plus azathioprine for steroid dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1054-61.
10. Mantzaris GJ, Ployzou P, Karagiannidis A, Christidou A, Koilakou S, Tsounis D, et al. A prospective randomized trial of infliximab (IFX) and azathioprine (AZA) for the induction and maintenance of remission of steroid-dependent Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004; 126: A437.
11. Costes L, Colombel JF, Mary JY, Duclos B, Veyrac M, Dupas JL, et al. Long term follow up of a cohort of steroid-dependent Crohn's disease patients included in a

randomized trial evaluating short term infliximab combined with azathioprine. *Gastroenterology*. 2008; 134: A134.

12. Hagop S et al. National cooperative Crohn's disease study: factors determining recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology* 1979; 77: 907-913.

13. Regueiro M. Management and prevention of postoperative Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1583-1590.

14. Regueiro M et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009; 126: 441-450.

15. D'Haens et al. Management of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 May; 19 (6): E81.

16. Sorrentino D, Terrosu G, Avellini C, Malero S. Infliximab with low-dose methotrexate for prevention of postsurgical recurrence of ileocolonic Crohn disease. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 1804-7.

17. Sorrentino D, Paviotti A, Terrosu G, Avellini C, Geraci M, Zarifi D. Low-dose maintenance therapy with infliximab prevents postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8: 591-9.

18. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 2009;136:441-50.

19. Yoshida K, Fukunaga K, Ikeuchi H, Kamikozuru K, Hida N, Ohda Y, et al. Scheduled infliximab monotherapy to prevent recurrence of Crohn's disease following ileocolic or ileal resection: A 3-year prospective randomized open trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18: 1617-23.

20. De Cruz P, Kamm M, Hamilton AL, Ritchie K, Gorelik A, Liew D, et al. Adalimumab prevents post-operative Crohn's disease recurrence and is superior to thiopurines: Early results from the prospective POCER study. *J Crohns Colitis*. 2012; 6: S146.

21. Papamichael K, Archavlis E, Lariou C, Mantzaris GJ. Adalimumab for the prevention and/or treatment of post-operative recurrence of Crohn's disease: A prospective, two-year, single center, pilot study. *J Crohns Colitis*. 2012; 6: 924-31.

22. Aguas M, Bastida G, Cerrillo E, Beltrán B, Iborra M, Sánchez- Montes C, et al. Adalimumab in prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease in high-risk patients. *World J Gastroenterol*. 2012; 18: 4391-8.

23. Chaparro M. et al. Systematic review: antibodies and anti-TNF-a levels in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 971–986.
24. Ordás I. et al. Anti-TNF Monoclonal Antibodies in Inflammatory Bowel Disease: Pharmacokinetics-Based Dosing Paradigms. *Clin Pharmacol Ther.* 2012, doi: 10.1038/clpt.2012.328.
25. Guerra I. et al. Utility of Measuring Serum Concentrations of Anti-TNF Agents and Anti-Drug Antibodies in Inflammatory Bowel Disease. *Current Drug Metabolism*, 2011, 12: 594-598.
26. Eser A et al. Drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2013, 29: 000–000. DOI:10.1097/MOG.0b013e328361f7f6.
27. Khanna R et al. Review article: a clinician’s guide for therapeutic drug monitoring of infliximab in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 447–459.
28. Nanda S et al. Impact of Antibodies to Infliximab on Clinical Outcomes and Serum Infliximab Levels in Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD): A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013 January ; 108(1): 40–47.
29. Pariente B et al. Trough Levels and Antibodies to Infliximab May Not Predict Response to Intensification of Infliximab Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* Volume 18, Number 7, July 2012.
30. Ordás I et al. Therapeutic Drug Monitoring of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol and Hepatol* 2012; 10: 1079–1087.
31. Vande Casteele N et al. Antibody Response to Infliximab and its Impact on Pharmacokinetics can be Transient. *Am J Gastroenterol* advance online publication, 19 February 2013; doi: 10.1038/ajg.2013.12.
32. Afif W et al. Clinical Utility of Measuring Infliximab and Human Anti-Chimeric Antibody concentrations in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1133–1139.
33. Bruce E. et al. Infliximab Maintenance Therapy for fistulizing Crohn’s Disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-885.
34. Colombel J-F et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn’s disease. *Gut* 2009; 58: 940-948.
35. José Luis Cabriada, Isabel Vera, Eugeni Domènech, Manuel Barreiro-de Acosta, María Esteve, Javier P. Gisbert, Julia Panésg y Fernando Gomollón.

Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa sobre el uso de fármacos antifactor de necrosis tumoral en la enfermedad inflamatoria intestinal (2013). *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36(3):127-146.

36. Chaparro M, Panés J, García V, Mañosa M, Esteve M, Merino O, et al. Long-term durability of infliximab treatment in Crohn's disease and efficacy of dose «escalation» in patients losing response. *J Clin Gastroenterol.* 2011; 45: 113-8.

37. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, van Assche G, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut.* 2009; 58: 492-500.

38. Katz L, Gisbert JP, Manoogian B, Lin K, Steenholdt C, Mantzaris GJ, et al. Doubling the infliximab dose versus halving the infusion intervals in Crohn's disease patients with loss of response. *Inflamm Bowel Dis.* 2012; 18: 2026-33.

39. Kopylov U, Mantzaris GJ, Katsanos KH, Reenaers C, Ellul P, Rahier JF, et al. The efficacy of shortening the dosing interval to once every six weeks in Crohn's patients losing response to maintenance dose of infliximab. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33: 349-57.

40. Brandse J.F et al. Fecal loss of infliximab as a cause of lack of response in severe inflammatory bowel disease. *DDW2013*, abstract 157.

41. Billioud , MD et al. Loss of Response and Need for Adalimumab Dose Intensification in Crohn's Disease: A Systematic Review. *PhD1Am J Gastroenterol* 2011; 106:674–684; doi: 10.1038/ajg.2011.60; published online 15 March 2011.

42. Sandborn WJ. Current directions in IBD therapy: what goals are feasible with biological modifiers? *Gastroenterology.* 2008; 135: 1442-7.

43. 19. Sandborn WJ et al. Certolizumab Pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 228-238.

44. Schreiber S et al (PRECISE 2 Study Investigators). Maintenance Therapy with Certolizumab Pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 228-238.

45. Sandborn W et al CERTIFI Study Group. Ustekinumab induction and maintenance in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 1519-1528.

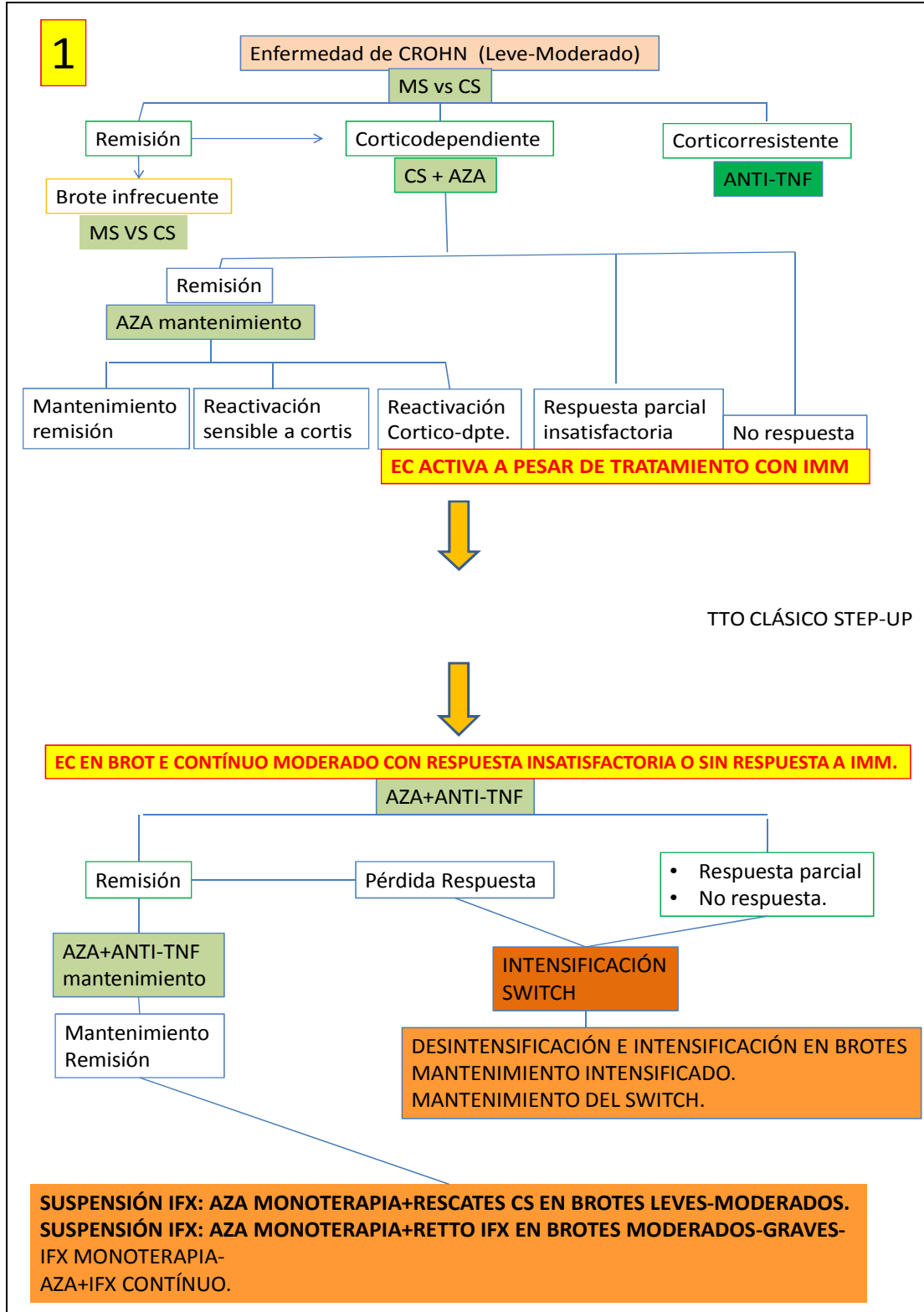
46. Ginard D et al. Effectiveness and safety of Ustekinumab as rescue therapy in multi-drug resistant Crohn's disease. Comunicación poster ECCO 2012.

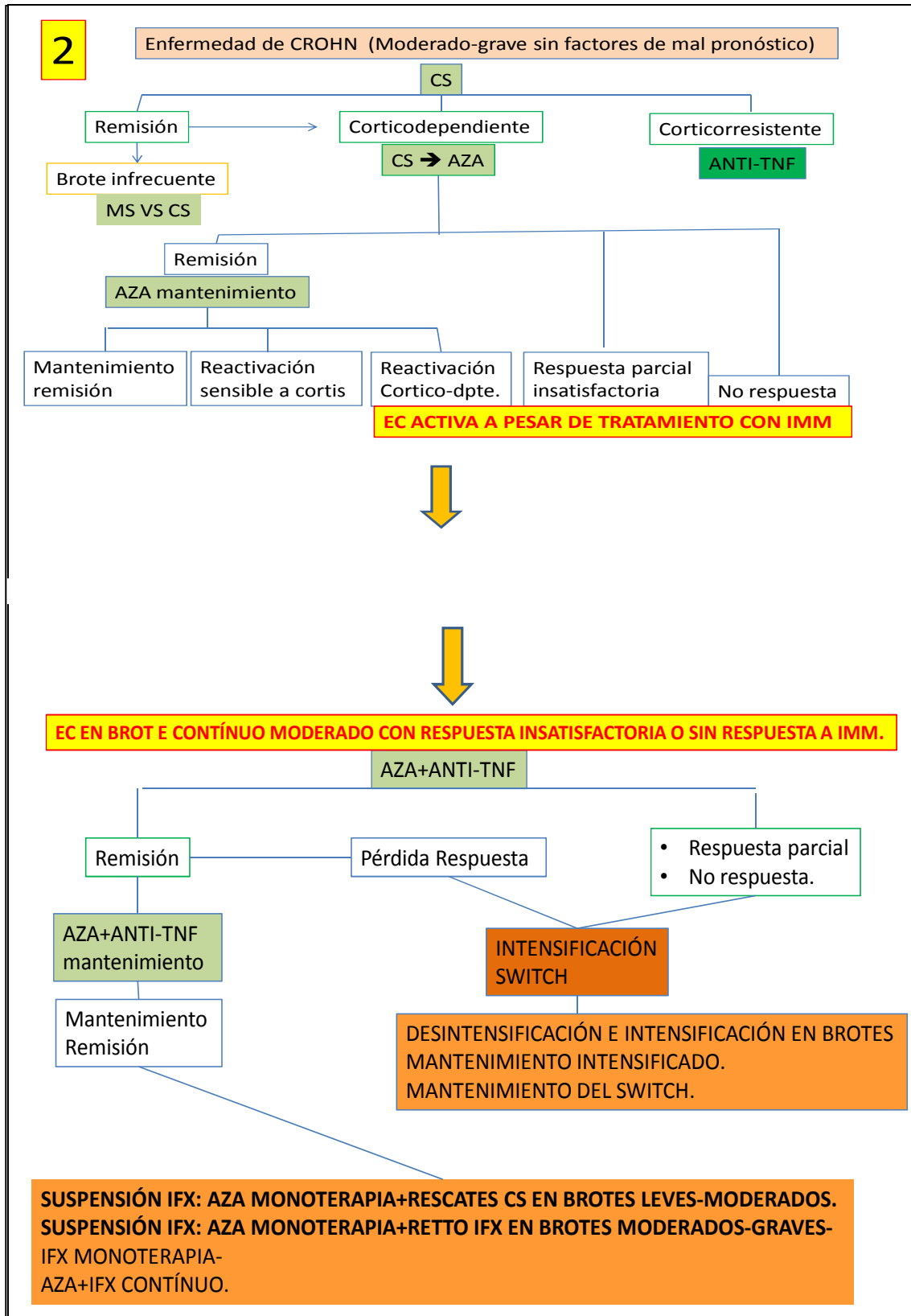
47. Queiro R, et al. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103 (Supl.2): 65-72-Vol.103 Núm.Supl.2.

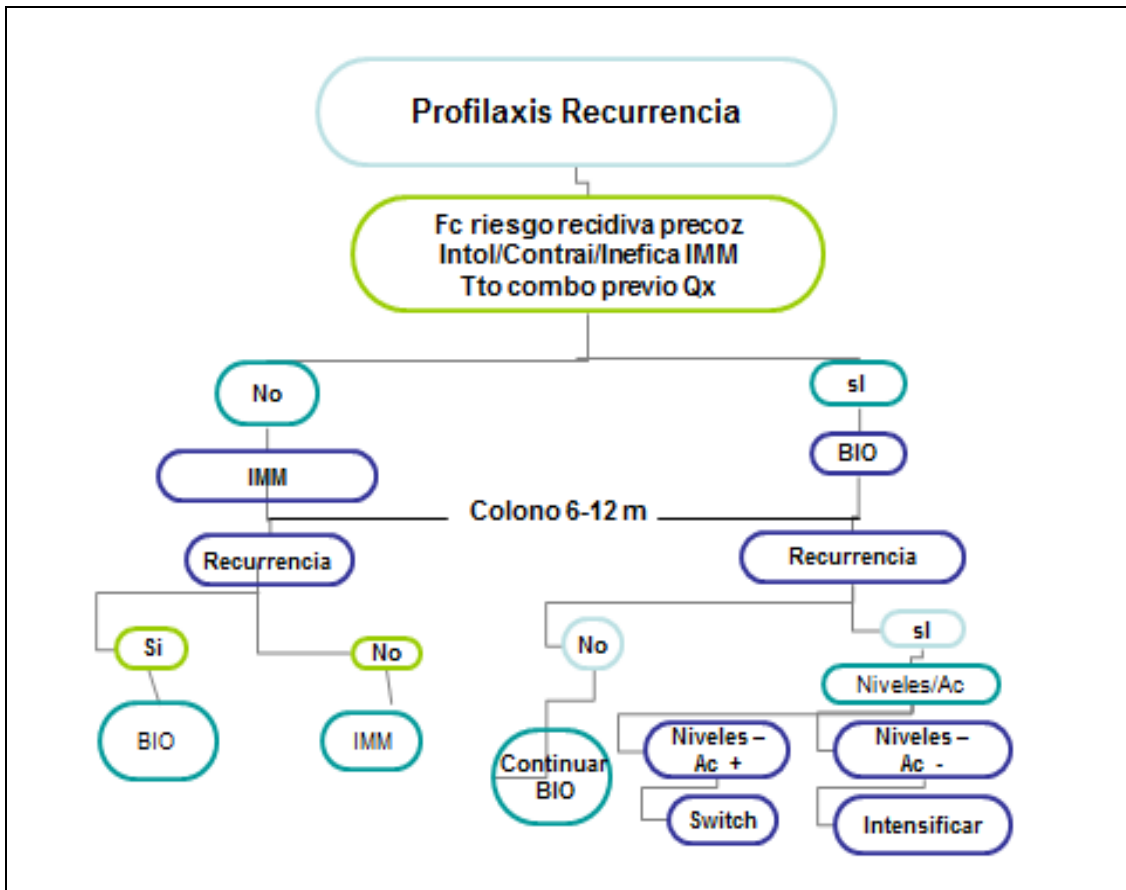
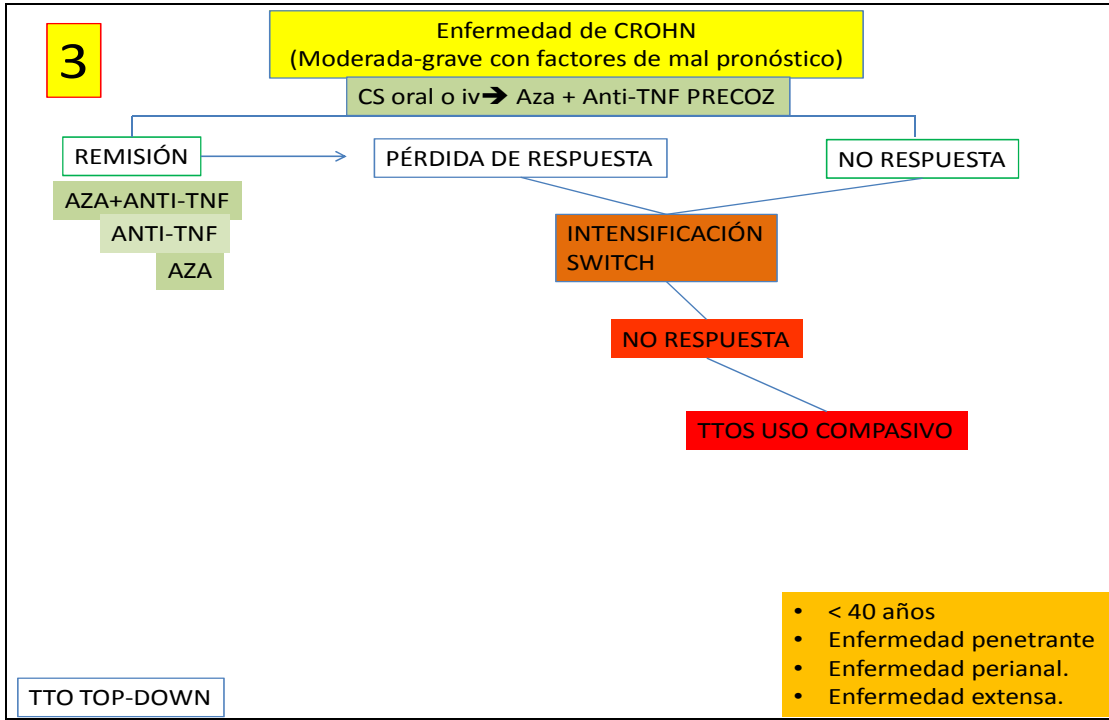
48. Toetder GP et al. Relationship of C-reactive protein with clinical response after therapy with ustekinumab in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104 (11): 2768-73.
49. Weber J et al. Ustekinumab. *BioDrugs.* 2009; 23 (1): 53-61.

7. Algoritmos

ALGORITMOS DE TRATAMIENTO EN ENFERMEDAD DE CROHN







ANEXO 1

Fecha:	12/2014	RECOMENDACIÓN DE USO DE CERTOLIZUMAB-PEGOL Y USTEKINUMAB EN SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO BIOLÓGICO
Elaborado por:	GTMB_D	
Aprobado por:	CRFT	
Código:	CRFT/DOC/TBEC/1.0/012015/A1	

Índice

1. Autores y servicio hospitalario.....	32
2. Patología.....	32
3. Objetivo.....	32
4. Justificación.....	32
5. Criterios de inclusión de pacientes.....	33
6. Tratamiento farmacológico.....	33
7. Seguimiento clínico.....	36
8. Bibliografía.....	36

1. Autores

- **Dra. Ana María García Albert.** Médico Especialista en Digestivo. Hospital General Universitario Reina Sofía (Murcia).
- **Dra. Patricia Romero Cara.** Médico Especialista en Digestivo. Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena).
- **Dr. Antonio Sánchez Torres.** Médico Especialista en Digestivo. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).
- **Dr. Emilio Torrella Cortés.** Médico Especialista en Digestivo. Hospital General Universitario Morales Meseguer (Murcia).

2. Patología

Enfermedad de Crohn

3. Objetivo

Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa en las situaciones en que precisan tratamientos biológicos y éstos no han sido efectivos o no han sido tolerados.

4. Justificación

Un porcentaje significativo de pacientes presentará ausencia de respuesta o pérdida de la misma a lo largo de la evolución de su enfermedad a pesar de utilizar dosis intensificadas aceptadas en la literatura como útil y segura para el tratamiento de los distintos agentes biológicos aceptados para esta indicación.

Existen fármacos biológicos que han demostrado en diversos estudios ser eficaces en un porcentaje significativo de pacientes con EC con indicación para terapia biológica y en los cuales han fallado los tratamientos aceptados en ficha técnica.

Actualmente se acepta el uso de los siguientes fármacos en estas condiciones:

1. CERTOLIZUMAB-PEGOL
2. USTEKINUMAB

No existen estudios comparativos entre ellos, por lo que se desconoce cual presenta mayor eficacia. Sin embargo, dado el coste del tratamiento con ustekinumab según criterios de eficiencia se priorizará certolizumab.

5. Criterios de inclusión de pacientes

Pacientes con EC corticodependiente o corticorresistente no respondedores a inmunomoduladores que han precisado terapia biológica con los tratamientos aceptados oficialmente (infliximab y adalimumab), en las siguientes situaciones:

- No respuesta al tratamiento de inducción a la remisión (fallo de respuesta primaria a infliximab y adalimumab). Utilizar ustekinumab.
- Pérdida de respuesta durante el tratamiento de mantenimiento de la remisión (pérdida de respuesta). Utilizar certolizumab.
- Desarrollo de efectos adversos. Utilizar certolizumab.

Por lo que presentan su enfermedad de Crohn con criterios de actividad moderada a grave que afecta al pronóstico funcional de su aparato digestivo en particular, su organismo en global y su calidad de vida relacionada con la salud.

6. Tratamiento farmacológico

Certolizumab: Anticuerpo anti-TNF-alfa humano, que demostró su eficacia en el ECA PRECISE I y II (2006-7) tanto para la inducción de la remisión como para el mantenimiento de la misma. Sin embargo, un error de diseño del estudio detuvo su inclusión en ficha técnica. Existen numerosos estudios que prueban su eficacia, y se acepta que es capaz de inducir respuesta en pacientes en los que han fracasado los tratamientos convencionales.

- Dosis de inducción: 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 2, 4.
- Dosis de mantenimiento: 400 mg subcutáneo cada 4 semanas.

Se dispone de un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo para inducción (PRECISE I) y otro para mantenimiento (PRECISE II) en el que aproximadamente un cuarto de los pacientes había recibido previamente infliximab. También se dispone

de un estudio abierto con pacientes con fallo secundario a infliximab en el que se comparan dos pautas de certolizumab (cada 2 semanas frente a cada 4).

PRECISE I (inducción)			
Nº de pacientes: 662. Estratificados según PCR (mayor o menor de 10 mg/L).			
Diseño: doble-ciego, randomizado controlado con placebo.			
Tratamiento grupo activo: certolizumab 400 mg sc o placebo en las semanas 0, 2, 4 y cada 4 semanas.			
Tratamiento grupo control: placebo			
Criterios de inclusión: edad 18-75 años, enfermedad de Crohn de al menos 3 meses de evolución, CDAI \geq 220 y <450. <u>Entre el 24% y el 30% habían recibido infliximab previamente.</u>			
Criterios de exclusión: antecedentes de cáncer, TBC no tratadas, enfermedades desmielinizantes del SNC, síndrome de intestino corto.			
Variable principal: % pacientes con respuesta a la semana 6 (pacientes con PCR>10 mg/L) y % pacientes con respuesta a la semana 6 y 26 (pacientes con PCR>10 mg/L).			
Análisis: se analizó por separado la población con PCR>10 mg/L y la población global.			
Variable principal	Certolizumab (n=328)	Placebo (n=331)	p
% pacientes con respuesta a la semana 6 (pacientes con PCR>10 mg/L)	37%	26%	0,04
% pacientes con respuesta a la semana 6 (población global)	35%	27%	0,02
% pacientes con respuesta a la semana 6 y 26 (pacientes con PCR>10 mg/L)	22%	12%	0,05
% pacientes con respuesta a la semana 6 y 26 (población global)	23%	16%	0,02
Variables secundarias			
% pacientes en remisión a la semana 6 (pacientes con PCR>10 mg/L)	22%	17%	0,29
% pacientes en remisión a la semana 6 y 26 (pacientes con PCR>10 mg/L)	13%	8%	0,24
% pacientes en remisión a la semana 6 (población global)	22%	17%	0,17
% pacientes en remisión a la semana 6 y 26 (población global)	14%	10%	0,07

PRECISE II (mantenimiento)			
Nº de pacientes: 428 de 668 con respuesta a la semana 6 (PCR< menor de 10 mg/L).			
Diseño: doble-ciego, randomizado controlado con placebo.			
Tratamiento grupo activo y control: certolizumab 400 mg sc o placebo en las semanas 0, 2, 4. Los que tuvieron respuesta en la semana 6 fueron randomizados a certolizumab o placebo cada 4 semanas.			
Criterios de inclusión: edad 18-75 años, enfermedad de Crohn de al menos 3 meses de evolución, CDAI \geq 220 y <450. <u>El 25% habían recibido infliximab previamente.</u>			
Criterios de exclusión: antecedentes de cáncer, TBC no tratadas, enfermedades desmielinizantes del SNC, síndrome de intestino corto.			
Análisis: por ITT y por protocolo			
Variable principal	Certolizumab (n=668)		
% pacientes con respuesta a la semana 6	64%		
Variable principal	Certolizumab (n=210)	Placebo (n=215)	p
% pacientes con respuesta a la semana 26 (PP)	62%	34%	<0,001
% pacientes con respuesta a la semana 26 (ITT)	63%	36%	<0,001
Variables secundarias			
% pacientes en remisión a la semana 26 (ITT)	48%	29%	<0,001

Sandborn WJ et al. (pacientes con fallo secundario a infliximab)			
Nº de pacientes: 539.			
Diseño: abierto, randomizado controlado con placebo.			
Tratamiento grupo activo y control: certolizumab 400 mg sc o placebo en las semanas 0, 2, 4. Los que tuvieron respuesta en la semana 6 fueron randomizados a certolizumab cada 2 o cada 4 semanas.			
Criterios de inclusión: edad 18-75 años, enfermedad de Crohn de al menos 3 meses de evolución, CDAI \geq 220 y <450, que experimentaron fallo secundario a infliximab (falta de respuesta y/hipersensibilidad)			
Criterios de exclusión: antecedentes de cáncer, TBC no tratadas, enfermedades desmielinizantes del SNC, síndrome de intestino corto.			
Variable principal: % pacientes con respuesta a la semana 6.			
Análisis: se analizó por separado la población con PCR>10 mg/L y la población global.			
Variable	Certolizumab (n=539)		
% pacientes con respuesta a la semana 6	62%		
% pacientes en remisión a la semana 6	39,3%		
Variable principal	Certolizumab cada 2 semanas (n=161)	Certolizumab cada 4 semanas (n=168)	p
% pacientes con respuesta a la semana 26	36,6%	39,9%	0,55
Variables secundarias			
% pacientes en remisión a la semana 26	30,4%	29,2%	0,81

Ustekinumab (viales 45 mg): Anticuerpo anti-IL-12 e IL-23 indicado para el tratamiento en artritis psoriásica y en psoriasis, que ha demostrado ser eficaz en el rescate de pacientes con EC resistentes a las terapias biológicas aceptadas, tanto para la inducción como en el mantenimiento de la remisión.

- Dosis de inducción: 90 mg (2 viales de 45 mg) por vía subcutánea cada semana durante cuatro semanas.
- Dosis de mantenimiento: 90 mg (2 viales de 45 mg) por vía subcutánea cada 8 semanas.

Se dispone de un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo para inducción y mantenimiento en el que aproximadamente la mitad de los pacientes había recibido previamente un tratamiento anti-TNF y la otra mitad dos o tres (Sandborn et al.). También se dispone de un pequeño estudio retrospectivo en pacientes multitratados.

Sandborn et al. (inducción y mantenimiento en pacientes ya tratados con anti-TNF)					
Nº de pacientes: 526					
Diseño: doble-cego, randomizado controlado con placebo, fase 2b.					
Tratamiento grupo activo y control: ustekinumab iv a 1, 3 o 6 mg/kg o placebo en la semana 0. Los que presentaron respuesta a las 6 semanas se randomizaron a recibir ustekinumab 90 mg sc o placebo a las semanas 8 y 16.					
Criterios de inclusión: edad 18-75 años, enfermedad de Crohn de al menos 3 meses de evolución, CDAI ≥ 220 y < 450 , con tratamiento previo con anti-TNF (fallo primario, secundario o toxicidad).					
Criterios de exclusión: cáncer, TBC no tratadas, enfermedades desmielinizantes, síndrome de intestino corto.					
Análisis: por ITT.					
Variable principal	Ustekinumab 1 mg/kg iv (n=131)	Ustekinumab 3 mg/kg iv (n=132)	Ustekinumab 6 mg/kg iv (n=131)	Placebo (n=132)	p
% pacientes con respuesta a la semana 6	36,6%	34,1%	39,7%	23,5%	<0,005 vs 6 mg/kg
Variables secundarias	Ustekinumab 90 mg sc			Placebo	p
% pacientes con respuesta a la semana 22	69,4%			42,5%	<0,001
% pacientes con remisión a la semana 22	41,7%			27,4%	0,03

Ginard et al. (Multitratados. El 80% había recibido al menos anti-TNF previos.)			
Nº de pacientes: 24			
Diseño: retrospectivo, en centros españoles.			
Tratamiento grupo activo y control: ustekinumab 90 mg sc semanal durante 4 semanas (inducción). Ustekinumab 90 mg sc cada 8 semanas (mantenimiento).			
Criterios de inclusión: pacientes con enfermedad de Crohn incluidos en un programa de uso compasivo.			
Variables: respuesta, remisión o fracaso según el índice Harvey-Bradshaw (HBI).			
	Remisión n/N (%)	Respuesta n/N (%)	Fracaso n/N (%)
Tras inducción	7/24 (29,2%)	13/24 (54,2%)	4/24 (16,7%)
Al final del seguimiento	14/30 (46,7%)	9/30 (30,0%)	7/30 (23,3%)

7. Seguimiento Clínico

Según práctica clínica habitual y recomendaciones del Grupo Español para el estudio de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (GETECCU) y de la European Crohn's and Colitis organisation (ECCO).

Se seguirá lo dispuesto en el Capítulo III del RD 1015/2009, Acceso a Medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas. Obligación de:

- a) Consentimiento Informado del Paciente (Anexo II)
- b) Notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento
- c) Respetar las restricciones del Protocolo Terapéutico Asistencial

8. Bibliografía

- 1.- Sandborn WJ et al. Certolizumab Pegol for the treatment of Crohn's disease. N Engl J Med 2007; 357: 228-238.
- 2.- Schreiber S et al (PRECISE 2 Study Investigators). Maintenance Therapy with Certolizumab Pegol for Crohn's disease. N Engl J Med 2007; 357: 228-238.
- 3.- Sandborn W et al CERTIFI Study Group. Ustekinumab induction and maintenance in refractory Crohn's disease. N Engl J Med 2012; 367: 1519-1528.
- 4.- Ginard D et al. Efectiveness and safety of Ustekinumab as rescue therapy in multi-drug resistant Crohn's disease. Comunicación poster ECCO 2012.
- 5.- Queiro R, et al. Actas Dermosifiliogr. 2012; 103 (Supl.2): 65-72 - Vol. 103 Núm.Supl.2.
- 6.- Leung Y et al. Update on Ustekinumab for the Treatment of Crohn's Disease. Gastroenterol Clin North Am. 2014 Sep; 43 (3):619-630. doi: 10.1016/j.gtc.2014.05.013. Review.
- 7.- Sandborn WJ et al. Certolizumab pegol in patients with moderate to severe Crohn's disease and secondary failure to infliximab. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010 Aug; 8 (8): 688-695.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2010. Related_citations Epub 2010 May 6.

ANEXO 2

Fecha:	12/2014	RECOMENDACIÓN DE USO PARA LA INTENSIFICACIÓN EN SITUACIONES ESPECIALES DE FÁRMACOS BIOLÓGICOS
Elaborado por:	GTMB_D	
Aprobado por:	CRFT	
Código:		CRFT/DOC/TBEC/1.0/012015/A2

Índice

1. Autores y servicio hospitalario.....	38
2. Patología.....	38
3. Objetivo.....	38
4. Justificación.....	38
5. Criterios de inclusión de pacientes.....	39
6. Tratamiento farmacológico.....	39
7. Seguimiento clínico.....	40
8. Bibliografía.....	41

1. Autores

- **Dra. Ana María García Albert.** Médico Especialista en Digestivo. Hospital General Universitario Reina Sofía (Murcia).
- **Dra. Patricia Romero Cara.** Médico Especialista en Digestivo. Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena).
- **Dr. Antonio Sánchez Torres.** Médico Especialista en Digestivo. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).
- **Dr. Emilio Torrella Cortés.** Médico Especialista en Digestivo. Hospital General Universitario Morales Meseguer (Murcia).

2. Patología

Enfermedad de Crohn

3. Objetivo

Intensificación de tratamiento con fármacos biológicos indicados en el tratamiento de la enfermedad de Crohn a dosis no habituales

4. Justificación

Un porcentaje significativo de pacientes va a presentar ausencia de respuesta primaria o pérdida de la misma a lo largo de la evolución. La pérdida de respuesta se valora según criterios clínicos, parámetros biológicos, y técnicas de imagen y endoscópicas. En los casos en que se observa pérdida de respuesta, está indicado intensificar el tratamiento (preferiblemente) o finalmente cambiar de fármaco biológico.

Habitualmente la intensificación de infliximab se realiza administrando el fármaco a dosis de 5 mg/kg cada 6 semanas y la de adalimumab administrando el fármaco a dosis de 40 mg semanales.

Existen estudios que describen que en pacientes que no han respondido de forma primaria o han perdido respuesta a lo largo del mantenimiento y que no la han

recuperado intensificando el tratamiento a las dosis habituales pueden alcanzar respuesta usando las dosis que se describen en el punto 6.

5. Criterios de inclusión de pacientes *

La intensificación del tratamiento biológico con infliximab o adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn moderada o grave a dosis no habituales será valorado en aquellos pacientes a los que se les haya intensificado a dosis habituales y no se haya obtenido respuesta clínica.

6. Tratamiento farmacológico

Dosis recomendada:

Infliximab: 5 mg/kg cada 4 semanas o 10 mg/kg cada 8 semanas.

Se dispone de dos estudios retrospectivos multicéntricos que incluyeron a pacientes con pérdida de respuesta a infliximab.

Katz L et al.				
Nº de pacientes: 168				
Diseño: estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico.				
Tratamiento grupo activo y control: <u>infliximab 5 mg/kg cada 4 semanas</u> frente a <u>infliximab 10 mg/kg cada 8 semanas</u> .				
Criterios de inclusión: enfermedad de Crohn con pérdida de respuesta a infliximab.				
Variables: % pacientes con respuesta temprana y % pacientes con respuesta clínica sostenida a los 12 meses post-escalada.				
Análisis: retrospectivo.				
Variable principal	INF 5 mg/kg cada 4 semanas (n=112)	INF 10 mg/kg cada 8 semanas (n=56)	OR (IC95%)	p
% pacientes con respuesta temprana	77%	66%	1,7 (0,8 a 3,4)	0,14
% pacientes con respuesta clínica sostenida	50%	39%	1,5 (0,8 a 2,9)	0,2

Kopylov U et al.				
Nº de pacientes: 94				
Diseño: estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico.				
Tratamiento grupo activo y control: <u>infliximab 5 mg/kg cada 6 semanas</u> frente a <u>infliximab 10 mg/kg cada 8 semanas o 5 mg/kg cada 4 (grupo de doble dosis)</u> .				
Criterios de inclusión: enfermedad de Crohn con pérdida de respuesta a infliximab.				
Variables: % pacientes con respuesta temprana y % pacientes con respuesta clínica sostenida a los 12 meses post-escalada.				
Análisis: retrospectivo.				
Variable principal	INF 5 mg/kg cada 6 semanas (n=55)	INF 10 mg/kg cada 8 semanas o 5 mg/kg cada 4 (n=39)	OR (IC95%)	p
% pacientes con respuesta temprana	69%	67%	1,1 (0,4 a 2,7)	ns
% pacientes con respuesta clínica sostenida	40%	29%	1,63 (0,6 a 4,3)	ns

No hay evidencia que recomiende intervalos de infusión menores a 4 semanas ni uso de dosis superiores a 10 mg/kg.

Adalimumab: 80 mg cada 15 días o semanales.

Se dispone de dos estudios prospectivos, uno aleatorizado y otro observacional que evalúan las dosis de 80 mg cada 15 días y 80 mg semanal respectivamente.

Watanabe M et al.		
Nº de pacientes: 79		
Diseño: estudio doble ciego (1ª fase) y abierto (2ª fase) de cohorte.		
Tratamiento grupo activo y control: adalimumab 40 mg cada 15 días o placebo en la 1ª fase (52 semanas) y adalimumab 40 mg cada 15 días u 80 mg cada 15 días en la segunda (hasta 148 semanas).		
Criterios de inclusión: enfermedad de Crohn moderada-grave. Los pacientes con falta de respuesta o recaída pasaban al escalado de dosis.		
Variables: % pacientes con remisión clínica.		
Variable principal	Cohorte de población global (n=79)	Cohorte adalimumab 80 mg cada 15 días (n=40)
% pacientes con remisión clínica a la semana 144	28,2% (22/78)	--
% pacientes con remisión clínica a la 48 semanas después del escalado	--	75% (6/8)

Bouguen G et al.	
Nº de pacientes: 60 (se excluyeron 19 que no completaron el tratamiento o el seguimiento).	
Diseño: estudio observacional, prospectivo, no comparativo	
Tratamiento grupo activo: <u>adalimumab 80 mg/semana</u>	
Criterios de inclusión: enfermedad de Crohn activa CDAI>150.	
Variables: % pacientes con respuesta clínica (70 puntos) y % pacientes con remisión clínica (CDAI<150)	
Variable principal	Adalimumab 80 mg semanal (n=41)
% pacientes con respuesta clínica (70 puntos)	61%
% pacientes con remisión clínica (CDAI<150)	44%

7. Seguimiento clínico

Según práctica clínica habitual y recomendaciones del Grupo Español para el estudio de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (GETECCU) y de la European Crohn's and Colitis organisation (ECCO).

Se seguirá lo dispuesto en el Capítulo III del RD 1015/2009, Acceso a Medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas. Obligación de:

- a) Consentimiento Informado del Paciente (Anexo II)
- b) Notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento
- c) Respetar las restricciones del Protocolo Terapéutico Asistencial

8. Bibliografía

1. Katz L, Gisbert JP, Manoogian B, et al. Doubling the infliximab dose versus halving the infusion intervals in Crohn's disease patients with loss of response. *Inflammatory Bowel Disease* 18 (11): 2026-2033. 2012.
2. Kopylov U, Mantzaris JP, Katsanos KH, et al. The efficacy of shortening the dosing interval to once every six weeks in Crohn's patients losing response to maintenance dose of infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 33 (3): 349-357. 2011.
3. Pillot C, Chevaux J-B, Bigard M-A, et al. Infliximab 10 mg/k every 3 weeks for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 105: 2509-2510. 2010.
4. Mamoru W, Toshifumi H, Mostafa N, et al. Long-term safety and efficacy of adalimumab in Japanese patients with moderate to severe Crohn's disease. *Journal of Crohn's and colitis* 2014. Article in press.
5. W1132. Karmaris K, Norman M, Paintaud G et al. A 3-week course of 80 mg weekly administered adalimumab as a rescue therapy for patients with Crohn+s disease who lost response to 40 mg weekly: relationship with adalimumab trough serum levels. Presentado en el DDW 2008 de San Diego. Publicado en el libro de Abstracts en Gastroenterology Volume 134, Issue 4 , Supplement 1 Page A-640 April 2008 DDW Abstract Supplement
6. P522. Bouguen G, Laharie D, Nancey S et al. Efficacy and safety of adalimumab 80 mg weekly in Crohn's disease. Presentado en 8th Congress of ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation), Vienna 2013.

ANEXO 3

FORMULARIO DE TERAPIA BIOLÓGICA EN ENFERMEDAD DE CROHN

1. DIAGNÓSTICO Campo obligatorio y excluyente con dos posibles diagnósticos: Enfermedad de Crohn (no controlable con inmunomoduladores) y Colitis Ulcerosa (no controlable con inmunomoduladores).
2. RESUMEN DE HISTORIA CLÍNICA Campo abierto no obligatorio que una vez cumplimentado queda para las sucesivas solicitudes y puede ser modificado y ampliado en las siguientes visitas.
3.FÁRMACOS Campo obligatorio y excluyente con las siguientes opciones: Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab (FFT), Ustekinumab (FFT).
4.DOSIS Listado de posibles dosis de los distintos biológicos. Campo obligatorio y excluyente.
5. RÉGIMEN DE TRATAMIENTO Campo obligatorio y excluyente que contempla las distintas fases en las que puede estar siendo administrado el tratamiento: inducción a la remisión, mantenimiento programado, en régimen de intensificación, tras haber sido desintensificado, tras un cambio (Switch), o en retratamiento.
6. ASOCIACIÓN Campo obligatorio y excluyente registra si el tratamiento va en monoterapia o asociado a un inmunosupresor (Azatioprina o Metotrexate).
7. OBSERVACIONES AL TRATAMIENTO Especificar el motivo del tratamiento, el régimen, si va o no asociado a inmunomoduladores.
8. PESO (kg).
9. DOSIS TOTAL
10. VELOCIDAD DE INFUSIÓN Según protocolo o según observaciones del médico prescriptor.
11. PREMEDICACIÓN Campo donde se puede seleccionar más de una premedicación no excluyente, donde se incluyen los fármacos administrables en la premedicación.
12. FECHAS DE LAS PRÓXIMAS INFUSIONES En el caso de Infliximab, programar tres dosis (6 meses).
13. FECHA DE PRÓXIMA REVISIÓN Coordinación con farmacia de las dosis de inyectables necesarias para llegar a la fecha y renovar el tratamiento.