

# INFLIXIMAB

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica  
Hospital Universitario Son Dureta  
A. Sánchez  
28-2-2000

Remicade® 100 mg polvo liofilizado para solución para perfusión. (Shering-Plough)  
P.V.L: 96941,82 pts/ vial.

**SOLICITUD:** Dr. Riera. Servicio de Digestivo. 3-2-00.

**GRUPO TERAPEUTICO:** L04AA12 . Agentes inmunosupresores selectivos.

## AREA DE ACCION FARMACOLOGICA:

- a) Indicaciones clínicas:** Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (IgG) derivado de un ADN recombinante, formado por genes de origen humano y murino. Está indicado en:
- El tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, grave, en pacientes que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con un corticosteroide y/o un inmunosupresor.
  - El tratamiento de la enfermedad de Crohn fistulizante en pacientes que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con tratamiento convencional.
- b) Mecanismo de acción:** Infliximab se une y neutraliza al factor de necrosis tumoral de tipo alfa (TNF $\alpha$ ), logrando interrumpir la cascada secuencial de activación de las vías inflamatorias mediadas por esta citoquina, pero no a la linfoxina (TNF $\beta$ ).  
Infliximab se une tanto al monómero como a la forma homotrimérica del TNF $\alpha$  transmembrana. La formación de los complejos inmunes infliximab-TNF $\alpha$  son responsables de la reducción de los niveles séricos de componentes proinflamatorios como IL-6 y la proteína C reactiva (pCr)
- c) Posología:**  
Infliximab es para vía intravenosa en adultos y no se ha estudiado en niños (0-17 años).  
-Enfermedad de Crohn activa grave: 5 mg/kg administrados en una perfusión intravenosa durante un periodo de 2 horas  
-Enfermedad de Crohn fistulizante: Una perfusión inicial de 5 mg/kg administrada durante un periodo de 2 horas seguida de dosis adicionales en perfusión de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión.  
Si los signos y síntomas vuelven a aparecer, Infliximab se puede readministrar en las 14 semanas después de la última perfusión. Sin embargo, la eficacia de volver a tratar a largo plazo no ha sido establecida.

## EVALUACION DE LA EFICACIA:

Las recomendaciones para la utilización del Infliximab se basan en los resultados de dos estudios abiertos (1,2) y dos estudios a doble ciego (3,4).

### En la enfermedad de Crohn activa:

El ensayo de Targan (3) se dividía en tres fases. En la primera, se asignaba a los pacientes tratamiento con una dosis intravenosa (i,v) de placebo, 5,10 o 20 mg/kg de Infliximab. La variable principal de valoración era la proporción de pacientes que experimentaba una respuesta clínica, definida por una disminución del CDAI >70 puntos en relación con su valor basal en la evaluación de la semana 4. Las variables secundarias eran la proporción de pacientes en remisión clínica a las 4 semanas (CDAI<150) y la duración de la respuesta clínica.

\*CDAI (índice de actividad de la enfermedad de Crohn. Moderada o severa  $\geq 220 < 440$ ).

### Reducción > 70 puntos CDAI (índice de respuesta clínica)

Nº de pacientes	% de eficacia	Significación	Cálculo del NNT
Infliximab n=83	65,1%	p<0,001	2,06
Placebo n=24	16,7%		

### Reducción del CDAI<150 puntos (índice de remisión clínica)

Nº de pacientes	% de eficacia	Significación	Cálculo del NNT
Infliximab n=27	48%	p=0,005	2,5
Placebo n=25	4%		

Resumiendo: en los pacientes con EC *inflamatoria activa* se logra una respuesta clínica en 2/3 de los pacientes y en la mitad de los pacientes que responden se consigue la remisión completa. El comienzo del efecto es rápido, la mayoría de los pacientes presentan una mejoría en un plazo de dos semanas. La respuesta es relativamente duradera (aunque variable) con una duración de ocho semanas o más en la mayoría de los pacientes.

#### Enfermedad de Crohn fistulizante:

En el ensayo de Present (5) los pacientes recibieron 3 dosis de placebo, 5 mg/kg o 10 mg/kg de Infliximab en las semanas 0, 2 y 6 y su seguimiento tuvo una duración de 26 semanas. La variable principal de valoración era la proporción de pacientes que obtenían una respuesta clínica, definida como una reducción  $\geq 50\%$  en el número basal de fístulas que drenaban al comprimir las ligeramente.

Nº de pacientes	% eficacia	Significación	Cálculo del NNT
Infliximab n=31	68%	p=0,002	2,3
Placebo n=31	26%		

En pacientes con EC *fistulosa* se consigue el cierre del 50% de fístulas en aproximadamente 2/3 de los pacientes y en una significativa proporción de los casos se logra el cierre completo. La duración de la respuesta es duradera, superior a 10 meses en la mayoría de los casos.

### EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD:

Las reacciones adversas medicamentosas (RAMs) se observaron en el 31% de los pacientes tratados con placebo y en el 53% de los pacientes tratados con Infliximab. Los datos reunidos en los ensayos clínicos implicaban a 192 pacientes que recibieron placebo y 771 pacientes que recibieron Infliximab. Las causas más frecuentes de interrupción del tratamiento fueron disnea y urticaria.

- Reacciones adversas debidas a la infusión intravenosa:** se suelen presentar, en el 15,6% de los pacientes tratados con Infliximab y en el 10,5% de los tratados con placebo. Entre las reacciones que aparecen con mayor frecuencia relacionadas con la infusión destacan el dolor de cabeza, las náuseas, vértigo, prurito, dolor en el pecho, que se presentan con una incidencia comprendida entre el 1,5% y el 4%.
- Infecciones:** se ha detectado una mayor frecuencia de infecciones (21%) respecto a las que se presentaron en aquellos que recibieron placebo (11%). Los episodios infecciosos más comunes fueron: infecciones del tracto urinario y del tracto respiratorio superior.
- Formación de Anticuerpos antinucleares (ANA)/ Anticuerpos frente ADN bicatenario (dsDNA):** en ensayos clínicos, los pacientes tratados con Infliximab positivos para ANA aumentaron desde un 43% antes del tratamiento a un 54% en la última evaluación. Aproximadamente el 12% de los pacientes tratados con Infliximab desarrolló anticuerpos anti-dsDNA. Apenas se han desarrollado signos clínicos compatibles con un síndrome pseudolúpico.
- Alteraciones linfoproliferativas:** se han producido casos de linfoma y mieloma en pacientes con enfermedad de Crohn tratados con Infliximab, pero éstos estuvieron dentro de los intervalos de incidencia esperados que han sido publicados para la

enfermedad. Se desconoce si la exposición crónica a Infliximab puede causar el desarrollo de estos trastornos.

El Infliximab no deberá ser administrado en pacientes hipersensibles a cualquier componente o a proteínas de origen murino. No existe experiencia clínica del Infliximab en mujeres embarazadas, niños o ancianos.

#### **EVALUACION ECONOMICA:**

##### **Coste tratamiento completo en EC inflamatoria:**

Suponiendo un peso de 70 kg:  $5 \times 70 = 350$  mg (4 viales)  $\times$  96941,82 pts = 387767,28 pts

##### **Coste tratamiento completo en EC fistulizante:**

Suponiendo un peso de 70 kg:  $387767,28 \times 3$  dosis = 1163301,84 pts

##### **Coste efectividad:**

$NNT \cong 3 \times 387767,28 = 1163301,84$  pts (EC inflamatoria)  
 $3 \times 1163301,84 = 3489905,52$  pts (EC fistulizante)

##### **Estimación del impacto económico global para el hospital:**

El Servicio de Digestivo calcula 5 pacientes de EC fistulosa: 5816509,2 pts  
5 pacientes de EC inflamatoria: 1938836,4 pts

#### **AREA DE CONCLUSIONES:**

El tratamiento con Infliximab en estudios clínicos controlados con placebo ha mostrado que más del 65% de los pacientes refractarios a los tratamientos convencionales experimentan una marcada mejoría en sus síntomas. El Infliximab se ofrece como una alternativa a la cirugía cuando el resto de opciones terapéuticas farmacológicas han fracasado. Quedan dudas sin resolver sobre la eficacia en repetidas infusiones, sinergismo o antagonismo con otros inmunosupresores y seguridad a largo plazo.

#### **BIBLIOGRAFIA:**

1. van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, et al. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 1995; 109:129-35
2. McCabe RP, Woody J, van Deventer S, et al. A multicenter trial of cA2 anti-TNF chimeric monoclonal antibody in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996; 110:A962.
3. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's disease cA2 study group. *N Engl J Med* 1997; 337:1029-35
4. Van Deventer SHJ, van Hogezaand R, Present D, et al. Controlled study of anti-TNF- $\alpha$  treatment for enterocutaneous fistulae complicating Crohn's disease. *Gut* 1997; 41:A2
5. Present DH et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340 (18): 1398-405.