

# CHARM: un análisis crítico

GUILLERMO BASTIDA Y MARIAM AGUAS

Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.



Roger Ballabreca

## Puntos clave

● La enfermedad de Crohn es una enfermedad crónica en la que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) desempeña un papel importante en su fisiopatología. El bloqueo de la acción del TNF $\alpha$  se ha mostrado útil para inducir y mantener la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn.

● El adalimumab es un anticuerpo monoclonal G1 que bloquea el TNF $\alpha$ . Estudios previos han demostrado que la dosis de carga de 160/80 mg es efectiva para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa.

● El adalimumab administrado de forma subcutánea a dosis de 40 mg cada 2 semanas es útil para mantener la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn moderada o grave que hayan mostrado respuesta previa a 2 dosis de inducción.

● El adalimumab administrado de forma subcutánea a dosis de 40 mg cada 2 semanas es útil para conseguir la remisión libre de esteroides y es eficaz en los pacientes con enfermedad perianal.

● El adalimumab es eficaz independientemente del tratamiento concomitante con inmunomoduladores, y es útil en los pacientes con fracaso previo a infliximab, si bien la tasa de respuesta es inferior en este grupo de pacientes en comparación con pacientes no expuestos previamente.

Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132:52-65.

## Resumen

**Objetivo:** Evaluar la eficacia y la seguridad de la administración de 2 regímenes diferentes de adalimumab (40 mg/semanal o 40 mg/quincenal) frente a placebo en el mantenimiento de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn moderada o grave.

**Métodos:** En un estudio abierto, los pacientes recibieron tratamiento de inducción con 80 mg de adalimumab (semana 0) seguidos de 40 mg (semana 2). En la semana 4, se estratificó a los pacientes en función de la respuesta (descenso en el índice de actividad de la enfermedad de Crohn > 70 puntos) y aleatorizados en un estudio a doble ciego, controlado con placebo.

**Resultados:** Se incluyó a 854 pacientes, de ellos 499 (58%) respondieron y se aleatorizaron como respondedores, y el resto, como no respondedores. Se retiraron del estudio 143 (43%) pacientes. No se produjeron más abandonos por efectos secundarios en los tratados con adalimumab. En el subgrupo de

pacientes respondedores, la remisión se mantuvo en un porcentaje significativamente mayor en los pacientes tratados con adalimumab semanalmente o cada 2 semanas, en comparación con placebo. En la semana 26, en el grupo tratado con 40 mg cada 2 semanas, el 40% de los pacientes estaba en remisión, con una reducción absoluta del riesgo (RAR) del 23,1%, con un intervalo de confianza (IC) del 95%, 13,8-32,3, y un número de pacientes que es necesario tratar (NNT) de 5 (IC del 95%, 4-8); entre los tratados con 40 mg semanal, el 47% de los pacientes estaba en remisión (RAR = 30,1%; IC del 95%, 20,4-39,7; NNT = 4; IC del 95%, 3-5). En la semana 56, el 36% de los tratados con 40 mg a semanas alternas estaba en remisión (RAR = 24,3%; IC del 95%, 15,6-32,9; NNT = 5; IC del 95% 4-7), mientras que en los tratados con 40 mg semanal, el 41% estaba en remisión (RAR = 29%; IC del 95%, 19,9-38,1; NNT = 4; IC del 95%, 3-6). Las diferencias entre las 2 diferentes pautas de adalimumab no fueron significativas. El adalimumab se mostró efectivo para conseguir la retirada de esteroides y para conseguir el cierre de fistulas. La respuesta fue independiente del valor basal de la proteína C reactiva, del tratamiento inmunosupresor o de la exposición previa a otro antagonista del factor de necrosis tumoral.

**Conclusiones:** El adalimumab es una opción terapéutica efectiva para mantener la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn moderada o grave que han respondido a una dosis de inducción previa.

## Comentario

La etiopatogenia de la enfermedad de Crohn (EC) no está totalmente aclarada, aunque se sabe que hay una alteración de la regulación de la respuesta inmunitaria. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) es una citocina proinflamatoria que tiene un papel crucial en la fisiopatología de la enfermedad. Actualmente, se dispone de numerosos datos que demuestran que el bloqueo del TNF $\alpha$  es una estrategia útil en el tratamiento de la EC. El infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico (IgG1), fue el primer agente disponible comercialmente en la EC que actuaba bloqueando selectivamente el TNF $\alpha$ . El infliximab ha demostrado su utilidad para inducir y mantener la remisión tanto en la EC luminal como perianal<sup>1-2</sup>. El talón de Aquiles de este fármaco, independientemente de sus efectos adversos, ha sido la formación de anticuerpos antiinfliximab que parecen asociarse a una duración menor de la respuesta, pérdida progresiva de eficacia y más riesgo de aparición de reacciones de hipersensibilidad.

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal de efecto similar, pero con una molécula humanizada de tipo inmunoglobulina G1. Teóricamente, sería menos inmunógeno que infliximab. En el estudio CLASSIC I se demostró la eficacia de adalimumab para inducir la remisión<sup>3</sup>. Un subanálisis de este ensayo clínico mostró que la dosis óptima para inducir la remisión en pacientes con EC moderada o grave es de 160 mg, seguidos a los 14 días de 80 mg. Posteriormente, como continuación a este estudio, el ensayo clínico CLASSIC II demostró la capacidad del adalimumab de mantener la remisión a largo plazo<sup>4</sup>.

En este el ensayo que comentamos (CHARM), se incluye a un número mayor de pacientes que en los previos, y se confirma la eficacia del adalimumab para mantener la remisión inducida con una dosis de carga de 80/40 mg, dosis que se escogió porque no se conocían todavía los resultados finales del estudio CLASSIC I. Es importante señalar que la eficacia del adalimumab en este estudio parece independiente del cotratamiento con inmunosupresores (azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato), aunque este resultado procede de un análisis post hoc. El objetivo primario del estudio no contempla la retirada de esteroides para considerar a un paciente en remisión, aunque posiblemente sea un objetivo terapéutico más adecuado. Si exigimos la retirada de esteroides, los resultados son cuantitativamente inferiores, aunque el número tan bajo de pacientes con placebo que consigue alcanzar este objetivo permite obtener datos similares de reducción del riesgo absoluto (RAR) y de número de pacientes que es necesario tratar (NNT). En la semana 26, el 35% de los pacientes tratados con 40 mg a semanas alternas se mantenían en remisión y libres de esteroides (RAR = 31,9%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 24,4-39,5; NNT = 4; IC del 95%, 3-5), mientras que entre los tratados con 40 mg semanal el porcentaje era del 30% (RAR = 27%; IC del 95%, 19,4-34,6; NNT = 4; IC del 95%, 3-6). En la semana 56, el 29% de los tratados con 40 mg cada 2 semanas (RAR = 23,2%; IC del 95%, 15,5-30,8; NNT = 5; IC del 95%, 4-7) y el 23% de los tratados con 40 mg semanal (RAR = 17%; IC del 95%, 9,6-29,5; NNT = 6; IC del 95%, 5-11) se mantenían en remisión y sin tratamiento con esteroides.

En este estudio, se incluyó a pacientes con EC perianal. Se produjo el cierre de todas las fistulas en el 33 y el 30% de los pacientes tratados con el adalimumab a las 26 y 56 semanas, respectivamente, porcentaje significativamente mayor que el 13% de los pacientes tratados con placebo. Aunque los resultados son similares a los publicados con infliximab (estudio ACCENT II<sup>2</sup>), en el que se conseguía ausencia de drenaje de las fistulas en la semana 52 en el 36% de los pacientes, sería de utilidad disponer de un estudio que valore especialmente a pacientes con enfermedad perianal activa.

A diferencia del estudio CLASSIC I, en el estudio CHARM sí que se incluyó a pacientes tratados previamente con infliximab. El adalimumab se mostró igual de efectivo en todos los pacientes, si bien los no expuestos presentaron mejores resultados cuantitativos. El porcentaje de remisión entre los tratados con 40 mg semanales y a semanas alternas fue del 50 y del 47%, respectivamente, entre los pacientes no expuestos (42%) y entre los previamente tratados con infliximab (32%). Aunque esta propiedad podría atribuirse a diferencias en la inmunogenicidad, el estudio no aporta ninguna prueba de que éste sea el mecanismo subyacente, y por el momento es una sugerencia meramente especulativa.

El reto actual, una vez que el adalimumab y otros tratamientos biológicos han demostrado su utilidad para inducir y

mantener la remisión, es saber *qué* lugar tiene este grupo terapéutico en el algoritmo de tratamiento de los pacientes con EC, ya que se ha indicado que la introducción temprana de tratamientos biológicos es útil para modificar la historia natural de la enfermedad, y, por supuesto, *qué* lugar ocupa cada uno de los anti-TNF disponibles actualmente y en el futuro próximo<sup>5</sup>.

## Bibliografía



1. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541-9.
2. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;350:876-85.
3. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006;130:323-33.
4. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56:1232-9.
5. Hanauer SB. Clinical perspectives in Crohn's disease. Turning traditional treatment strategies on their heads: current evidence for "step-up" versus "top-down". *Rev Gastroenterol Disord*. 2007;Suppl 2:S17-22.