

# Biosimilares, Cannabis y otras terapias noveles...

**Víctor L. Carlo-Chévere, MD**

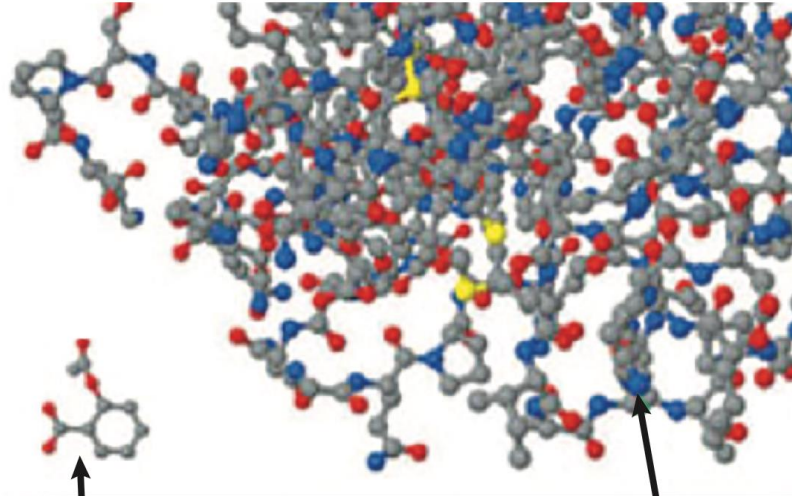
División de Gastroenterología  
Recinto de Ciencias Médicas  
Universidad de Puerto Rico



# Tratamientos convencionales:

- Aminosalicilatos
- Antibióticos
- Esteroides
- Inmunomoduladores
- Agentes biológicos
- Cirugía

# Biológicos



Aspirin molecule

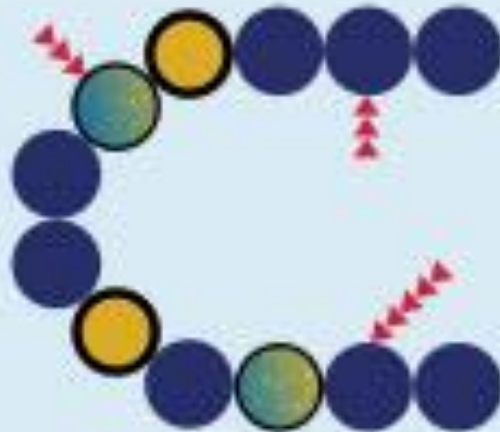
Typical monoclonal antibody

Adapted from Kozlowski et al. 2011

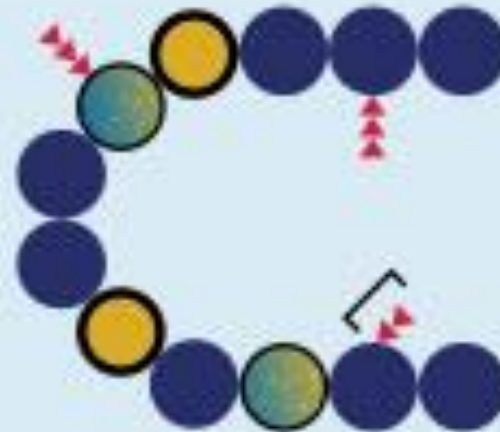
- Se producen utilizando células de organismos vivos.

# Biosimilares:

- Los biosimilares son nuevas versiones de los biológicos originales cuyas patentes han expirado.
- Son “**altamente similares**” pero no son “**idénticos**” al producto de referencia. Existen diferencias mínimas en los componentes inactivos.



**Reference  
product**



**Biosimilar  
product**

Brackets are used to show sites with minor variations.  
*Reproduced with permission from the European Medicines Agency*

- No utilizan las mismas líneas de células vivas, proceso de producción o materia prima que el producto original para su producción.
- No existen **diferencias clínicamente significativas** entre el biosimilar y el biológico original de referencia en términos de **seguridad, pureza, y potencia**.

# Biosimilares Aprobados por el FDA

---

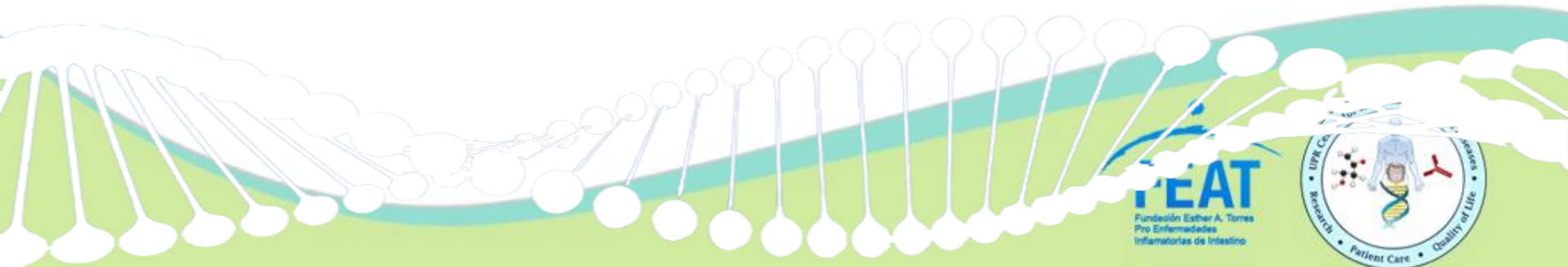
**Inflectra® (infliximab-dyyb)/Renflexis® (Infliximab-abda)**

**Biosimilars to Remicade® (Infliximab)**

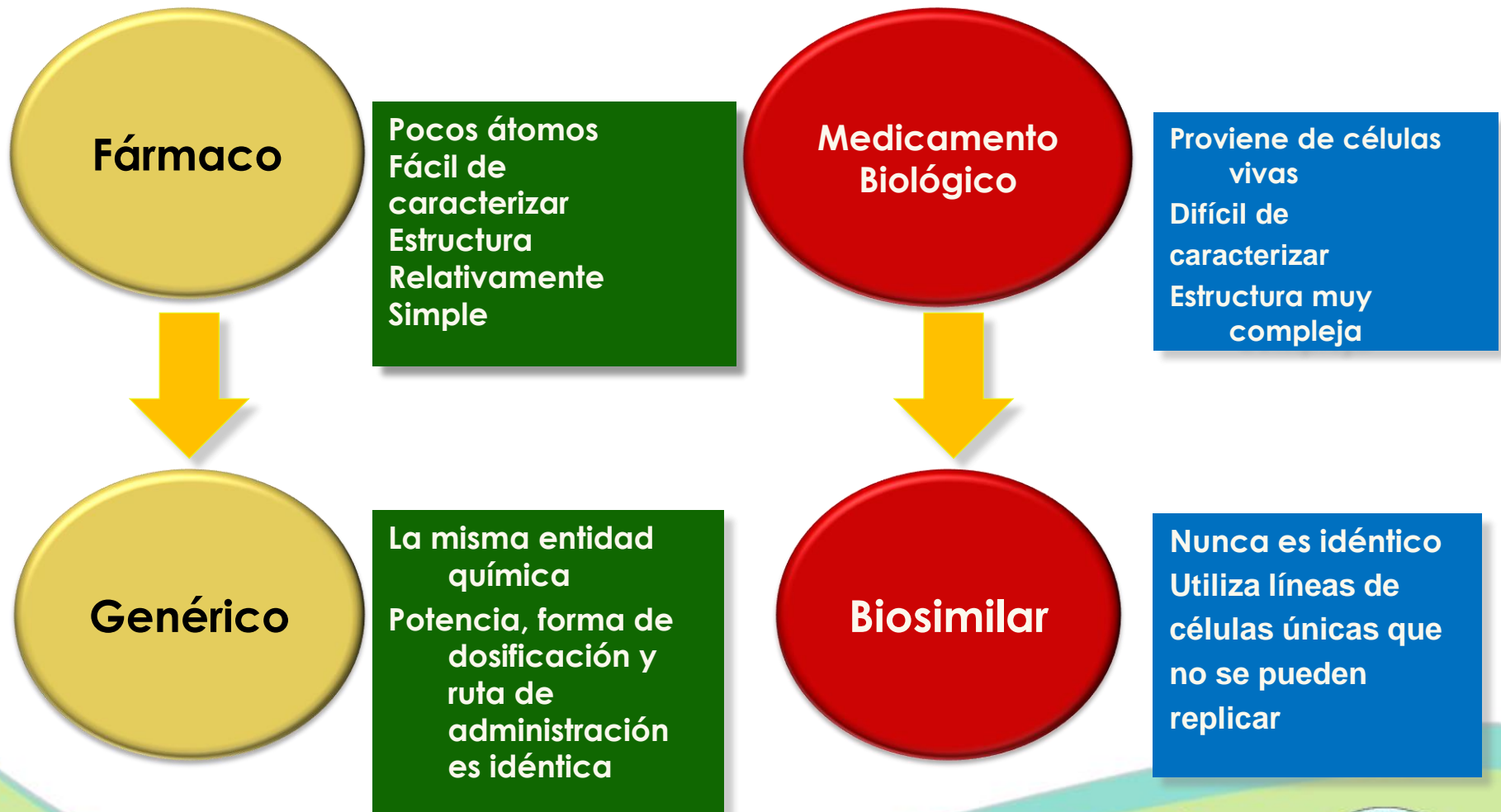
---

**Amjevita® (Adalimumab-atto)**

**Biosimilar to Humira® (Adalimumab)**



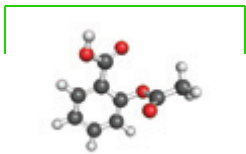
# Por qué los biosimilares no son medicamentos genéricos?





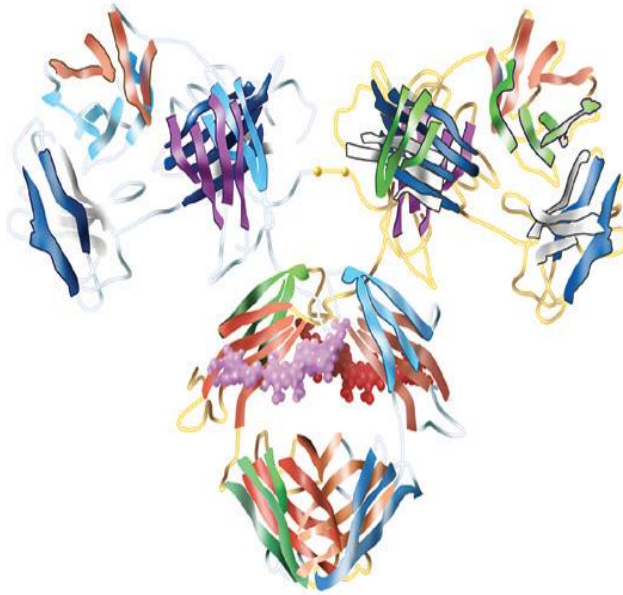
# Diferencias entre fármacos de moléculas pequeñas y biológicos

Small molecule

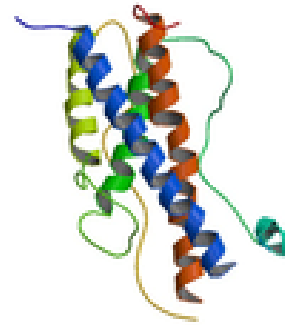


Aspirin  
~180 daltons  
21 atoms

Biologics



IgG1 antibody  
>1000 amino acids  
~150,000 daltons  
20,000 atoms



Somatropin  
191 amino acids  
~22,000 daltons  
3,091 atoms



Insulin  
51 amino acids  
~5,800 daltons  
788 atoms

# Biológicos y Biosimilares

## Biológicos

Producto de referencia originalmente aprobado

## Biosimilares

Altamente similar al producto de referencia

No existen diferencias clínicamente significativas en términos de seguridad, pureza y potencia del producto

# Biológicos y Biosimilares Intercambiables

## Biológicos

Producto originalmente aprobado

## Biosimilares

altamente similar al producto de referencia

No existen diferencias clínicamente significativas en términos de seguridad, pureza y potencia del producto

## Intercambiable

biosimilar al producto de referencia

produce el mismo efecto clínico que el producto de referencia

no existen riesgos mayores de seguridad ni de menor eficacia al alternar productos

# Requisitos para Intercambiar Biosimilares

El producto debe demostrar

**Biosimilaridad**

**El mismo mecanismo de acción**

**Aprobado para el uso en las mismas condiciones que el producto de referencia**

**La misma ruta de administración, forma de dosificación y potencia que el producto de referencia**

# Cannabis



- Muchos pacientes utilizan medicina alternativa para tratar los síntomas de EII, incluyendo el uso de **Cannabis** (marijuana)
- Propiedades analgésicas y anti-inflamatorias sugieren que puede haber un beneficio terapéutico en EII

# *Cannabis sativa* (Marijuana)

- Droga **ilegal** más usada en E.U. (10.7% de las personas 15-64 años la utilizó en 2009)\*
- ~32% de los estudiantes de 4to año de escuela superior la ha probado
- Su humo contiene más de 70 compuestos (canabinoides)

\*Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2012.



- El canabinoide  $\Delta$ -9-THC produce la mayoría de los efectos farmacológicos de la marihuana fumada (la “**nota**”)



# Efectos adversos uso crónico de *Marijuana*



- Altera la memoria, capacidad cognocitiva y de aprendizaje
- Aumento en riesgo accidentes de tránsito
- Síndrome de hiperemesis (vómitos)
- Aislamiento social

# Efectos adversos

- Alucinaciones, pánico o psicosis aguda (50-60%)
- Ginecomastia
- Disminuye el conteo de espermatozoides
- Retraso en crecimiento del feto
- Taquicardia/Infarto al corazón

# Uso Terapéutico:

- Cáncer
- Glaucoma
- Reduce espasticidad de los músculos (Esclerosis múltiple)
- Anorexia por SIDA
- Epilepsia
- Dolor crónico
- Hepatitis C



# ***Cannabis*** en Enfermedad Inflamatoria del Intestino



# Marijuana en E.I.I.

- Entre 10-12.3% de los pacientes de EII son usuarios **activos** de *Cannabis*
- Entre 43.9-51% de los pacientes lo ha utilizado al menos una vez en su vida
- Sólo 39.3% reporta su uso a su médico

# Marijuana en E.I.I.

- 10-50% la utilizan por síntomas de dolor abdominal, náusea, diarrea
- Los pacientes EII tienen mayor incidencia de uso y una edad menor al comenzar a utilizar marijuana que las personas sin EII

**Cannabis:** Alivio de Síntomas en pacientes de EI se asocia a **peor** prognosis:

- Alivio de síntomas:
  - a) Dolor abdominal (83.5%)
  - b) Dolor articulaciones (48.2%)
  - c) Diarrea (28.6%)

- ✓ Autores reportaron que el uso de **Cannabis** por más de 6 meses debido a los síntomas de EI es un predictor de necesitar cirugía en pacientes de enfermedad de Crohn

(n=313)



- Autores sugieren que el *Cannabis* pudiera “enmascarar” los síntomas de la enfermedad en presencia de un proceso de inflamación activo

# Perfil de pacientes que utilizan Marijuana para E.I.I.

- Cuestionario a pacientes de Estados Unidos (N=1,666)
- 12.8% preguntó a su médico acerca del uso del **Cannabis**
- 73 (4.4%) pacientes utilizando marijuana recetada



# Perfil de pacientes que utilizan Marijuana para E.I.I.

- 49 pacientes (20.9%) utilizó marijuana recreacional para tratar E.I.I. (estados con uso legal)
- 80.7% reportó beneficios positivos

# “Beneficios reportados”

- Mejora el dolor 68%
- Aumento en peso 20%
- Apetito 49%
- Sangrado 5%
- Ansiedad 48%
- Náusea 1.8%
- Cansancio 26%
- Número de evacuaciones 23%

# “Beneficios reportados”

- Mejora el dolor 68% **(-32%)**
- Apetito 49% **(-51%)**
- Ansiedad 48% **(-52%)**
- Cansancio 26% **(-74%)**
- Número de evacuaciones 23% **(-77%)**
- Aumento en peso 20% **(-80%)**
- Sangrado 5% **(-95%)**
- Náusea 1.8% **(98.2%)**
- **19% ningún beneficio**

# Marijuana vs No-usuarios

- Usuarios de Marijuana reportaron mayor depresión, ansiedad, menor satisfacción social, dolor

# *Cannabis*

- Pacientes (particularmente con enfermedad más severa) perciben algún beneficio
- *Cannabis* reduce dolor
- Considerar el perfil de seguridad del uso de *Cannabis* (dosis, método de administración)

# Conclusiones:

- No hay evidencia objetiva suficiente que demuestre disminución en los marcadores de inflamación o cicatrización del tejido (remisión endoscópica y biopsias)
- Efectos pro-fibróticos (estrechez) necesitan estudios adicionales





- Necesitamos estudios clínicos utilizando preparaciones de *Cannabis* estandarizadas que demuestren efectividad y seguridad a largo plazo antes de poder recomendar el cannabis medicinal como una droga terapéutica



# Tratamientos nuevos para E.I.I.

**Enfermedad de Crohn:  
Ustekinumab (Stelara®)**



**Colitis Ulcerosa:  
Tofacitinib (Xeljanz®)**



# Ustekinumab



- Enfermedad de Crohn moderada-severa
- La primera dosis se administra por infusión endovenosa
- Terapia de mantenimiento con inyección subcutánea cada 8 semanas



# Tofacitinib



- Colitis ulcerosa moderada a severa
- 10 mg orales dos veces al día (5-10 mg)
- Efectos adversos más comunes:
  1. Diarrea
  2. Aumento en colesterol
  3. *Herpes zoster* (culebrilla)

# Transplante Fecal

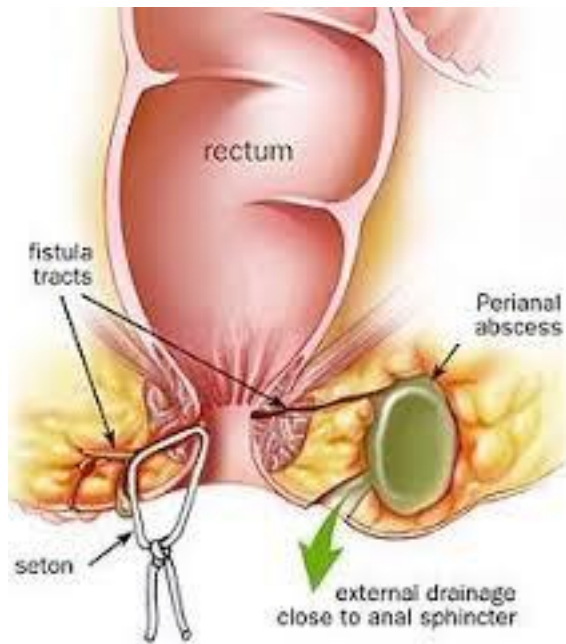


# Transplante fecal para colitis ulcerosa

- 3 de 4 estudios clínicos aleatorizados y controlados han sido publicados en colitis ulcerosa demostraron efectividad a corto plazo en inducir remisión clínica/endoscópica
- No hay estudios aleatorizados y controlados en enfermedad de Crohn

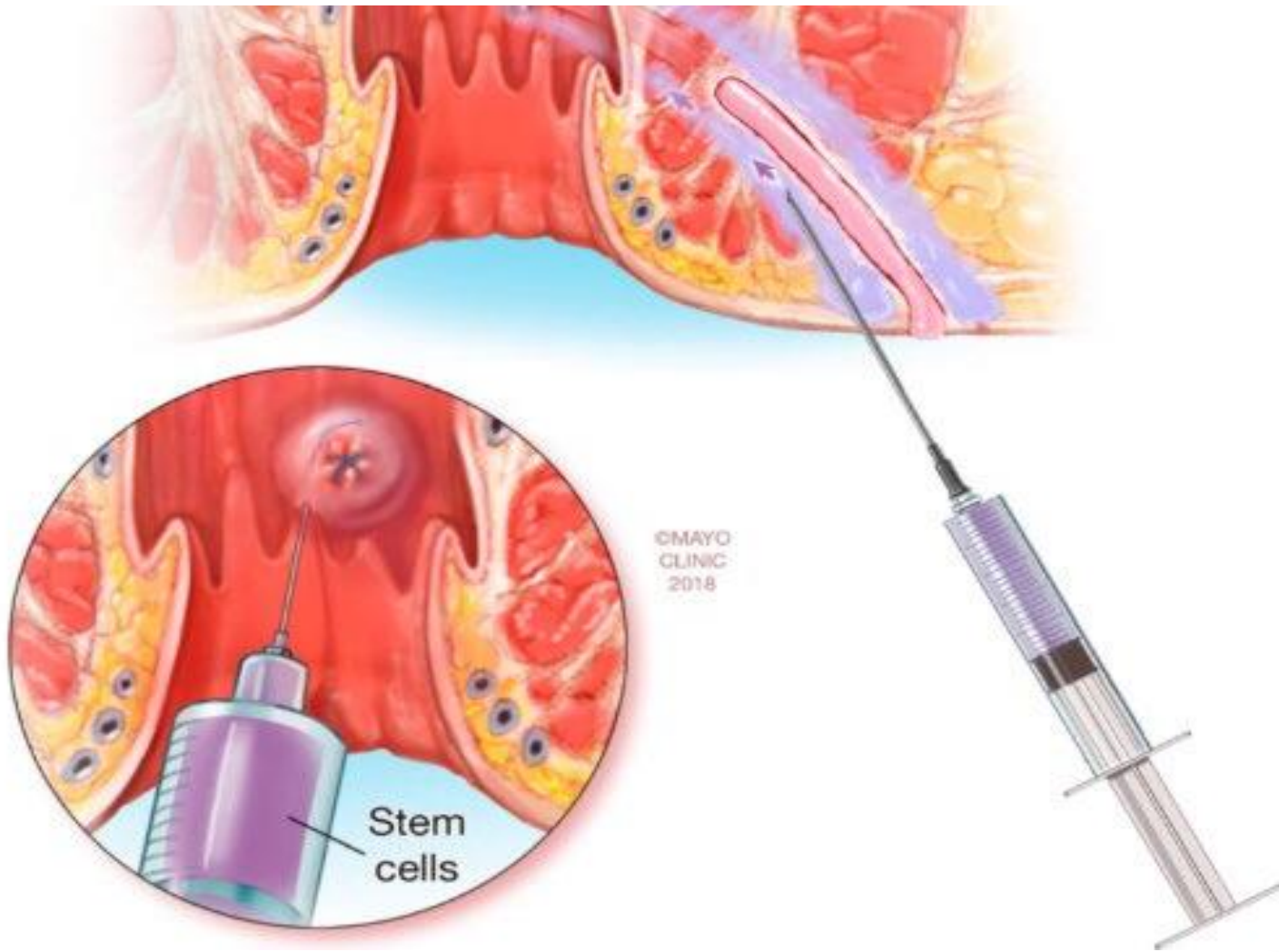
- Se necesitan más estudios para establecer la composición ideal del microbioma, modo de administración y frecuencia para el tratamiento de E.I.I.





# Células Madre mesénquimales ("Mesenchymal Stem Cells")





©MAYO  
CLINIC  
2018

Stem  
cells

# Células madre (Cx601)

- Pacientes de Enfermedad de Crohn con fístulas complejas refractarias a tratamiento
- 59.2% mantuvo cierre de fístulas en 1 año de seguimiento con una sola aplicación
- Aprobado en Europa, en ensayos clínicos fase 3



# Reconocimiento:

## **Dra. Wanda Maldonado**

Escuela de Farmacia

Recinto de Ciencias Médicas

Universidad de Puerto Rico

- Por algunas laminillas utilizadas en la presentación



