

Mejorar los resultados de los pacientes con colitis ulcerosa de moderada a grave



Aviso legal

- *El claustro puede analizar los productos no autorizados y los usos no autorizados de los productos autorizados. Estos casos pueden indicar el estado de autorización en una o más jurisdicciones*
- *El claustro encargado de la presentación ha recibido el asesoramiento de USF Health y touchIME® para garantizar que divulguen las posibles recomendaciones realizadas para el uso no autorizado o no recogido en la ficha técnica*
- *USF Health y touchIME® no avalan los productos ni los usos no autorizados realizados o implícitos al hacer referencia a estos productos o usos en las actividades de USF Health y touchIME®*
- *USF Health y touchIME® no aceptan responsabilidad alguna por los errores u omisiones*

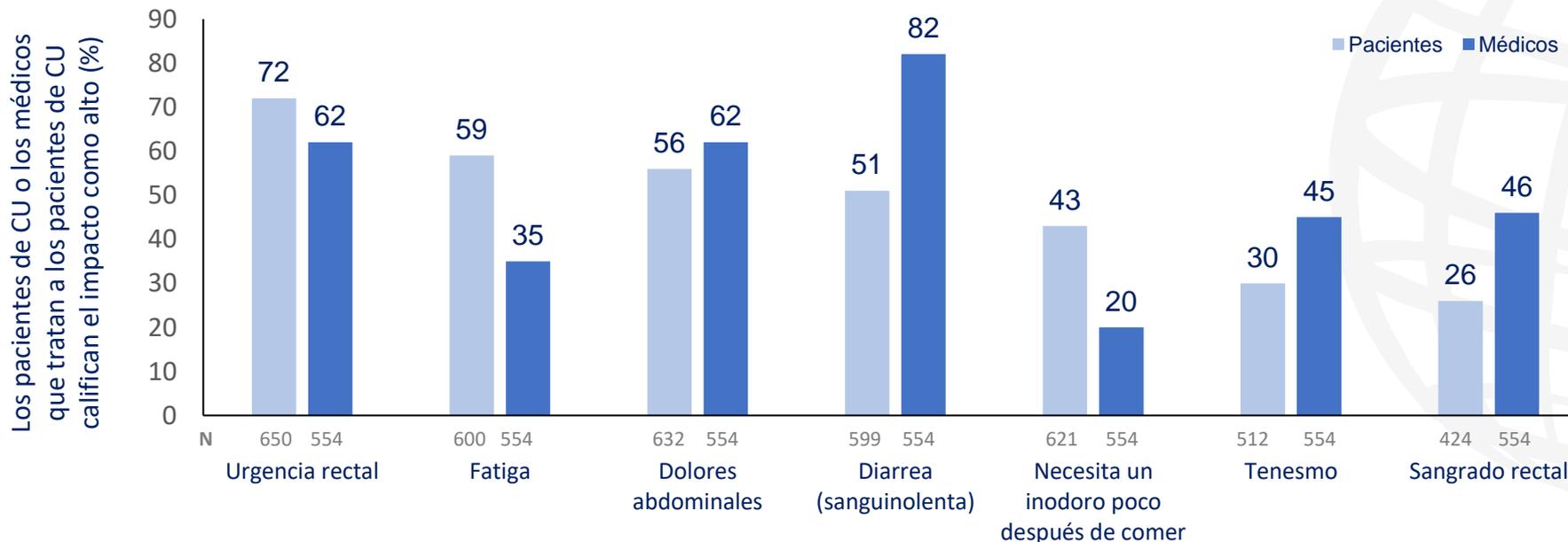
¿Cuál es la importancia de la carga en la enfermedad de la colitis ulcerosa a la hora de evaluar a los pacientes?

Prof. Ailsa Hart

Gastroenteróloga consultora,
St Mark's Hospital y Academic Institute,
London, Reino Unido



Síntomas comunicados por el paciente y el médico con el mayor impacto en la calidad de vida en la colitis ulcerosa



Enfoque integrado para la atención integral de la EII centrada en el paciente



EII, enfermedad inflamatoria intestinal.

Figura reproducida con permiso de Keefer L, et al. *Gastroenterology*. 2022;162:1439–51.

BOOST: Vivir bien con fatiga, dolor y urgencia en la EII^{1,2}



Un programa diseñado para ofrecer a los pacientes las herramientas, las habilidades y el apoyo necesarios para gestionar mejor los síntomas además de la atención médica habitual



Llamada telefónica de 30 minutos con una enfermera especializada en EII

12 sesiones en línea (se recomienda una por semana)



Ensayo IBD-BOOST:

Un ensayo controlado aleatorizado de un programa interactivo de gestión de síntomas en línea con apoyo de enfermeras además de la atención médica habitual y solo atención médica habitual (www.kcl.ac.uk/research/ibd-boost)



BOOST

Carga de las opciones de tratamiento actuales para pacientes con colitis ulcerosa

Preocupaciones clínicas



Efectos secundarios del tratamiento^{1,2}



Visitas al hospital para infusiones^{2,3}



Procedimientos y citas de control de medicamentos²

Preocupaciones psicosociales



Curso impredecible de la enfermedad, recidiva y fracaso terapéutico²



Miedo a los procedimientos quirúrgicos y a los resultados de la cirugía²



Vergüenza y cambios en el estilo de vida tras la colectomía²

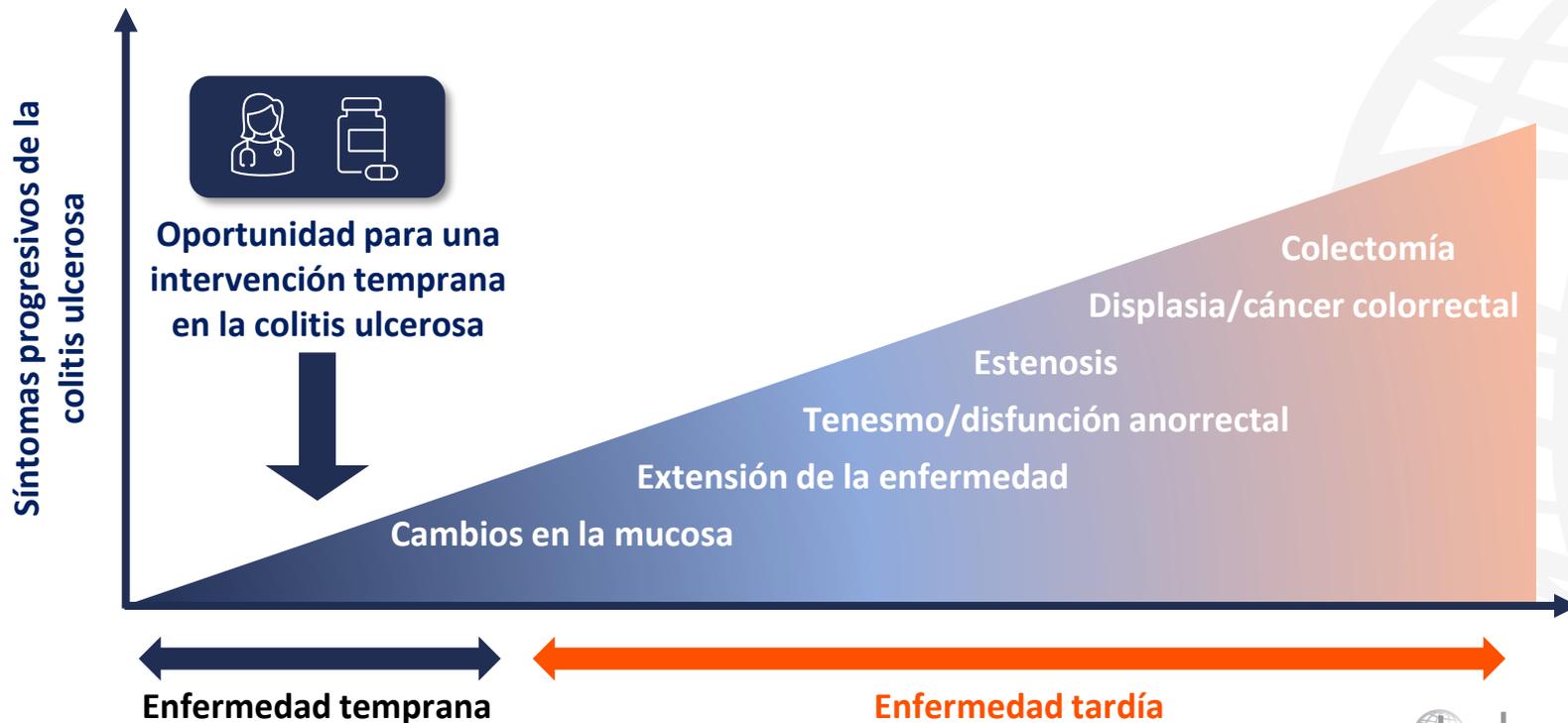
La importancia del diagnóstico oportuno y del tratamiento temprano en la colitis ulcerosa: ¿por qué es importante?

Dr. Gil Y Melmed

Codirector,
Inflammatory Bowel Disease Center,
Cedars-Sinai Medical Center,
Los Ángeles, CA, EE. UU.



Similar a la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa puede tener un curso de enfermedad progresivo



Identificar a los pacientes con un riesgo alto de desarrollar colitis ulcerosa



Características clínicas asociadas con la enfermedad grave¹

- Enfermedad extendida
- Úlceras profundas
- Otras manifestaciones intestinales



Biomarcadores para identificar la enfermedad grave^{1,2}

- Marcadores inflamatorios séricos elevados
- Calprotectina o lactoferrina fecales



Historial y demografía del paciente^{1,2}

- Historial familiar de EII
- Edad joven (<40 años)
- Antecedentes de gastroenteritis
- Anticonceptivos orales, HRT, AINEs



Factores ambientales^{2,3}

- Ex fumador
- Estrés elevado percibido o eventos de vida estresantes asociados con la EII

Tratamientos aprobados para la colitis ulcerosa

Enfermedad de leve a moderada¹

- Los 5-ASA oral/rectal son el pilar del tratamiento
 - Sulfasalazina
 - Mesalazina
 - 5-ASA ligado al diazo
- En pacientes con enfermedad refractaria al 5-ASA, se sugiere añadir prednisona oral o budesonida MMX

Enfermedad de moderada a grave²

- Se aprueban varias clases de fármacos
 - Biofármacos:
 - Antagonistas TNF- α (infliximab, adalimumab, golimumab)
 - Anti-IL-12/IL-23 (ustekinumab)
 - Anti-integrina (vedolizumab*)
 - Inmunomoduladores (tiopurinas, metotrexato)
 - Moléculas pequeñas
 - Inhibidor de JAK (tofacitinib†)
 - Inhibidor del receptor S1P (ozanimod³)

*Aprobado actualmente para administración intravenosa por la EMA y la FDA; la EMA también ha aprobado una formulación subcutánea.^{2,4}

†En pacientes con colitis ulcerosa de moderada a grave sin tratamiento previo con biofármacos, tofacitinab actualmente solo se recomienda para su uso en el marco de un estudio clínico o de registro.²

5-ASA, 5-aminosalicilatos; EMA, Agencia Europea de Medicamentos; FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos; FT, ficha técnica; JAK, cinasa de Jano; IL, interleucina; MMX, sistema multimatriz; S1P, fosfato de esfingosina 1; SmPC, resumen de características del producto; TNF- α , factor de necrosis tumoral alfa.

1. Ko C, et al. *Gastroenterology*. 2019;156:748–64; 2. Feuerstein J, et al. *Gastroenterology*. 2020;158:1450–61; 3. FDA. Ozanimod FT. Revisado en 2021; 4. EMA. Vedolizumab SmPC. Revisado en 2022. FT y SmPC, disponibles a través de la FDA y la EMA, respectivamente, en: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/ y www.ema.europa.eu/en/medicines (último acceso el 9 de marzo de 2022).

Control de fármacos terapéuticos para un enfoque de medicina personalizada en la colitis ulcerosa



Control de fármacos
terapéuticos



Concentraciones-
sanguíneas¹

- Metabolitos activos
- Fármaco anti-TNF- α
- Anticuerpos antifármacos

P. ej., las concentraciones más altas de inducción del suero/concentración mínima de infliximab y adalimumab están asociadas con la cicatrización endoscópica y la remisión clínica¹

Optimización de la dosis, para mejorar las tasas de respuesta y prevenir la pérdida secundaria de respuesta, abordando las concentraciones de fármacos que se consideran en el rango terapéutico óptimo²



¿Cómo podrían afectar las opciones de terapia emergente en la CU a la práctica clínica actual?

Prof. Brian G Feagan

Profesor de Medicina,
División de Gastroenterología y Hepatología,
University of Western Ontario,
London, ON, Canadá



Consideraciones para el desarrollo de nuevas terapias en la CU de moderada a grave



Eficacia de las terapias actuales

- Aproximadamente un tercio de los pacientes con EII no responden a la terapia biológica¹
- Una proporción considerable de los que responden a los biofármacos pierden respuesta a lo largo del tiempo¹



Problemas de seguridad con las terapias actuales

- Los biofármacos están asociados con un mayor riesgo de infecciones graves¹
- Riesgo cancerígeno con azatioprina²



Administración de fármacos

- La administración parenteral es una molestia para los pacientes y puede resultar en una menor permanencia en la terapia¹
- Las moléculas pequeñas se pueden administrar por vía oral;¹ sin embargo, el incumplimiento de las terapias orales puede ser un problema en la EII³



Coste

- Costes de tratamiento considerables asociados con los biofármacos (directos e indirectos)¹

Terapias emergentes en la CU¹

Clase de fármaco	Fármaco	Diana	Administración	Fase de desarrollo clínico
Inhibidor de JAK	Tofacitinib Filgotinib Upadacitinib	JAK1/JAK3 JAK1 JAK1	Oral Oral Oral	Aprobado por la FDA Aprobado por la EMA ^{2*} Selección para fase III
Modulador del receptor S1P	Ozanimod Etrasimod	S1PR1 y S1PR5 S1PR1, S1PR4 y S1PR5	Oral Oral	Aprobado por la FDA ³ y EMA ^{4†} Selección para fase III
Terapia antitrasmigración celular	Vedolizumab Etrolizumab AJM300	Integrina $\alpha 4\beta 7$ Integrinas $\alpha 4\beta 7$ y $\alpha E\beta 7$ Integrina $\alpha 4$	SC SC Oral	Aprobado por la EMA ^{5†} Fase III completada Selección para fase III
Inhibidor de IL-23	Risankizumab Mirikizumab Guselkumab	Subunidad IL-23/p19 Subunidad IL-23/p19 Subunidad IL-23/p19	IV, SC IV, SC IV, SC	Inclusión por invitación para fase III Selección para fase III Selección para fase II/III

Tabla adaptada de Al-Bawardy B, et al. 2021.¹ Fármacos aprobados para UC o en desarrollo de fase III actual incluidos.

*Aprobado para pacientes con colitis ulcerosa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, han perdido respuesta o son intolerantes a la terapia convencional o biológica.²

†En pacientes con enfermedad activa de moderada a grave que son intolerantes o han fracasado con los tratamientos estándar o a los biofármacos.

CU, colitis ulcerosa; EMA, Agencia Europea de Medicamentos; FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos; FT, ficha técnica; IL, interleucina; IV, intravenoso; JAK, cinasa Jano; S1P, esfingosina 1-fosfato; S1PR, receptor de esfingosina 1-fosfato; SC, subcutáneo; SmPC, resumen de características del producto.

1. Al-Bawardy B, et al. *Front Pharmacol*. 2021;12:651415; 2. EMA. Filgotinib SmPC. Revisado en 2021; 3. FDA. Ozanimod FT. Revisado en 2021; 4. EMA. Ozanimod SmPC. Revisado en 2021.

5. EMA. Vedolizumab SmPC. Revisado en 2022. FT y SmPC, disponibles a través de la FDA y la EMA, respectivamente, en: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/ y www.ema.europa.eu/en/medicines (último acceso el 9 de marzo de 2022).

Inhibidores de JAK en CU de moderada a grave

Imunosupresores de amplio espectro: dosificación óptima necesaria para minimizar la inmunosupresión y lograr eficacia¹

Tofacitinib^{2*}

Tres ensayos de fase III en la CU de moderada a grave:

- OCTAVE Induction 1 (N=598)
- OCTAVE Induction 2 (N=541)
- OCTAVE Sustain (N=593)

18,5 %

Remisión de 8 semanas frente al **8,2 %** con placebo; p=0,007 (OCTAVE Induction 1)

16,6 %

Remisión de 8 semanas frente al **3,6 %** con placebo; p<0,001 (OCTAVE Induction 2)

40,6 %

Remisión de 52 semanas frente al **11,1 %** con placebo; p<0,001 (OCTAVE Sustain)

Seguridad (tofacitinib frente a placebo)²

- Se registran mayores tasas de infecciones generales, cáncer de piel no melanomatoso y eventos cardiovasculares
- Mayores niveles de lípidos

↑ riesgo de cáncer y MACE con tofacitinib en AR³⁺

*Datos presentados para la dosis aprobada de 10 mg.

†Frente a los inhibidores del factor de necrosis tumoral.³

AR, artritis reumatoide; CU, colitis ulcerosa; JAK, cinasa Jano; MACE, complicaciones cardiovasculares graves.

1. Nash P, et al. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:71–87; 2. Sandborn W, et al. *N Engl J Med.* 2017;376:1723–36; 3.Ytterberg S, et al. *N Engl J Med* 2022;386:316–26.

Inhibidores de JAK en CU de moderada a grave

Inmunosupresores de amplio espectro: dosificación óptima necesaria para minimizar la inmunosupresión y lograr eficacia¹

Upadacitinib²

Ensayo de fase IIb en CU de moderada a grave*:

- N=250
- Criterio de valoración 1: % de pacientes en remisión en la semana 8[†]

8,5 %

7,5 mg frente al 0,0 % con placebo; p=0,052

14,3 %

15 mg frente al 0,0 % con placebo; p=0,013

13,5 %

30 mg frente al 0,0 % con placebo; p=0,011

19,6 %

45 mg frente al 0,0 % con placebo; p=0,002

Seguridad

- El upadacitinib se toleró bien
- La frecuencia de los AA de especial interés fue generalmente baja (<5 %) en los grupos de upadacitinib, con excepción de la anemia, el trastorno hepático y el aumento de la creatina cinasa

Fase III, ensayo de seguridad y eficacia a largo plazo que actualmente está incluyendo pacientes (NCT03006068)

*En pacientes con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a corticoesteroides, fármacos inmunosupresores y/o terapias biológicas.

[†]Remisión clínica según la puntuación de Mayo adaptada.

AA, acontecimiento adverso; CU, colitis ulcerosa; JAK, cinasa Jano.

1. Nash P, et al. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:71–87; 2. Sandborn W, et al. *Gastroenterology.* 2020;158:2139–49.

Inhibidores de JAK en CU de moderada a grave

Inmunosupresores de amplio espectro: dosificación óptima necesaria para minimizar la inmunosupresión y lograr eficacia¹

Filgotinib²

Ensayo de fase IIb/III en CU de moderada a grave:

- SELECTION (N=659)

23,8 %

Remisión de 58 semanas con dosis de 100 mg frente al **13,5 %** con placebo; p=0,0420*

26,1 %

Remisión de 10 semanas con dosis de 200 mg frente al **15,3 %** con placebo; p=0,0157 (inducción A; sin biofármaco previo)

11,5 %

Remisión de 10 semanas con dosis de 200 mg frente al **4,2 %** con placebo; p=0,0103 (inducción B; con experiencia biológica)

Seguridad

- El filgotinib se toleró bien, con incidencia de AAG y AA de interés similar entre los grupos de tratamiento

*Remisión clínica: filgotinib 100 mg frente a placebo, semana 10: no significativamente diferente.
AA, acontecimiento adverso; AAG, acontecimiento adverso grave; CU, colitis ulcerosa; JAK, cinasa Jano.
1. Nash P, et al. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:71–87; 2. Feagen B, et al. *Lancet.* 2021;397:2372–84.

Moduladores de S1PR en CU de moderada a grave

Se dirigen a la recirculación de linfocitos a través del bloqueo de la salida de linfocitos de los ganglios linfáticos¹

Ozanimod

Ensayos en CU de moderada a grave:

- TOUCHSTONE de fase II (N=197)²
- TRUE NORTH de fase III (N=1012)³

18,4 %

Remisión de 10 semanas frente al **6,0 %** con placebo; p<0,001 (inducción)³

37,0 %

Remisión de 52 semanas frente al **18,5 %** con placebo; p<0,001 (mantenimiento)³

Aprobado por la FDA y la EMA basándose en el ensayo pivotal TRUE NORTH^{4,5}

Seguridad³

- La incidencia de la infección fue similar a la del placebo durante la inducción y mayor que la del placebo durante el mantenimiento
- Los niveles elevados de aminotransferasa hepática son más comunes con ozanimod

Se han notificado casos de PML con moduladores S1PR en la EM, pero el riesgo se considera extremadamente bajo⁶

EMA, Agencia Europea de Medicamentos; FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos; CU, colitis ulcerosa; EM, esclerosis múltiple; PML, leucoencefalopatía multifocal progresiva; S1PR, receptor de esfingosina 1-fosfato.

1. Argollo M, et al. *Expert Opin Biol Ther.* 2020;20:413–20; 2. Sandborn W, et al. *N Engl J Med.* 2016;374:1754–62; 3. Sandborn W, et al. *N Engl J Med.* 2021;385:1280–91;

4. FDA. Ozanimod PI. Revisado en 2021; 5. EMA Ozanimod SmPC, Revisado en 2021; 6. Sriwastava S, et al. *J Neurol.* 2022;269:1678–87.

PI y SmPC, disponibles a través de la FDA y la EMA, respectivamente en: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/ y www.ema.europa.eu/en/medicines (último acceso el 9 de marzo de 2022).

Moduladores de S1PR en CU de moderada a grave

Se dirigen a la recirculación de linfocitos a través del bloqueo de la salida de linfocitos de los ganglios linfáticos¹

Etrasimod²

Ensayos en CU de moderada a grave:

- Fase II (N=156)
- ELEVATE UC 12 de fase III (NCT03996369; N=354)

33,0 %

Remisión de 12 semanas con dosis de 2 mg frente al **8,1 %** con placebo; $p < 0,001^2$

41,8 %

Mejora endoscópica de 12 semanas con dosis de 2 mg frente al **17,8 %** con placebo; $p = 0,003^2$

Seguridad²

- Los AA más comunes fueron el empeoramiento de la CU, las infecciones del tracto respiratorio, la nasofaringitis y la anemia en todos los grupos

Actualmente se están realizando o seleccionando pacientes para ensayos de fase III de etrasimod en CU: ELEVATE UC 52 (NCT03945188), ELEVATE UC OLE (NCT03950232) y NCT04176588