

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
IPT-278/V1/20052024

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de ozanimod (Zeposia®) en colitis ulcerosa

Fecha de publicación: 20 de mayo de 2024

## Índice

Introducción .....	1
Ozanimod (Zeposia®) .....	3
Farmacología .....	3
Eficacia .....	4
Seguridad .....	6
Discusión .....	8
Conclusión .....	10
Grupo de expertos .....	11
Anexo .....	12
Referencias .....	17

## Introducción

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad gastrointestinal crónica caracterizada por la inflamación de la mucosa y submucosa intestinales acompañada de pérdida de la integridad de la barrera epitelial y el desarrollo de respuestas inmunitarias desreguladas. Es una enfermedad que cursa a lo largo de la vida del paciente con fases de remisión y exacerbación. Los pacientes con CU sufren de diarrea, sangrado rectal, pérdida de peso, dolor abdominal, fiebre y tienen un mayor riesgo de perforación intestinal, megacolon tóxico y cáncer colorrectal (1). Hasta el 1,3% de los pacientes pueden precisar cirugía en el primer año tras el diagnóstico (2). Los pacientes con CU presentan una calidad de vida significativamente menor a la población general (3).

La prevalencia de la CU se ha estimado en 70-500 casos por 100.000 habitantes con un pico de edad de inicio de la enfermedad entre los 15 y los 40 años (1). En España, se ha estimado una incidencia de la enfermedad de 8 casos por 100.000 personas-año (2). El Registro de Atención Especializada del Conjunto Mínimo de Datos (RAE-CMBD) del Ministerio de Sanidad, recoge datos de incidencia basados en tasas ajustadas de hospitalización anuales que oscilan entre 7,8-8,6/100.000 habitantes durante el período 2016-2020 (4).

La escala más utilizada para evaluar la gravedad de la CU en ensayos clínicos es el índice de actividad de la Clínica Mayo que considera hasta 4 variables: frecuencia de las deposiciones, sangrado rectal, hallazgos endoscópicos y evaluación global por el médico, cada una puntuada de 0 a 3, siendo las puntuaciones más altas indicativas de una mayor gravedad (5).



Los objetivos actuales del tratamiento farmacológico son: control de la sintomatología clínica (signos y síntomas de la CU) asociada a enfermedad activa, y alcanzar la remisión clínica (mantener la remisión clínica a largo plazo y minimizar la pérdida de respuesta del paciente evitando nuevos brotes), sin precisar esteroides (6). El control adecuado de la inflamación de la mucosa, además, requiere una disminución del desarrollo de lesiones malignas a largo plazo. Es importante reducir las necesidades de corticoides durante la inducción y mantenimiento de la remisión y minimizar la necesidad de una colectomía; así como lograr un incremento en la calidad de vida, con una integración adecuada de los pacientes en su medio laboral y social, ya que la CU, afecta principalmente a adultos entre los 30-40 años y se asocia con múltiples síntomas físicos con gran impacto psicosocial, que influyen directamente en los costes sanitarios.

La terapéutica actual para el abordaje de la CU depende de varios factores como el debut, la gravedad y el patrón evolutivo, que incluye frecuencia de recaídas, evolución individual, respuesta a tratamientos previos, efectos secundarios de los tratamientos previos y manifestaciones extraintestinales (6). Generalmente la base del tratamiento de la CU leve a moderada son los aminosalicilatos (5-ASA) que logran inducir y mantener la remisión. En pacientes con CU activa moderada-grave, la remisión de la enfermedad puede requerir glucocorticoides tópicos, orales o parenterales, aunque estos no son utilizados en mantenimiento de remisión debido a su perfil de Eventos Adversos (EA). En este sentido, para disminuir la utilización de esteroides se han usado inmunosupresores tiopurínicos como azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP).

Los agentes biológicos de tipo anti-factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (anti-TNF), como infliximab (vía intravenosa o subcutánea) o adalimumab o golimumab (uso subcutáneo) se usan también en los casos moderados-graves. Como alternativas a los anti-TNF- $\alpha$  se utilizan otros medicamentos biológicos como los inhibidores de la integrina (vedolizumab) y los nuevos agentes inmunomoduladores (los inhibidores de la familia de Janus quinasa o inhibidores JAK, como el tofacitinib o los anticuerpos anti-interleucina 12/23 como el ustekinumab) están autorizados en el tratamiento de pacientes con CU refractaria al tratamiento estándar (tabla 1 del anexo). Recientemente, se ha aprobado el uso de ozanimod, modulador de receptores de esfingosina-1-fosfato para el tratamiento de la CU activa de moderada a grave que han presentado una respuesta inadecuada, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico (7).

Un porcentaje que varía entre el 19% y el 58% de los pacientes con CU son no respondedores primarios a la terapia anti-TNF. Entre el 17% y el 22% de los pacientes que sí responden al tratamiento experimentan una pérdida de respuesta tras haber logrado una respuesta inicial (8). En estudios de práctica clínica real se ha identificado que hasta un 69% de pacientes con CU precisa cambiar a una segunda línea de tratamiento y hasta un 34% llega a una tercera línea. En el 80% de los casos, la razón principal del cambio de línea de tratamiento es fracaso primario o secundario (1).

La cirugía con colectomía es potencialmente curativa, pero es mutilante y se asocia con una morbilidad significativa, por lo que se reserva para casos de megacolon tóxico, brotes clínicos no controlables farmacológicamente o tras detección de una neoplasia (1).

En la actualidad, existe un número significativo de pacientes con CU moderada a grave que no responden, pierden la respuesta o son intolerantes a las terapias disponibles por lo que existe una necesidad de nuevos tratamientos eficaces y con seguridad aceptable, que puedan ser utilizados como segunda o tercera línea de tratamiento en estos casos.

## Ozanimod (Zeposia®)

Ozanimod (Zeposia®) es un modulador de los receptores de esfingosina-1-fosfato presentes en los linfocitos autorizado en el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente del adulto y en el tratamiento de pacientes adultos con CU activa de moderada a grave que han presentado una respuesta inadecuada, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico.

Zeposia® se presenta en cápsulas de 0,23 mg, 0,46 mg y 0,92 mg para administración por vía oral. El tratamiento con ozanimod debe iniciarse con la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de la colitis ulcerosa. La dosis recomendada es 0,92 mg una vez al día. El tratamiento ha de iniciarse con una dosis de 0,23 mg/día los días 1 a 4, seguida de 0,46 mg/día los días 5 a 7. A partir del día 8 se administran 0,92 mg/día. Las cápsulas pueden tomarse con o sin alimento. No se precisa ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal ni en pacientes con alteración leve o moderada de la función hepática (pacientes Child-Pugh A y B).

El uso de ozanimod está contraindicado en varios grupos de pacientes: a) con alteración grave de la función hepática (Child-Pugh C), b) con hipersensibilidad al principio activo o excipientes, c) Estado de inmunodeficiencia con predisposición a presentar infecciones oportunistas sistémicas, d) pacientes que en los últimos 6 meses hayan experimentado un infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca clase III/IV o que haya precisado hospitalización, e) antecedentes o presencia de bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo II o bloqueo auriculoventricular de tercer grado o síndrome del seno enfermo, a menos que el paciente tenga un marcapasos en funcionamiento, f) pacientes con infecciones activas graves, infecciones activas crónicas como hepatitis y tuberculosis y con neoplasias malignas activas (7).

Ozanimod está también contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces (7).

Es necesario tener precaución en pacientes mayores de 65 años, ya que los datos disponibles son limitados y es posible un mayor riesgo de reacciones adversas especialmente en casos de tratamiento prolongado. No existen datos sobre el uso de ozanimod en menores de 18 años (7).

## Farmacología

El ozanimod es un potente modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P), que se une con alta afinidad a los receptores S1P1 y S1P5 y tiene una actividad mínima o nula sobre S1P2, S1P3 y S1P4. *In vitro*, ozanimod y sus principales metabolitos activos demostraron una actividad y selectividad similares para S1P1 y S1P5. Se desconoce el mecanismo por el cual el ozanimod ejerce sus efectos terapéuticos en la esclerosis múltiple y la CU, pero probablemente implica la reducción de la migración de linfocitos hacia el sistema nervioso central y el intestino. (1, 7).

A nivel cardíaco, ozanimod y sus metabolitos activos pueden producir un efecto cronotrópico negativo mediante la activación de los canales de potasio de rectificación interna acoplados a la proteína G (GIRK) a través de la estimulación del receptor S1P1 dando lugar a una hiperpolarización celular y a una excitabilidad reducida. (7).

Tras la dosis inicial de 0,23 mg de ozanimod, la disminución de la frecuencia cardíaca empieza a las 4 horas, alcanza el valor máximo a las 5 horas y vuelve hacia los valores basales a las 6 horas. Se debe tener precaución cuando se inicia ozanimod en pacientes que reciben tratamiento con un betabloqueante o un bloqueante de los canales de calcio (7).

Ozanimod alcanza sus concentraciones máximas en sangre a las 6-8 horas de su ingesta oral. La toma del fármaco con una comida rica en grasas y alto contenido calórico no modifica su absorción. El volumen de distribución aparente de ozanimod es de 5590 L, lo que indica una amplia distribución tisular. La unión de ozanimod a proteínas plasmáticas



humanas es aproximadamente del 98,2%. La vida media plasmática de ozanimod es de aproximadamente 21 horas (1, 7).

Respecto a las interacciones farmacológicas, debido al efecto inhibitorio de la enzima MAO-B observado *in vitro* con los metabolitos activos de ozanimod, no se recomienda la coadministración de ozanimod e inhibidores de la MAO. Además, ozanimod no debe administrarse con inhibidores o inductores potentes del citocromo CYP2C8, debido a que en un estudio farmacocinético se identificó que la inducción e inhibición de CYP2C8 se asociaba con cambios clínicamente significativos en las concentraciones de ozanimod y sus metabolitos (7).

## Eficacia

El efecto del tratamiento con ozanimod en pacientes con CU moderada a grave se ha estudiado en un ensayo Fase II (estudio RPC01-202) y en un ensayo Fase III (estudio RPC01-3101) (7). Ambos incluyeron un período de inducción y un período de mantenimiento, con el objetivo de demostrar la eficacia al final de cada período. En estos estudios se usaron dosis de 0,46 mg y 0,92 mg de ozanimod.

La variable principal de ambos estudios fue la remisión clínica definida a partir de la escala Mayo. Se consideró remisión clínica cuando sangrado rectal = 0, frecuencia de deposiciones  $\leq 1$  y hallazgos endoscópicos  $\leq 1$ .

Las variables secundarias fueron la respuesta clínica definida como una reducción de  $\geq 3$  puntos y  $\geq 30$  % con respecto al valor basal en el índice Mayo, y una reducción con respecto al valor basal del subíndice de la frecuencia de deposiciones de  $\geq 1$  punto o un subíndice de la frecuencia de deposiciones absoluto de  $\leq 1$  punto, la mejoría endoscópica (definida por una puntuación en los hallazgos endoscópicos  $\leq 1$  punto), la curación histoenoscópica (puntuación hallazgos endoscópicos  $\leq 1$  punto y una puntuación del índice histológico de Geboes  $< 2,0$  que indica que no hay neutrófilos en las criptas epiteliales o la lámina propia y no hay aumento de eosinófilos, no hay destrucción de las criptas y no hay erosiones, úlceras o tejido de granulación), la remisión clínica libre de corticosteroides (remisión clínica en la semana 52 sin corticosteroides durante  $\geq 12$  semanas), y la remisión clínica duradera (remisión clínica en la semana 10 y en la semana 52 en los pacientes que entraron en la fase de mantenimiento) (7).

El estudio RPC01-202 fue un estudio multicéntrico, fase II, aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de ozanimod 0,46 (N=65) y 0,92 mg (N=67) frente a placebo (N=65) en adultos de 18 a 75 años con CU activa de moderada a grave definida como una puntuación de Mayo de 6 a 12 inclusive con una subpuntuación de endoscopia de  $\geq 2$ . Los pacientes se incluyeron en el estudio si estaban recibiendo tratamiento con aminosalicilatos orales o prednisona. Se permitió la terapia anti-TNF previa, pero no concomitante, y la aleatorización se estratificó según si el paciente había recibido o no terapia anti-TNF. Se excluyeron los sujetos con colitis extensa grave, diagnóstico de enfermedad de Crohn o colitis indeterminada o presencia o antecedentes de una fístula compatible con la enfermedad de Crohn, o coprocultivo positivo para patógenos. Los sujetos que completaron el período de inducción y respondieron en la semana 9 ingresaron al período de mantenimiento de 24 semanas hasta la semana 33.

En la semana 9, los pacientes tratados con la dosis de 0,92 mg de ozanimod alcanzaron la remisión clínica en una proporción significativamente mayor que los tratados con placebo (16,4% en comparación con el 6,2% con placebo;  $p=0,0482$ ), mientras que la dosis de 0,46 mg de ozanimod alcanzó una tasa más baja de remisión (13,8%) que no se diferenció significativamente del placebo ( $p=0,1422$ ). En la semana 33 la tasa de remisión clínica fue significativamente mayor tanto con la dosis de 0,92 mg (20,9% vs 6,2%;  $p=0,0108$ ) como con la de 0,46 mg (26,2% vs 6,2%;  $p=0,0108$ ). Los resultados de este estudio se usaron para seleccionar la dosis de 0,92 mg de ozanimod que se estudiaría en el ensayo Fase III (estudio RPC01-3101).



El estudio RPC01-3101, también conocido como RPC01-3101 TRUENORTH, fue un estudio multicéntrico, fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con un periodo de inducción (TRUENORTH-I) de 10 semanas y otro posterior de mantenimiento (TRUENORTH-M) de 42 semanas. Los pacientes incluidos en este estudio tenían que haber recibido tratamiento con aminosalicilatos o glucocorticoides orales o ambos durante al menos 2 semanas antes de la inclusión y continuaron recibiendo la misma dosis durante la fase de inducción. La dosis de glucocorticoides se redujo una vez que el paciente entró en la fase de mantenimiento. Los pacientes se estratificaron de acuerdo al uso de terapia anti-TNF previa y uso de corticoides durante el periodo de inducción. Además, para participar en el estudio era imprescindible que los pacientes presentaran anticuerpos IgG contra el virus varicela-zóster o vacunación completa contra varicela-zóster al menos 30 días antes de la aleatorización. Los pacientes fueron excluidos si no habían respondido a tratamiento de inducción con al menos dos agentes biológicos aprobados para el tratamiento de la colitis ulcerosa, tenían una patología cardíaca relevante, o antecedentes de uveítis o edema macular (7, 8).

En el periodo de inducción del estudio RPC01-3101 (TRUENORTH-I), los pacientes fueron aleatorizados a recibir durante 10 semanas ozanimod 0,92 mg por vía oral una vez al día (n = 429) (tras el ajuste de dosis durante la primera semana) o placebo (n = 216).

Las características basales de los pacientes fueron similares en los dos grupos, con la excepción de un mayor porcentaje de hombres en el grupo placebo. Entre las características de los pacientes al comienzo del estudio destaca una duración media de los síntomas de la enfermedad de aproximadamente 8 años, una puntuación media de la escala Mayo de 9 y que un 62,5% de los sujetos tenían una afectación del colon izquierdo (en el 38% la afectación fue extensa). Los pacientes recibieron concomitantemente aminosalicilatos (mesalazina 71%; sulfasalazina 13%) y/o corticosteroides orales (33%) en una dosis estable antes y durante el periodo de inducción. El 41% de los sujetos no habían respondido y/o eran intolerantes a inmunomoduladores (principalmente AZA o 6-MP). Aproximadamente el 30% de los pacientes tuvieron una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a anti-TNF. De estos pacientes con terapia biológica previa, el 63% recibió al menos dos o más biológicos incluidos anti-TNF, el 36% fueron no respondedores primarios a anti-TNF, un 65% mostró una pérdida de respuesta secundaria a anti-TNF y un 47% fue tratado con un bloqueante del receptor de la integrina como vedolizumab (7).

En el análisis por intención de tratar, la remisión clínica en la semana 10, variable principal, fue significativamente mayor en los pacientes tratados con ozanimod, 18,4% frente 6% en el grupo placebo (tabla 2 Anexo)-. Igualmente, los pacientes tratados con ozanimod mostraron porcentajes significativamente mayores en las variables secundarias respuesta clínica, mejoría endoscópica y curación de la mucosa (tabla 2 Anexo).

En el análisis de subgrupos, no se alcanzó significación estadística en la remisión clínica en los pacientes expuestos previamente a anti-TNF tratados con ozanimod frente a los que recibieron placebo, (10% frente a 4,6%; p = 0,1965).

El porcentaje de pacientes que alcanzaron remisión histológica (índice histológicos de Geboes < 2.0) fue significativamente mayor con ozanimod (18,2%) que con placebo (7,4%; p < 0,001).

Se realizó un análisis post-hoc para cumplir con los requerimientos del CHMP de evaluar la remisión sintomática (definida como una subpuntuación de sangrado rectal de 0 y una frecuencia de deposiciones  $\leq 1$  con una disminución  $\geq 1$  respecto a la frecuencia basal). Se identificó remisión sintomática en el 37,5% de pacientes tratados con ozanimod frente al 18,5% de los tratados con placebo (p < 0,0001) (1). Igualmente, se observó que las disminuciones en las subpuntuaciones de sangrado rectal y frecuencia de deposiciones se producían ya en la semana 2 (es decir, 1 semana después de completar el ajuste de dosis requerido de 7 días) en los pacientes tratados con ozanimod.

En el periodo de mantenimiento del estudio RPC01-3101 (TRUENORTH-M) se incluyó a pacientes previamente tratados con 0,92 mg de ozanimod y que estaban en respuesta clínica en la semana 10. Estos pacientes procedían de TRUENORTH-I (205) o de un grupo de pacientes tratados con ozanimod 0,92 mg en un estudio abierto (252). Los pa-

cientes fueron aleatorizados nuevamente a recibir 0,92 mg de ozanimod (n=230) o placebo (n=227) durante 42 semanas. La duración total del estudio fue de 52 semanas, incluidos los períodos de inducción (previo a la aleatorización) y de mantenimiento. Las evaluaciones de eficacia se realizaron en la semana 52.

La duración media de los síntomas de la CU en el momento de la aleatorización fue ligeramente más prolongada en los sujetos reasignados al azar a ozanimod (9,2 años) que en los reasignados a placebo (8,2 años). Los pacientes tenían basalmente una puntuación media de la escala Mayo 8,8. Un 35% de los pacientes estaban en remisión clínica. Los tratamientos para la CU recibidos previamente fueron 5-ASA en el 98% de los pacientes, corticosteroides en el 72%, inmunomoduladores en el 38%, anti-TNF en el 31% y otros biológicos en el 16% (1).

En la tabla 2 del anexo se muestra que el porcentaje de remisión clínica en la semana 52 (variable principal) fue significativamente mayor entre los pacientes tratados con ozanimod (37,0%) que entre los tratados con placebo (18,5%). En línea con este resultado, los pacientes tratados con ozanimod mostraron porcentajes significativamente mayores en las diferentes variables secundarias clave estudiadas (tabla 2 Anexo).

Los pacientes previamente expuestos a anti-TNF que fueron tratados con ozanimod también tuvieron una tasa de remisión clínica significativamente mayor en comparación con el placebo (28,9% frente a 10,1%;  $p = 0,0047$ ). También se observó en la semana 52 una proporción significativamente mayor de pacientes en remisión histológica entre los tratados con ozanimod 0,92 mg (33,5%) en comparación con los tratados con placebo (16,3%;  $p < 0,001$ ) (1, 8).

Los resultados de diversos análisis de sensibilidad de la variable principal, incluido el análisis por protocolo, análisis usando métodos alternativos de manejo de datos perdidos y los análisis con la escala Mayo y definiciones alternativas de remisión clínica así como los análisis de subgrupos relevantes (uso de corticoides, tratamiento previo con anti-TNF, extensión de la colitis, sexo, nivel de calprotectina, puntuación endoscópica basal, etc.) fueron en su mayoría consistentes con el análisis primario respaldando los resultados obtenidos (1, 8).

Se dispone de datos de seguimiento del tratamiento con ozanimod a largo plazo que proceden de un estudio abierto de extensión (RPC01-3102), en el que se incluyeron 824 pacientes procedentes del estudio TRUENORTH RPC01-3101 (pivotal) y 54 pacientes procedentes del estudio RPC01-202 (fase II). La mediana de tiempo de exposición al ozanimod en los pacientes procedentes del estudio RPC01-3101 fue de 1,60 años y en los pacientes del RPC01-202 fue de 6,04 años (7).

En las semanas 94 y 142 se mantuvo la remisión clínica en el 49,4% y 41,5%, la respuesta clínica en el 82,6% y en el 80,4%, la mejoría endoscópica en el 56,6% y 47,6%, y la remisión sin corticoides en el 48,1% y el 35,8% respectivamente.

La naturaleza de las cohortes de pacientes incluidas en el estudio abierto de extensión (poblaciones seleccionadas y sin grupo control) limita las conclusiones que se pueden extraer.

## Seguridad

Los principales eventos adversos identificados en el programa clínico de ozanimod en esclerosis múltiple fueron disminuciones leves y transitorias de la frecuencia cardíaca, principalmente durante los primeros 8 días de titulación de la dosis y sintomáticas solo en unos pocos casos (bradiarritmias), edemas maculares, aumentos reversibles de las enzimas hepáticas y disminuciones reversibles de las cifras de leucocitos, así como un mayor riesgo de infecciones por herpes zóster comparado con IFN beta-1a (0,6 vs. 0,2%). Se notificaron tasas de neoplasias cutáneas con ozanimod de 0,2% (3 pacientes) y del 1% con IFN beta-1a (1 paciente). Se realizó un especial seguimiento de estos problemas de seguridad en el caso de la CU observándose, en términos generales, un perfil de seguridad similar al descrito para los pacientes con esclerosis múltiple.

La seguridad de ozanimod 0,92 mg en CU se ha basado en datos de 1.158 pacientes (1). Un total de 868 pacientes tomaron el fármaco durante  $\geq 6$  meses, 716 sujetos durante  $\geq 12$  meses y 322 sujetos durante  $\geq 24$  meses. Sólo se dispone de datos de un pequeño grupo de pacientes mayores de 65 años (7).

Las reacciones adversas identificadas con una frecuencia igual o superior al 5% en los estudios clínicos de CU fueron nasofaringitis (11%), aumento de alanina aminotransferasa (ALT) (5%) y aumento de gamma-glutamil transferasa (GGT) (5%). Durante el período de mantenimiento, los eventos adversos que ocurrieron con una frecuencia ( $\geq 1\%$ ) mayor en el grupo de ozanimod en comparación con el grupo de placebo fueron cefalea (3,5% frente a 0,4%) y edema periférico (2,6% frente a 0%).

En los estudios de CU, el porcentaje de interrupción del tratamiento debido a elevaciones de las enzimas hepáticas fue del 0,4% entre los pacientes tratados con ozanimod frente al 0% en los pacientes que recibieron placebo. Durante la fase de inducción el 2,6% de los pacientes tratados con ozanimod y el 0,5% de los que recibieron placebo presentaron elevaciones de ALT por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN). Este porcentaje fue del 2,3% con ozanimod y del 0% con placebo durante la fase de mantenimiento. La mayoría (96%) de los pacientes con ALT mayor de 3 veces el LSN continuaron el tratamiento con ozanimod con valores que volvieron a menos de 3 veces el LSN en aproximadamente 2 a 4 semanas. Un 0,9% de los pacientes tratados con ozanimod mostraron valores de ALT 5 veces superiores al LSN tanto en la fase de inducción como en la de mantenimiento.

Respecto a la toxicidad cardíaca, se notificó bradicardia el día de inicio del tratamiento en el 0,2% de los pacientes tratados con ozanimod y en ninguno de los pacientes tratados con placebo. Fueron generalmente leves y transitorias, sintomáticas solo en unos pocos casos. Durante el período de mantenimiento, no se informó bradicardia.

Durante el período de inducción, los pacientes tratados con ozanimod tuvieron un aumento medio de 1,4 mm Hg en la presión sistólica con respecto al placebo (3,7 frente a 2,3 mm Hg) y 1,7 mm Hg en la presión diastólica con respecto al placebo (2,3 frente a 0,6 mm Hg). Durante el período de mantenimiento, los pacientes tratados con ozanimod tuvieron frente a placebo un aumento promedio superior de 3,6 mm Hg en la presión sistólica (5,1 frente a 1,5 mm Hg) y de 1,4 mm Hg en la presión diastólica (2,2 frente a 0,8 mm Hg). La hipertensión se notificó como reacción adversa en el 1,2% de los pacientes tratados con ozanimod frente a ninguno en los pacientes tratados con placebo en el período de inducción. En el período de mantenimiento, se informó hipertensión en el 2,2% de los pacientes en cada grupo de tratamiento. Se produjo una crisis hipertensiva en dos pacientes que recibieron ozanimod, que se recuperaron sin necesidad de interrumpir el tratamiento, y en un paciente que recibió placebo.

Ozanimod produjo una reducción media del recuento de linfocitos en sangre periférica de aproximadamente un 45% de los valores basales. El 3% de los pacientes presentaron recuentos de linfocitos inferiores a  $0,2 \times 10^9/L$ , valores que generalmente aumentaron por encima de  $0,2 \times 10^9/L$  mientras permanecían en tratamiento con ozanimod.

Durante el período de inducción, la tasa global de infecciones y la tasa de infecciones graves en pacientes tratados con ozanimod o placebo fueron similares (9,9% frente a 10,7% y 0,8% frente a 0,4%, respectivamente). Durante el período de mantenimiento, la tasa global de infecciones en el grupo de ozanimod fue mayor que en el grupo de placebo (23% frente a 12%) mientras la tasa de infecciones graves fue similar (0,9% frente a 1,8%). Las infecciones identificadas con mayor frecuencia fueron infecciones no graves del tracto respiratorio superior (nasofaringitis, faringitis, infección viral del tracto respiratorio), infecciones del tracto urinario e infecciones por el virus herpes. Se notificó herpes zóster en el 0,4% de los pacientes que recibieron ozanimod frente a un 0% en los pacientes que recibieron placebo durante el período de inducción. En el período de mantenimiento, se notificó herpes zóster en el 2,2% de los pacientes que recibieron ozanimod y en el 0,4% de los pacientes que recibieron placebo. Ninguno de los casos fue grave o diseminado. Todos los casos de infección por herpes zoster fueron tratados con antivirales orales mientras permanecieron en terapia con ozanimod, y no hubo interrupciones de tratamiento debido al herpes zoster. Se identificaron infecciones por

herpes simple en el 1,7% de los sujetos tratados con ozanimod frente a ninguno con placebo en la fase de mantenimiento.

Durante el período de inducción de los estudios de CU se observaron pequeñas reducciones en los valores medios de las pruebas de función respiratoria (FEV1 y FVC) de los pacientes tratados con ozanimod cuando se comparaban a los pacientes tratados con placebo. Un efecto similar se había observado previamente en los estudios clínicos de esclerosis múltiple. Estas reducciones no se incrementaron con el tratamiento con ozanimod durante el período de mantenimiento y estos cambios en las pruebas de función pulmonar fueron reversibles en los pacientes que suspendieron el tratamiento con ozanimod y fueron reasignados a placebo.

La incidencia de edema macular en los estudios de CU fue baja (0,4% frente a 0% con placebo). Los 5 casos que ocurrieron fueron reversibles. En 3 casos se produjo la suspensión del fármaco. Todos los casos confirmados se asociaron con factores de riesgo preexistentes y/o condiciones comórbidas.

La incidencia general de neoplasias, así como de cáncer colorrectal, observada en el programa de ozanimod (3 casos en aproximadamente 2000 pacientes-año) estuvo en el rango de los datos epidemiológicos de la CU. La mitad de las neoplasias notificadas con ozanimod fueron neoplasias malignas de piel no melanoma (5 casos de carcinoma de células basales y 1 caso de carcinoma de células escamosas con ozanimod frente a ninguno con placebo). Se requiere un seguimiento más prolongado con un mayor número de pacientes expuestos para poder estimar el riesgo de malignidad asociado con el tratamiento con ozanimod, así como de leucoencefalopatía multifocal progresiva y síndrome de encefalopatía posterior reversible que se han notificado en estudios con ozanimod en esclerosis múltiple.

## Discusión

Ozanimod ha demostrado en el ensayo clínico RPC01-3101 TRUENORTH una eficacia significativamente mayor que placebo para lograr la remisión clínica de la CU, tanto en la fase de inducción como en la de mantenimiento. En el caso concreto de pacientes tratados previamente con un anti-TNF $\alpha$  se observó un efecto significativo en la fase de mantenimiento. Los porcentajes de remisión clínica con ozanimod fueron 18,4% y 37% en inducción y mantenimiento, (frente a 6% y 18,5% en el grupo placebo) dentro del rango de eficacia de otras opciones de tratamiento de la CU. Se debe destacar que solo se ha realizado un ensayo fase III para estudiar la inducción de la remisión, cuando a nivel regulatorio se suelen exigir dos estudios de este tipo (1). Sin embargo, los datos de un estudio de fase 2 relativamente sólido y de los estudios de extensión apoyan los resultados del único estudio fase III.

En el estudio pivotal de fase III se incluyeron pacientes hasta la edad de 75 años, pero el número de pacientes mayores de 65 años fue bastante limitado, lo que genera cierta incertidumbre con respecto a la eficacia y seguridad de ozanimod en esta población.

No se dispone de comparaciones directas con otros tratamientos disponibles como anti-TNF, vedolizumab, tofacitinib o ustekinumab. No obstante, varios meta-análisis en red (10-12) han realizado una comparación indirecta de la eficacia y seguridad de estos medicamentos y ozanimod en el tratamiento de la CU, sin que se aprecie un efecto terapéutico que permita diferenciar a ozanimod del resto de alternativas. En el metaanálisis de Trigo-Vicente et al (10), publicado en 2018 se comparó la eficacia y seguridad en adultos con colitis ulcerosa moderada-grave de los fármacos biológicos infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab y etrolizumab y de tofacitinib y ozanimod usados como primera línea. En la mayoría de las comparaciones no se pusieron de manifiesto diferencias significativas que permitan considerar superioridad de un fármaco sobre otro. En remisión clínica (6-8 semanas), tofacitinib mostró superioridad sobre adalimumab (OR 2,34; IC95 1,12-4,95), golimumab 50 mg (OR 3,15; IC95 1,52-6,71) y golimumab 100 mg (OR 3,06; IC95 1,47-6,41). En remisión clínica sostenida (48-52 semanas) tofacitinib mostró un resultado superior a adalimumab (OR 3,11; IC95 1,27-7,95) y golimumab 50 mg (OR 4,81; IC95 1,45-16,74).

En este metanálisis el número de pacientes tratados con ozanimod que se incluyeron era reducido al considerar únicamente el ensayo clínico en Fase II RPC01-202.

Por el contrario, en el metaanálisis de Lasa y cols (11) publicado en 2021 en el que sólo se incluyeron ensayos clínicos Fase III se observó que Upadacitinib, un inhibidor selectivo de las JAK, fue estadísticamente superior al resto de tratamientos analizados (infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, ustekinumab, etrolizumab, tofacitinib, filgotinib 100 y 200 mg, y ozanimod) en la inducción de remisión clínica a las 6-8 semanas. El estudio de Burr y cols (12) comparó upadacitinib, infliximab, tofacitinib, golimumab, ozanimod, vedolizumab, adalimumab, ustekinumab, etrolizumab y filgotinib considerando la variable de fallo en conseguir remisión clínica upadacitinib mostró una eficacia estadísticamente superior al resto, con excepción de infliximab. El resto de comparaciones entre agentes no presentó diferencias significativas, con excepción de la superioridad de infliximab sobre adalimumab y filgotinib. En respuesta clínica, se mostró superioridad estadística de upadacitinib sobre todos los demás agentes, y hubo algunas diferencias entre el resto de fármacos. Ozanimod no mostró diferencias con ninguna de las restantes opciones.

Teniendo en cuenta la gran experiencia de uso y evidencia sobre los tratamientos para CU, así como a la existencia de biosimilares, las principales guías de práctica clínica (13,14) recomiendan los anti-TNF- $\alpha$ , ustekinumab, vedolizumab e inhibidores de quinasas JAK (iJAK) en segunda línea de tratamiento en pacientes con respuesta insuficiente o intolerantes al tratamiento convencional. No obstante, se debe resaltar que existen nuevas terapias autorizadas como ozanimod y mirikizumab (anti IL23) que no aparecen en dichas guías porque su aprobación ha sido posterior a la creación de las mismas.

Respecto a los iJAK, es importante tener en cuenta las advertencias de seguridad de la EMA emitidas tras la publicación de los resultados del ensayo clínico ORAL Surveillance, que mostraron un incremento del riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE) y de neoplasias malignas (excluyendo cáncer de piel no melanoma), en pacientes tratados con tofacitinib, en comparación con los tratados con un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) (15). Tras evaluar estos resultados, la EMA concluyó que los riesgos identificados deben considerarse como un efecto de clase y por ello, aplican a todos los iJAK aprobados para el tratamiento de trastornos inflamatorios crónicos como la colitis ulcerosa. Así pues, la EMA recomienda que en pacientes de 65 años o más, aquellos con antecedentes o factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, pacientes fumadores o ex-fumadores que fumaron durante un tiempo prolongado o con factores de riesgo adicionales de neoplasias malignas, se utilicen los inhibidores de la JAK únicamente cuando no se disponga de las alternativas terapéuticas adecuadas. En pacientes que presentan factores de riesgo cardiovascular, o con mayor riesgo de infecciones, incluyendo las personas de 65 años o más, se prefiere el uso de vedolizumab y ustekinumab (16) frente a inhibidores de quinasas JAK. No obstante, ante la pérdida de respuesta o no respuesta primaria a estos medicamentos, se sugiere un cambio de tratamiento con un fármaco que tenga un mecanismo de acción diferente y/u optimizar la dosis del fármaco utilizado intensificando la dosis de acuerdo con la posología autorizada en la Ficha Técnica. En general, la terapia combinada de un agente biológico anti-TNF- $\alpha$  con un inmunomodulador, es más efectiva que la monoterapia con cualquiera de los tratamientos disponibles

Ozanimod tiene un mecanismo de acción diferente al de los medicamentos disponibles para el tratamiento de la CU moderada-grave. Existen evidencias de que más del 60% de los pacientes con CU moderada-grave no logran la remisión a corto plazo con las terapias disponibles en la actualidad como los anti-TNF, los fármacos anti-integrinas, anti IL12/23 e inhibidores de JAK (17)

Ozanimod no resuelve la necesidad de nuevos tratamientos de la CU con mejores resultados de eficacia. Su diferente mecanismo de acción podría sugerir su uso como una opción para pacientes en los que han fallado previamente otros tratamientos. Sin embargo, las consideraciones de seguridad y las contraindicaciones de ozanimod, requieren que los pacientes que se vayan a tratar sean cuidadosamente evaluados respecto a su inmunidad frente al virus de la varicela-



zoster, función cardíaca y electrocardiograma, y la determinación de factores de riesgo de edema macular mediante un examen oftalmológico.

Los datos de seguridad de ozanimod basados en 1158 pacientes con CU cuidadosamente seleccionados atendiendo a las consideraciones indicadas en el párrafo anterior muestran un perfil de eventos adversos que se asemeja al mostrado por ozanimod en los estudios en pacientes con esclerosis múltiple. Los principales eventos adversos identificados fueron cefalea, edema periférico, disminuciones pequeñas y transitorias de la frecuencia cardíaca y sintomáticas solo en unos pocos casos (bradiarritmias), aumentos reversibles de las enzimas hepáticas y disminuciones reversibles de las cifras de leucocitos. Los pacientes tratados con ozanimod presentaron un mayor riesgo de enfermedades oportunistas, principalmente las causadas por virus herpes, en comparación con placebo. Al igual que en el programa de estudio de ozanimod en esclerosis múltiple se identificó en los pacientes tratados con el fármaco con una frecuencia baja el desarrollo de edemas maculares y casos de neoplasias (fundamentalmente de piel no melanoma) pero el número de pacientes estudiado y la duración del tratamiento no permitieron diferenciar este riesgo del riesgo basal esperable en los pacientes con CU como sí se ha identificado en los pacientes con esclerosis múltiple.

## Conclusión

Ozanimod ha mostrado en ensayos clínicos una eficacia significativamente superior a placebo en el tratamiento de la CU moderada-grave logrando una tasa de remisión clínica del 18,4% y 37% frente a 6% y 18,5% con placebo, en inducción y mantenimiento. La magnitud de este efecto es similar a la descrita con el resto de las alternativas terapéuticas existentes para tratar la CU moderada-grave, aunque no se dispone de datos comparativos directos con las alternativas terapéuticas disponibles. Los resultados de los estudios realizados hasta el momento no permiten establecer una diferencia relevante entre ozanimod y los medicamentos biológicos o iJAK que tienen la misma indicación, aunque deben tenerse en cuenta las recomendaciones de seguridad emitidas por la EMA sobre los iJAK; y la mayor experiencia de uso y evidencia disponible para los anti-TNF  $\alpha$ .

Las precauciones y contraindicaciones de ozanimod requieren de una evaluación cuidadosa de los pacientes antes de iniciar un tratamiento. Su perfil de seguridad, incluye eventos con una frecuencia baja y de naturaleza que suele ser leve y/o reversible: bradiarritmias, cefalea, edema periférico, aumentos reversibles de las enzimas hepáticas y disminuciones reversibles de las cifras de leucocitos. Sin embargo, ozanimod incrementa el riesgo de infecciones oportunistas, principalmente por el virus herpes y se han descrito casos de edema macular y neoplasias, aunque por el momento no se dispone de una cuantificación adecuada de su riesgo en pacientes con CU. Asimismo, ha de considerarse el riesgo de otros eventos adversos descritos con la utilización de ozanimod en esclerosis múltiple. Ozanimod puede considerarse una opción terapéutica en aquellos casos en los que han fracasado o no se pueden utilizar otras opciones terapéuticas con más experiencia de uso como el tratamiento convencional y los medicamentos biológicos.

## Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Pedro Zapater. Unidad de Farmacología Clínica. Hospital General Universitario de Alicante.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), el Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Nombre	Infliximab	Adalimumab	Vedolizumab	Tofacitinib	Ustekinumab	Filgotinib	Ozanimod	Mirikizumab
<b>Presentación</b>	Solución para perfusión. Solución inyectable en jeringa precargada para administración subcutánea.	Solución inyectable en jeringa precargada para administración subcutánea.	Solución para perfusión. Solución inyectable en jeringa precargada para administración subcutánea.	Comprimidos recubiertos.	Solución inyectable en jeringa precargada para administración subcutánea.	Comprimidos recubiertos con película.	Cápsulas.	Solución para perfusión. Jeringa precargada para administración subcutánea.
<b>Posología</b>	5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada 8 semanas. La dosis recomendada para la formulación subcutánea es 120 mg una vez cada 2 semanas.	160 mg en la semana 0 (administrada mediante 4 inyecciones de 40 mg en un día o con 2 inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2 (administrada mediante 2 inyecciones de 40 mg en un día).	La pauta recomendada para perfusión intravenosa es de 300 mg en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas a partir de entonces. 108 mg administrados mediante inyección por vía subcutánea cada 2 semanas, tras al menos 2 perfusiones por vía intravenosa.	5 mg administrados por vía oral dos veces al día (inducción de 10 mg dos veces al día por vía oral durante 8 semanas).	El tratamiento con Ustekinumab se inicia con una dosis intravenosa única basada en el peso corporal del paciente. A las 8 semanas se administra subcutáneamente una dosis de 90 mg que luego se continúa cada 8 o 12 semanas.	200 mg una vez al día.	0,92 mg una vez al día que se debe alcanzar de forma escalonada consistente en que los pacientes tomen 0,23 mg/día los días 1 a 4 de tratamiento, 0,46 mg/día los días 5 a 7 de tratamiento y 0,92 mg/día a partir del 8 día de tratamiento.	La dosis de inducción es de 300 mg por perfusión intravenosa, durante al menos 30 minutos, en las semanas 0, 4 y 8.  La dosis de mantenimiento es de 200 mg (es decir, dos jeringas precargadas o dos plumas precargadas) por inyección subcutánea cada 4 semanas después de completar la dosis de inducción.

<p><b>Indicación aprobada en FT o no</b></p>	<p>Tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, que incluye corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.</p>	<p>Tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichos tratamientos.</p>	<p>Tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o con un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNF <math>\alpha</math>).</p>	<p>Tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que han tenido una respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico.</p>	<p>Tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos.</p>	<p>Tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico.</p>	<p>Tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o no han tolerado el tratamiento convencional o con fármacos biológicos.</p>	<p>Tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico.</p>
<p><b>Efectos adversos</b></p>	<p>Los efectos adversos más frecuentes con infliximab son infecciones víricas (como gripe o herpes labial), dolor de cabeza, infecciones en las vías respiratorias altas, sinusitis, náuseas, dolor abdominal, reacciones relacionadas con la perfusión y dolor. Infliximab también puede afectar a la capacidad del siste-</p>	<p>Los efectos adversos más frecuentes del adalimumab son infecciones de la nariz y la garganta, de los senos nasales y de las vías respiratorias superiores, reacciones en el lugar de la inyección (enrojecimiento, picor, sangrado, dolor o inflamación), dolor de cabeza y dolor de músculos y huesos. Adalimumab también puede afectar a la</p>	<p>Las reacciones adversas notificadas de forma más común son infecciones (como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, gripe y sinusitis), dolor de cabeza, náuseas, pirexia, fatiga, tos y artralgia.</p>	<p>Los efectos secundarios más frecuentes de tofacitinib son dolor de cabeza, infección e inflamación de la nariz y la garganta, diarrea, náuseas (ganas de vomitar) e hipertensión (presión arterial alta). Los efectos adversos graves más frecuentes son infecciones graves como neumonía, celulitis, herpes zoster, infección del tracto urinario, diverticulitis y apendicitis, así como infecciones oportunistas.</p>	<p>Las reacciones adversas más frecuentes (&gt; 5%) en estudios clínicos con ustekinumab fueron nasofaringitis y dolor de cabeza. La mayoría se consideró leve y no requirió la interrupción del tratamiento. La reacción adversa más grave que se ha informado con ustekinumab son reacciones de hipersensibilidad, incluida</p>	<p>Los efectos adversos más frecuentes son colitis ulcerosa, nasofaringitis, dolor de cabeza e infección del tracto respiratorio superior. Se observó una mayor incidencia en todas las infecciones; infecciones graves; infecciones por herpes zóster; infecciones</p>	<p>Las reacciones adversas más frecuentes son disminuciones pequeñas y transitorias de la frecuencia cardíaca, sintomáticas solo en unos pocos casos (bradiarritmias), edemas maculares, aumentos reversibles de las enzimas hepáticas y disminuciones reversibles de</p>	<p>Las reacciones adversas más frecuentes son infecciones del tracto respiratorio superior, artralgia, cefalea, erupción cutánea, reacciones locales en el lugar de inyección.</p>



	<p>ma inmunitario para combatir las infecciones y el cáncer, y se han registrado algunos casos de infecciones graves y de cánceres hematológicos en pacientes que estaban recibiendo adalimumab.</p>	<p>capacidad del sistema inmunitario para combatir las infecciones y el cáncer, y se han registrado algunos casos de infecciones graves y de cánceres hematológicos en pacientes que estaban recibiendo adalimumab.</p>		<p>Se ha mostrado en ensayos clínicos un incremento en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores y de neoplasias malignas (excluyendo cáncer de piel no melanoma) en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los tratados con un anti-TNF, por lo que se ha generado una alerta que establece que en pacientes mayores de 65 años, pacientes fumadores o exfumadores y aquellos con factores de riesgo cardiovascular adicionales o para el desarrollo de neoplasias, no deberán recibir tratamiento con tofacitinib a menos que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica.</p>	<p>la anafilaxia.</p>	<p>oportunistas; malignidad (excluyendo el cáncer de piel no melanoma) y en la incidencia de trombosis arterial. No está claro que filgotinib aumente el riesgo de eventos cardiovasculares graves por sí mismo, pero, existe un pequeño desequilibrio numérico en la muerte cardiovascular y se debe de tener en cuenta a la hora de tratar pacientes con factores de riesgo cardiovascular.</p>	<p>las cifras de leucocitos, así como un mayor riesgo de infecciones por herpes zóster comparado con IFN beta-1a (0,6 vs. 0,2%). Se notificaron tasas de neoplasias cutáneas con ozanimod de 0,2 % (3 pacientes) y del 1% con IFN β-1a (1 paciente).</p>	
<p><b>Utilización de recursos</b></p>	<p>Administración intravenosa</p>		<p>Primeras dosis por vía intravenosa</p>		<p>Primeras dosis por vía intravenosa</p>			<p>Primeras dosis por vía intravenosa</p>



Tabla 2. Ozanimod en colitis ulcerosa. Resultados de eficacia de los ensayos TRUENORTH-1 y TRUENORTH-M.

Estudio TRUENORTH-I (semana 10)				
Variable principal	Ozanimod 0,92 mg N=429	Placebo N=216	RAR (IC 95%) ** Diferencia Riesgo Absoluto	p
Remisión clínica	79 (18,4%)	13 (6,0%)	12,4% (7,5% a 17,2%)	< 0,0001
Pacientes sin tratamiento anti-TNF previo	66/299 (22,1%)	10/151 (6,6%)	15,5% (9,3% a 21,6%)	< 0,0001
Pacientes con tratamiento anti-TNF previo	13/130 (10,0%)	3/65 (4,6%)	5,4% (-1,9% a 12,6%)	0,3102
Variables secundarias de interés				
Respuesta clínica	205 (47,8%)	56 (25,9%)	21,9% (14,3% a 29,4%)	< 0,0001
Mejoría endoscópica	117 (27,3%)	25 (11,6%)	15,7% (9,7% a 21,7%)	< 0,0001
Curación de la mucosa	54 (12,6%)	8 (3,7%)	8,9% (4,9% a 12,9%)	< 0,001
Estudio TRUENORTH-M (semana 52)				
Variable principal	Ozanimod 0,92 mg N=230	Placebo N=227	RAR (IC 95%) ** Diferencia Riesgo Absoluto	p
Remisión clínica	85 (37,0%)	42 (18,5%)	18,5% (10,4% a 26,5%)	< 0,0001
Pacientes sin tratamiento anti-TNF previo	63/154 (40,9%)	35/158 (22,2%)	18,8% (8,6% a 28,9%)	< 0,001
Pacientes con tratamiento anti-TNF previo	22/76 (28,9%)	7/69 (10,1%)	18,8% (6,4% a 31,2%)	< 0,001
Variables secundarias de interés				

Respuesta clínica	138 (60,0%)	93 (41,0%)	19,0% (10,0% a 28,0%)	< 0,0001
Mejoría endoscópica	105 (45,7%)	60 (26,4%)	19,2% (10,6% a 27,8%)	< 0,0001
Mantenimiento de la remisión clínica en la semana 52 en el subconjunto de pacientes en remisión en la semana 10	41/79 (51,9%)	22/75 (29,3%)	22,6% (7,5% a 37,7%)	0,0044
Remisión clínica libre de corticosteroides	73 (31,7%)	38 (16,7%)	15,0% (7,3% a 22,7%)	0,0002
Curación de la mucosa	68 (29,6%)	32 (14,1%)	15,5% (8,0% a 22,9%)	0,0001
Remisión clínica duradera	41 (17,8%)	22 (9,7%)	8,1% (1,9% a 14,4%)	0,0117

Definiciones:

Remisión clínica: puntuación Mayo 3 componentes consistente en sangrado rectal = 0, frecuencia de deposiciones  $\leq 1$  (y una disminución de  $\geq 1$  punto desde el subpuntuaje de frecuencia de heces inicial) y hallazgos endoscópicos  $\leq 1$ .

Respuesta clínica: reducción del valor inicial en la puntuación Mayo de 3 componentes de  $\geq 2$  puntos y  $\geq 35\%$ , y una reducción del valor inicial en el sangrado rectal de  $\geq 1$  punto o un sangrado rectal absoluto de  $\leq 1$  punto.

Mejoría endoscópica: puntuación en los hallazgos endoscópicos  $\leq 1$  punto.

Curación de la mucosa: puntuación de hallazgos endoscópicos  $\leq 1$  punto y una puntuación del índice de Geboes  $< 2,0$ .

Remisión clínica libre de corticosteroides: remisión clínica en la semana 52 sin corticosteroides durante  $\geq 12$  semanas.

Remisión clínica duradera: remisión clínica en la semana 10 y en la semana 52 en los pacientes que entraron en la fase de mantenimiento



## Referencias

- 1 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), CHMP group of variations including an extension of indication assessment report. Zeposia.Procedure No. EMEA/H/C/004835/11/0002/G.
- 2 - Chaparro M, Garre A, Núñez Ortiz A, Diz-Lois Palomares MT, Rodríguez C, Riestra S, Clinical Characteristics and Management of Inflammatory Bowel Disease in Spain: Large-Scale Epidemiological Study. *J Clin Med*. 2021 Jun 29;10(13):2885.
- 3 - Knowles SR, Graff LA, Wilding H, Hewitt C, Keefer L, Mikocka-Walus A. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses-Part I. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Mar 19;24(4):742-751.
- 4 - Ministerio de Sanidad. Subdirección General de Información Sanitaria. Registro de Actividad de Atención Especializada, Conjunto Mínimo Básico de Datos – RAE-CMBD. Disponible en: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.mscls.es/PUBLICOSNS>.
- 5 - Paine ER. Colonoscopic evaluation in ulcerative colitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2014;2(3):161-168.
- 6 - European Medicines Agency. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of ulcerative colitis. CHMP/EWP/18463/2006 Rev 1, <https://www.ema.europa.eu/en/development-new-medicinal-products-treatment-ulcerative-colitis>. Acceso diciembre 2021.
- 7 - Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis. CHMP/EWP/18463/2006 Rev.1.
- 8 - Ficha técnica Zeposia®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201442001/FT\\_1201442001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201442001/FT_1201442001.html). Acceso Abril 2024.
- 9 - Gordon JP, McEwan PC, Maguire A, Sugrue DM, Puelles J. Characterizing unmet medical need and the potential role of new biologic treatment options in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: a systematic review and clinician surveys. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jul;27(7):804-12.
- 10 - Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, Wolf DC, Jovanovic I, Hanauer SB, Ghosh S, Petersen A, Hua SY, Lee JH, Charles L, Chitkara D, Usiskin K, Colombel JF, Laine L, Danese S; True North Study Group. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2021 Sep 30;385(14):1280-1291.
- 11 - Trigo-Vicente C, Gimeno-Ballester V, García-López S, López-Del Val A. Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Int J Clin Pharm*. 2018 Dec;40(6):1411-1419.
- 12 - Lasa JS, Olivera PA, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Nov 29;S2468-1253(21)00377-0.
- 13 - Burr NE, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in moderate to severe ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2021 Dec 22;gutjnl-2021-326390.
- 14 - Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019. 114 (3): 384-413.
- 15 - Tim Raine, Stefanos Bonovas, Johan Burisch, Torsten Kucharzik, et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 16, Issue 1, January 2022, Pages 2-17, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178>.
- 16 - Janus kinase inhibitors. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki>

17 - Guía del uso de ustekinumab en el tratamiento de la CU moderada-grave. Ustekinumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis. Disponible en:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta633/resources/ustekinumab-for-treating-moderately-to-severely-active-ulcerative-colitis-pdf>

18 - Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Feb;47(4):454-465.