



## P-33 - EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD A CORTO Y LARGO PLAZO DE USTEKINUMAB EN LA COLITIS ULCEROSA EN VIDA REAL: ESTUDIO ULISES

María Chaparro<sup>1</sup>, Sandra Hermida<sup>1</sup>, Diana Acosta<sup>1</sup>, Agnès Fernández- Clotet<sup>2</sup>, Manuel Barreiro-de Acosta<sup>3</sup>, Álvaro Hernández Martínez<sup>4</sup>, Maite Arroyo<sup>5</sup>, Marta Maia Bosca-Watts<sup>6</sup>, M. Teresa Diz-Lois Palomares<sup>7</sup>, Luis Menchén<sup>8</sup>, Jesús Martínez Cadilla<sup>9</sup>, Eduardo Leo-Carnerero<sup>10</sup>, Carmen Muñoz Villafranca<sup>11</sup>, Mónica Sierra-Ausín<sup>12</sup>, Yago González<sup>13</sup>, Sabino Riestra<sup>14</sup>, Pau Sendra Rumbau<sup>15</sup>, M. José Cabello Tapia<sup>16</sup>, Irene García de la Fila<sup>17</sup>, Enrique Montil Miguel<sup>18</sup>, Daniel Ceballos<sup>19</sup>, Ramón Pajares Villarroja<sup>20</sup>, Patricia Ramírez de la Piscina<sup>21</sup>, María Dolores Martín-Arranz<sup>22</sup>, Laura Ramos<sup>23</sup>, Alexandra Ruiz-Cerulla<sup>24</sup>, Teresa de Jesús Martínez-Pérez<sup>25</sup>, Elena San Miguel<sup>26</sup>, Xavier Calvet<sup>27</sup>, José María Huguet<sup>28</sup>, Alma Keco-Huerga<sup>29</sup>, Rufo H Lorente Poyatos<sup>30</sup>, José Fernando Muñoz<sup>31</sup>, Ángel Ponferrada<sup>32</sup>, Beatriz Sicilia Aladrén<sup>33</sup>, Pedro Delgado-Guillena<sup>34</sup>, Elena Gómez Delgado<sup>35</sup>, Francisco J Rancel-Medina<sup>36</sup>, Horacio Alonso-Galán<sup>37</sup>, Belén Herreros<sup>38</sup>, Montserrat Rivero Tirado<sup>39</sup>, Pilar Varela<sup>40</sup>, Fernando Bermejo<sup>41</sup>, Marifé García Sepulcre<sup>42</sup>, Leticia Gimeno-Pitarch<sup>43</sup>, Lilyan Kolle-Casso<sup>44</sup>, Lucía Márquez- Mosquera<sup>45</sup>, Pilar Martínez Tirado<sup>46</sup>, Cynthia Ramírez<sup>47</sup>, Eva Sesé Abizanda<sup>48</sup>, Carmen Dueñas Sadornil<sup>49</sup>, Hipólito Fernández Rosáenz<sup>50</sup>, Ana Gutiérrez Casbas<sup>51</sup>, Rosa Eva Madrigal Domínguez<sup>52</sup>, Óscar Nantes Castillejo<sup>53</sup>, Yolanda Ber Nieto<sup>54</sup>, Belén Botella Mateu<sup>55</sup>, Santiago Frago Larramona<sup>56</sup>, Pilar López Serrano<sup>57</sup>, José María Rubio Mateos<sup>58</sup>, Sandra Torra Alsina<sup>59</sup>, Eduardo Iyo<sup>60</sup>, José Luis Fernández Forcelledo<sup>61</sup>, Luis Hernández<sup>62</sup>, María Carmen Rodríguez-Grau<sup>63</sup>, David Monfort Miquel<sup>64</sup>, Manuel Van Domselaar<sup>65</sup>, Carmen López Ramos<sup>66</sup>, M. Jesús Ruiz Barcia<sup>67</sup> y Javier P. Gisbert<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-Princesa), Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínic de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) y CIBEREhd, Barcelona. <sup>3</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. <sup>4</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería. <sup>5</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y Fundación del Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón) y CIBEREHD, Zaragoza. <sup>6</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valencia. <sup>7</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. <sup>8</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. <sup>9</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo. <sup>10</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. <sup>11</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Basurto, Bilbao. <sup>12</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León. <sup>13</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid. <sup>14</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias e Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo. <sup>15</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. <sup>16</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. <sup>17</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. <sup>18</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. <sup>19</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria. <sup>20</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid. <sup>21</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Araba. <sup>22</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de la Paz, Escuela de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>23</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife. <sup>24</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat. <sup>25</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca. <sup>26</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Getafe. <sup>27</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Parc Taulí, Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA), Universitat Autònoma de Barcelona,

Sabadell, Centro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.<sup>28</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Valencia.<sup>29</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Valme, Sevilla.<sup>30</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Ciudad Real.<sup>31</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Salamanca.<sup>32</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid.<sup>33</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos.<sup>34</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Mérida.<sup>35</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva.<sup>36</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Río Carrión, Complejo Asistencial de Palencia.<sup>37</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Donostia, Instituto Biogipuzkoa, San Sebastián.<sup>38</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Marina Baixa, Alicante.<sup>39</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Valdecilla e Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL), Santander.<sup>40</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón.<sup>41</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Fuenlabrada.<sup>42</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Elche.<sup>43</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Castellón.<sup>44</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Palma.<sup>45</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar e IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona.<sup>46</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario San Cecilio, PTS Granada.<sup>47</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Galdakao-Usansolo, Galdakao.<sup>48</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida.<sup>49</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Cáceres.<sup>50</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario San Pedro, Logroño.<sup>51</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Dr. Balmis, ISABIAL, CIBERehd, Alicante.<sup>52</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valladolid.<sup>53</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Navarra (HUN), Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona.<sup>54</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital San Jorge, Huesca.<sup>55</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Infanta Cristina, Madrid.<sup>56</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Santa Bárbara, Soria.<sup>57</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid.<sup>58</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor, Murcia.<sup>59</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Parc Sanitari Sant Joan de Déu de Sant Boi de Llobregat.<sup>60</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Comarcal de Inca.<sup>61</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Sierrallana de Torrelavega.<sup>62</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Santos Reyes Aranda de Duero.<sup>63</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario del Henares, Madrid.<sup>64</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Consorci Sanitari de Terrassa.<sup>65</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Torrejón.<sup>66</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Virgen de la Concha, Zamora.<sup>67</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Público da Mariña, Lugo.

## Resumen

**Introducción y objetivos:** Evaluar la durabilidad, efectividad y seguridad del tratamiento con ustekinumab (UST) en pacientes con colitis ulcerosa (CU).

**Métodos:** Estudio retrospectivo y multicéntrico que incluyó a pacientes con CU que habían recibido la primera dosis de UST al menos 16 semanas antes de la inclusión. Los pacientes se siguieron desde la primera dosis de UST hasta la interrupción del tratamiento o la última visita. La efectividad clínica se basó en el PMS. En el análisis de efectividad, solo se consideraron aquellos pacientes con enfermedad activa [Partial Mayo Score (PMS) > 2] al inicio del tratamiento. Los pacientes que suspendieron el UST antes de su última visita se consideraron sin remisión en las siguientes visitas (imputación negativa).

**Resultados:** Se incluyeron 620 pacientes con CU -57% con colitis extensa, 95% expuestos a biológicos (número medio de biológicos de 2) y 25% a tofacitinib- que se siguieron durante una mediana de 12 meses (m). La tasa de incidencia de interrupción de UST fue del 20% por paciente-año de seguimiento. Entre los pacientes que suspendieron UST, las principales razones fueron la falta de respuesta primaria (39%) y la pérdida de respuesta (35%). La presencia de anemia [hazard ratio (HR) = 1,5, intervalo de confianza (IC) 95% = 1,1-2,1], los esteroides (HR = 1,5; IC95% = 1,06-2,08) y una actividad clínica más grave al inicio (HR = 1,5; IC95% = 1,09-2,06) se asociaron con un mayor riesgo de interrupción de UST. Al final de la inducción (semana 16), 226 (40%)

pacientes estaban en remisión sin esteroides; 11 (20%) pacientes estaban en remisión sin esteroides en la semana 4, y 191 (34%) en la semana 8. La actividad de la enfermedad moderada-grave vs. leve al inicio [*odds ratio* (OR) = 0,3, IC95% = 0,2-0,5], el sexo masculino (OR = 0,5; IC95% = 0,4-0,8) y un mayor número de tratamientos biológicos previos (OR = 0,6, IC95% = 0,6-0,8) se asociaron con una menor probabilidad de remisión sin esteroides en la semana 16. Un total de 57 (25%) pacientes, entre aquellos con PMS > 2 al inicio del UST y con remisión sin esteroides en la semana 16, perdieron la respuesta durante un seguimiento medio de 8 m. En el 72% de los pacientes con pérdida de respuesta se escaló la dosis de UST, y el 80% mejoraron (67% remisión); se administró una reinducción intravenosa en 3 pacientes, y ninguno de ellos mejoró. Un total de 176 pacientes (28%) tuvieron al menos un evento adverso, siendo las infecciones los más frecuentes (11%). No se observó un impacto negativo en manifestaciones extraintestinales o enfermedades inmunomediadas.

**Conclusiones:** UST fue efectivo para inducir la remisión incluso en pacientes con CU altamente refractarios. Una proporción de pacientes suspendió el tratamiento, principalmente debido a la falta de respuesta primaria y a la pérdida de respuesta. La escalada de dosis puede ser efectiva para recuperar la respuesta después de la pérdida de la misma. El perfil de seguridad fue similar al descrito previamente.