

La Comisión Europea aprueba el uso del etrasimod para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa

M. Raquel Miquel González.

Departamento de Farmacia. Universidad CEU-Cardenal Herrera.

El etrasimod es un inmunosupresor selectivo de administración oral, comercializado bajo el nombre de Velsipity[®] (1,2). En octubre de 2023 fue aprobado en Estados Unidos, por la agencia estadounidense del medicamento (Food and Drug Administration, FDA) para el tratamiento de adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave (2). En Europa, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó en diciembre de 2023, su uso para pacientes mayores de 16 años cuando el tratamiento estándar o los agentes biológicos no sean suficientemente eficaces o estén contraindicados (1). Se inició su comercialización en febrero de 2024 (1).

Las enfermedades Inflammatorias Intestinales (EII), entre las que se incluyen la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), son enfermedades crónicas de etiología desconocida que cursan con inflamación del sistema gastrointestinal (GI) y que se presenta en forma de brotes (3-5). Se cree que estas enfermedades son el resultado de una alteración del sistema inmune y de la microbiota, desencadenada por complejas interacciones entre factores genéticos y ambientales (3,4,6).

Los episodios sintomáticos de esta enfermedad crónica se alternan con episodios de remisión en los que los síntomas desaparecen tras adecuar el tratamiento. La frecuencia y la gravedad de los brotes son muy variables e impredecibles (5,7), siendo bastante común la necesidad de hospitalización de los pacientes con brotes de moderados a graves (8). Puede aparecer a cualquier edad, aunque es más común que se diagnostique entre los 20-30 años, con un segundo pico de incidencia que va de los 50 a los 70 años (7,9). CU y EC comparten síntomas similares, pero afectan a diferentes áreas del tracto GI. En la CU la inflamación y ulceración sólo afectan a la capa más interna del intestino grueso mientras que en la EC pueden afectar a todo el grosor de la mucosa y a cualquier parte del tracto GI (9). Los principales síntomas de la CU son urgencia en defecar y presencia de sangre en las heces, aunque también pueden aparecer otra serie de síntomas intestinales, como dolor abdominal o tenesmo, o efectos sistémicos,

como fatiga (5,6,8,9). Por todo lo anterior, la CU supone un considerable gravamen tanto para la calidad de vida del paciente como para el sistema sanitario (3,5,8). Tradicionalmente, las EII afectaban principalmente a los países industrializados, pero en las últimas décadas la incidencia de las EII en los países en desarrollo ha ido aumentando en paralelo a su industrialización (3). En 2023, se estimó que la prevalencia de CU era de 5 millones de casos en todo el mundo con una incidencia en aumento (6).

El diagnóstico de la CU se basa en una combinación de hallazgos clínicos, biológicos, endoscópicos e histológicos (6). En la actualidad el tratamiento médico pretende inducir en primer lugar una rápida respuesta clínica que normalice los biomarcadores, y en segundo lugar mantener la remisión clínica y alcanzar la normalización endoscópica para prevenir la discapacidad a largo plazo. Los objetivos del tratamiento farmacológico actual de la CU se basan en eliminar la inflamación del colon, permitiendo así la curación de la mucosa, y /o reducir la frecuencia de aparición de los brotes (6,9). Para ello se utilizan distintos tipos de fármacos: (a) 5-aminosalicílicos (5-ASA) y corticoides para inducir la remisión y (b): 5-ASA, inmunomoduladores como las tiopurinas, biológicos (anti-citocinas y anti-integrinas) y pequeñas moléculas (inhibidores de la Janus Kinasa y moduladores del receptor de la esfingosina-1-fosfato) como terapia de mantenimiento. A pesar de este arsenal

terapéutico, entre un 10-20% de pacientes requieren proctocolectomía por CU medicamente refractaria ^(6,9).

El etrasimod pertenece al grupo farmacoterapéutico de inmunosupresores selectivos. Actúa bloqueando la acción del receptor de la esfingosina-1-fosfato (S1P), que participa en el control del movimiento de los linfocitos en el organismo. Al bloquear el receptor S1P, el etrasimod impide que los linfocitos se desplacen de los ganglios linfáticos hacia otros órganos y tejidos. Por tanto, el etrasimod bloquea de forma parcial y reversible la capacidad de los linfocitos para salir de los órganos linfoides, reduciendo el número de linfocitos en sangre periférica y disminuyendo así el número de linfocitos activados en el tejido. Se desconoce el mecanismo exacto por el que el etrasimod ejerce sus efectos terapéuticos en la CU, pero puede ser debido a que esa disminución de linfocitos en la circulación periférica contribuye a reducir la inflamación en el intestino y los otros síntomas de la enfermedad ^(1,2,10).

El etrasimod se presenta en forma de comprimidos recubiertos de 2 mg que se administran una vez al día por vía oral. Al iniciarse el tratamiento con etrasimod, puede aparecer temporalmente una disminución de la frecuencia cardíaca o problemas con el ritmo cardíaco, lo que puede provocar mareos o cansancio. Para reducir el riesgo de aparición de estos efectos adversos, el medicamento debe administrarse con alimentos durante los primeros 3 días de tratamiento ^(1,10). Su absorción es alta y no se ve afectada significativamente por los alimentos. Su unión a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina, es elevada (97,9%). Se elimina principalmente por vía hepática, sufriendo metabolización a través de diversos tipos de citocromos (principalmente CYP2C8, CYP2C9 y CYP3A4). Estudios *“in vitro”* indican que a la dosis recomendada es poco probable que el etrasimod presente un potencial de interacción clínicamente relevante, pero a pesar de esto, no se recomienda la administración conjunta con medicamentos que inhiban o activen dichos citocromos ⁽¹⁰⁾.

El principal beneficio del etrasimod sobre el paciente con CU activa, de moderada a grave, es la remisión del brote, normalizando la frecuencia de defecación, el sangrado rectal e induciendo la curación endoscópica de la membrana ⁽¹⁾. La eficacia del etrasimod se evaluó en 2 estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (ELEVATE UC 52 Y ELEVATE UC 12). En estos estudios participaron un total de 742 personas de 16 a 80 años con CU activa de moderada a grave. Ambos estudios incluyeron a pacientes que presentaban una respuesta inadecuada, falta de respuesta o intolerancia

a uno o más de los distintos fármacos ya existente para el tratamiento de la CU. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la remisión clínica medida mediante la puntuación Mayo modificada, una herramienta para evaluar la actividad de la enfermedad en personas con CU. Tras 12 semanas de tratamiento, el 26 % de los pacientes que recibieron etrasimod habían alcanzado la remisión clínica, en comparación con el 11 % de los que recibieron placebo y después de 52 semanas de tratamiento, el 32 % de las personas que tomaban etrasimod lograron una remisión clínica, en comparación con el 7 % de las personas que recibieron placebo. En cuanto a los datos sobre la curación de las mucosas (sin inflamación intestinal basada en endoscopia y muestra de tejido intestinal) se observó que, al cabo de 12 semanas el 19 % de las personas tratadas con etrasimod presentaban curación de las mucosas frente al 7 % de las que recibieron placebo. Tras 52 semanas de tratamiento, estas cifras fueron del 27 % y del 8 % respectivamente. Ambos estudios demostraron una mayor remisión clínica y curación de mucosas en pacientes tratados con etrasimod que en tratados con placebo ^(1,2,10). El efecto adverso más frecuente que se observó fue la linfopenia, por lo que su uso está contraindicado en pacientes con sistema inmunitario gravemente debilitado o con infección activa grave o crónica y dolor de cabeza. También está contraindicado en personas con cáncer o problemas hepáticos graves, en personas que padezcan o hayan padecido determinadas enfermedades que afecten al ritmo cardíaco (a no ser que tengan un marcapasos en funcionamiento), en personas que hayan padecido determinadas enfermedades que afectan al corazón y los vasos sanguíneos (como el infarto de miocardio) o problemas con el suministro de sangre al cerebro (como el ictus) en los últimos 6 meses, en mujeres embarazadas o en edad fértil y que no utilicen un método anticonceptivo eficaz ^(1,2,10).

La EMA valoró que los beneficios del etrasimod son mayores a sus riesgos por lo que recomendó su autorización en diciembre de 2023 ⁽¹⁾, teniendo en cuenta que este medicamento está sujeto a seguimiento especial de farmacovigilancia ⁽¹⁰⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/velsipity>
Consultado el 6 mayo 2024
2. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/us-fda-approves-pfizers-velsipitym-adults-moderately>
Consultado el 6 mayo 2024
3. Zhao, M., & Burisch, J. (2021). The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *Journal of Crohn's and Colitis*, 15(9), 1573-158. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab029>
4. Nakasake, H. *et al.* (2021). Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020. *J Gastroenterol*, 56, 489-526. <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01784-1>
5. Armuzzi, A. *et al.* (2020). The association between disease activity and patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis in the United States and Europe. *BMC Gastroenterology*, 20(18). <https://doi.org/10.1186/s12876-020-1164-0>
6. Le Berre, C., Honap.S.& Peyron-Biroulet L. (2023). Ulcerative Colitis. *The Lancet*, 402, P571-584. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00966-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00966-2)
7. <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/enfermedad-inflamatoria-intestinal>
Consultado el 6 mayo 2024
8. Lewin, S., & Velayos, F.S. (2020). Day-by-Day Management of the Inpatient With Moderate to Severe Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 16(9), 449–457.
9. <https://www.crohnscolitisfoundation.org/patientsandcaregivers/what-is-ulcerative-colitis>
Consultado el 6 mayo 2024
10. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1231790001/FT_1231790001.pdf
Consultado el 6 mayo 2024

PÍLDORA DE INFORMACIÓN

En la tercera edición del texto “Farmacología Humana” de Jesús Flórez, Juan Antonio Armijo y Julio Benítez comentan que <<la farmacogenética tiene por objeto la identificación de las variaciones de origen genético en la respuesta a los fármacos, el estudio de los mecanismos moleculares que las causan, la evaluación de sus implicaciones clínicas y el desarrollo de métodos para identificar a los individuos susceptibles, con el fin de evitar una respuesta anómalas. El porcentaje de la población que presenta en determinado patrón genético puede variar, de forma importante, de unas razas a otras. Estas variaciones étnicas son analizadas por la farmacoantropología y depende no solo de la herencia sino también de diferencias fisiopatológicas, hábitos de estilo de vida, dieta, factores ambientales y factores culturales.>>