

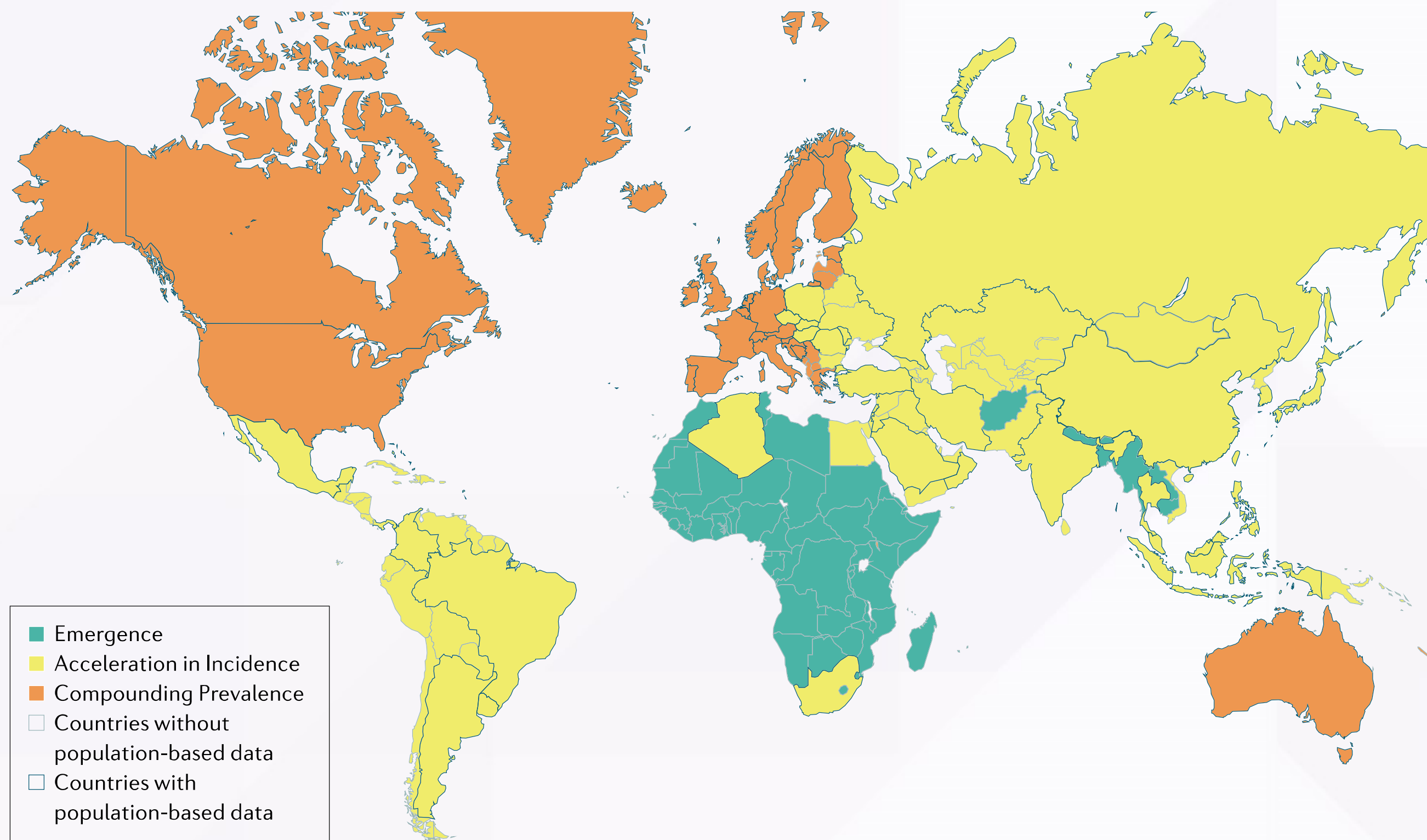
Lo mejor DDW 2024 ¿Tenemos nuevas luces?

Hoja de Ruta



- ✓ DEVELOPMENT AND VALIDATION OF AN INTEGRATED RISK SCORE FOR PREDICTING FUTURE RISK OF CROHN'S DISEASE UP TO 7 YEARS BEFORE DIAGNOSIS IN HEALTHY FIRST-DEGREE RELATIVES: THE CCC-GEM PROJECT, A MULTICENTRE PROSPECTIVE COHORT STUDY
- ✓ A CLINICAL SCORE FOR UC2CD, A NOVEL SUBGROUP IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES (IBD) WITH DISTINCT SEROLOGICAL, GENETIC AND CLINICAL FEATURES
- ✓ EARLY INTESTINAL ULTRASOUND RESPONSE TO BIOLOGICS AND SMALL MOLECULE THERAPY PREDICTS ENDOSCOPIC OUTCOMES IN CHILDREN WITH UC
- ✓ PREGNANCY OUTCOMES AFTER MATERNAL O PATERNAL EXPOSURE IN THE TOFACITINIB ULCERATIVE COLITIS CLINICAL PROGRAM
- ✓ EFFICACY AND SAFETY OF OBEFAZIMOD IN UC PATIENTS AT WEEK 48 AND 96 OF AN OPEN LABEL MAINTENANCE STUDY AMONG CLINICAL RESPONDERS AT WEEK 8 OF DE PHASE 2B INDUCTION TRIAL

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF AN INTEGRATED RISK SCORE FOR PREDICTING FUTURE RISK OF CROHN'S DISEASE UP TO 7 YEARS BEFORE DIAGNOSIS IN HEALTHY FIRST-DEGREE RELATIVES: THE CCC-GEM PROJECT, A MULTICENTRE PROSPECTIVE COHORT STUDY



FDA approves first drug to delay type 1 diabetes

Nature Medicine explores the latest translational and clinical research news, with an immunotherapy that delays the onset of type 1 diabetes in high-risk children and adults.

Jay S. Skyler, M.D., Eva Tsamkian, M.D., Diane K. Wernert, M.D., Anette-Gabriele Ziegler, M.D., and Carla J. Greenbaum, M.D., for the Type 1 Diabetes TrialNet Study Group*

Abatacept in individuals at high risk of rheumatoid arthritis (APIPPRA): a randomised, double-blind, multicentre, parallel, placebo-controlled, phase 2b clinical trial

Andrew P Cope, Marianna Jasencova, Joana C Vasconcelos, Andrew Filer, Karim Raza, Sumera Qureshi, Maria Antonietta D'Agostino, Iain B McInnes, John D Isaacs, Arthur G Pratt, Benjamin A Fisher, Christopher D Buckley, Paul Emery, Pauline Ho, Maya H Buch, Coziana Ciurtin, Dirkjan van Schaardenburg, Thomas Huizinga, René Toes, Evangelos Georgiou, Joanna Kelly, Caroline Murphy, A Toby Prevost, on behalf of the APIPPRA study investigators*

Lancet 2024; 403: 838-49

The CCC GEM Project

- Reclutaron familiares de ptes con EC : 2008-2017

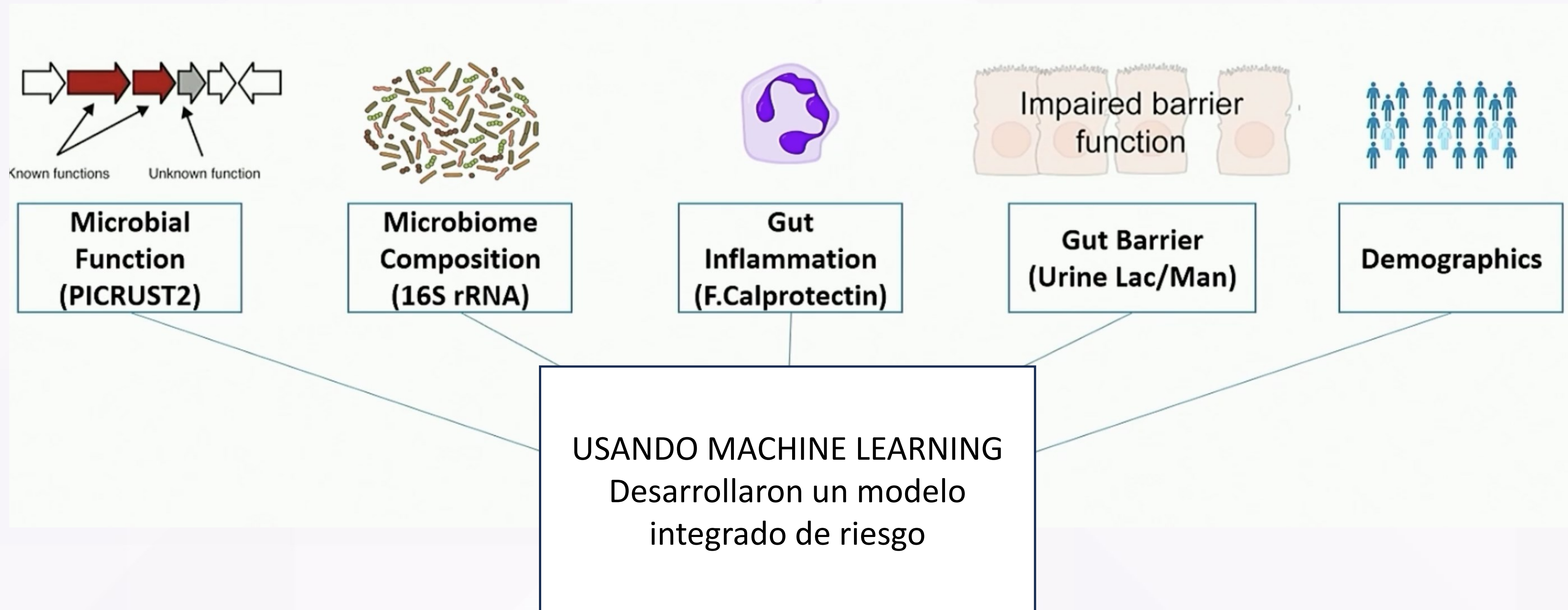
- Aiming to identify Genetic, Environmental, and Microbial determinants of CD
- 5,080 Healthy first-degree relatives (FDR) of CD-affected individuals



SANGRE
ORINA
DEPOSICIONES
INFO
DEMOGRAFICA

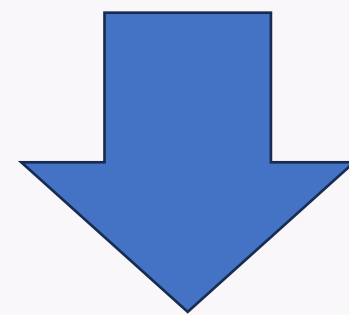
DEVELOPMENT AND VALIDATION OF AN INTEGRATED RISK SCORE FOR PREDICTING FUTURE RISK OF CROHN'S DISEASE UP TO 7 YEARS BEFORE DIAGNOSIS IN HEALTHY FIRST-DEGREE RELATIVES: THE CCC-GEM PROJECT, A MULTICENTRE PROSPECTIVE COHORT STUDY

METODOS



RESULTADOS

North America
Discovery Cohort



Fueron derivados y validados en dos cohortes

N A Validation Cohort
2019 pctes seguidos por
6,8 años

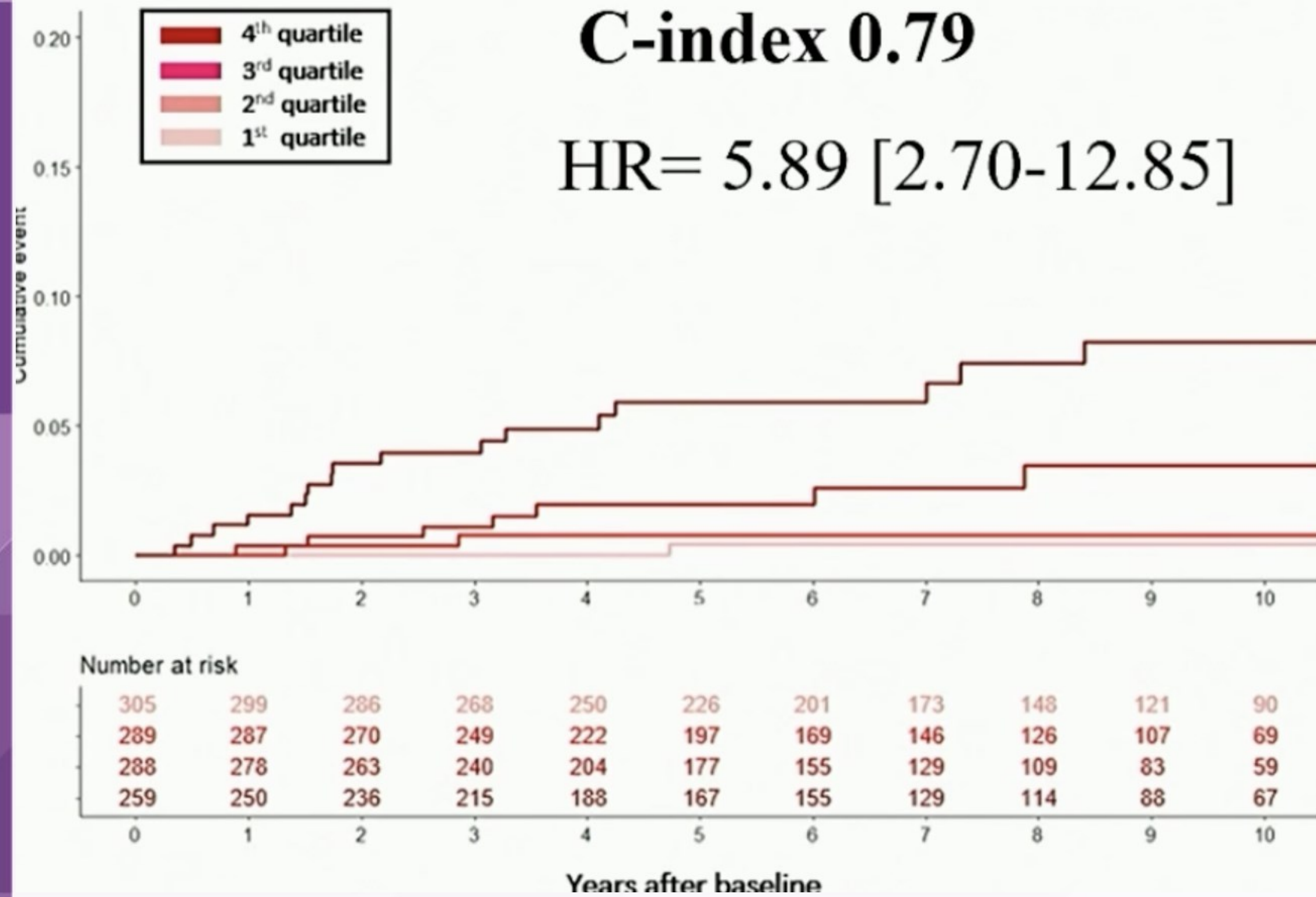
2,5% EC

Israel Cohort
1170 pctes que
siguieron por 5,3a

1,6% EC

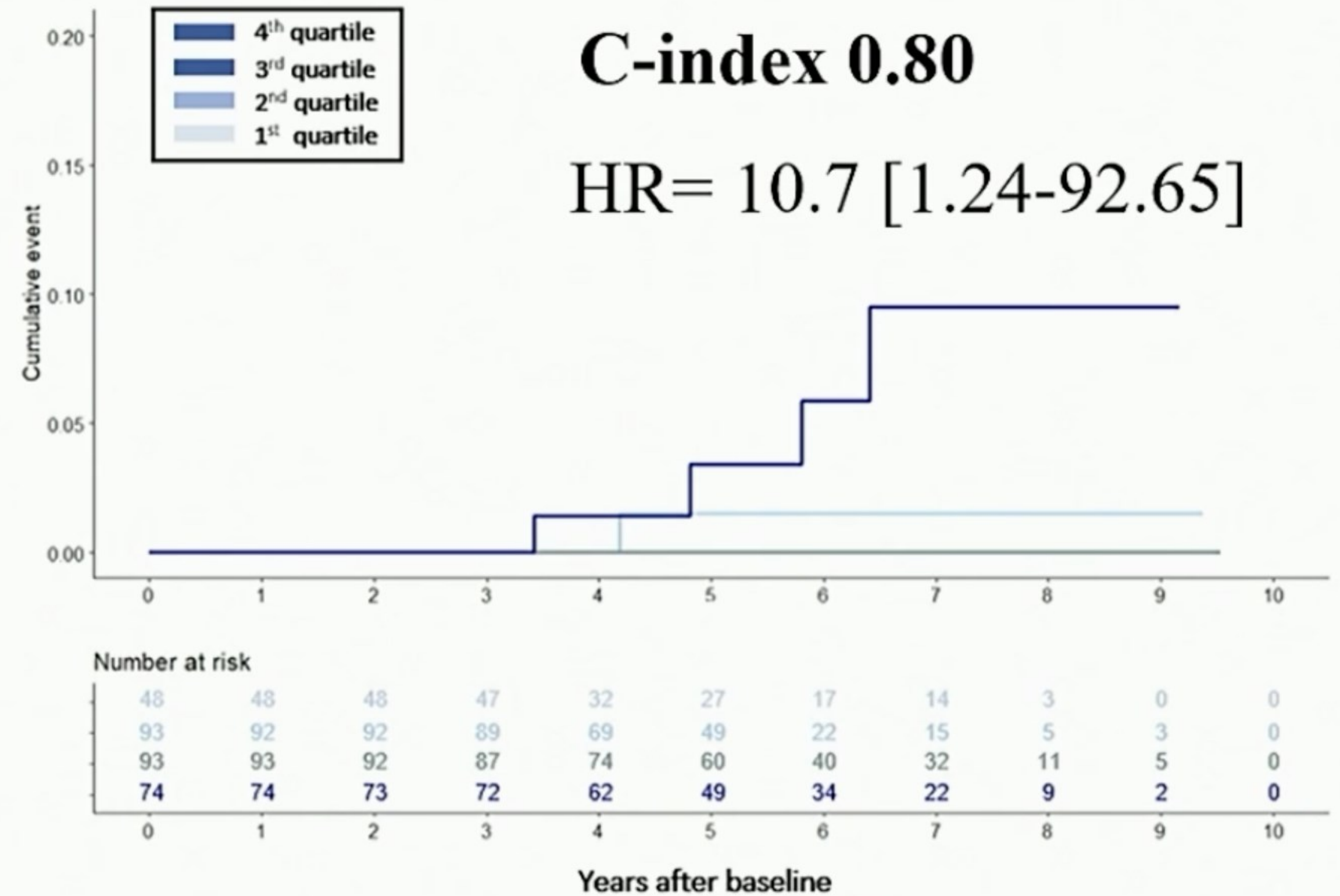
North American Testing Cohort

C-index 0.79
HR= 5.89 [2.70-12.85]

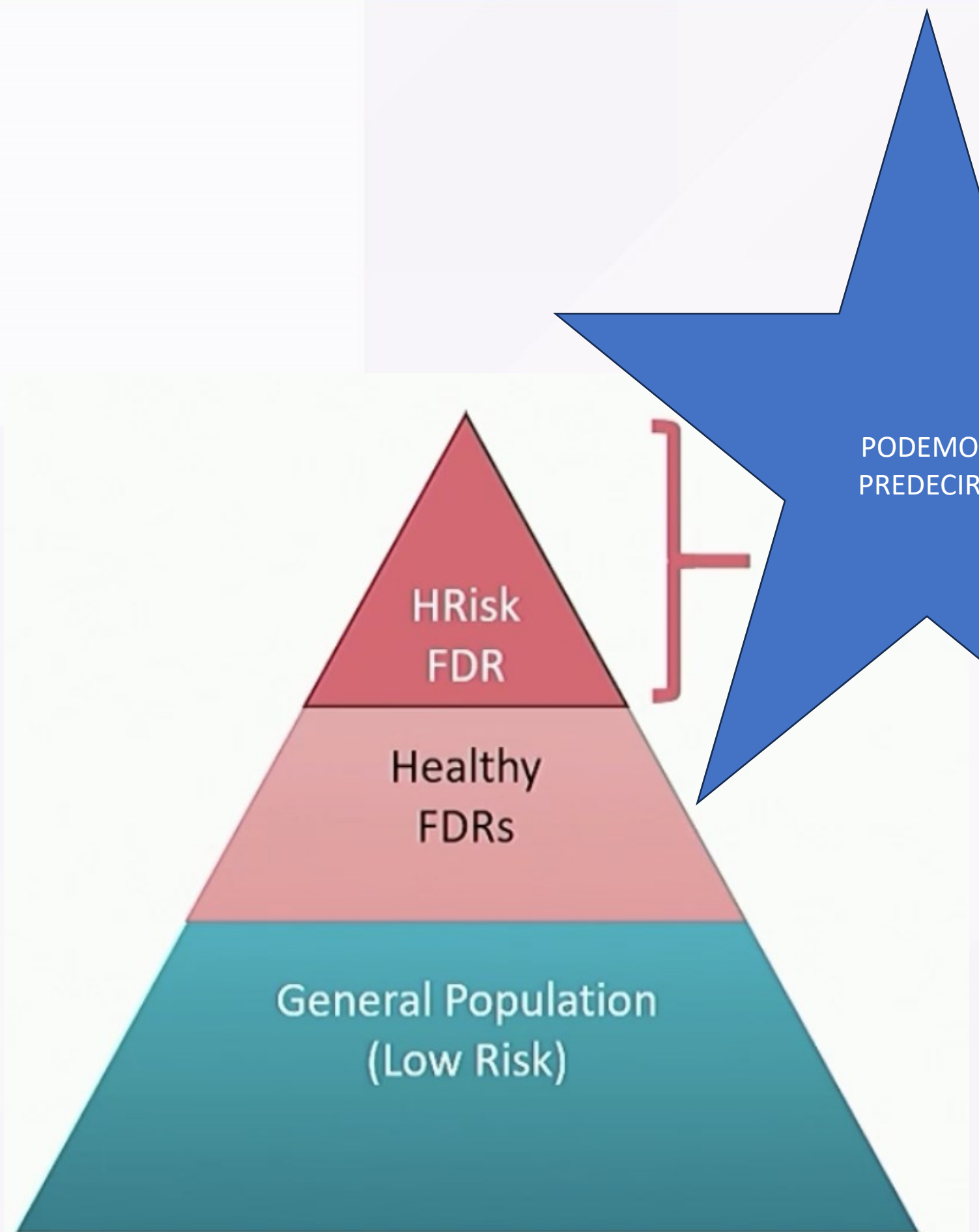


Israeli Cohort

C-index 0.80
HR= 10.7 [1.24-92.65]



CONCLUSIONES



- Score integrado de riesgo tiene buen performance para predecir quien va a desarrollar EC en individuos sanos de alto riesgo
- Distintos clusters de función y composición microbiana relacionados a la inflamación y a la función de barrera podrían ser un futuro objetivo de intervención

A CLINICAL SCORE FOR UC2CD, A NOVEL SUBGROUP IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES WITH DISTINCT SEROLOGICAL, GENETIC AND CLINICAL FEATURES

- Identificaron sujetos con cambio de CU a EC en un estudio observacional de la vida real.
- Como subgrupo único de EII con características serológicas genéticas y clínicas

METODOS

MAS RIESGO DE EIMS QUE UC Y CD

Variable	outcome	N	OR	p
Ankylosing Spondylitis	UC2CDvsUC	968	1.323387	0.407
Primary Sclerosing Cholangitis	UC2CDvsUC	968	0.896467	0.729
Eye EIMs	UC2CDvsUC	968	5.627032	2.15E-03
Erythema Nodosum	UC2CDvsUC	968	1.88503	0.289
Pyoderma Gangrenosum	UC2CDvsUC	968	5.627032	2.15E-03
Psoriasis	UC2CDvsUC	954	2.090711	0.026
Any Skin EIM	UC2CDvsUC	955	2.587413	3.55E-04
Any EIM	UC2CDvsUC	957	1.698986	6.49E-03
Ankylosing Spondylitis	UC2CDvsCD	1638	0.7828	0.434
Primary Sclerosing Cholangitis	UC2CDvsCD	1638	5.165658	4.22E-06
Eye EIMs	UC2CDvsCD	1638	2.193598	0.068
Erythema Nodosum	UC2CDvsCD	1638	0.571603	0.285
Pyoderma Gangrenosum	UC2CDvsCD	1638	3.08811	0.012
Psoriasis	UC2CDvsCD	1595	1.129681	0.681
Any Skin EIM	UC2CDvsCD	1601	1.23142	0.376
Any EIM	UC2CDvsCD	1602	1.475581	0.034

GENETICAMENTE MAS SIMILAR A UC VS CD

Variable	Outcome	N	OR	p
PRS_only_CD	UC2CDvsUC	2681	1.132	0.038
PRS_only_UC	UC2CDvsUC	2681	0.977	0.684
PRS_all_CD	UC2CDvsUC	2681	1.099	0.129
PRS_all_UC	UC2CDvsUC	2681	0.980	0.742

TASAS MAS ALTAS DE GLOBULINAS Y VHS QUE UC Y CD

Variable	outcome	N	OR	p
Eosinophils	UC2CDvsUC	1018	1.447	0.376
Monocytes	UC2CDvsUC	1016	1.438	0.209
Albumin	UC2CDvsUC	978	0.946	0.727
Creatinine	UC2CDvsUC	1021	1.948	0.010
CRP	UC2CDvsUC	837	1.018	0.563
Globulin	UC2CDvsUC	978	2.236	4.93E-07
Alb/glb ratio	UC2CDvsUC	978	4.529	5.02E-04
Total Protein	UC2CDvsUC	990	1.632	3.27E-04
Sediments	UC2CDvsUC	802	1.013	8.60E-04
WBC	UC2CDvsUC	957	1.014	0.593
Eosinophils	UC2CDvsCD	1729	4.474	6.13E-04
Monocytes	UC2CDvsCD	1728	2.345	4.34E-03
Albumin	UC2CDvsCD	1657	0.825	0.235
Creatinine	UC2CDvsCD	1712	1.581	0.019
CRP	UC2CDvsCD	1530	1.029	0.310
Globulin	UC2CDvsCD	1656	3.880	1.05E-03
Alb/glb ratio	UC2CDvsCD	1656	1.904	3.18E-05
Total Protein	UC2CDvsCD	1677	1.420	0.015
Sediments	UC2CDvsCD	1472	1.019	1.84E-06
WBC	UC2CDvsCD	1650	1.073	5.33E-03

PRS_only_CD	UC2CDvsCD	3982	0.678	7.83E-12
PRS_only_UC	UC2CDvsCD	3982	1.361	9.19E-08
PRS_all_CD	UC2CDvsCD	3982	0.715	2.91E-09
PRS_all_UC	UC2CDvsCD	3982	1.167	7.40E-03

- Usando machine learning, construyeron un score: basado en la suma de los 5 componentes más frecuentes, y los aplicaron a pacientes con CU

RESULTADOS

SIGUIERON 4 AÑOS

Resultados

	Levels	Component score
CBir-1	<30 AU/ml	0
	≥ 30AU/ml and <60 AU/ml	1
	≥60 AU/ml	2
IgA-ASCA	<25AU/ml	0
	≥ 25AU/ml and <50 AU/ml	1
	≥50 AU/ml	2
OmpC	<25AU/ml	0
	≥ 25AU/ml and <50 AU/ml	1
	≥50 AU/ml	2
ESR	<30 mm/h	0
	≥60 mm/h	1
Globulin	<2.5g/dl	0
	≥ 2.5 g/dl and <3.5g/dl	1
	≥3.5 g/dl	2

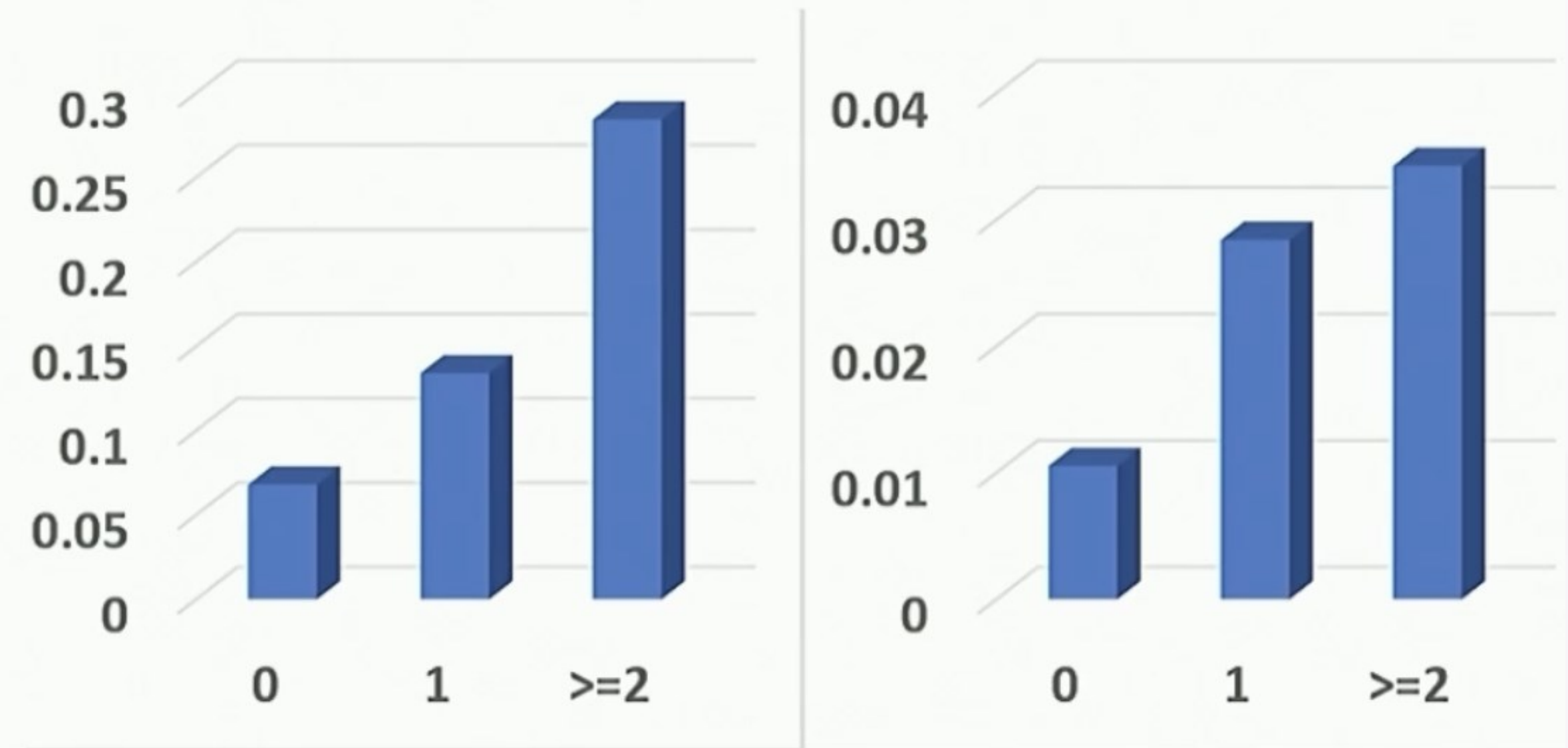
2.629 pacientes con CU

471 desarrollaron EC

46,3% con score ≥ 3p desarrollaron EC

UC2CD mayor probabilidad de no respuesta a antiTNF

Proportion of UC2CD



Discovery phase

Validation phase

UC2CD clinical score

CONCLUSIONES

- Encontraron que este grupo es genéticamente más parecido a CU que a EC, que se comporta con más carga inflamatoria, manifestaciones extraintestinales y falla a Anti TNF
- Los pacientes con diagnóstico de CU con score \geq o igual a 2 tienen más del 30% de probabilidades de cambiar diagnóstico a EC y pudiesen requerir un monitoreo más estricto

EARLY INTESTINAL ULTRASOUND RESPONSE TO BIOLOGIC AND SMALL MOLECULE THERAPY PREDICTS ENDOSCOPIC OUTCOMES IN CHILDREN WITH ULCERATIVE COLITIS



- Las capacidades predictivas de la ecografía intestinal en colitis ulcerosa están poco exploradas

METODOS

- Cohorte longitudinal prospectiva <18^a con CU mod a grave que iniciarían biológicos o MP

- Hicieron US al inicio y a las 8s y EDA entre 6 a 12m

- Outcomes:

- Primario:

Determinar la precisión del cambio en el grosor de la pared intestinal en visita basal y 8s para predecir remisión endoscópica

- Secundarios:

1. Cambios de grosor de pared, IBUS Score, PUCAI, CF y PCR para predecir remisión endoscópica (1-8sem)
2. Precisión del cambio del grosor de la pared para detectar remisión y respuesta endoscópica

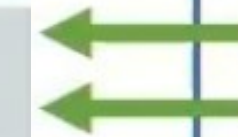
RESULTADOS

Resultados

42 pacientes → 50% Remisión endoscópica
 59% naive
 10 moléculas peq. ; 32 biológicos

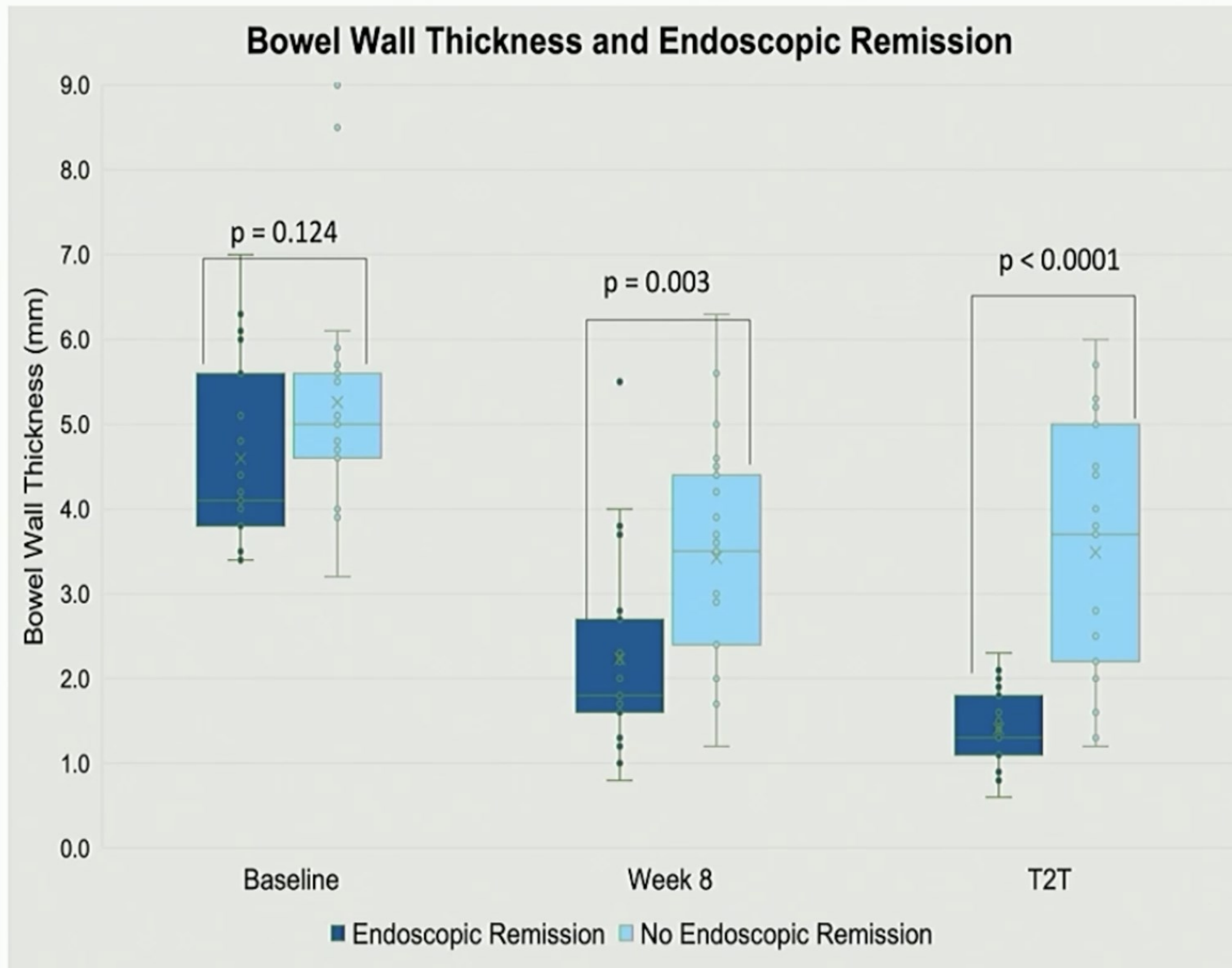
Edad media
 14a

Week 8 Measure	Endoscopic Remission		Endoscopic Improvement	
	OR [95% CI]	p-value	OR [95% CI]	p-value
BWT ≤ 3.0 mm	4.7 [1.2-20.7]	0.029	12.0 [2.7-68.7]	0.002
BWT ≤ 2.7 mm	6.4 [1.8-27.0]	0.007	11.7 [2.5-86.8]	0.005
Presence of Inflammatory fat	0.18 [0.035-0.75]	0.026	0.1 [0.02-0.44]	0.003
FC ≤ 250 mcg/g	2.9 [0.8-11.6]	0.113	3.8 [0.8-27.8]	0.118
FC ≤ 177 mcg/g	4.5 [1.1-23.6]	0.049	0 [N/A]	0.992



grosor de la pared intestinal (BWT); señal Doppler color (CDS), puntuación IBUS-SAS y Índice Civitelli UC (CUCI), índice de actividad de colitis ulcerosa pediátrica (PUCAI), calprotectina fecal (FC) y proteína C reactiva (PCR))

RESULTADOS



- La mejor capacidad predictiva de RE fue el grosor de la pared
- Tanto disminución en porcentaje del 43% como grosor $<2,7$ en semana 8

CONCLUSION

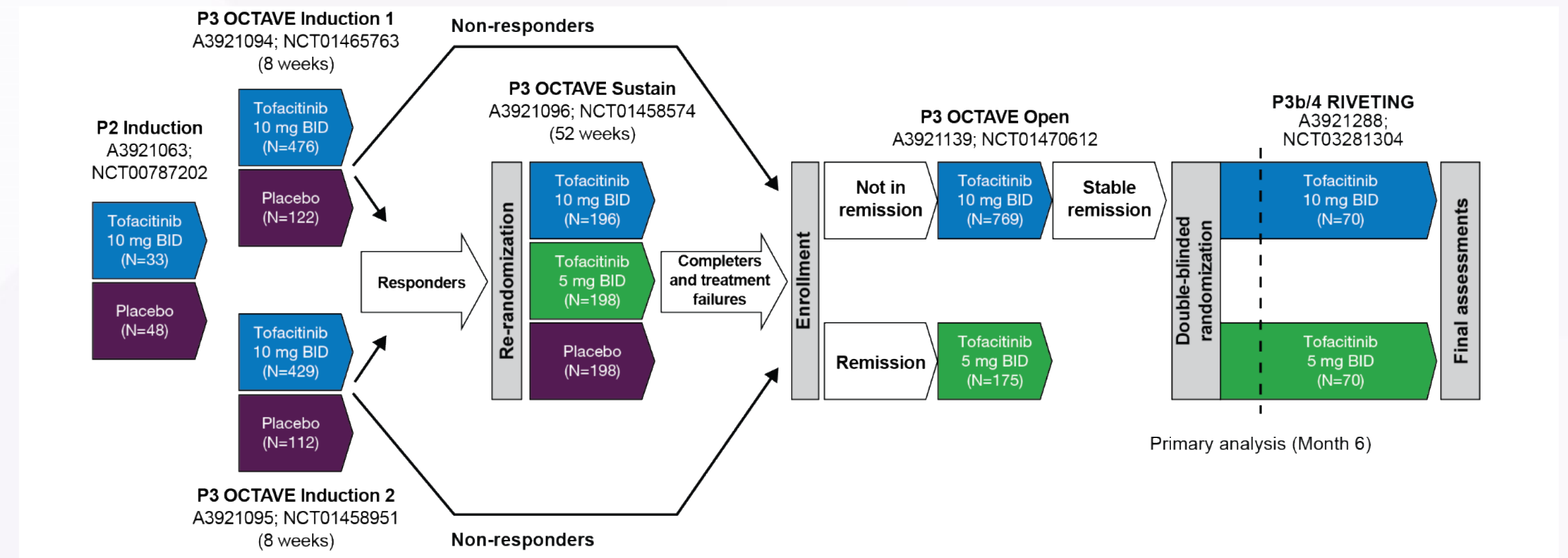
- Concluyeron que cambios precoces en el grosor de la pared son altamente efectivos para predecir RE en niños con CU
- Es probable que se ingrese también la ecografía en el T2T de CU en el futuro

PREGNANCY OUTCOMES AFTER MATERNAL O PATERNAL EXPOSURE IN THE TOFACITINIB ULCERATIVE COLITIS CLINICAL PROGRAM

- Las mujeres embarazadas con CU tienen más riesgos de efectos adversos en su embarazo vs controles
- No existen estudios controlados de uso de Tofacitinib en embarazo
- Tofacitinib afecta la fertilidad femenina, el parto y el desarrollo pre y post natal en ratas y conejos y se secreta por la leche materna por lo que se contraindica en embarazo

METODOS

- Se reportaron los resultados en embarazos en los pivotaes de de tofacitinib CU.
- Los protocolos excluían embarazadas y exigían contracepción, con controles rutinarios de β -hCG en orina.
- Se suspendió la droga en embarazo, identificándolo como efecto adverso.

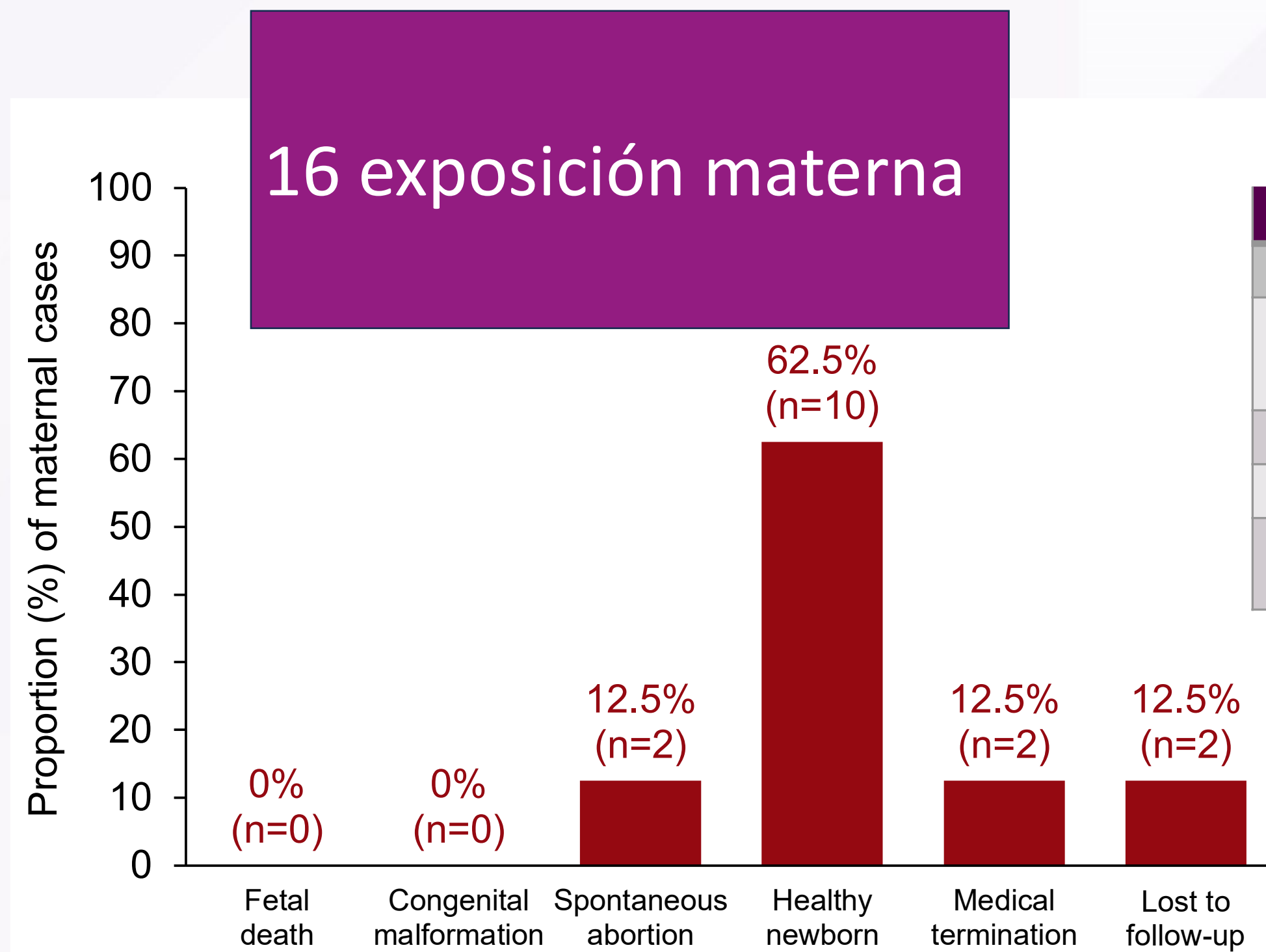


- Se categorizaron como:
 - RN nacido vivo
 - Suspensión médica
 - Muerte fetal
 - Malformación congénita
 - Aborto espontaneo
 - Perdida de seguimiento

RESULTADOS

40 embarazos expuestos a Tofacitinib

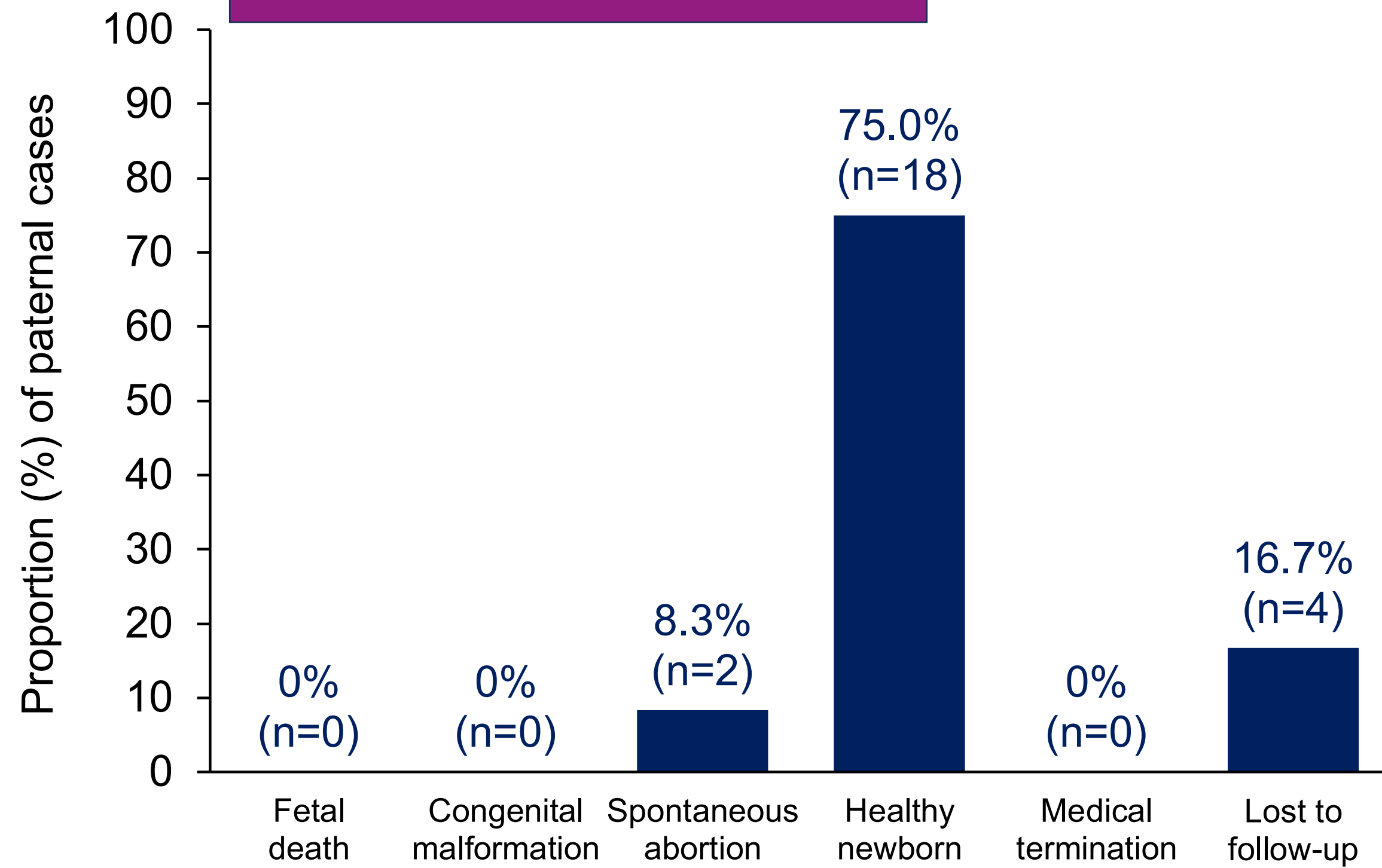
- Todos durante el 1er trimestre :



Characteristics	Medical termination cases		Spontaneous abortion cases	
	Case 1	Case 2	Case 1 ^c	Case 2
Interventional UC study	LTE study (OCTAVE Open)	LTE study (OCTAVE Open)	Maintenance study (OCTAVE Sustain)	LTE study (OCTAVE Open)
Tofacitinib dose	10 mg BID	10 mg BID	5 mg BID	10 mg BID
Maternal age ^b (years)	41	32	25	27
Time between the last menstrual period and last tofacitinib dose (days)	–	37	64	19

RESULTADOS

24 exposición paterna



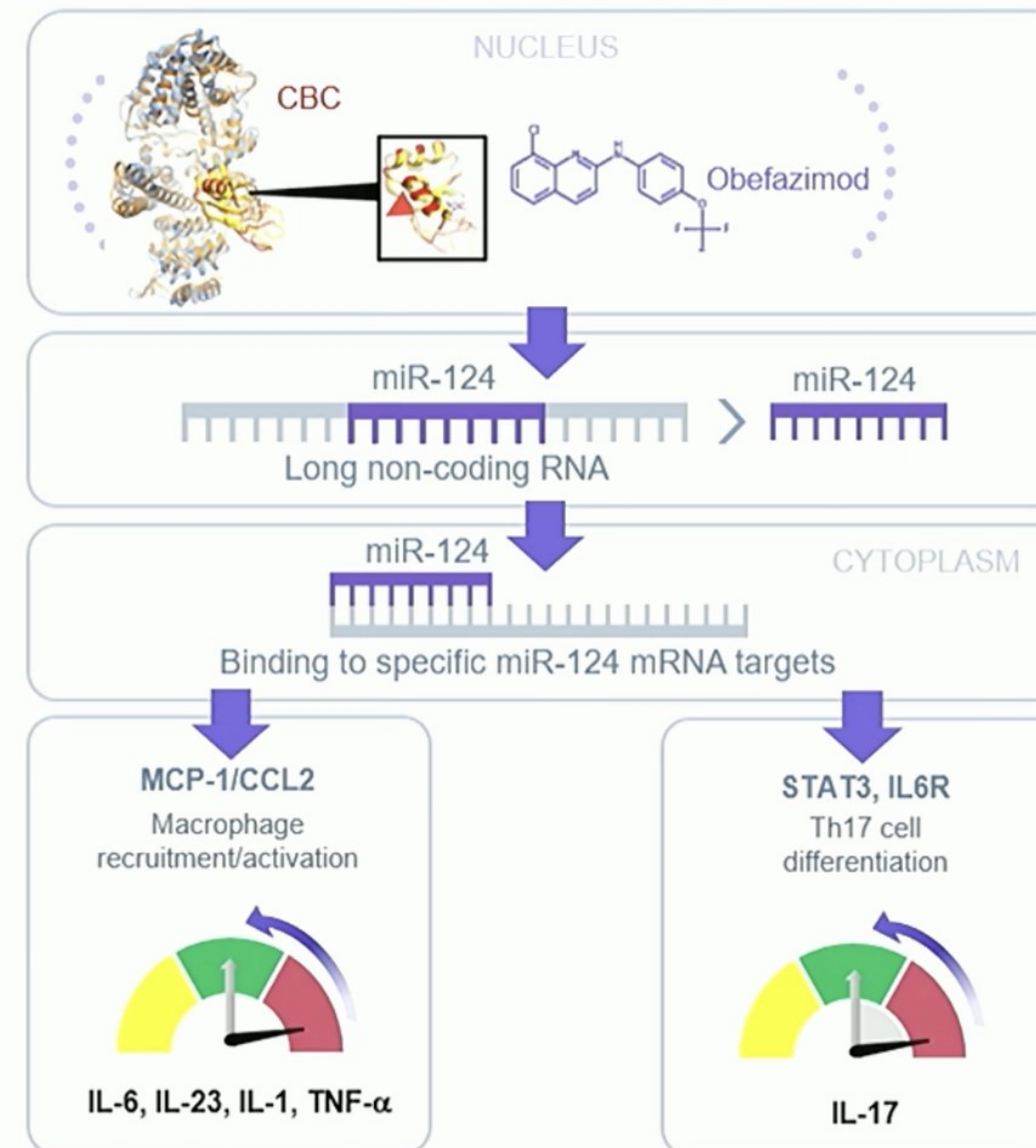
Conclusiones

- La mayoría de los embarazos expuestos a tofacitinib fueron RN sanos
- No se reportaron muertes fetales ni malformaciones congénitas
- Si bien la información es escasa, es lo mismo que se ha reportado en estudios previos
- **Tofacitinib no debe usarse en el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario y los pacientes deben ser educados en medidas eficaces de contracepción durante el tratamiento**

EFFICACY AND SAFETY OF OBEFAZIMOD IN UC PATIENTS AT WEEK 48 AND 96 OF AN OPEN LABEL MAINTENANCE STUDY AMONG CLINICAL RESPONDERS AT WEEK 8 OF DE PHASE 2B INDUCTION TRIAL

- **¿Qué es Obefazimod?**

Es una MP que aumenta la expresión de un determinado mARN



Obefazimod se une y estabiliza el complejo *cap-binding*, provocando un aumento de actividad de corte y empalme (*splicing*) sobre el precursor de miR-124.

Esto se traduce en a un aumento en la producción de miR-124, que se encarga de regular una menor señalización proinflamatoria.

Estabilizador de la inmunidad

DISEÑO OBEFAZIMOD FASE 2B

Induction phase (ABX-103)
16 weeks - primary endpoint at week 8

Open-label maintenance (ABX-104)
48 + 48 weeks

Randomization
1:1:1:1

Obefazimod 100mg QD (n=64)

Obefazimod 50mg QD (n=63)

Obefazimod 25mg QD (n=61)

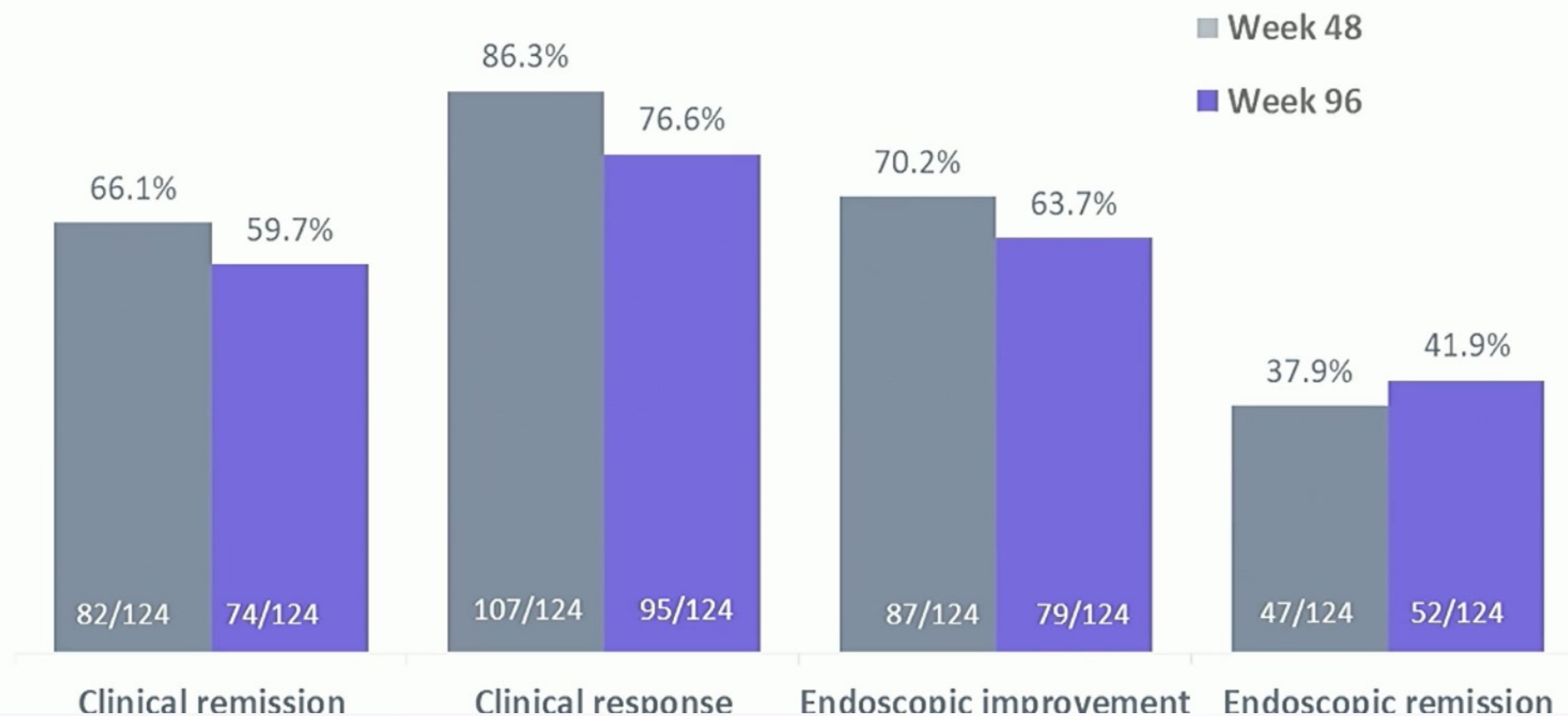
Placebo QD (n=64)

Obefazimod 50mg QD (N=217)

DEMOGRAPHIC AND BASELINE CHARACTERISTICS	Clinical Responders W8 (N=124)	All patients in OLM (N=217)
Age (yr), mean (SD)	42.1 (13.8)	42.1 (13.8)
Sex, Male (%)	77 (62.1)	133 (61.3)
Duration of UC (yr), mean (SD)	9.1 (8.2)	8.6 (7.2)
Baseline MMS, median	3.0	4.0
Baseline MMS, n (%)		
0 to 4	56 (45.2)	89 (41.0)
5 to 6	9 (7.3)	44 (20.3)
7 to 9	1 (0.8)	18 (8.3)
Baseline pMMS, median	1.0	2.0
Baseline CRP, median (mg/L)	2.3	2.9
Baseline FCP, median (µg/g)	115.2	204.7
Prior UC treatment, n (%)		
Naïve to biologic/JAKi	79 (63.7)	119 (54.8)
Exposed to biologic/JAKi, n1 (%*)	45 (36.3)	98 (45.2)
Exposed ≥ 2 biologic/JAKi, n2 (%**)	26 (57.8)	70 (71.4)
Concomitant UC treatment, n (%)		
Systemic Corticosteroids	36 (29.0)	120 (55.3)
5-ASA	94 (75.8)	159 (73.3)

RESULTADOS

Overall efficacy results at Weeks 48 and 96 (ITT, n=124)



- 57% (124/217) logro respuesta clínica en 8s inducción
- Dentro de ese grupo (124) el 66 y 60% lograron respuesta y remisión clínica

SEGURIDAD

Primary reason for discontinuation prior to week 96

	n (%)	Clinical Responders W8 (N=124)
Adverse Event		7 (5.6)
Death		1 (0.8)*
Pregnancy		2 (1.6)
Progressive Disease		3 (2.4)
Withdrawal by Subject		5 (4.0)
Other (e.g., Ukraine Crisis)		8 (6.5)

TEAEs occurring in $\geq 5\%$ of the patients

	Clinical Responders W8 (N=124)
Any TEAE	78 (62.9)
COVID-19	19 (15.3)
Headache	11 (8.9) *
Colitis ulcerative	8 (6.5)
Nasopharyngitis	10 (8.1)
Back pain	8 (6.5)
Arthralgia	2 (1.6)

CONCLUSION

- Obefazimod obtuvo altas tasas de respuesta clínica y endoscópica en pacientes que ya habían respondido a una fase de inducción
- 8 de 10 mantuvieron respuesta clínica y 6 de 10 remisión clínica a la semana 96
- Sin nuevos reportes significativos en seguridad

