



Reacciones adversas a fármacos en EI: Identificación, manejo y prevención

Ignacio Alfaro

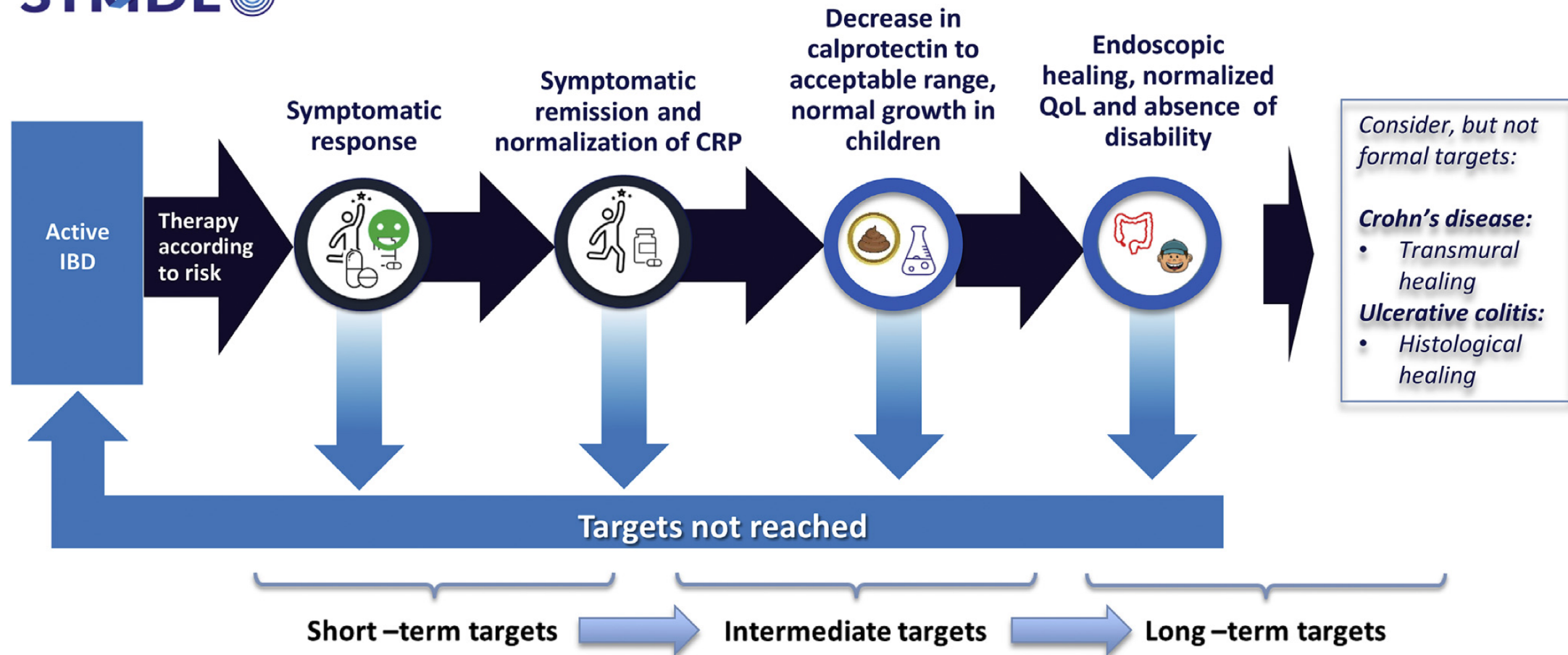
Hospital Regional de Concepción

Facultad de Medicina Universidad de Concepción

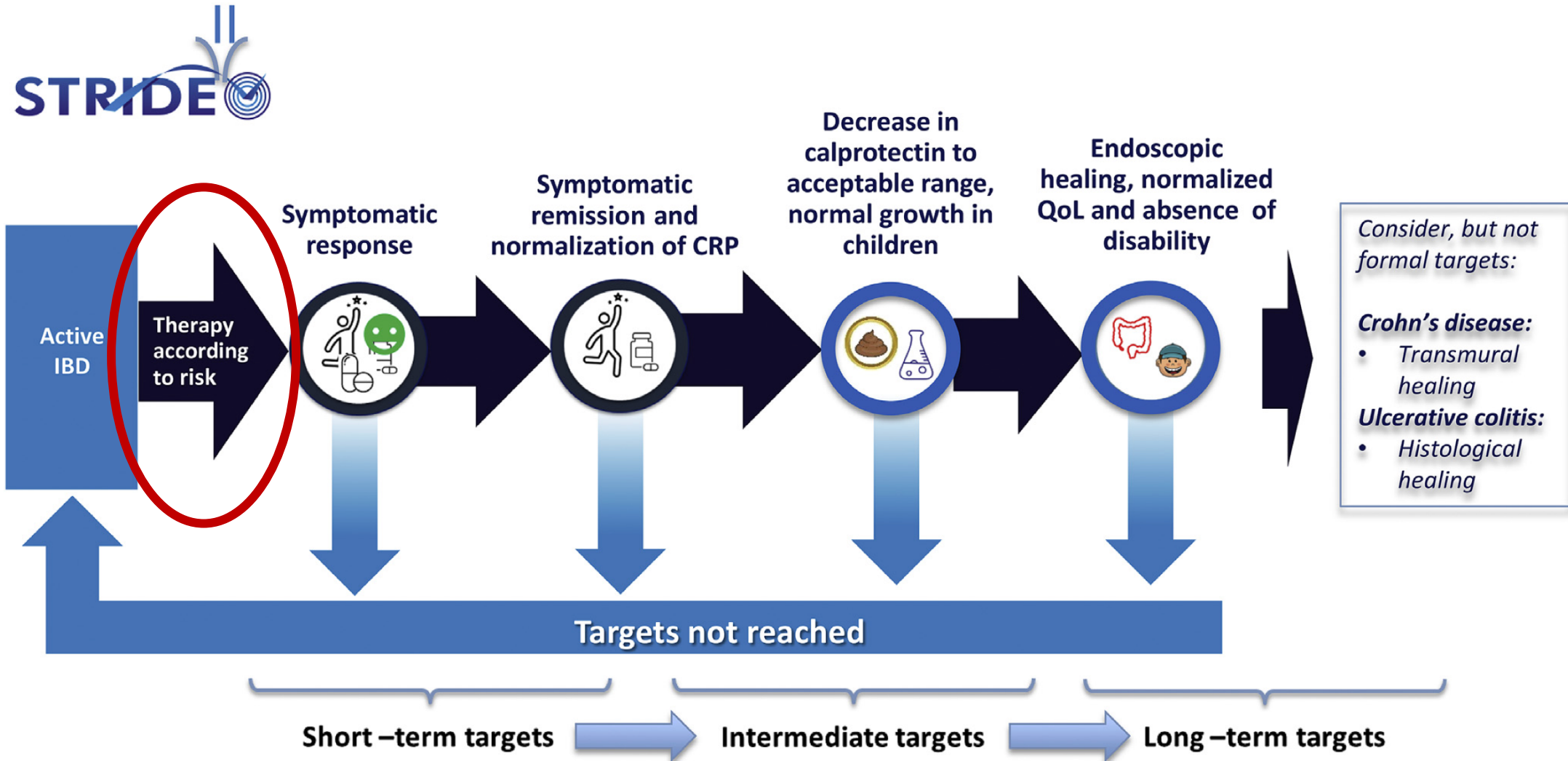
Conflictos de interés

- I have participated have served as a speaker, a consultant and advisory member for or has received research funding from Abbvie, Takeda, Shire Pharmaceutical, Saval, Ferring, Janssen, Sanofi, MSD, Roche and BMS.

Objetivos de tratamiento actual



Objetivos de tratamiento actual



El tratamiento farmacológico es actualmente la única estrategia que ha permitido inducir y mantener en remisión las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) de forma prolongada

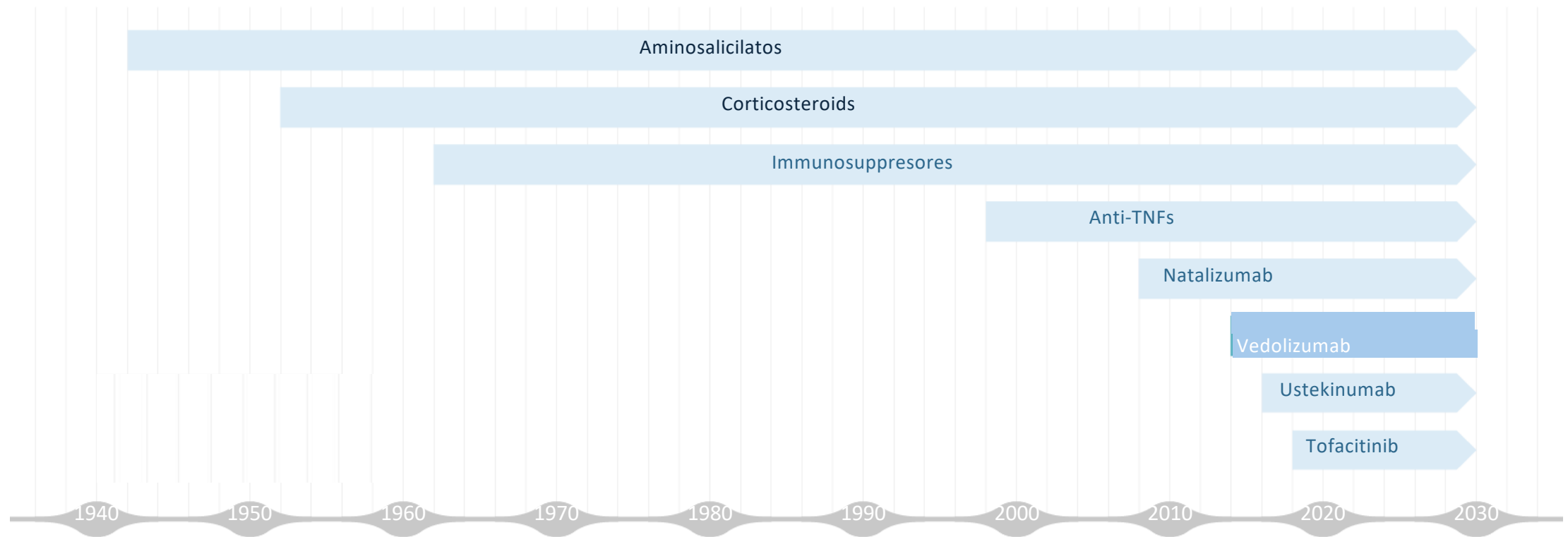
Sin embargo, junto con sus beneficios terapéuticos, los fármacos pueden provocar efectos secundarios

Entre el 10% y el 20% de los pacientes hospitalizados pueden experimentar algún tipo de reacción adversa a medicamentos

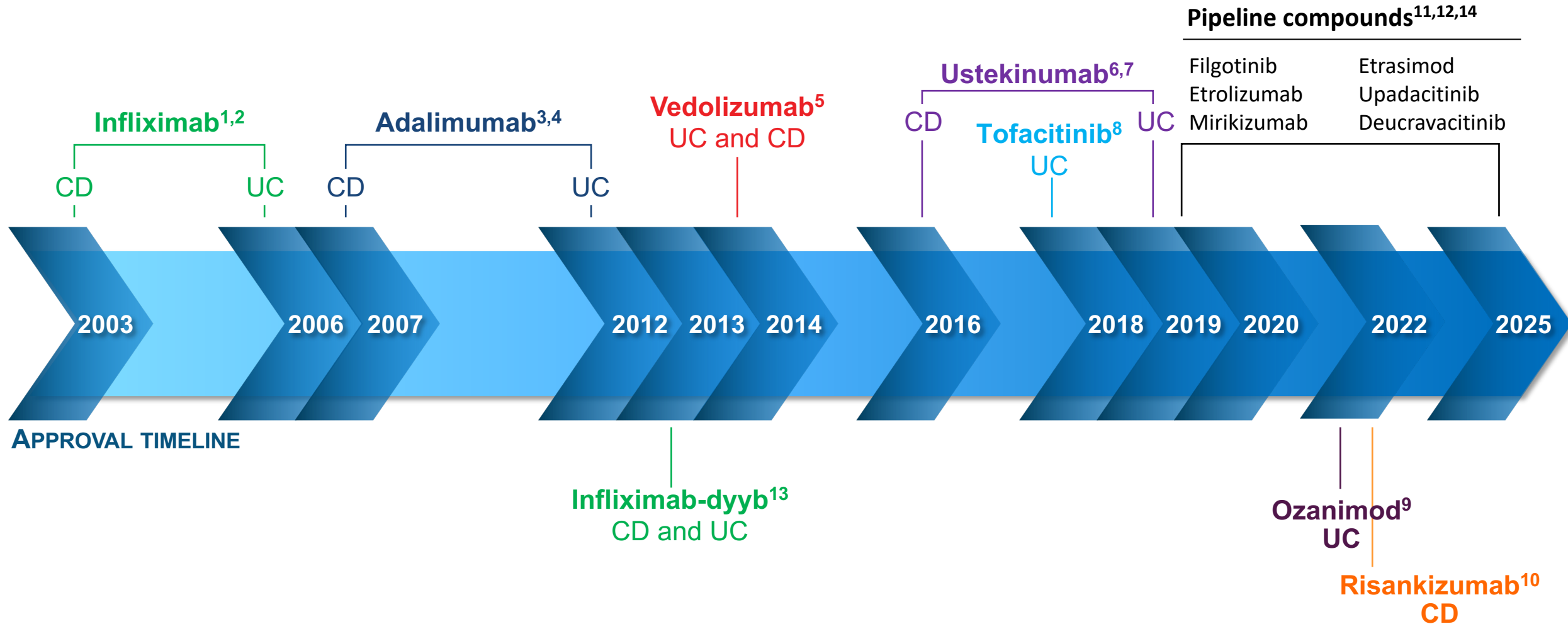
En atención ambulatoria, se estima que entre el 5% y el 60% de los pacientes pueden presentar efectos secundarios, aunque muchos no se reportan



Opciones terapéuticas



Opciones terapeuticas



CD, Crohn's disease; IBD, inflammatory bowel disease; UC, ulcerative colitis.

1. P&T Community. 21 May 2003; 2. P&T Community. 9 Mar 2006; 3. Abbott. 11 Apr 2012; 4. Abbott. 30 Aug 2012; 5. Takeda. 28 May 2014; 6. Johnson & Johnson. 11 Nov 2016; 7. Johnson & Johnson. 21 Oct 2019;

8. Pfizer. 1 Aug 2018; 9. Bristol Myers Squibb. 12 Apr 2022; 10. AbbVie. 20 Oct 2022; 11. Pérez-Jeldres T, et al. Front Pharmacol. 2019;10:212; 12. Rawla P, et al. J Inflamm Res. 2018;11:215-26; 13. Cision PR Newswire. 10 Sep 2013; 14. Danese, S., & Peyrin-Biroulet, L. Inflammatory bowel diseases, 2021;27:12:2023-2030.



Efectos secundarios

Aminosalicilatos

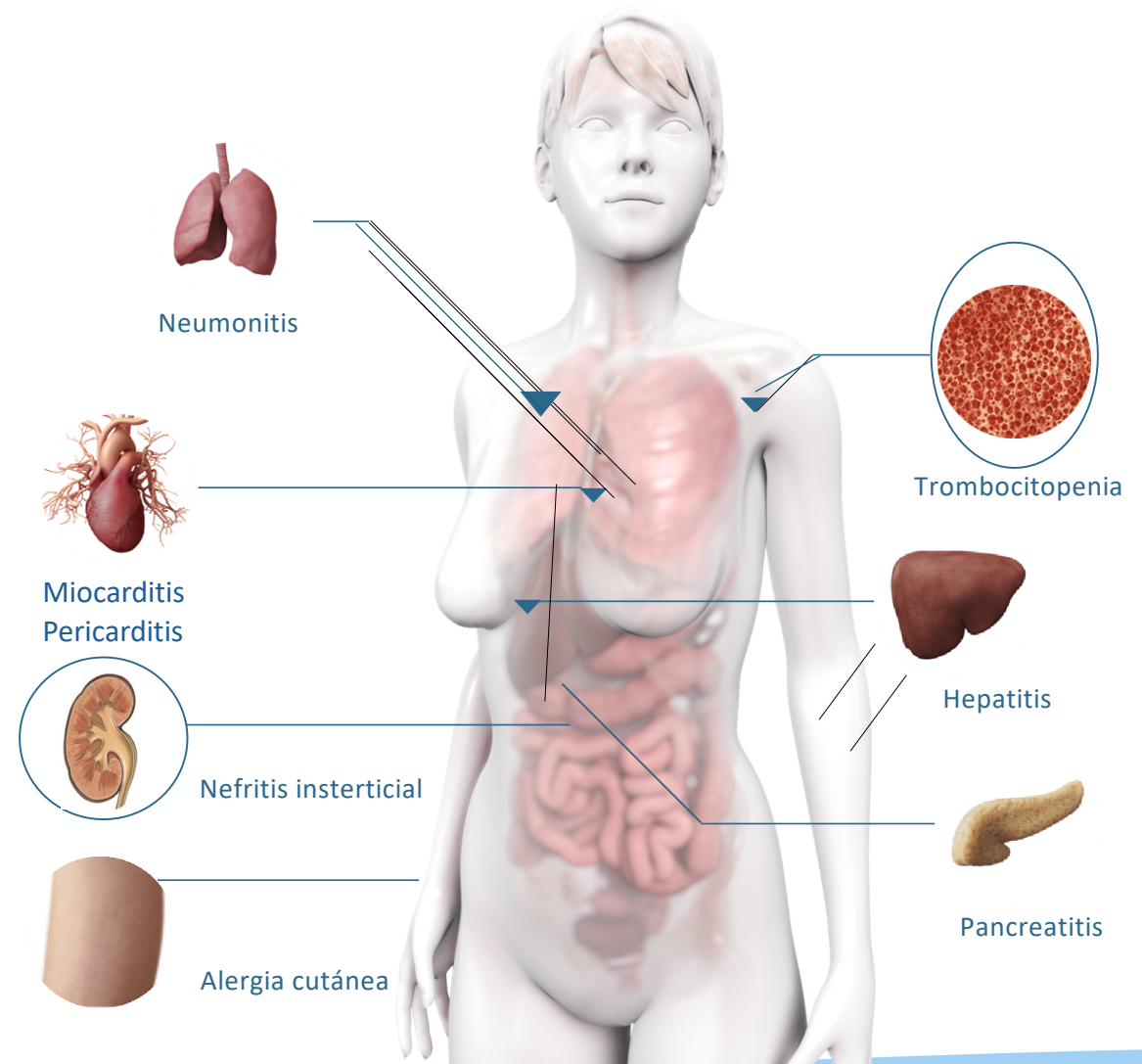
Fármaco seguro

Efectos secundarios más frecuentes

- Náuseas y vómitos
- Dolor abdominal
- Diarrea
- Cefalea
- Alergia cutane o urticaria

Efectos secundarios poco frecuentes $\leq 1\%$

- Hepatitis
- Pancreatitis
- Nefritis intersticial
- Trombocitopenia
- Neumonitis
- Miocarditis - pericarditis



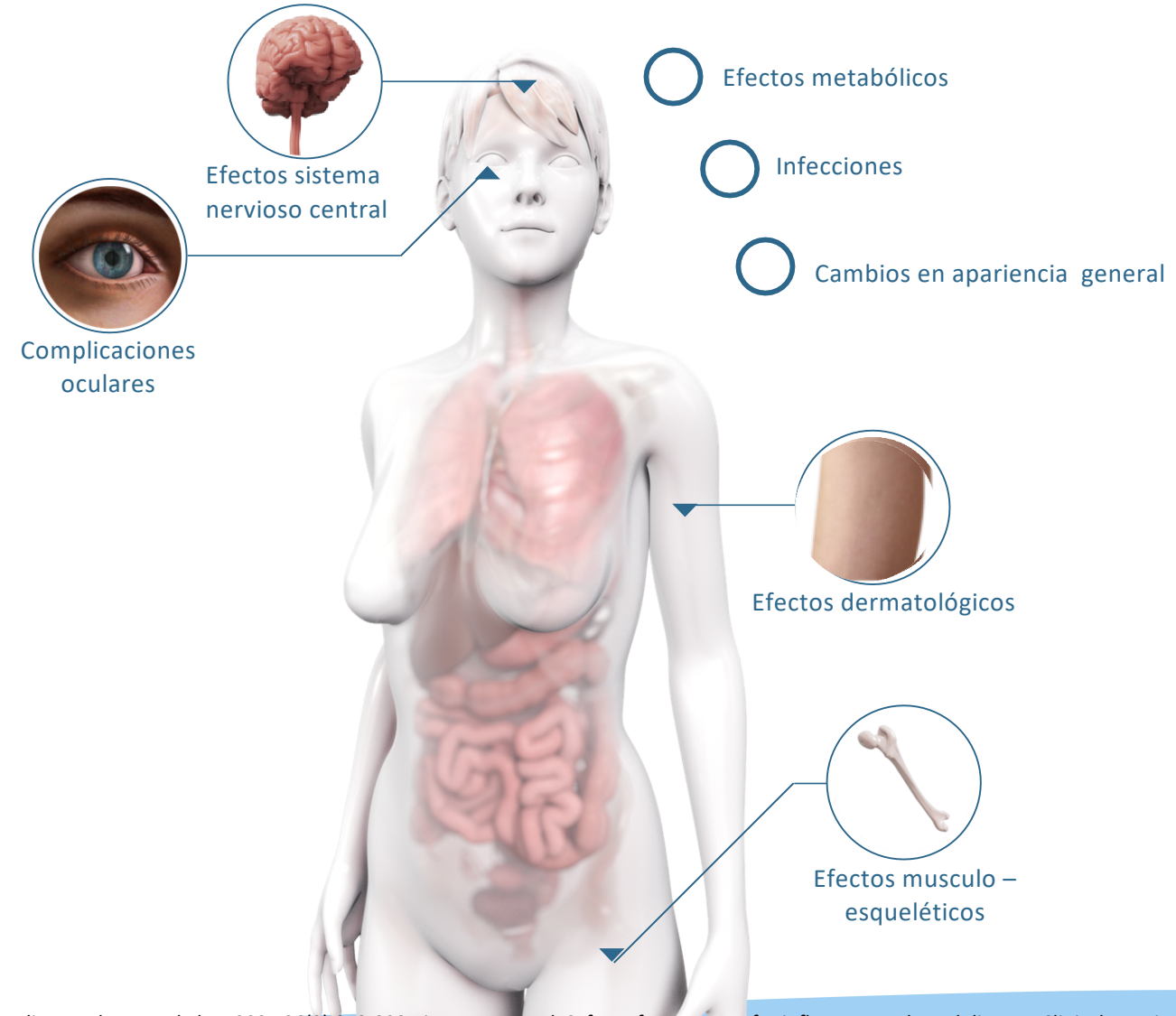
Corticoides

La aparición de la mayoría de los efectos secundarios depende de la dosis y de la duración del tratamiento

La afectación ocular más frecuente es el glaucoma que afecta al 10-15% de los pacientes

Con dosis sobre 40mg/día hasta un 5% puede presentar trastornos del ánimo, insomnio, psicosis.

Hasta un 20% de los pacientes pueden presentar resistencia a la insulina-inicio o descompensación de DM e hipertensión



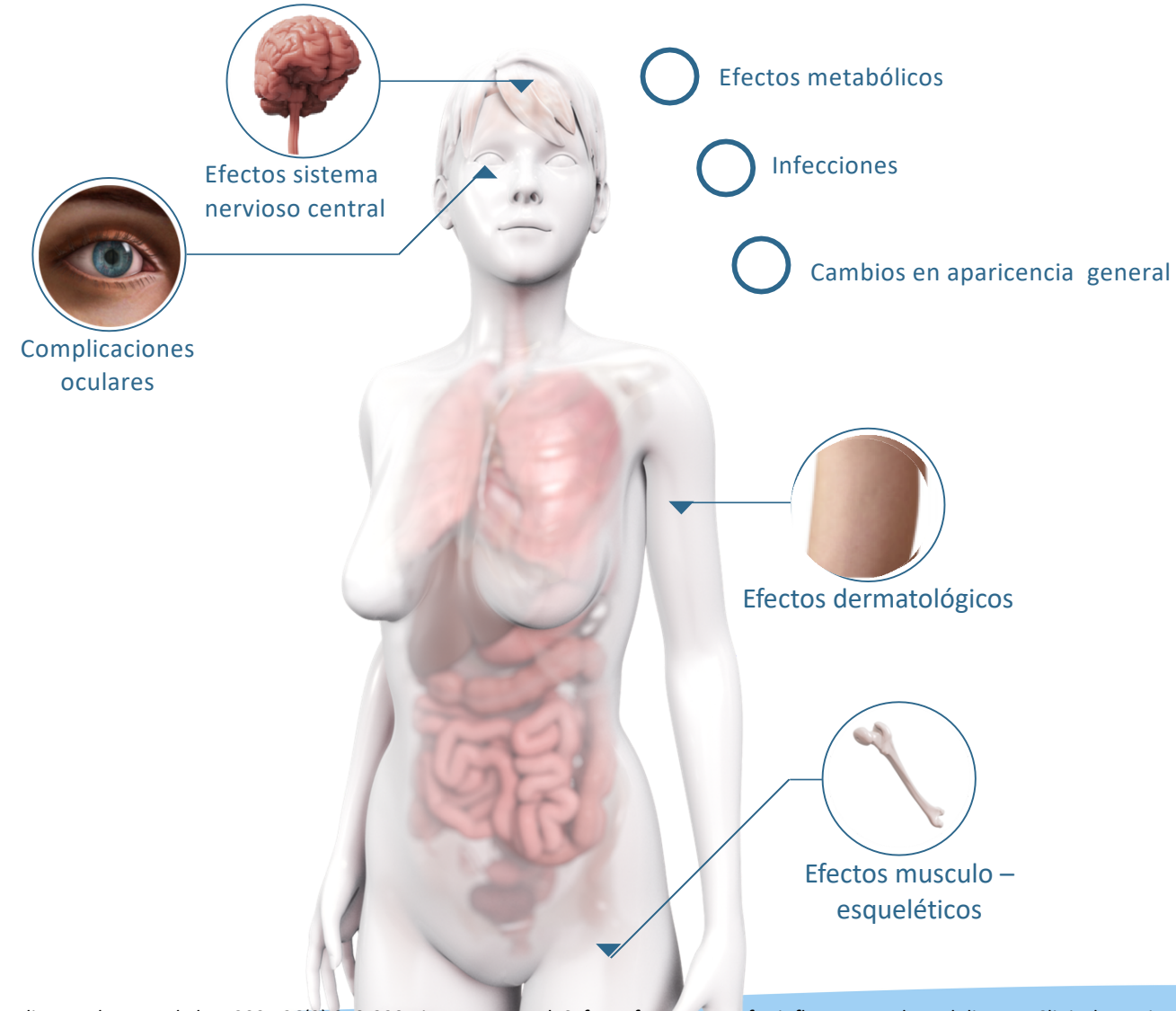
Corticoides

Aumento del riesgo de infecciones virales, bacterianas, hongos y de infecciones – complicaciones post operatorias

Asociado al uso prolongado puede aparecer : giba de bufalo, fascie cushingoide, obesidad central

Cambios en la piel con aparición de acne, piel atrófica, estrías

Osteopenia – osteoporosis - fracturas

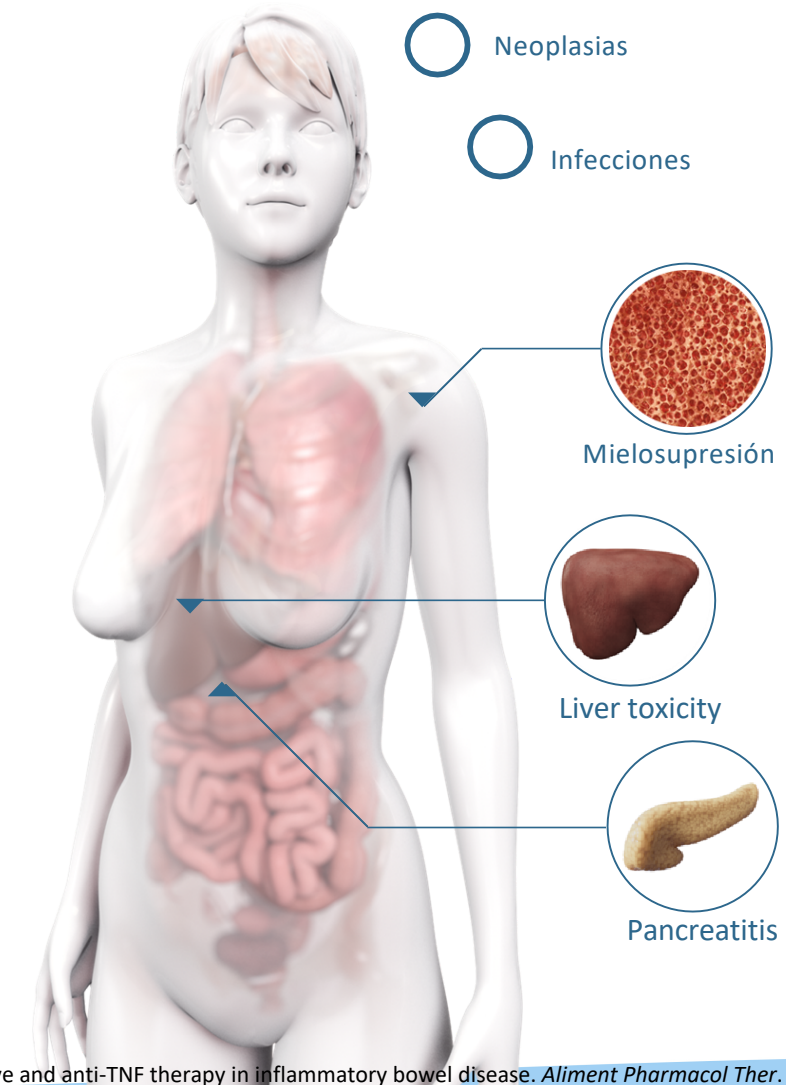


Análogos tiopurina (azatioprina – mercaptopurina)

El uso de tiopurínicos está asociado al desarrollo de cáncer de piel no melanoma, cáncer vía urinaria, linfomas, cáncer cervicouterino

El riesgo de cáncer de piel es más elevado en pacientes tratados en combinación con un anti TNF

El linfoma es más frecuente sobre los 65 años de edad y en hombres jóvenes Virus Epstein-Barr (EBV) seronegativo.



Análogos tiopurina (azatioprina – mercaptopurina)

Aumenta el riesgo de infecciones :

bacterianas, virales y parásitos.

Virus papiloma humano (VPH) a veces de mayor persistencia y con aparición de displasia o cáncer

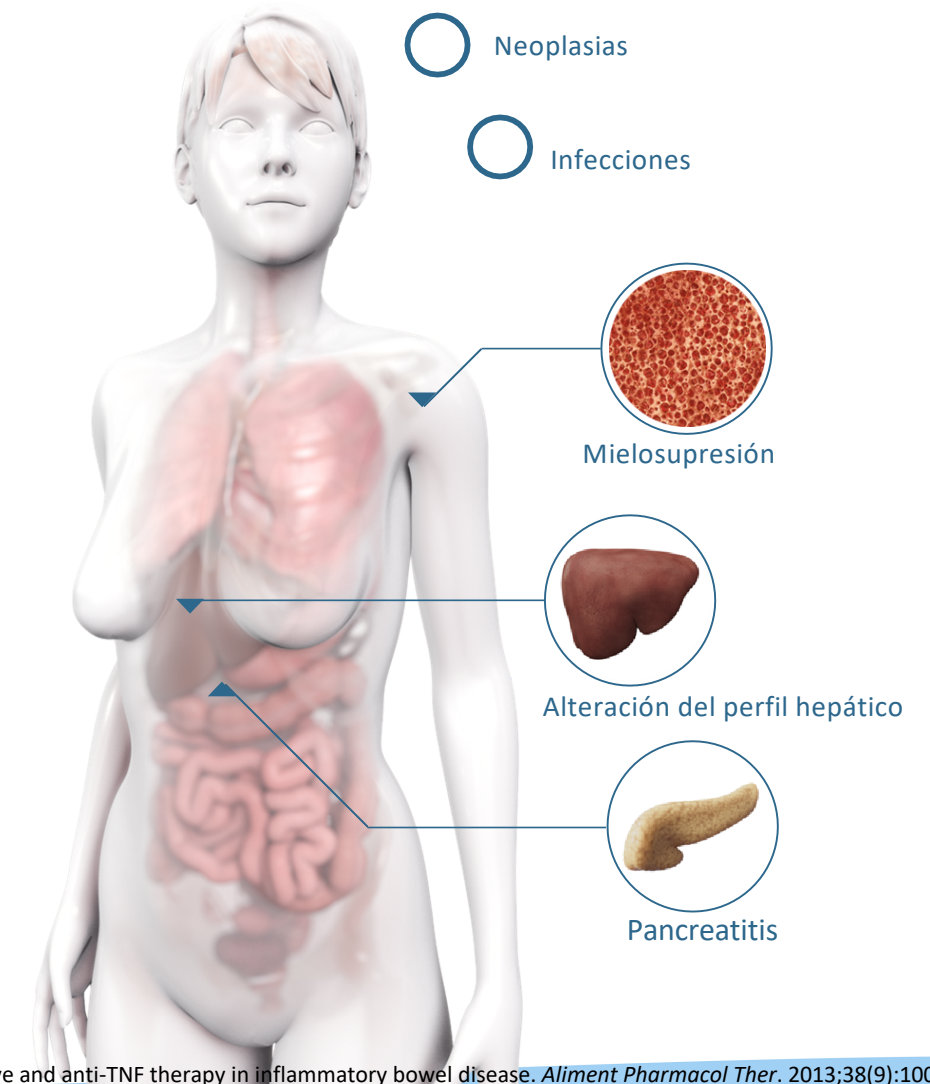
Mielosupresión: 2-5% habitualmente en las primeras 8-12 semanas de tratamiento

Alteración del perfil hepático :

Citolisis- colestasis ocurren en hasta un 12 % de los pacientes.

Menos frecuente hiperplasia nodular regenerativa - hipertensión portal no cirrótico

Pancreatitis 1-4% , generalmente en el primer mes de tratamiento



Metotrexato

Frecuentes:

Síndrome "Flue like"

Nauseas. - vómitos

Dispepsia

Alopecia

Menos frecuentes $\leq 1-5\%$, pero potencialmente graves:

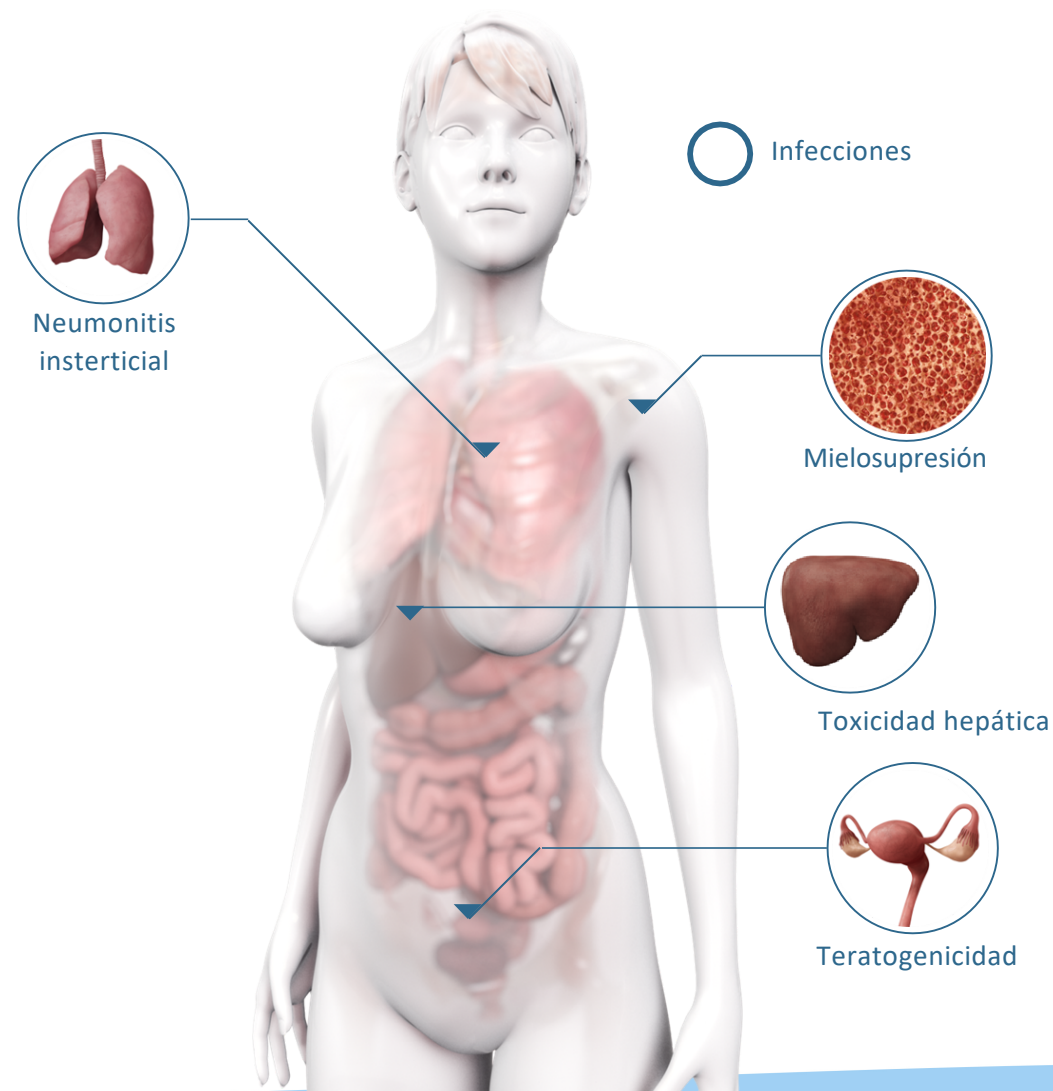
Neumonitis intersticial (mayores de 60, hipoalbuminemia, enf. Renal crónica)

Infecciones

Mielosupresión

Toxicidad hepática : alteración perfil hepático - fibrosis

Teratogenicidad: suspender en mujeres y hombres 3-6 meses antes del embarazo



Anti-TNF

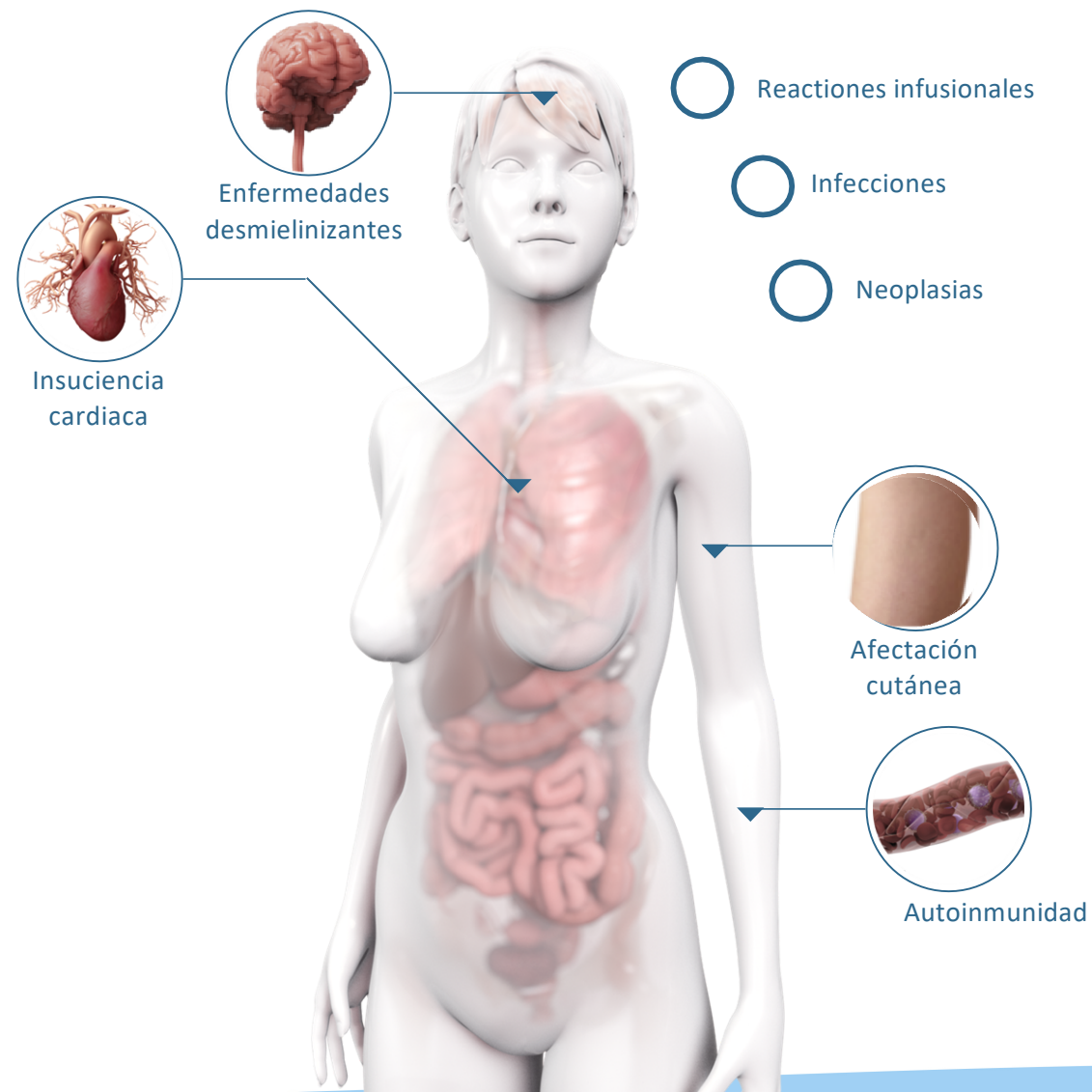
Frecuentes 5-20%:

Infecciones respiratorias leves (resfriados, sinusitis)

Náuseas, dolor abdominal, fatiga

Artralgias, mialgias

Reacción sitio inyección



Anti-TNF

Graves:

Infecciones graves (tuberculosis, neumonía, sepsis)
Reactivación de infecciones latentes (hepatitis B o TB)

Cánceres: linfoma, melanoma

Tratamiento combinado con azatioprina:

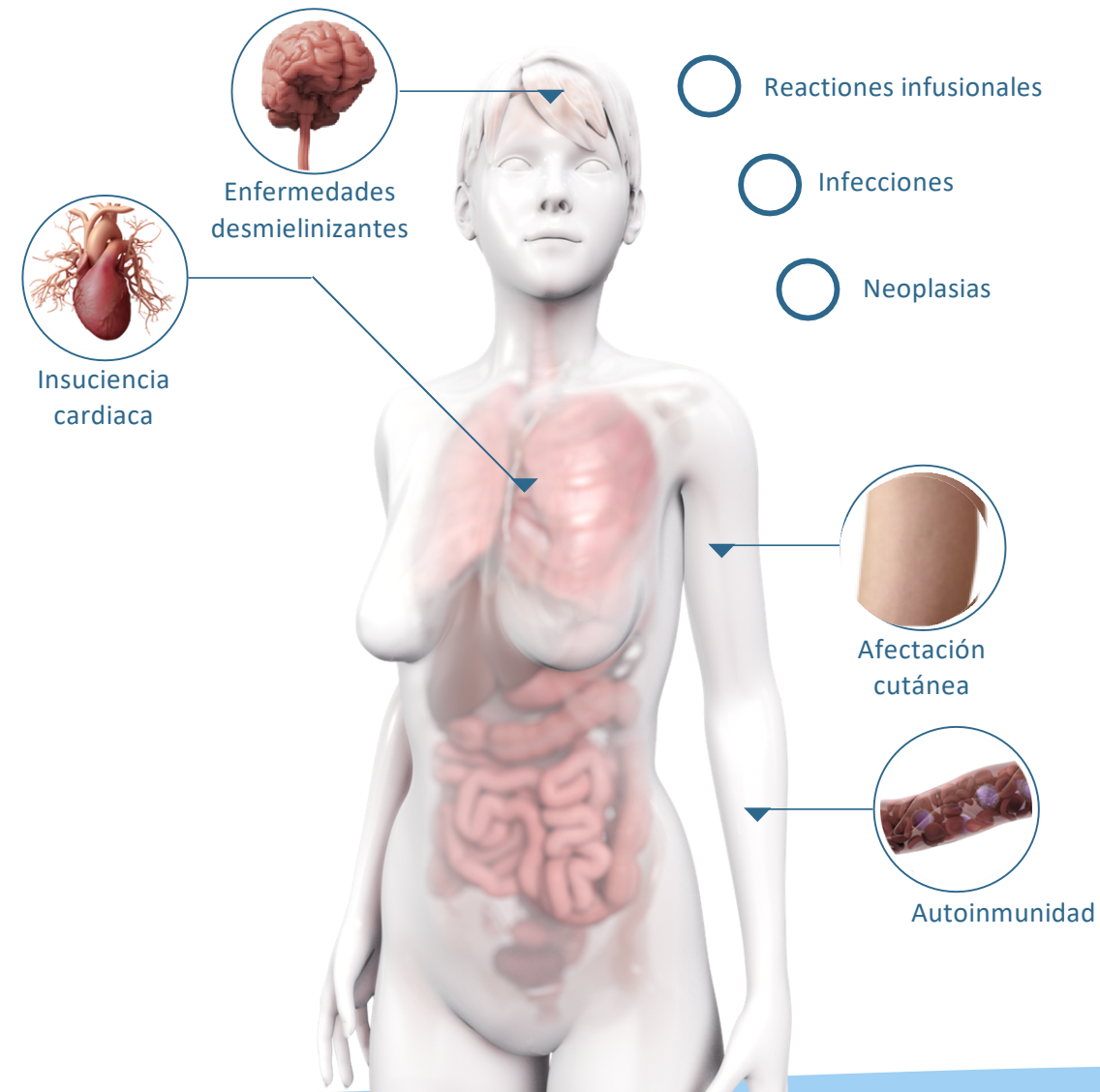
- aumento riesgo de cáncer de piel no melanoma
- Linfoma T hepatoesplénico (hombres jóvenes, tratamiento ≥ 2 años)

Enfermedades autoinmunes inducidas :lupus-like (<1%), psoriasis (1.5-5%)

Enfermedades desmielinizantes

Insuficiencia cardíaca

Reacciones infusionales 5- 23% (infliximab)



Vedolizumab

Selectividad intestinal

Alto perfil de seguridad

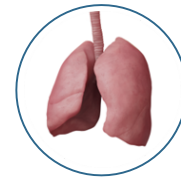
Efectos secundarios leves:

Cefalea

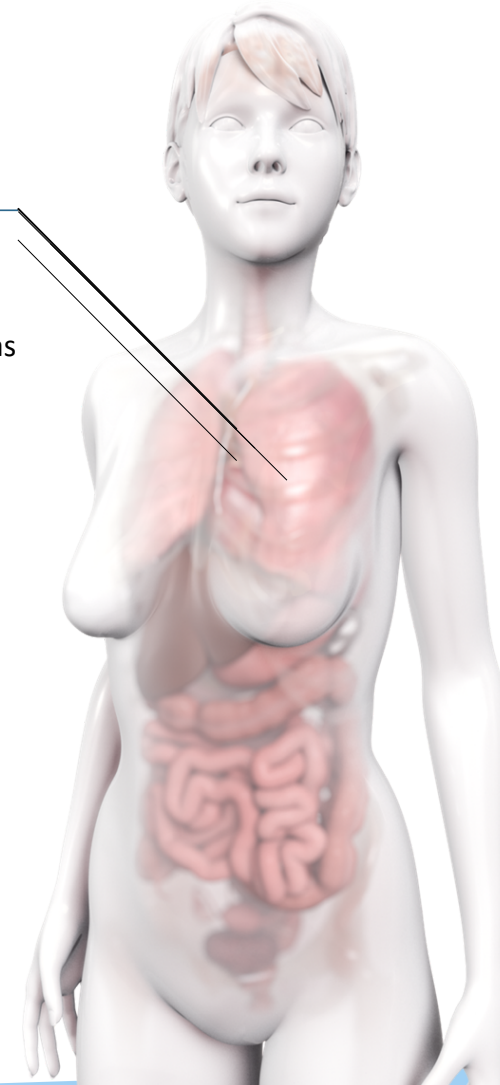
Nauseas

Infecciones respiratorias leves

Seguro en pacientes con antecedentes o neoplasias activa



Infecciones respiratorias
altas



Inhibidores Interleucinas (IL12-23; IL23)

IL12-23: ustekinumab

Il 23: risankizumab, guselkumab, mirikizumab

Alto perfil de seguridad

Infecciones:

Infecciones leves

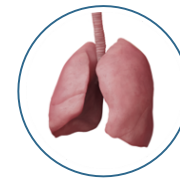
Menos infecciones que con tratamientos antiTNF

Neoplasias:

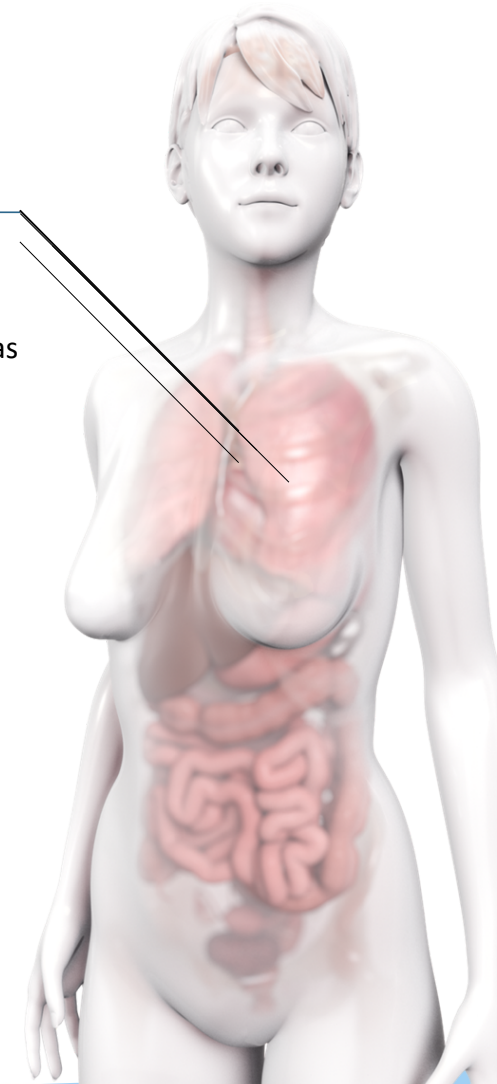
incidencia fue similar o inferior a los grupos placebo

Neoplasia más frecuente el cancer de piel no melanoma

Sin reportes de casos de linfoma.



Infecciones respiratorias
altas



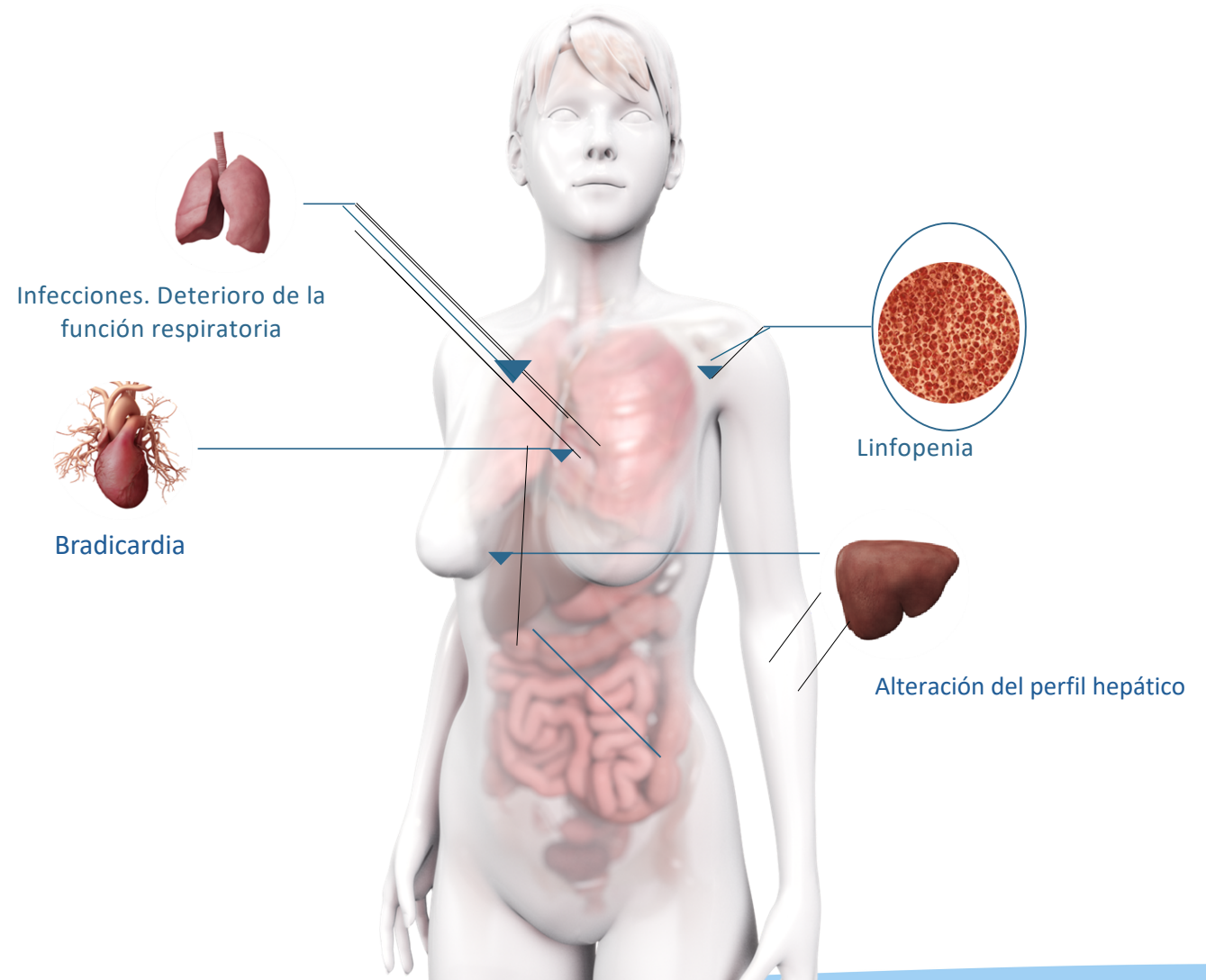
Ozanimod

Efectos secundarios más frecuentes

- Infecciones leves
- Herpes Zoster
- Linfopenia (hasta 37%)
- Alteración del perfil hepático
- Baja relación con neoplasias

Efectos secundarios poco frecuentes

- Bradicardia
- Infecciones graves - reactivación hepatitis B –TBC
- Deterioro de la función respiratoria
- Edema macular



Anti- JAK

Tofacitinib : colitis ulcerosa

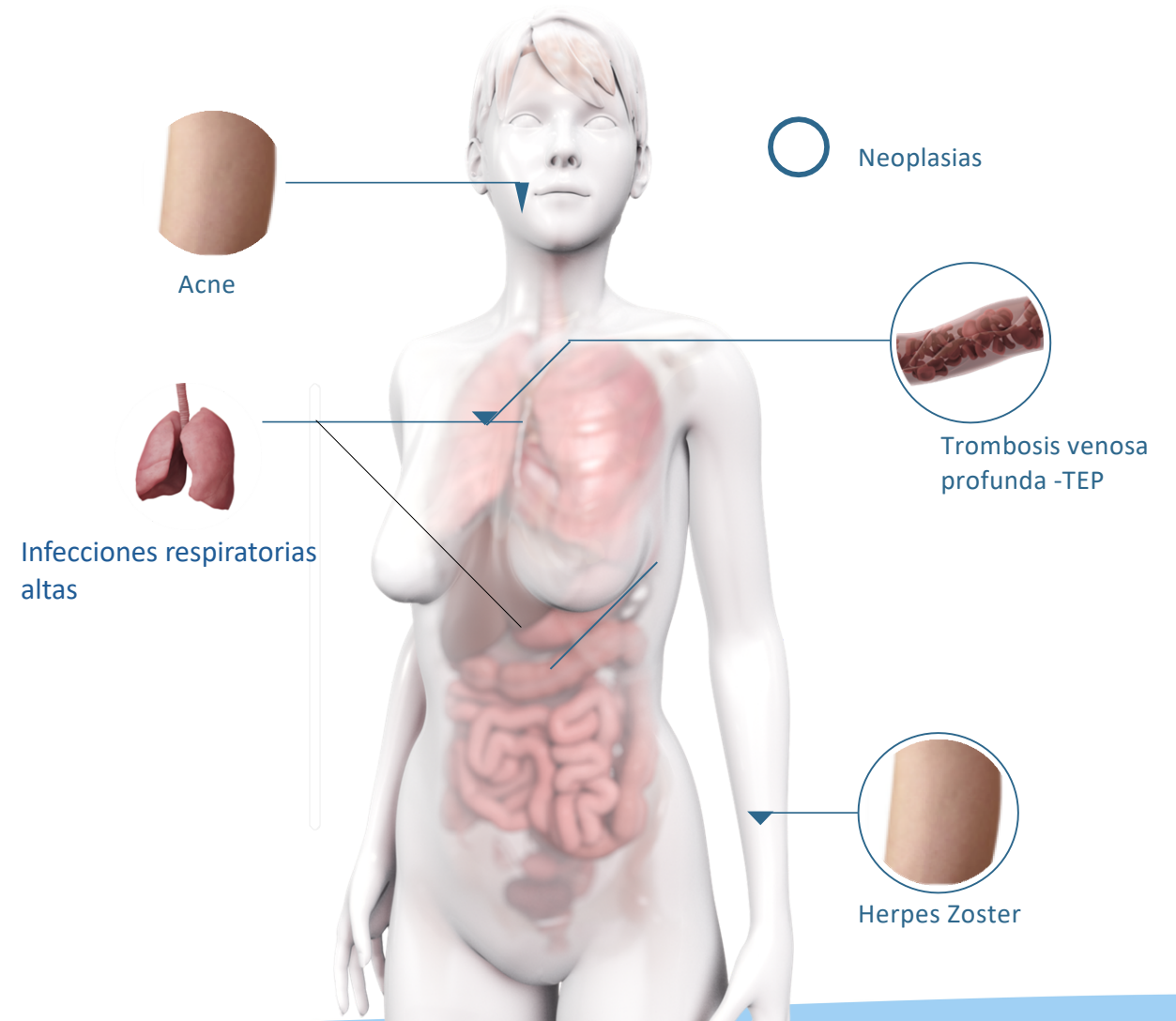
Upadacitinib: colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn

Efectos secundarios más frecuentes

- Infecciones respiratorias altas (10-15%)
- Acne (upadacitinib 5– 50%)
- Cefalea, náuseas
- Dislipemia, alteración del perfil hepático

Efectos secundarios graves:

- Neutropenia $\leq 5\%$
- Herpes Zoster 2-4 veces más que placebo
- Trombosis venosa profunda y TEP
- Neoplasia: linfoma, pulmón, piel no melanoma

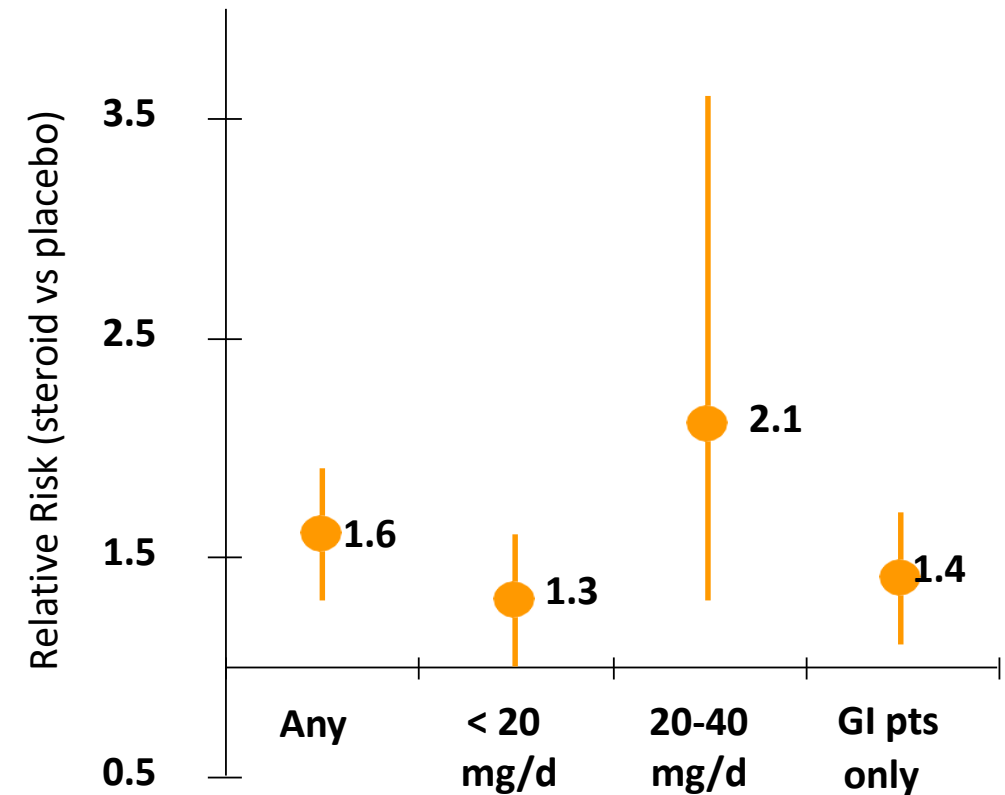




Evidencia

Meta Analysis

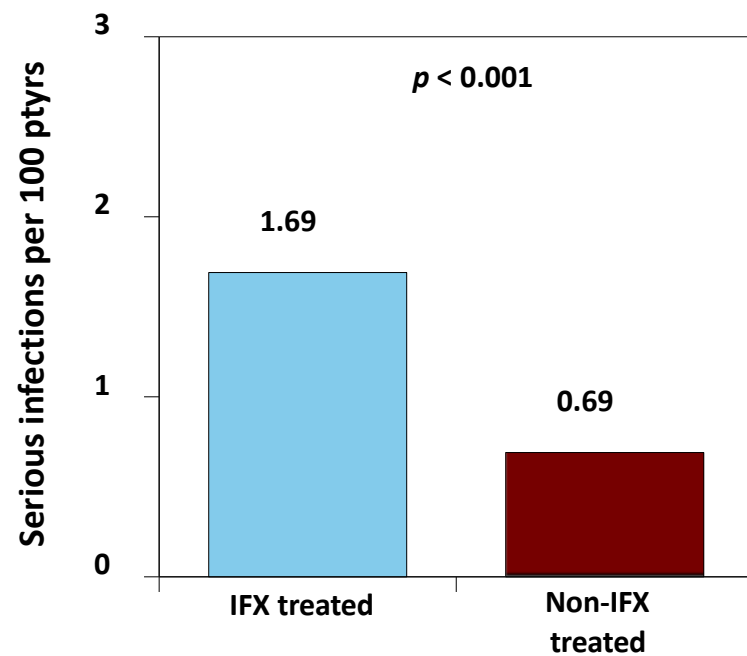
- Meta-analisis 71 ensayos clínicos controlados de 4198 pacientes con diferentes enfermedades
- Diferencia infecciones:
 - 12.7% en pacientes tratados con corticoides vs 8.0% en controls (P<0.001)
- El uso de dosis mas elevadas se relaciona con un mayor riesgo de infecciones.



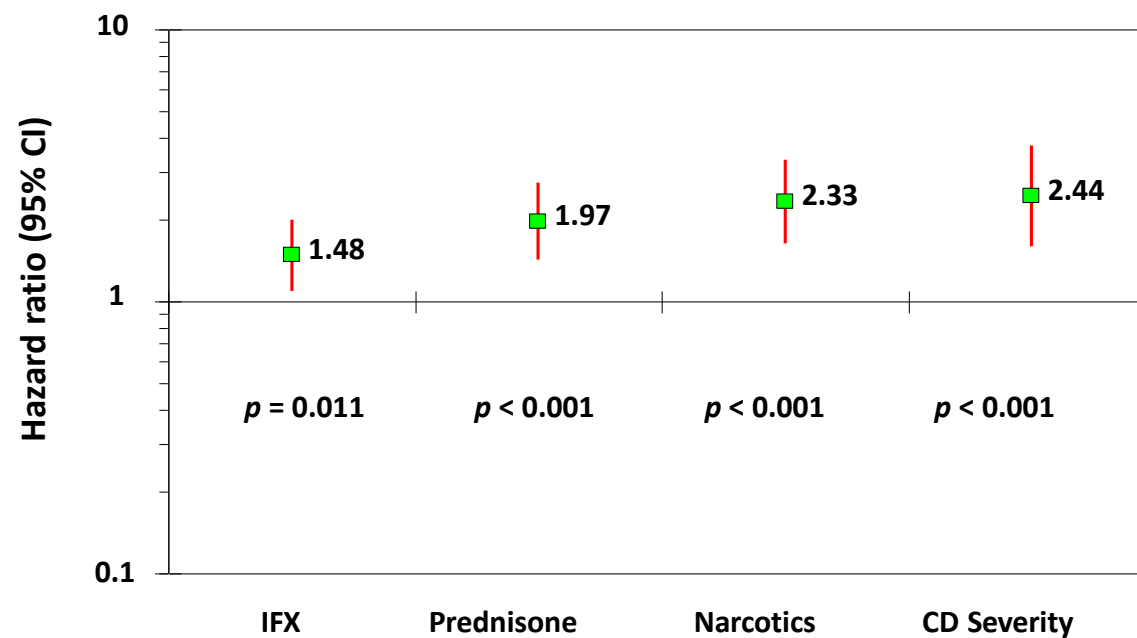
Infliximab y prednisona son predictores de infecciones

TREAT Registry

Univariate



Multivariate Predictors of Serious Infection

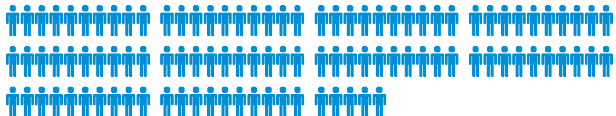
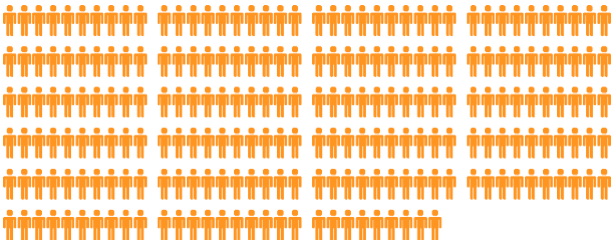


Population Studies

Among the **190,694 patients** with IBD included in the analysis, **8561 serious infections** and **674 opportunistic infections** occurred

Combination therapy further increased infections than monotherapy of Anti-TNF or Thiopurine

Incidence rates/10,000 person-years (unadjusted): French population study, 2009–14 (N=190,694)¹

	Thiopurine monotherapy	Anti-TNF monotherapy	Combination therapy
Serious infections			
Opportunistic infections			
Viral			
Bacterial			

Infecciones vedolizumab vs. adalimumab

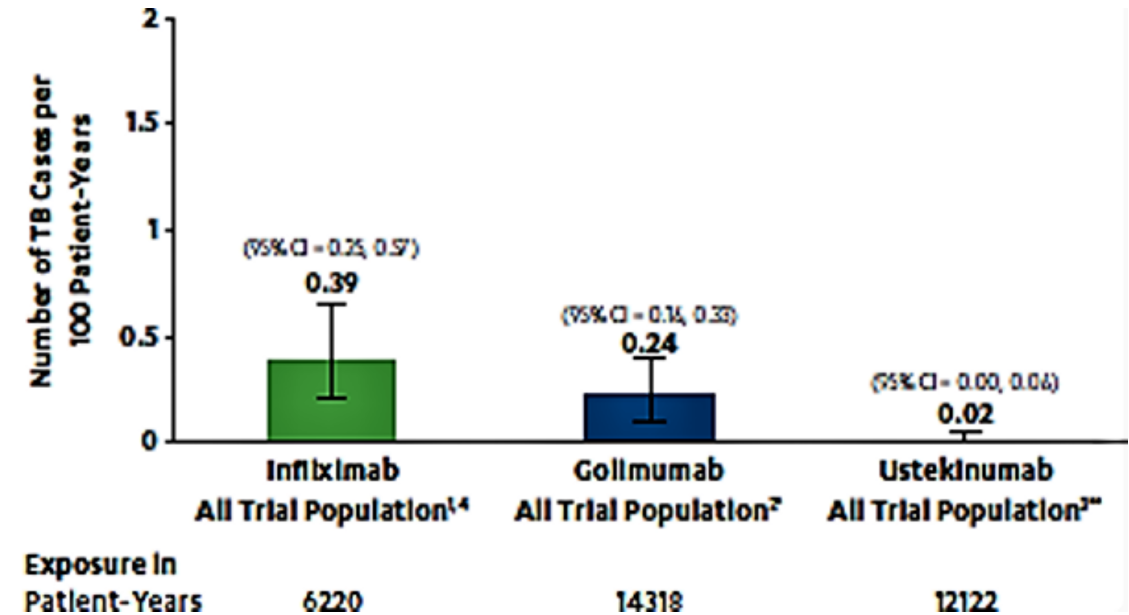
VARITY

Number of Patients (Incidence Rate/100 patient-years)*

Safety Analysis Set, n (%)	Vedolizumab IV 300 mg Q8W N=383	Adalimumab SC 40 mg Q2W N=386
Infections and infestations	103 (23.4)	124 (34.6)
Clostridia	5 (1.1)	2 (0.6)
Herpes virus	2 (0.5)	15 (4.2)
Lower respiratory tract	5 (1.1)	7 (2.0)
Upper respiratory tract	55 (12.5)	65 (18.1)
Serious infections and infestations	7 (1.6)	8 (2.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	50 (11.4)	44 (12.3)
Arthralgia	18 (4.1)	16 (4.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	38 (8.6)	52 (14.5)
Psoriasis	1 (0.2)	6 (1.7)

TBC Ustekinumab comparado con tratamientos anti TNF

- Comparación casos de TB con infliximab, golimumab and ustekinumab :
- Infliximab: 24 casos en 6220 personas/año
- Golimumab: 34 casos en 14,318 personas /año
- Ustekinumab: 2 casos en 12,122 personas/año

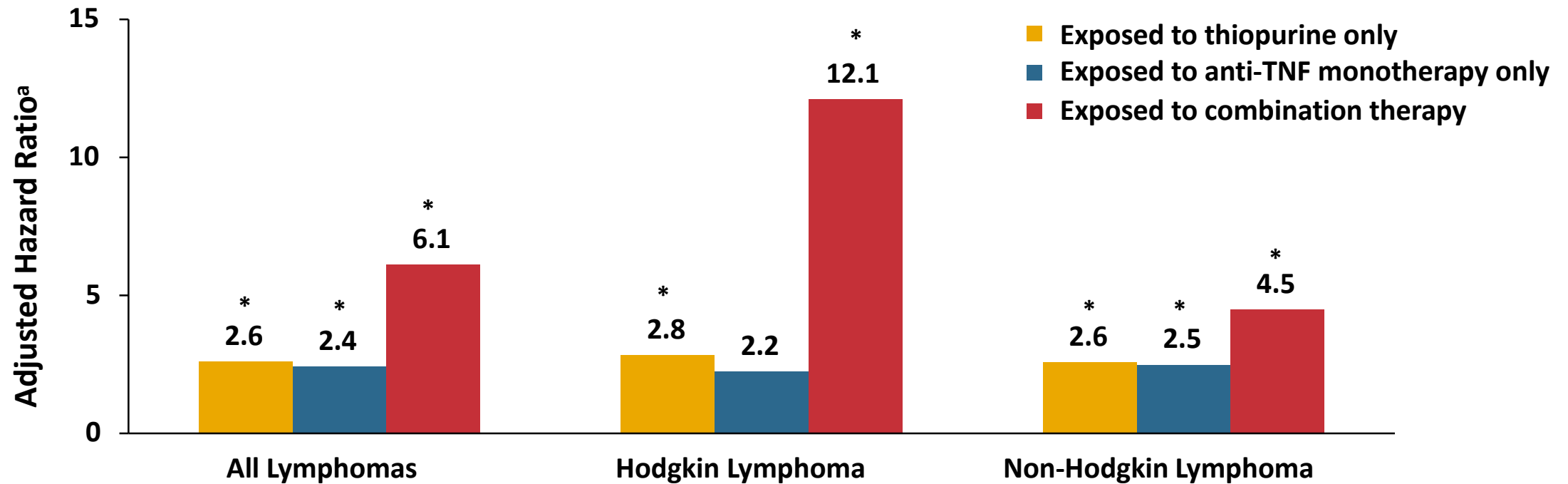


Riesgo de linfoma asociado al tratamiento con azatioprina, Anti TNF tratamiento combinado

Cohort Study

- Among the 189,289 patients included and followed up for a median of 6.7 years, 123,069 were never exposed during follow-up, 50,405 were exposed to thiopurine monotherapy, 30,294 to anti-TNF α monotherapy, and 14,229 to combination therapy

Adjusted HR^a for Lymphoma in Patients Exposed to Thiopurine, Anti-TNF α , or Combo Therapy



Ustekinumab estudio extensión 4 años

	PBO SC* (N=188)	UST 90 mg SC q8w [†] (N=380)
Average duration of follow-up (weeks)	83.4	167.6
Total PYs of follow-up	301.7	1224.5
No. of specified events 100 PY follow-up (95% CI)[‡]		
Death	0.0 (0.0, 1.0)	0.1 (0.0, 0.5)
Any AE	288.0 (269.2, 307.8)	217.6 (209.4, 226.0)
SAEs	10.6 (7.3, 15.0)	7.5 (6.1, 9.2)
Infections [¶]	86.2 (76.0, 97.3)	65.0 (60.6, 69.7)
Serious infections [¶]	3.3 (1.6, 6.1)	1.9 (1.2, 2.8)
AEs leading to discontinuation of study agent	5.3 (3.0, 8.6)	2.8 (1.9, 3.9)
All malignancies	0.7 (0.1, 2.4)	0.7 (0.3, 1.3)
Excluding NMSC	0.3 (0.0, 1.9)	0.2 (0.0, 0.6)
NMSC	0.3 (0.0, 1.9)	0.5 (0.2, 1.1)

Ustekinumab estudio extensión 4 años

	PBO SC* (N=188)	UST 90 mg SC q8w [†] (N=380)
Average duration of follow-up (weeks)	83.4	167.6
Total PYs of follow-up	301.7	1224.5
No. of specified events 100 PY follow-up (95% CI) [‡]		
Death	0.0 (0.0, 1.0)	0.1 (0.0, 0.5)
Any AE	288.0 (269.2, 307.8)	217.6 (209.4, 226.0)
SAEs	10.6 (7.3, 15.0)	7.5 (6.1, 9.2)
Infections [¶]	86.2 (76.0, 97.3)	65.0 (60.6, 69.7)
Serious infections [¶]	3.3 (1.6, 6.1)	1.9 (1.2, 2.8)
AEs leading to discontinuation of study agent	5.3 (3.0, 8.6)	2.8 (1.9, 3.9)
All malignancies	0.7 (0.1, 2.4)	0.7 (0.3, 1.3)
Excluding NMSC	0.3 (0.0, 1.9)	0.2 (0.0, 0.6)
NMSC	0.3 (0.0, 1.9)	0.5 (0.2, 1.1)

Ustekinumab estudio extensión 4 años

	PBO SC* (N=188)	UST 90 mg SC q8w [†] (N=380)
Average duration of follow-up (weeks)	83.4	167.6
Total PYs of follow-up	301.7	1224.5
No. of specified events 100 PY follow-up (95% CI) [‡]		
Death	0.0 (0.0, 1.0)	0.1 (0.0, 0.5)
Any AE	288.0 (269.2, 307.8)	217.6 (209.4, 226.0)
SAEs	10.6 (7.3, 15.0)	7.5 (6.1, 9.2)
Infections [¶]	86.2 (76.0, 97.3)	65.0 (60.6, 69.7)
Serious infections [¶]	3.3 (1.6, 6.1)	1.9 (1.2, 2.8)
AEs leading to discontinuation of study agent	5.3 (3.0, 8.6)	2.8 (1.9, 3.9)
All malignancies	0.7 (0.1, 2.4)	0.7 (0.3, 1.3)
Excluding NMSC	0.3 (0.0, 1.9)	0.2 (0.0, 0.6)
NMSC	0.3 (0.0, 1.9)	0.5 (0.2, 1.1)

Ustekinumab estudio extensión 4 años

	PBO SC* (N=188)	UST 90 mg SC q8w [†] (N=380)
Average duration of follow-up (weeks)	83.4	167.6
Total PYs of follow-up	301.7	1224.5
No. of specified events 100 PY follow-up (95% CI)[‡]		
Death	0.0 (0.0, 1.0)	0.1 (0.0, 0.5)
Any AE	288.0 (269.2, 307.8)	217.6 (209.4, 226.0)
SAEs	10.6 (7.3, 15.0)	7.5 (6.1, 9.2)
Infections [¶]	86.2 (76.0, 97.3)	65.0 (60.6, 69.7)
Serious infections [¶]	3.3 (1.6, 6.1)	1.9 (1.2, 2.8)
AEs leading to discontinuation of study agent	5.3 (3.0, 8.6)	2.8 (1.9, 3.9)
All malignancies	0.7 (0.1, 2.4)	0.7 (0.3, 1.3)
Excluding NMSC	0.3 (0.0, 1.9)	0.2 (0.0, 0.6)
NMSC	0.3 (0.0, 1.9)	0.5 (0.2, 1.1)

Ustekinumab estudio extensión 4 años

	PBO SC* (N=188)	UST 90 mg SC q8w [†] (N=380)
Average duration of follow-up (weeks)	83.4	167.6
Total PYs of follow-up	301.7	1224.5
No. of specified events 100 PY follow-up (95% CI) [‡]		
Death	0.0 (0.0, 1.0)	0.1 (0.0, 0.5)
Any AE	288.0 (269.2, 307.8)	217.6 (209.4, 226.0)
SAEs	10.6 (7.3, 15.0)	7.5 (6.1, 9.2)
Infections [¶]	86.2 (76.0, 97.3)	65.0 (60.6, 69.7)
Serious infections [¶]	3.3 (1.6, 6.1)	1.9 (1.2, 2.8)
AES leading to discontinuation of study agent	5.3 (3.0, 8.6)	2.8 (1.9, 3.9)
All malignancies	0.7 (0.1, 2.4)	0.7 (0.3, 1.3)
Excluding NMSC	0.3 (0.0, 1.9)	0.2 (0.0, 0.6)
NMSC	0.3 (0.0, 1.9)	0.5 (0.2, 1.1)

Ustekinumab estudio extensión 4 años

	PBO SC* (N=188)	UST 90 mg SC q8w [†] (N=380)
Average duration of follow-up (weeks)	83.4	167.6
Total PYs of follow-up	301.7	1224.5
No. of specified events 100 PY follow-up (95% CI)[‡]		
Death	0.0 (0.0, 1.0)	0.1 (0.0, 0.5)
Any AE	288.0 (269.2, 307.8)	217.6 (209.4, 226.0)
SAEs	10.6 (7.3, 15.0)	7.5 (6.1, 9.2)
Infections [¶]	86.2 (76.0, 97.3)	65.0 (60.6, 69.7)
Serious infections [¶]	3.3 (1.6, 6.1)	1.9 (1.2, 2.8)
AEs leading to discontinuation of study agent	5.3 (3.0, 8.6)	2.8 (1.9, 3.9)
All malignancies	0.7 (0.1, 2.4)	0.7 (0.3, 1.3)
Excluding NMSC	0.3 (0.0, 1.9)	0.2 (0.0, 0.6)
NMSC	0.3 (0.0, 1.9)	0.5 (0.2, 1.1)

Seguridad Vedolizumab con hasta 9 años de seguimiento

GEMINI LTE

Parameter	Ulcerative colitis (N = 894)		Crohn's disease (N = 1349)	
	n (%)	Incidence/1000 person-years ^a	n (%)	Incidence/1000 person-years ^a
Any AE	829 (92.7)	1220.5	1295 (96.0)	1799.2
Disease exacerbation	321 (35.9)	105.2	476 (35.3)	121.4
Nasopharyngitis	252 (28.2)	93.9	342 (25.4)	94.1
Arthralgia	155 (17.3)	51.6	329 (24.4)	90.2
Abdominal pain	111 (12.4)	34.4	309 (22.9)	80.0
Headache	164 (18.3)	55.5	290 (21.5)	76.4
Upper respiratory tract infection	166 (18.6)	55.7	213 (15.8)	53.2
Nausea	105 (11.7)	32.3	231 (17.1)	57.7
Pyrexia	80 (8.9)	24.3	201 (14.9)	48.6
Severity of AE				
Mild	163 (18.2)	NA	223 (16.5)	NA
Moderate	451 (50.4)	NA	656 (48.6)	NA
Severe	215 (24.0)	NA	415 (30.8)	NA
Treatment-related AEs	355 (39.7)	NA	623 (46.2)	NA
Treatment withdrawn due to AE	137 (15.3)	NA	229 (17.0)	NA

Parameter	Ulcerative colitis (N = 894)		Crohn's disease (N = 1349)	
	n (%)	Incidence/1000 person-years ^a	n (%)	Incidence/1000 person-years ^a
SAEs	277 (31.0)	90.9	548 (40.6)	146.5
Disease exacerbation	119 (13.3)	34.8	224 (16.6)	50.3
Abdominal pain	9 (1.0)	2.6	41 (3.0)	9.0
Anal abscess	0	0	33 (2.4)	7.3
Small intestinal obstruction	4 (<1)	1.1	25 (1.9)	5.5
Treatment-related SAEs	37 (4.1)	NA	79 (5.9)	NA
AESIs				
Total infections	591 (66.1)	388.9	937 (69.5)	492.1
Serious infections	61 (6.8)	18.0	146 (10.8)	33.6
Malignancies	58 (6.5)	17.2	92 (6.8)	20.8
Infusion reactions	36 (4.0)	NA	67 (5.0)	NA
Hepatic events	29 (3.2)	8.4	63 (4.7)	14.1
PML	0	0	0	0
Deaths	4 (<1) ^b	NA	6 (<1) ^c	NA
Treatment-related death	1 (<1) ^d	NA	1 (<1) ^e	NA

Seguridad Vedolizumab con hasta 9 años de seguimiento

GEMINI LTE

Parameter	Ulcerative colitis (N = 894)		Crohn's disease (N = 1349)	
	n (%)	Incidence/1000 person-years ^a	n (%)	Incidence/1000 person-years ^a
Any AE	829 (92.7)	1220.5	1295 (96.0)	1799.2
Disease exacerbation	321 (35.9)	105.2	476 (35.3)	121.4
Nasopharyngitis	252 (28.2)	93.9	342 (25.4)	94.1
Arthralgia	155 (17.3)	51.6	329 (24.4)	90.2
Abdominal pain	111 (12.4)	34.4	309 (22.9)	80.0
Headache	164 (18.3)	55.5	290 (21.5)	76.4
Upper respiratory tract infection	166 (18.6)	55.7	213 (15.8)	53.2
Nausea	105 (11.7)	32.3	231 (17.1)	57.7
Pyrexia	80 (8.9)	24.3	201 (14.9)	48.6
Severity of AE				
Mild	163 (18.2)	NA	223 (16.5)	NA
Moderate	451 (50.4)	NA	656 (48.6)	NA
Severe	215 (24.0)	NA	415 (30.8)	NA
Treatment-related AEs	355 (39.7)	NA	623 (46.2)	NA
Treatment withdrawn due to AE	137 (15.3)	NA	229 (17.0)	NA

Parameter	Ulcerative colitis (N = 894)		Crohn's disease (N = 1349)	
	n (%)	Incidence/1000 person-years ^a	n (%)	Incidence/1000 person-years ^a
SAEs	277 (31.0)	90.9	548 (40.6)	146.5
Disease exacerbation	119 (13.3)	34.8	224 (16.6)	50.3
Abdominal pain	9 (1.0)	2.6	41 (3.0)	9.0
Anal abscess	0	0	33 (2.4)	7.3
Small intestinal obstruction	4 (<1)	1.1	25 (1.9)	5.5
Treatment-related SAEs	37 (4.1)	NA	79 (5.9)	NA
AESIs				
Total infections	591 (66.1)	388.9	937 (69.5)	492.1
Serious infections	61 (6.8)	18.0	146 (10.8)	33.6
Malignancies	58 (6.5)	17.2	92 (6.8)	20.8
Infusion reactions	36 (4.0)	NA	67 (5.0)	NA
Hepatic events	29 (3.2)	8.4	63 (4.7)	14.1
PML	0	0	0	0
Deaths	4 (<1) ^b	NA	6 (<1) ^c	NA
Treatment-related death	1 (<1) ^d	NA	1 (<1) ^e	NA

Seguridad Vedolizumab con hasta 9 años de seguimiento

GEMINI LTE

Parameter	Ulcerative colitis (N = 894)		Crohn's disease (N = 1349)	
	n (%)	Incidence/1000 person-years ^a	n (%)	Incidence/1000 person-years ^a
Any AE	829 (92.7)	1220.5	1295 (96.0)	1799.2
Disease exacerbation	321 (35.9)	105.2	476 (35.3)	121.4
Nasopharyngitis	252 (28.2)	93.9	342 (25.4)	94.1
Arthralgia	155 (17.3)	51.6	329 (24.4)	90.2
Abdominal pain	111 (12.4)	34.4	309 (22.9)	80.0
Headache	164 (18.3)	55.5	290 (21.5)	76.4
Upper respiratory tract infection	166 (18.6)	55.7	213 (15.8)	53.2
Nausea	105 (11.7)	32.3	231 (17.1)	57.7
Pyrexia	80 (8.9)	24.3	201 (14.9)	48.6
Severity of AE				
Mild	163 (18.2)	NA	223 (16.5)	NA
Moderate	451 (50.4)	NA	656 (48.6)	NA
Severe	215 (24.0)	NA	415 (30.8)	NA
Treatment-related AEs	355 (39.7)	NA	623 (46.2)	NA
Treatment withdrawn due to AE	137 (15.3)	NA	229 (17.0)	NA

Parameter	Ulcerative colitis (N = 894)		Crohn's disease (N = 1349)	
	n (%)	Incidence/1000 person-years ^a	n (%)	Incidence/1000 person-years ^a
SAEs	277 (31.0)	90.9	548 (40.6)	146.5
Disease exacerbation	119 (13.3)	34.8	224 (16.6)	50.3
Abdominal pain	9 (1.0)	2.6	41 (3.0)	9.0
Anal abscess	0	0	33 (2.4)	7.3
Small intestinal obstruction	4 (<1)	1.1	25 (1.9)	5.5
Treatment-related SAEs	37 (4.1)	NA	79 (5.9)	NA
AESIs				
Total infections	591 (66.1)	388.9	937 (69.5)	492.1
Serious infections	61 (6.8)	18.0	146 (10.8)	33.6
Malignancies	58 (6.5)	17.2	92 (6.8)	20.8
Infusion reactions	36 (4.0)	NA	67 (5.0)	NA
Hepatic events	29 (3.2)	8.4	63 (4.7)	14.1
PML	0	0	0	0
Deaths	4 (<1) ^b	NA	6 (<1) ^c	NA
Treatment-related death	1 (<1) ^d	NA	1 (<1) ^e	NA

Seguridad Vedolizumab con hasta 9 años de seguimiento

GEMINI LTE

Parameter	Ulcerative colitis (N = 894)		Crohn's disease (N = 1349)	
	n (%)	Incidence/1000 person-years ^a	n (%)	Incidence/1000 person-years ^a
Any AE	829 (92.7)	1220.5	1295 (96.0)	1799.2
Disease exacerbation	321 (35.9)	105.2	476 (35.3)	121.4
Nasopharyngitis	252 (28.2)	93.9	342 (25.4)	94.1
Arthralgia	155 (17.3)	51.6	329 (24.4)	90.2
Abdominal pain	111 (12.4)	34.4	309 (22.9)	80.0
Headache	164 (18.3)	55.5	290 (21.5)	76.4
Upper respiratory tract infection	166 (18.6)	55.7	213 (15.8)	53.2
Nausea	105 (11.7)	32.3	231 (17.1)	57.7
Pyrexia	80 (8.9)	24.3	201 (14.9)	48.6
Severity of AE				
Mild	163 (18.2)	NA	223 (16.5)	NA
Moderate	451 (50.4)	NA	656 (48.6)	NA
Severe	215 (24.0)	NA	415 (30.8)	NA
Treatment-related AEs	355 (39.7)	NA	623 (46.2)	NA
Treatment withdrawn due to AE	137 (15.3)	NA	229 (17.0)	NA

Parameter	Ulcerative colitis (N = 894)		Crohn's disease (N = 1349)	
	n (%)	Incidence/1000 person-years ^a	n (%)	Incidence/1000 person-years ^a
SAEs	277 (31.0)	90.9	548 (40.6)	146.5
Disease exacerbation	119 (13.3)	34.8	224 (16.6)	50.3
Abdominal pain	9 (1.0)	2.6	41 (3.0)	9.0
Anal abscess	0	0	33 (2.4)	7.3
Small intestinal obstruction	4 (<1)	1.1	25 (1.9)	5.5
Treatment-related SAEs	37 (4.1)	NA	79 (5.9)	NA
AESIs				
Total infections	591 (66.1)	388.9	937 (69.5)	492.1
Serious infections	61 (6.8)	18.0	146 (10.8)	33.6
Malignancies	58 (6.5)	17.2	92 (6.8)	20.8
Infusion reactions	36 (4.0)	NA	67 (5.0)	NA
Hepatic events	29 (3.2)	8.4	63 (4.7)	14.1
PML	0	0	0	0
Deaths	4 (<1) ^b	NA	6 (<1) ^c	NA
Treatment-related death	1 (<1) ^d	NA	1 (<1) ^e	NA

Seguridad Vedolizumab con hasta 9 años de seguimiento

GEMINI LTE

Parameter	Ulcerative colitis (N = 894)		Crohn's disease (N = 1349)	
	n (%)	Incidence/1000 person-years ^a	n (%)	Incidence/1000 person-years ^a
Any AE	829 (92.7)	1220.5	1295 (96.0)	1799.2
Disease exacerbation	321 (35.9)	105.2	476 (35.3)	121.4
Nasopharyngitis	252 (28.2)	93.9	342 (25.4)	94.1
Arthralgia	155 (17.3)	51.6	329 (24.4)	90.2
Abdominal pain	111 (12.4)	34.4	309 (22.9)	80.0
Headache	164 (18.3)	55.5	290 (21.5)	76.4
Upper respiratory tract infection	166 (18.6)	55.7	213 (15.8)	53.2
Nausea	105 (11.7)	32.3	231 (17.1)	57.7
Pyrexia	80 (8.9)	24.3	201 (14.9)	48.6
Severity of AE				
Mild	163 (18.2)	NA	223 (16.5)	NA
Moderate	451 (50.4)	NA	656 (48.6)	NA
Severe	215 (24.0)	NA	415 (30.8)	NA
Treatment-related AEs	355 (39.7)	NA	623 (46.2)	NA
Treatment withdrawn due to AE	137 (15.3)	NA	229 (17.0)	NA

Parameter	Ulcerative colitis (N = 894)		Crohn's disease (N = 1349)	
	n (%)	Incidence/1000 person-years ^a	n (%)	Incidence/1000 person-years ^a
SAEs	277 (31.0)	90.9	548 (40.6)	146.5
Disease exacerbation	119 (13.3)	34.8	224 (16.6)	50.3
Abdominal pain	9 (1.0)	2.6	41 (3.0)	9.0
Anal abscess	0	0	33 (2.4)	7.3
Small intestinal obstruction	4 (<1)	1.1	25 (1.9)	5.5
Treatment-related SAEs	37 (4.1)	NA	79 (5.9)	NA
AESIs				
Total infections	591 (66.1)	388.9	937 (69.5)	492.1
Serious infections	61 (6.8)	18.0	146 (10.8)	33.6
Malignancies	58 (6.5)	17.2	92 (6.8)	20.8
Infusion reactions	36 (4.0)	NA	67 (5.0)	NA
Hepatic events	29 (3.2)	8.4	63 (4.7)	14.1
PML	0	0	0	0
Deaths	4 (<1) ^b	NA	6 (<1) ^c	NA
Treatment-related death	1 (<1) ^d	NA	1 (<1) ^e	NA

Seguridad Vedolizumab con hasta 9 años de seguimiento

GEMINI LTE

Parameter	Ulcerative colitis (N = 894)		Crohn's disease (N = 1349)	
	n (%)	Incidence/1000 person-years ^a	n (%)	Incidence/1000 person-years ^a
Any AE	829 (92.7)	1220.5	1295 (96.0)	1799.2
Disease exacerbation	321 (35.9)	105.2	476 (35.3)	121.4
Nasopharyngitis	252 (28.2)	93.9	342 (25.4)	94.1
Arthralgia	155 (17.3)	51.6	329 (24.4)	90.2
Abdominal pain	111 (12.4)	34.4	309 (22.9)	80.0
Headache	164 (18.3)	55.5	290 (21.5)	76.4
Upper respiratory tract infection	166 (18.6)	55.7	213 (15.8)	53.2
Nausea	105 (11.7)	32.3	231 (17.1)	57.7
Pyrexia	80 (8.9)	24.3	201 (14.9)	48.6
Severity of AE				
Mild	163 (18.2)	NA	223 (16.5)	NA
Moderate	451 (50.4)	NA	656 (48.6)	NA
Severe	215 (24.0)	NA	415 (30.8)	NA
Treatment-related AEs	355 (39.7)	NA	623 (46.2)	NA
Treatment withdrawn due to AE	137 (15.3)	NA	229 (17.0)	NA

Parameter	Ulcerative colitis (N = 894)		Crohn's disease (N = 1349)	
	n (%)	Incidence/1000 person-years ^a	n (%)	Incidence/1000 person-years ^a
SAEs	277 (31.0)	90.9	548 (40.6)	146.5
Disease exacerbation	119 (13.3)	34.8	224 (16.6)	50.3
Abdominal pain	9 (1.0)	2.6	41 (3.0)	9.0
Anal abscess	0	0	33 (2.4)	7.3
Small intestinal obstruction	4 (<1)	1.1	25 (1.9)	5.5
Treatment-related SAEs	37 (4.1)	NA	79 (5.9)	NA
AESIs				
Total infections	591 (66.1)	388.9	937 (69.5)	492.1
Serious infections	61 (6.8)	18.0	146 (10.8)	33.6
Malignancies	58 (6.5)	17.2	92 (6.8)	20.8
Infusion reactions	36 (4.0)	NA	67 (5.0)	NA
Hepatic events	29 (3.2)	8.4	63 (4.7)	14.1
PML	0	0	0	0
Deaths	4 (<1) ^b	NA	6 (<1) ^c	NA
Treatment-related death	1 (<1) ^d	NA	1 (<1) ^e	NA

Upadacitinib Colitis ulcerosa 52 semanas

TEAEs (E/100 PY)	Placebo (N=245) (PY=135.0)	UPA 15 mg QD (N=250) (PY=199.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PY=218.5)
Adverse event (AE)	674 (499.4)	627 (314.4)	697 (319.0)
Severe AE	29 (21.5)	18 (9.0)	23 (10.5)
Serious AE (SAE)	28 (20.7)	24 (12.0)	22 (10.1)
AE leading to discontinuation of study drug	26 (19.3)	7 (3.5)	18 (8.2)
Death [†]	0	0	0

Upadacitinib Colitis ulcerosa 52 semanas

TEAEs (E/100 PY)	Placebo (N=245) (PY=135.0)	UPA 15 mg QD (N=250) (PY=199.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PY=218.5)
Adverse event (AE)	674 (499.4)	627 (314.4)	697 (319.0)
Severe AE	29 (21.5)	18 (9.0)	23 (10.5)
Serious AE (SAE)	28 (20.7)	24 (12.0)	22 (10.1)
AE leading to discontinuation of study drug	26 (19.3)	7 (3.5)	18 (8.2)
Death[†]	0	0	0

Upadacitinib Colitis ulcerosa 52 semanas

TEAEs (E/100 PY)	Placebo (N=245) (PY=135.0)	UPA 15 mg QD (N=250) (PY=199.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PY=218.5)
Adverse event (AE)	674 (499.4)	627 (314.4)	697 (319.0)
Severe AE	29 (21.5)	18 (9.0)	23 (10.5)
Serious AE (SAE)	28 (20.7)	24 (12.0)	22 (10.1)
AE leading to discontinuation of study drug	26 (19.3)	7 (3.5)	18 (8.2)
Death†	0	0	0

Upadacitinib Colitis ulcerosa 52 semanas

TEAEs (E/100 PY)	Placebo (N=245) (PY=135.0)	UPA 15 mg QD (N=250) (PY=199.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PY=218.5)
Adverse event (AE)	674 (499.4)	627 (314.4)	697 (319.0)
Severe AE	29 (21.5)	18 (9.0)	23 (10.5)
Serious AE (SAE)	28 (20.7)	24 (12.0)	22 (10.1)
AE leading to discontinuation of study drug	26 (19.3)	7 (3.5)	18 (8.2)
Death†	0	0	0

Upadacitinib Colitis ulcerosa 52 semanas

AESIs (E/100 PY)	Placebo (N=245) (PY=135.0)	UPA 15 mg QD (N=250) (PY=199.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PY=218.5)
Serious infection ⓘ	8 (5.9)	10 (5.0)	8 (3.7)
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster ⓘ	2 (1.5)	2 (1.0)	2 (0.9)
Active tuberculosis	0	0	0
Herpes zoster ⓘ	0	12 (6.0)	16 (7.3)
Malignancy	1 (0.7)	1 (0.5)	5 (2.3)
Malignancy excluding NMSC ⓘ	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.9)
Nonmelanoma skin cancer (NMSC) ⓘ	0	0	3 (1.4)
Lymphoma	0	0	0
Adjudicated gastrointestinal perforation	2 (1.5)	0	0
Adjudicated MACE ⓘ	1 (0.7)	0	1 (0.5)
Adjudicated VTE ⓘ	0	2 (1.0)	2 (0.9)
Anemia	19 (14.1)	12 (6.0)	11 (5.0)
Neutropenia	7 (5.2)	12 (6.0)	19 (8.7)
Lymphopenia	5 (3.7)	9 (4.5)	7 (3.2)
CPK elevations	5 (3.7)	16 (8.0)	22 (10.1)
Hepatic disorder	8 (5.9)	34 (17.0)	21 (9.6)
Renal dysfunction	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)

Upadacitinib Colitis ulcerosa 52 semanas

AESIs (E/100 PY)	Placebo (N=245) (PY=135.0)	UPA 15 mg QD (N=250) (PY=199.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PY=218.5)
Serious infection ⓘ	8 (5.9)	10 (5.0)	8 (3.7)
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster ⓘ	2 (1.5)	2 (1.0)	2 (0.9)
Active tuberculosis	0	0	0
Herpes zoster ⓘ	0	12 (6.0)	16 (7.3)
Malignancy	1 (0.7)	1 (0.5)	5 (2.3)
Malignancy excluding NMSC ⓘ	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.9)
Nonmelanoma skin cancer (NMSC) ⓘ	0	0	3 (1.4)
Lymphoma	0	0	0
Adjudicated gastrointestinal perforation	2 (1.5)	0	0
Adjudicated MACE ⓘ	1 (0.7)	0	1 (0.5)
Adjudicated VTE ⓘ	0	2 (1.0)	2 (0.9)
Anemia	19 (14.1)	12 (6.0)	11 (5.0)
Neutropenia	7 (5.2)	12 (6.0)	19 (8.7)
Lymphopenia	5 (3.7)	9 (4.5)	7 (3.2)
CPK elevations	5 (3.7)	16 (8.0)	22 (10.1)
Hepatic disorder	8 (5.9)	34 (17.0)	21 (9.6)
Renal dysfunction	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)

Upadacitinib Colitis ulcerosa 52 semanas

AESIs (E/100 PY)		Placebo (N=245) (PY=135.0)	UPA 15 mg QD (N=250) (PY=199.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PY=218.5)
Serious infection	i	8 (5.9)	10 (5.0)	8 (3.7)
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	i	2 (1.5)	2 (1.0)	2 (0.9)
Active tuberculosis		0	0	0
Herpes zoster	i	0	12 (6.0)	16 (7.3)
Malignancy		1 (0.7)	1 (0.5)	5 (2.3)
Malignancy excluding NMSC	i	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.9)
Nonmelanoma skin cancer (NMSC)	i	0	0	3 (1.4)
Lymphoma		0	0	0
Adjudicated gastrointestinal perforation		2 (1.5)	0	0
Adjudicated MACE	i	1 (0.7)	0	1 (0.5)
Adjudicated VTE	i	0	2 (1.0)	2 (0.9)
Anemia		19 (14.1)	12 (6.0)	11 (5.0)
Neutropenia		7 (5.2)	12 (6.0)	19 (8.7)
Lymphopenia		5 (3.7)	9 (4.5)	7 (3.2)
CPK elevations		5 (3.7)	16 (8.0)	22 (10.1)
Hepatic disorder		8 (5.9)	34 (17.0)	21 (9.6)
Renal dysfunction		1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)

Upadacitinib Colitis ulcerosa 52 semanas

AESIs (E/100 PY)	Placebo (N=245) (PY=135.0)	UPA 15 mg QD (N=250) (PY=199.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PY=218.5)
Serious infection ⓘ	8 (5.9)	10 (5.0)	8 (3.7)
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster ⓘ	2 (1.5)	2 (1.0)	2 (0.9)
Active tuberculosis	0	0	0
Herpes zoster ⓘ	0	12 (6.0)	16 (7.3)
Malignancy	1 (0.7)	1 (0.5)	5 (2.3)
Malignancy excluding NMSC ⓘ	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.9)
Nonmelanoma skin cancer (NMSC) ⓘ	0	0	3 (1.4)
Lymphoma	0	0	0
Adjudicated gastrointestinal perforation	2 (1.5)	0	0
Adjudicated MACE ⓘ	1 (0.7)	0	1 (0.5)
Adjudicated VTE ⓘ	0	2 (1.0)	2 (0.9)
Anemia	19 (14.1)	12 (6.0)	11 (5.0)
Neutropenia	7 (5.2)	12 (6.0)	19 (8.7)
Lymphopenia	5 (3.7)	9 (4.5)	7 (3.2)
CPK elevations	5 (3.7)	16 (8.0)	22 (10.1)
Hepatic disorder	8 (5.9)	34 (17.0)	21 (9.6)
Renal dysfunction	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)

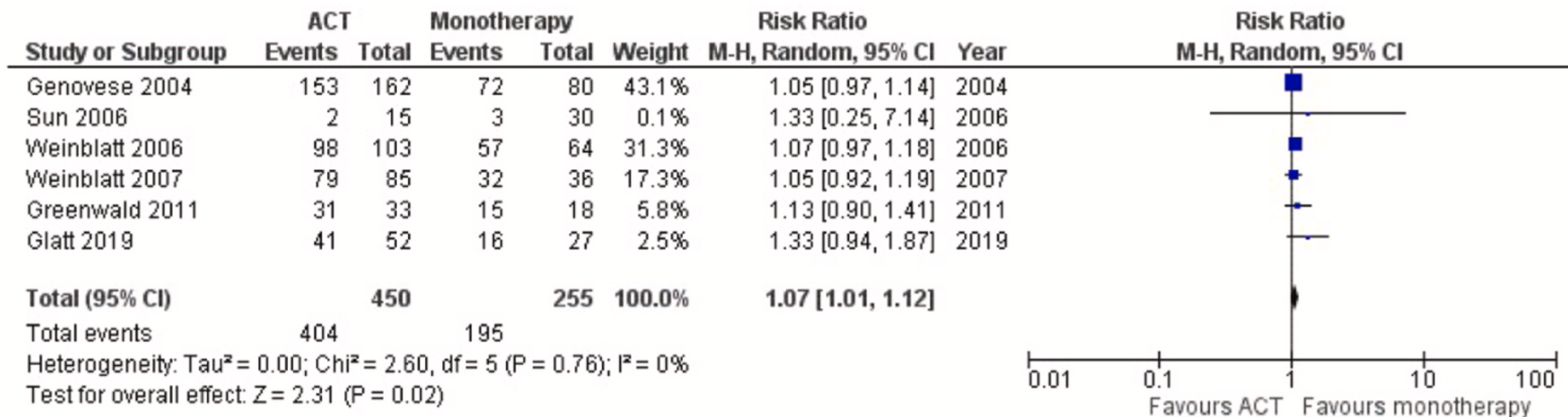
Upadacitinib Colitis ulcerosa 52 semanas

AESIs (E/100 PY)		Placebo (N=245) (PY=135.0)	UPA 15 mg QD (N=250) (PY=199.4)	UPA 30 mg QD (N=251) (PY=218.5)
Serious infection ⓘ		8 (5.9)	10 (5.0)	8 (3.7)
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster ⓘ		2 (1.5)	2 (1.0)	2 (0.9)
Active tuberculosis		0	0	0
Herpes zoster ⓘ		0	12 (6.0)	16 (7.3)
Malignancy		1 (0.7)	1 (0.5)	5 (2.3)
Malignancy excluding NMSC ⓘ		1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.9)
Nonmelanoma skin cancer (NMSC) ⓘ		0	0	3 (1.4)
Lymphoma		0	0	0
Adjudicated gastrointestinal perforation		2 (1.5)	0	0
Adjudicated MACE ⓘ		1 (0.7)	0	1 (0.5)
Adjudicated VTE ⓘ		0	2 (1.0)	2 (0.9)
Anemia		19 (14.1)	12 (6.0)	11 (5.0)
Neutropenia		7 (5.2)	12 (6.0)	19 (8.7)
Lymphopenia		5 (3.7)	9 (4.5)	7 (3.2)
CPK elevations		5 (3.7)	16 (8.0)	22 (10.1)
Hepatic disorder		8 (5.9)	34 (17.0)	21 (9.6)
Renal dysfunction		1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)



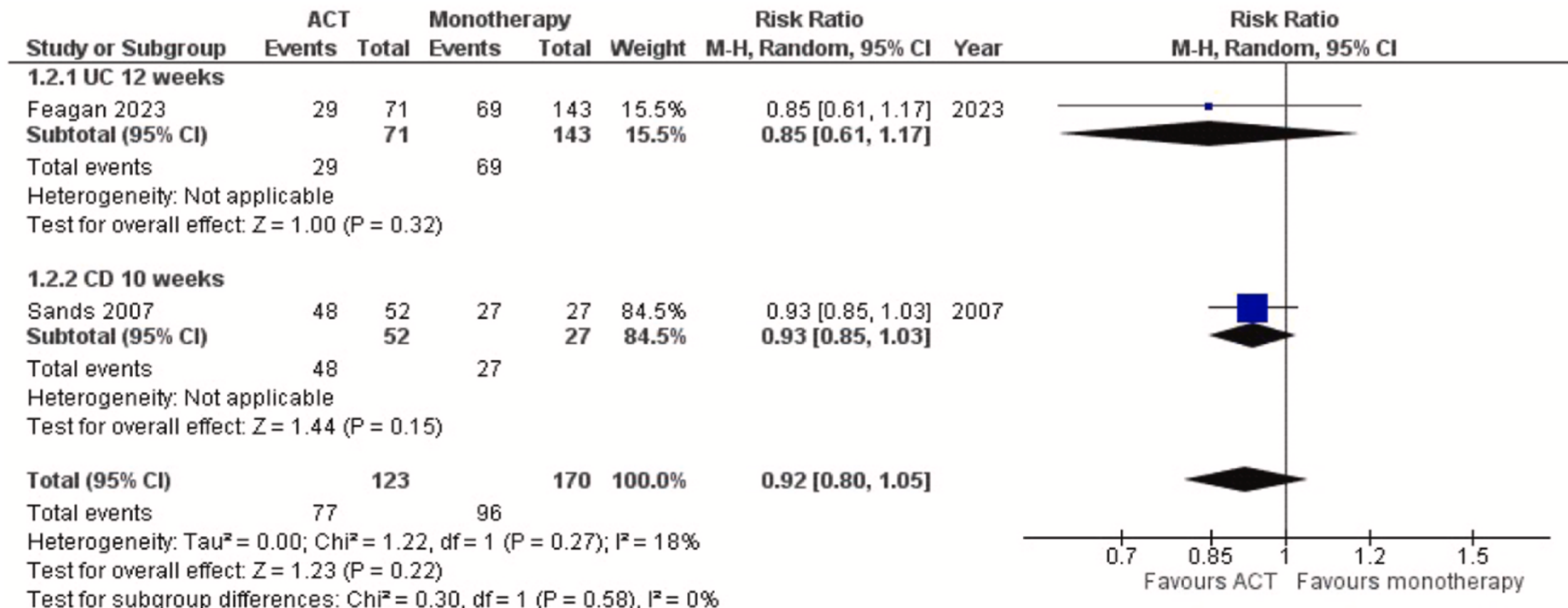
¿Dos terapias avanzadas?

Efectos secundarios dos terapias avanzadas vs monoterapia en pacientes con artritis reumatoide

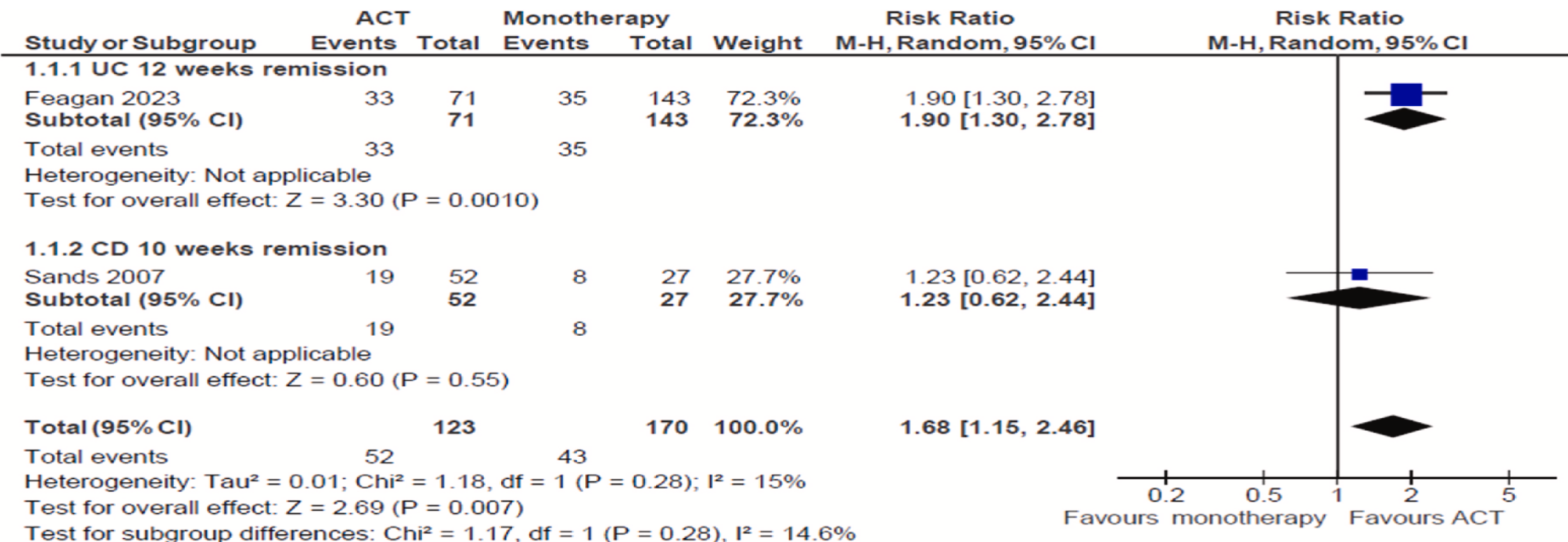


ACT: Advance combination therapy

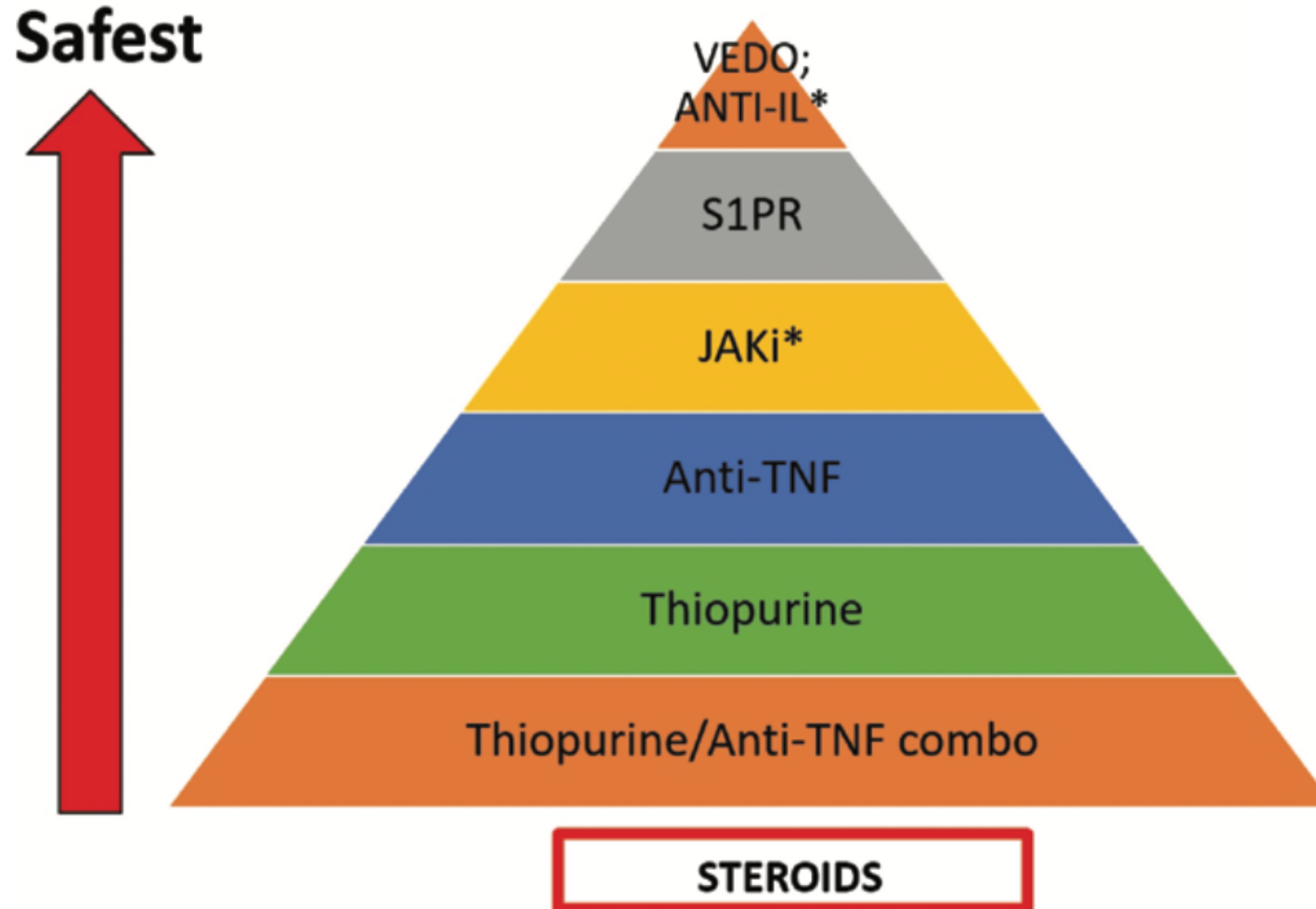
Efectos secundarios dos terapias avanzadas vs monoterapia en pacientes con EI



Efectividad dos terapias avanzadas vs monoterapia en pacientes con EI



Seguridad





Recomendaciones para optimizar identificación y prevención

Recomendaciones para optimizar identificación y prevención

Pacientes nuevos:

- Serologías virales hepatitis – VIH
- Actualizar calendario vacunas
- Vacunación influenza, COVID, hepatitis B, neumococo, VPH, Zoster
- Evaluación TBC latente – activa

Recomendaciones para optimizar identificación y prevención

- Durante el seguimiento :
 - Búsqueda activa clínica de eventos adversos
 - Exámenes generales: hemograma, perfil hepático, función renal seriados

Recomendaciones para optimizar identificación y prevención

- Pacientes nuevos y durante el seguimiento :

Educación sobre su tratamiento

Recomendaciones para optimizar identificación y prevención

Fármaco	Antes del tratamiento	Durante el tratamiento	Precauciones Contra indicaciones	Perfil efectos secundarios
Aminosalicilatos	Evaluación habitual	Seguimiento habitual	Eventos adversos previos Sulfasalazina en alergias a sulfas	Poco frecuentes Cefaleas, náuseas, alergia cutánea. Diarrea Poco frecuentes: pancreatitis, alteración hemograma, miocarditis
Corticoides	Evaluación habitual	Seguimiento habitual Confirmar suspensión!	Infecciones activas Enfermedades crónicas no compensadas: DM, HTA, glaucoma, cataratas, trastornos del ánimo Vacunas vivas	Insomnio, temblor, trastornos del ánimo, síndrome de Cushing, acné, hirsutismo, infecciones, equimosis, hipertensión, diabetes mellitus, osteoporosis, cataratas y glaucoma.

Recomendaciones para optimizar identificación y prevención

Fármaco	Antes del tratamiento	Durante el tratamiento	Precauciones Contra indicaciones	Perfil efectos secundarios
Análogos tiopurinas	Medir TPMT/NUDT15	Medición metabolitos Evaluación por dermatólogo anual Evaluación ginecológica seriada	Efectos secundarios previos Neoplasia Vacunas vivas	Nauseas Hepatotoxicidad Mielotoxicidad Pancreatitis Infecciones Neoplasias: linfoma-melanoma, cervicouterino
Metotrexato	Embarazo Planificación embarazo	Seguimiento habitual Acido fólico	Embarazo y lactancia Enfermedad hepática y renal avanzada Vacunas vivas	Náuseas, vómitos, diarrea Leucopenia, anemia, trombocitopenia. Elevación de enzimas hepáticas, riesgo de hepatotoxicidad crónica con uso prolongado. Alopecia , fotosensibilidad, rash cutáneo)

Recomendaciones para optimizar identificación y prevención

Fármaco	Antes del tratamiento	Durante el tratamiento	Precauciones Contra indicaciones	Perfil efectos secundarios
AntiTNF	TB	TB anual Evaluación por dermatólogo anual	Insuficiencia cardiaca Enf. Desmielinizantes Vacunas vivas	Infecciones Reacciones infusionales Neoplasias :linfoma, melanoma LES like, psoriasis
Anti Interleucinas Ustekinumab (IL12-23) Risankizumab – Guselkumab- Mirikizumab (IL23)	Habitual	Seguimiento habitual	Vacunas vivas Embarazo (IL 23)	Infecciones Cefaleas, artralgias, reacción sitio inyección Cancer de piel
Vedolizumab	Habitual	Seguimiento habitual	Vacunas vivas	Infecciones respiratorias altas Cefaleas Artralgias

Recomendaciones para optimizar identificación y prevención

Fármaco	Antes del tratamiento	Durante el tratamiento	Precauciones Contra indicaciones	Perfil efectos secundarios
Ozanimod	ECG/espirometría/ Fondo ojo Discutir embarazo	Seguimiento habitual	Cardiopatía coronaria, Insf. Cardíaca, bloqueo 2-3 grado Enfermedad pulmonar crónica Edema macular Embarazo Vacunas vivas	Infecciones, linfopenia
AntiJAK	No recomendado en : Neutropenia . Linfopenia DHC Child C Enf renal crónica avanzada Discutir embarazo	Seguimiento habitual Evaluar dirigidamente: Infecciones Neutropenia Linfopenia Dislipemia	Embarazo – lactancia Edad sobre 50 años Antecedentes cardiovasculares – neoplasias Tromboembolismo venoso Vacunas vivas	Infecciones (Herpes Zoster) Eventos cardiovasculares Tromboembolismo venoso Neoplasia Acne Dislipemia

Conclusiones

- La mayoría de los fármacos utilizados para inducir y mantener la remisión en pacientes con EI pueden provocar reacciones adversas.
- Frecuencia y gravedad varían según el tipo de medicamento, las características del paciente y las condiciones de uso.
- Aspectos claves para minimizar el impacto de los efectos secundarios son :
 - Conocer el perfil de seguridad del fármaco
 - Monitoreo continuo de los pacientes durante el tratamiento
 - Educación al equipo de salud y al paciente
- Conocimiento y la gestión adecuada de los efectos secundarios son fundamentales para maximizar los beneficios del tratamiento farmacológico y minimizar sus riesgos.