

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
 IPT-265/V1/23042024

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de upadacitinib (Rinvoq®) para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico.

Fecha de publicación: 23 de abril de 2024

## Índice

Introducción.....	1
Upadacitinib (Rinvoq®) [41].....	4
Farmacología [41].....	4
Eficacia [41,42].....	5
Estudio CD-1(n=495) (U-EXCEED) M14-431 [43,44].....	6
Estudio CD-2 (n=526) (U-EXCEL) M14-433 [44,45].....	7
CD-3 (U-ENDURE) M14-430 [44,46].....	8
Seguridad [41,42,44].....	11
Eventos adversos de especial interés (EAEI).....	12
Discusión.....	14
Conclusión.....	23
Grupo de expertos.....	235
Referencias.....	345

## Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) se clasifica como una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que puede afectar cualquier sección del tracto gastrointestinal, aunque su ubicación más común suele ser el íleon y el colon. Se trata de una afección crónica, heterogénea, debilitante y a menudo progresiva, que se manifiesta en forma de brotes de actividad que producen un daño intestinal irreversible en una mayoría de los pacientes, durante los cuales los síntomas son prominentes, seguidos de fases de remisión en las cuales los síntomas disminuyen o desaparecen. La clasificación de Montreal es utilizada para describir los diferentes fenotipos de la enfermedad, considerando la edad del paciente en el momento del diagnóstico, la ubicación y el patrón de la enfermedad [1]. Para evaluar el daño intestinal acumulado a lo largo del tiempo, la puntuación de daño de Lemann podría ser una medida más precisa [2, 3]. Sin embargo, hasta la fecha, no existe un estándar de referencia establecido para medir de manera integral la carga de la enfermedad en la práctica clínica.

Los síntomas más comunes incluyen diarrea con presencia de sangre, dolor abdominal, fatiga, urgencia para defecar, formación de fistulas, pérdida de apetito, disminución de peso y anemia debido al sangrado en el intestino. Los

pacientes también pueden estar en mayor riesgo de sufrir fracturas y tromboembolismos, así como de desarrollar complicaciones extraintestinales como artritis, colangitis esclerosante primaria, problemas hepáticos, complicaciones renales y manifestaciones en los ojos o la piel, como eritema nodoso y pioderma gangrenoso. La inflamación transmural característica de la enfermedad puede dar lugar a complicaciones adicionales, como fístulas, que provocan un notable malestar debido al dolor, la secreción y la incontinencia, así como angustia psicológica. Como resultado, los pacientes con EC experimentan una significativa disminución en su calidad de vida, afectando su capacidad para dormir y ser productivos, tanto en el trabajo como en entornos educativos. Además, existe un mayor riesgo de desarrollar cáncer de colon en casos de afectación extensa y prolongada evolución de la enfermedad [4].

Aunque la etiología precisa aún no se comprende completamente, se postula que la interacción de factores genéticos, ambientales, la composición de la microbiota y el sistema inmunológico desempeñan un papel fundamental. El sistema inmunológico, en particular, desempeña una función central en la patogénesis de la enfermedad. A nivel de la mucosa intestinal, se observa una respuesta inmunológica alterada que desencadena diversos mecanismos inmunológicos, contribuyendo así al daño inflamatorio en los tejidos. La colitis ulcerosa (CU), por otro lado, tiende a afectar principalmente a adultos entre las edades de 30 y 40 años, y se asocia con una variedad de síntomas físicos que generan un impacto significativo tanto a nivel psicosocial como laboral [5].

De acuerdo con una revisión sistemática que abarcó datos desde 1990 hasta 2016, la incidencia de la EC en Europa occidental presenta estimaciones de valores mínimos y máximos, siendo 1,85 y 10,5 por cada 100.000 personas-año, respectivamente. En términos de prevalencia, los valores oscilan entre un mínimo de 28,2 y un máximo de 322,0 por cada 100.000 personas [6].

En el contexto de España, los datos más recientes sobre la incidencia de EC a nivel nacional fueron publicados en un estudio prospectivo basado en una población adulta diagnosticada con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en el año 2017. Durante el primer año de seguimiento, la tasa de incidencia para la EC en adultos fue de 7,4 pacientes por cada 100.000 personas-año [7]. En cuanto a la prevalencia en España, datos recopilados en un estudio epidemiológico transversal sobre EII han estimado una prevalencia de la EC en la población adulta en un 0,39% [8].

Además, de acuerdo con los datos actualizados del Registro de Atención Especializada del Conjunto Mínimo de Datos (RAE-CMBD) del Ministerio de Sanidad, la tasa ajustada de hospitalizaciones anuales por EC fluctúa entre 13,5 y 15,8 por cada 100.000 habitantes-año durante el período 2016-2020. El porcentaje de hospitalizaciones atribuidas a la EC en relación al total de hospitalizaciones se sitúa en un rango de 0,156% a 1,60% [9].

El enfoque terapéutico actual para abordar la EC se basa en una serie de factores interrelacionados, que incluyen el momento de aparición, la ubicación específica en el tracto gastrointestinal, la gravedad de la enfermedad y su patrón de desarrollo. Este último abarca aspectos como la frecuencia de recaídas, la evolución individual, la respuesta a tratamientos anteriores, los efectos secundarios de terapias previas y la presencia de manifestaciones extraintestinales. A pesar de estos factores, dada la naturaleza crónica de la enfermedad, actualmente no existe un tratamiento capaz de curarla de manera definitiva.

Las principales pautas de práctica clínica, que incluyen la Organización Europea para el Tratamiento de la Enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa (ECCO, por sus siglas en inglés, European Crohn's and Colitis Organisation) [10, 11], el Colegio Americano de Gastroenterología (ACG, por sus siglas en inglés, American College of Gastroenterology) [12], la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA, por sus siglas en inglés, American Gastroenterological Association Institute) [13] y la Sociedad Británica de Gastroenterología [14], se dispone de una variedad de enfoques terapéuticos. Estos tratamientos buscan lograr el control de los síntomas causados por la inflamación activa, tanto para inducir la remisión clínica en términos de síntomas y resultados endoscópicos como para mantenerla a largo plazo. Además de estos objetivos, la terapia farmacológica tiene como finalidad minimizar la pérdida de respuesta en el paciente para prevenir nuevas recaídas, mejorar los resultados informados por el paciente (PRO, por sus siglas en inglés, Patient Reported Outcomes) y prevenir complicaciones secundarias y extraintestinales, incluido el cáncer colorrectal [15]. Un

aspecto relevante también es reducir la dependencia de corticosteroides durante la inducción y el mantenimiento de la remisión, además de minimizar la necesidad de realizar colectomías [16, 17, 18, 19].

En términos generales, se espera que la mejora clínica sea notable en un lapso de 2 a 4 semanas. Se sugiere que la evaluación de la respuesta se realice en un período de 10 a 16 semanas como máximo. Aquellos pacientes que logren alcanzar la remisión clínica deben ser considerados para el inicio de un tratamiento de mantenimiento.

La evaluación de la respuesta clínica al tratamiento generalmente involucra medidas de la actividad de la enfermedad, como el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (DAI, por sus siglas en inglés, Crohn's Disease Activity Index) [20, 21]. Además, se emplean índices específicos para evaluar la respuesta endoscópica, como el Índice de Gravedad de la Enfermedad de Crohn (CDEIS, por sus siglas en inglés, Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) o el Índice Endoscópico Simple para la EC (IES-EC) [22, 23], en conjunto con biomarcadores de inflamación tales como la Proteína C Reactiva (PCR) y/o la Calprotectina Fecal (CF) [24], además de los signos y síntomas informados por el paciente (PRO, por sus siglas en inglés, Patient-Reported Outcomes) [25]. Estas herramientas se utilizan para documentar tanto el proceso inflamatorio como la actividad de la enfermedad, al tiempo que proporcionan una medida de la cicatrización endoscópica de la mucosa. En paralelo, se sugiere realizar la evaluación de la inflamación de la mucosa mediante procedimientos endoscópicos o estudios de imagen, utilizando escalas validadas para este propósito [26].

El tratamiento para inducir la remisión de la enfermedad abarca la utilización de diversos medicamentos antiinflamatorios, como los aminosalicilatos (5-ASA), así como corticoesteroides en formas tópicas, orales o parenterales. En casos donde la respuesta no es óptima, se emplean inmunomoduladores como las tiopurinas, entre ellas la azatioprina (AZA) o la 6-mercaptopurina (6-MP), a veces en combinación con corticoesteroides. Otras alternativas incluyen el metotrexato, ciclosporina, tacrolimus y micofenolato de mofetilo, especialmente en situaciones de enfermedad moderada a grave, cuando la respuesta a los corticoesteroides es limitada.

En los últimos años, se han autorizado diversos antagonistas de factores de crecimiento que se utilizan en monoterapia o en combinación con los inmunomoduladores tradicionales. Estos incluyen los antagonistas del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), como infliximab y adalimumab [27, 28], así como inhibidores de la integrina  $\alpha 4\beta 7$  de los linfocitos humanos, como vedolizumab [29]. Además, los inhibidores de las interleucinas (IL)-12 e IL-23, como ustekinumab, y los inhibidores selectivos de la IL-23, como risankizumab [30,31].

Estos tratamientos están recomendados para pacientes refractarios, es decir, aquellos que no responden adecuadamente a ciclos completos de tratamientos convencionales, o que no los toleran debido a efectos adversos o contraindicaciones médicas específicas. Los inhibidores de integrinas e IL también son considerados para pacientes que no obtienen respuesta al tratamiento con anti-TNF- $\alpha$ . Cabe señalar que no existen datos sobre el uso combinado de diferentes tratamientos biológicos en conjunto.

En ciertas circunstancias, es esencial lograr un control exhaustivo de la inflamación o resolver complicaciones como estenosis, perforaciones, fístulas, abscesos e infecciones en las heridas. Para ello, puede ser necesario llevar a cabo una resección quirúrgica de los segmentos afectados que no responden satisfactoriamente al tratamiento farmacológico. Además, es frecuente recomendar la combinación de tratamientos farmacológicos. Las guías sugieren diferentes enfoques en función de si se trata de fístulas simples o complejas, considerando el uso de setones y/o antibióticos como ciprofloxacino y metronidazol, junto o no con anti-TNF- $\alpha$  (o AZA/6-MP), respectivamente [32]. Más recientemente, se ha autorizado también una terapia celular con células mesenquimales alogénicas para tratar fístulas perianales [33].

Al mismo tiempo, se aconseja evitar situaciones de estrés, la ingesta de Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs) y dietas con baja cantidad de residuos, para reducir la sensación de distensión y gas. El consumo de tabaco no es recomendado [34]. En cuanto al tratamiento del dolor, se debe recurrir al paracetamol. Para los niños, se prioriza la nutrición enteral como primera opción de tratamiento [35].

Hoy en día, un número considerable de pacientes con EC moderada a grave no responden satisfactoriamente al tratamiento, especialmente a la terapia anti-TNF- $\alpha$ . Además, algunos experimentan una pérdida de respuesta después de haber obtenido resultados iniciales o presentan intolerancia a las terapias disponibles [36,37,38,39,40]. En España, datos recientemente publicados confirman el elevado porcentaje de personas con EC con un control subóptimo de la enfermedad [41]. Por esta razón, surge la necesidad de contar con tratamientos nuevos que sean eficaces y presenten un perfil de seguridad aceptable. Estos tratamientos podrían emplearse como segunda o tercera línea de acción tras respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico en estos casos específicos.

En la tabla 1 del anexo se muestra las Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

## Upadacitinib (Rinvoq®) [42]

Upadacitinib está indicado para de la EC activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico. Upadacitinib también está autorizado para el tratamiento de espondiloartritis axial radiográfica activa (EspAax-r), espondiloartritis axial no radiográfica activa (EspAax-nr), en la artritis reumatoide (AR) activa, en artritis psoriásica (APs), espondilitis anquilosante (EA), en dermatitis atópica (DA), en colitis ulcerosa (CU).

La dosis de inducción recomendada de upadacitinib es de 45 mg una vez al día durante 12 semanas. En los pacientes que no logren un beneficio terapéutico adecuado tras la inducción inicial de 12 semanas, se puede considerar prolongar la inducción durante 12 semanas más con una dosis de 30 mg una vez al día. Se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib en estos pacientes si no muestran beneficio terapéutico tras 24 semanas de tratamiento.

La dosis de mantenimiento recomendada de upadacitinib es de 15 mg o 30 mg una vez al día en función de la situación clínica de cada paciente:

- Una dosis de 15 mg se recomienda para pacientes que presentan un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna.
- Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser apropiada para pacientes con una carga de enfermedad elevada que no presentan un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna o que no muestran un beneficio terapéutico adecuado con la dosis de 15 mg una vez al día.
- Se debe usar la dosis efectiva más baja para mantener la respuesta.

Para los pacientes de 65 años de edad y mayores, la dosis de mantenimiento recomendada es de 15 mg una vez al día.

En los pacientes que hayan respondido al tratamiento con upadacitinib, los corticoesteroides se pueden reducir y/o suspender según la práctica clínica habitual.

## Farmacología [42]

Upadacitinib es un inhibidor selectivo y reversible y de las quinasas Janus (JAK), enzimas que transducen señales intracelulares involucradas en una amplia gama de procesos celulares como las respuestas inflamatorias, la hematopoyesis y el control inmunitario. Upadacitinib inhibe de manera preferente JAK1 y JAK1/3, permitiendo así la modulación de la respuesta inflamatoria e inmune.

Las citoquinas proinflamatorias (incluyendo IL-6, IL-7, IL-15 e IFN- $\gamma$ ) transducen señales a través de la vía JAK1 y están involucradas en la patología de las enfermedades inflamatorias intestinales. La inhibición de JAK1 con upadacitinib modula la señalización de citoquinas dependientes de las JAK poniendo de manifiesto la carga inflamatoria y los signos y síntomas de las enfermedades inflamatorias intestinales.

## Eficacia [42, 43]

La eficacia y la seguridad de upadacitinib se evaluó en tres ensayos de fase 3, multicéntricos, doble ciego y controlados con placebo: dos estudios de inducción, CD-1 (U-EXCEED) y CD-2 (U-EXCEL), seguidos de un estudio de mantenimiento de 52 semanas y de extensión a largo plazo, CD-3 (U-ENDURE).

La variable principal de eficacia en los 3 estudios fueron las variables coprimarias:

- Proporción de sujetos con remisión clínica (resultados informados por los pacientes, PRO), definida como la proporción de sujetos con una puntuación media diaria de frecuencia de deposiciones muy blandas o líquidas (FD)  $\leq 2,8$  y una media diaria de dolor abdominal (DA)  $\leq 1$ , ambos parámetros sin ser peor que el estado basal.
- Proporción de sujetos con respuesta endoscópica, definida como una disminución en la puntuación del índice IES-EC  $> 50\%$  desde el inicio del ensayo de inducción, o para pacientes con un IES-EC de 4 al inicio, una disminución de  $\geq 2$  puntos desde el inicio (rango: 0 a 56, mayor puntuación indica una enfermedad más grave).

Estas variables coprimarias fueron evaluadas en la semana 12 en los estudios de inducción U-EXCEED y U-EXCEL, y en la semana 52 en el estudio U-ENDURE.

Las variables secundarias principales evaluadas en los ensayos de inducción y mantenimiento incluyeron:

1. Respuesta clínica, medida por la disminución de  $\geq 100$  puntos desde el valor inicial en la puntuación del Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CAI, por sus siglas en inglés).
2. Remisión clínica, definida como una puntuación menor a 150 según CAI en la semana 12 en inducción y en la semana 52 en mantenimiento.
3. Remisión clínica según FD/DA sin uso de corticoesteroides, que implicaba la interrupción de corticoesteroides y la obtención de remisión clínica según FD/DA en la semana 12 en inducción y en la semana 52 en mantenimiento en pacientes que habían recibido corticoesteroides al inicio.
4. Respuesta endoscópica, determinada por la puntuación IES-EC  $\leq 4$  y una disminución de  $\geq 2$  puntos desde el valor inicial, sin ningún subpuntuaje  $>1$  en variables individuales.
5. Cambio en la calidad de vida, evaluado mediante la puntuación del Cuestionario de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ) en comparación con el valor inicial.
6. Cambio en la fatiga, evaluado a través de la puntuación de la Evaluación Funcional de Terapia de Enfermedades Crónicas - Fatiga (FACIT-F) en comparación con el valor inicial.
7. Ocurrencia de hospitalización relacionada con la EC.
8. Resolución de manifestaciones extraintestinales.

Además, en el estudio de mantenimiento U-ENDURE, se consideraron variables secundarias adicionales:

1. Remisión profunda, definida como la combinación de remisión clínica según FD/DA y respuesta endoscópica.
2. Mantenimiento de la remisión clínica según FD/DA.

Adicionalmente, tanto en inducción como en mantenimiento se evaluaron medidas endoscópicas más estrictas, como SES-CD 0-2, ausencia de úlceras (subpuntuación de superficie ulcerada de SES-CD de 0 entre los sujetos con úlceras al inicio) y remisión endoscópica sin corticoesteroides en las semanas 12 y 52.

## Estudio CD-1(n=495)(U-EXCEED) M14-431 [44, 45]

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de upadacitinib en comparación con placebo como tratamiento de inducción en sujetos con EC activa de moderada a grave, que no habían respondido adecuadamente o eran intolerantes a tratamientos biológicos.

En la parte 1 del estudio, 495 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir upadacitinib 45 mg una vez al día (QD) o placebo. Esta parte 1 tuvo una duración de 12 semanas. Se realizó estratificación por el uso de corticosteroides (sí/no), la puntuación IES-EC ( $< 15$  y  $\geq 15$ ), y el número de tratamientos biológicos previos ( $\leq 1$  y  $>1$ ).

Para garantizar un número suficiente de respondedores y su posterior inclusión en el estudio de mantenimiento y al mismo tiempo minimizar la exposición innecesaria al placebo, se incluyó un segundo grupo de tratamiento de inducción abierto, de un solo brazo, de 12 semanas de duración, se trata de la parte 2 del estudio U-EXCEED.

Los sujetos aleatorizados al grupo placebo que no lograron una respuesta clínica en la semana 12 continuaron con un período de tratamiento extendido con upadacitinib 45 mg. Este estudio también incluyó un periodo de extensión del tratamiento de 12 semanas con upadacitinib 30 mg una vez al día para los pacientes que recibieron upadacitinib 45 mg una vez al día y no alcanzaron una respuesta clínica según la FD y DA (disminución de la media diaria FD  $\geq 30\%$  y/o disminución de la media diaria de la puntuación de DA  $\geq 30\%$  y ninguna de ellas mayor que la basal) en la semana 12.

Los principales criterios de inclusión para el estudio de inducción U-EXCEED fueron:

- Diagnóstico confirmado de EC al menos 3 meses antes de la visita de inicial.
- Diagnóstico confirmado de EC activa de moderada a grave, definida como una FD media diaria  $\geq 4$  y/o una puntuación de DA media diaria  $\geq 2$ , y una puntuación revisada de forma centralizada del índice IES-EC  $\geq 6$ , o  $\geq 4$  en el caso de enfermedad ileal aislada, excluido el componente de estrechamiento.
- Evidencia de inflamación de la mucosa basada en la puntuación IES-EC en una endoscopia revisada de forma centralizada.
- Haber tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a cualquier terapia biológica para infliximab, adalimumab, certolizumab, pegol, vedolizumab y ustekinumab.

Los principales criterios de exclusión fueron:

- Participante con un diagnóstico actual de colitis ulcerosa o colitis indeterminada.
- Participante con dosis no estables de antibióticos, aminosalicilatos orales, corticosteroides o metotrexato (MTX) relacionados con la EC.
- Participante con las siguientes complicaciones conocidas de la EC: abscesos (abdominales o perianales), estenosis intestinales sintomáticas, colitis fulminante, megacolon tóxico o cualquier otra manifestación que pueda requerir cirugía mientras esté inscrito en el estudio.
- Participante con ostomía o reservorio ileoanal.

Las características demográficas de la población estuvieron equilibradas en general entre los distintos grupos del estudio. El 53,5% de los participantes eran hombres, la edad promedio fue 38,1 años y el índice de masa corporal promedio de 24,1 kg/m<sup>2</sup>. La mediana de la duración de la enfermedad fue de 9,4 años. La localización más frecuente de la EC es la ileo-colónica 49,3%. En cuanto a las puntuaciones clínicas, el promedio del índice CDAI fue de 307,1 y la puntuación media del IES-EC fue de 15,1. En relación a la medicación concomitante, un 7,5% de los pacientes utilizaba inmunosupresores, un 15,4% utilizaba aminosalicilatos y un 33,9% utilizaba corticoesteroides. Todos los pacientes habían presentado una respuesta inadecuada o no habían tolerado el tratamiento con uno o más tratamientos

biológicos (fracaso a biológico previo). De estos pacientes, un 39%, un 30% y un 31% no habían respondido adecuadamente a 1, 2 o 3 o más tratamientos biológicos, respectivamente (fracaso a biológico previo).

El uso de tratamientos biológicos e inmunosupresores, salvo MTX o corticoesteroides, no se permitió. Los pacientes que recibían corticoesteroides al inicio del estudio comenzaron una pauta de reducción gradual de los corticoesteroides a partir de la semana 4.

## Resultados

Del total de 495 pacientes que iniciaron el periodo doble ciego, 55 (11,1%) discontinuaron el tratamiento (4,4% del grupo placebo y 6,7% del grupo upadacitinib 45 mg).

En la semana 12, la proporción de pacientes que alcanzaron la variable coprimaria remisión clínica fue 14% y 40%, para los grupos de placebo y upadacitinib, respectivamente. La diferencia fue del 26% (IC95%: 19 a 33,  $p < 0,001$ ). La proporción de pacientes que alcanzó la respuesta endoscópica fue 4% y 35%, para los grupos de placebo y upadacitinib, respectivamente. La diferencia fue del 31% (IC95%: 25 a 37,  $p < 0,001$ ).

Respecto a las variables secundarias clave, controladas por multiplicidad, se observó que la respuesta clínica 100 (RC-100) (definida como una disminución de al menos 100 puntos en el CDAI desde el inicio) se logró a partir de la semana 2, con diferencias estadísticamente significativas observadas para upadacitinib 45 mg QD en comparación con el placebo. Además, la remisión clínica según el CDAI se logró en la semana 4, con diferencias estadísticamente significativas observadas para upadacitinib 45 mg QD en comparación con el placebo. El efecto del tratamiento aumentó con el tiempo, con mayores diferencias de tratamiento entre upadacitinib 45 mg QD y placebo observadas en la semana 12. Además, la respuesta endoscópica y la remisión clínica sin corticoesteroides también se lograron en la semana 12, con diferencias estadísticamente significativas observadas para upadacitinib 45 mg QD en comparación con el placebo. Los cuestionarios de resultados informados por el paciente (PRO) que resumen la calidad de vida (por el Cuestionario de Enfermedad Inflamatoria Intestinal [IBDQ]) y la fatiga (por la Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas [FACIT]-Fatiga) también mostraron una mejora general estadísticamente significativa y más alta en upadacitinib 45 mg en comparación con el placebo. Las hospitalizaciones relacionadas con la EC fueron numéricamente más bajas en el grupo de upadacitinib 45 mg en comparación con el placebo.

La tabla 2 del anexo muestra los datos de eficacia de las distintas variables de eficacia del estudio de inducción U-EXCEED.

## Estudio CD-2 (n=526)(U-EXCEL) M14-433 [46, 47]

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de upadacitinib en comparación con placebo como tratamiento de inducción en sujetos con EC activa de moderada a grave, que no habían respondido adecuadamente o eran intolerantes a tratamientos clásicos convencionales y/o biológicos.

En la parte 1 del estudio, 526 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir upadacitinib 45 mg QD o placebo; esta parte 1 tuvo una duración de 12 semanas. Se realizó estratificación por el uso de corticosteroides (sí/no), la puntuación IES-EC ( $< 15$  y  $\geq 15$ ), y el número de tratamientos biológicos previos ( $\leq 1$  y  $> 1$ ).

Los pacientes que no respondieron al tratamiento con upadacitinib de 45 mg QD en la primera parte, y que fueron asignados al grupo de upadacitinib, participaron en un periodo de extensión abierto de 12 semanas (parte 2). Durante este periodo, recibieron upadacitinib de 30 mg una vez al día. Por otro lado, aquellos pacientes que inicialmente recibieron un placebo fueron cambiados a upadacitinib de 45 mg una vez al día en esta segunda parte.

Los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes fueron los similares, pero no los mismos que en el estudio U-EXCEED. En el estudio de inducción U-EXCEL los participantes debían haber mostrado una respuesta inadecuada o intolerancia a cualquier terapia convencional, pero no a la terapia biológica.

Las características demográficas de la población estuvieron equilibradas en general entre los distintos grupos del estudio. El 53,8% de los participantes eran hombres, con una edad promedio de 39,5 años el índice de masa corporal promedio fue 24,9 kg/m<sup>2</sup>. La mediana de la duración de la enfermedad fue de 6,4 años. La localización más frecuente de la EC fue la ileo-colónica (50%). En cuanto a las puntuaciones clínicas, el promedio del índice CDAI fue de 292,9 y la puntuación media del IES-EC fue de 13,7. En relación a la medicación concomitante, un 3% de los pacientes utilizaba inmunosupresores, un 24,9% utilizaba aminosalicilatos y un 36,1% utilizaba corticoesteroides. Además, un 45% de los participantes había fracasado previamente con tratamiento biológicos. Dentro de este grupo, un 36%, un 32% y un 32% habían experimentado fracaso con 1, 2 o 3 o más tratamientos biológicos, respectivamente. El 55% había presentado una respuesta inadecuada o no había tolerado los tratamientos convencionales, pero no el tratamiento biológico (sin fracaso a biológico previo).

Los pacientes que recibían corticoesteroides al inicio del estudio comenzaron una pauta de reducción gradual de los corticoesteroides a partir de la semana 4.

### Resultados

Del total de 526 pacientes que iniciaron el periodo doble ciego, 42 (7,9%) discontinuaron el tratamiento (4,1% del grupo placebo y 3,8% del grupo upadacitinib 45 mg).

En la semana 12, la proporción de pacientes que alcanzaron la variable coprimaria remisión clínica fue 22% y 51%, para los grupos de placebo y upadacitinib, respectivamente. La diferencia fue del 29% (IC95%: 21 a 36, p <0,001). Para aquellos pacientes con fracaso biológico previo la remisión clínica fue 14% y 47%, para los grupos de placebo y upadacitinib, respectivamente. La diferencia fue del 33% (IC95%: 22 a 44). Para los pacientes sin fracaso biológico previo la remisión clínica fue 29% y 54%, para los grupos de placebo y upadacitinib, respectivamente. La diferencia fue del 26% (IC95%: 14 a 37).

Respecto a la respuesta endoscópica, la proporción de pacientes que la alcanzó fue 13% y 46%, para los grupos de placebo y upadacitinib, respectivamente. La diferencia fue del 33% (IC95%: 26 a 40, p <0,001). Para aquellos pacientes con fracaso biológico previo la respuesta endoscópica fue 9% y 38%, para los grupos de placebo y upadacitinib, respectivamente. La diferencia fue del 29% (IC95%: 19 a 39). Para los pacientes sin fracaso biológico previo la respuesta endoscópica fue 16% y 52%, para los grupos de placebo y upadacitinib, respectivamente. La diferencia fue del 36% (IC95%: 25 a 46).

Al igual que se observó en el estudio U-EXCEED, en este estudio de inducción se encontraron diferencias estadísticamente significativas para upadacitinib 45 mg QD en comparación con el placebo en relación a las variables secundarias clave, controladas mediante ajuste por multiplicidad, así como para las variables adicionales que medían objetivos endoscópicos más estrictos. En ambos estudios, se observó un inicio rápido de la eficacia, alcanzando niveles significativos ya en la semana 2. Asimismo, en ambos estudios, los pacientes tratados con upadacitinib 45 mg experimentaron una notable mejora en la fatiga en comparación con el valor basal, medida a través de la puntuación FACIT-F en la semana 12, superando significativamente al grupo que recibió placebo.

La tabla 2 del anexo muestra los datos de eficacia de las distintas variables de eficacia del estudio de inducción U-EXCEL.

### CD-3 (U-ENDURE) M14-430 [45, 47]

Se trata de un estudio de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de mantenimiento y extensión a largo plazo. El objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de upadacitinib en individuos con EC que han completado los estudios de inducción U-EXCEED o U-EXCEL.

El estudio consta de 2 subestudios, el objetivo del subestudio 1 (de mantenimiento, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo; con una duración de 52 semanas) fue evaluar la eficacia y seguridad de dos dosis de upadacitinib (15 y 30 mg) frente a placebo como terapia de mantenimiento en sujetos con EC activa de moderada a grave que respondieron al tratamiento de inducción con upadacitinib en los estudios U-EXCEED o U-EXCEL. El subestudio 2 fue una extensión a largo plazo (LTE), con una duración de 240 semanas) cuyo objetivo fue evaluar la seguridad y eficacia de la administración de upadacitinib a largo plazo en sujetos con EC activa de moderada a grave que participaron en los estudios de inducción y mantenimiento de upadacitinib de fase 3.

Los objetivos secundarios del estudio incluyen la evaluación de las mejoras en varios parámetros de eficacia, incluidos la interrupción de esteroides, los parámetros de laboratorio y los cuestionarios de calidad de vida.

Los participantes fueron aleatorizados en una relación 1:1:1 a recibir upadacitinib 15 mg QD (n=169), upadacitinib 30 mg QD (n=168) o placebo (n=165).

Los principales criterios de inclusión fueron:

- Para el subestudio 1:
  - Participante que recibe tratamiento doble ciego en los U-EXCEED o U-EXCEL, y alcanza respuesta clínica en la semana 12 o 24.
- Para el subestudio 2:
  - Participante que completa el subestudio 1.
  - Participante que recibe de forma abierta la dosis de upadacitinib en el Estudio U-EXCEED y alcanza respuesta clínica.

Los principales criterios de exclusión para los subestudios 1 y 2 fueron:

- Participante que, por cualquier motivo, es considerado un candidato inadecuado para el estudio por parte del investigador.
- Participante que presenta una hipersensibilidad conocida a upadacitinib o sus excipientes, o que tuvo un evento adverso durante el estudio U-EXCEED o subestudio 1 del estudio U-ENDURE que, a juicio del investigador, hace que el sujeto no sea apto para este estudio.
- Participante con cualquier infección recurrente activa o crónica, basada en el criterio del investigador, que hace que el sujeto sea un candidato inadecuado para el estudio. Los sujetos con infecciones en curso que se someten a tratamiento pueden inscribirse, pero no medicarse hasta que el tratamiento de la infección se haya completado y la infección esté curada, según la evaluación del investigador.
- Participantes con displasia o malignidad colónica de alto grado diagnosticada en la endoscopia realizada en la visita final del estudio U-EXCEED (semana 24) o subestudio 1 del estudio U-ENDURE (semana 40).

La variable principal de eficacia en el subestudio 1 (Cohorte 1 Upadacitinib vs Placebo) fueron las mismas variables coprimarias de los estudios de inducción (proporción de sujetos con remisión clínica y con respuesta endoscópica), ambas evaluadas en la semana 52.

Las variables secundarias del subestudio 1 fueron similares a las secundarias de los estudios de inducción, incluyeron: la remisión clínica según CDAI, la respuesta clínica CR-100, la remisión clínica sin corticoides, el mantenimiento de la remisión clínica, la respuesta endoscópica, la curación de la mucosa y la remisión profunda.

La variable principal en el subestudio 2 fue la incidencia de EA en el tiempo.

Las características demográficas de la población estuvieron generalmente equilibradas en los distintos grupos del estudio U-ENDURE. El 56,3% fueron hombres, la edad promedio fue de 37,7 años y el IMC promedio de 24,3 kg/m<sup>2</sup>. La mediana de la duración de la enfermedad fue de 7,6 años. El promedio CDAI fue de 310,6 y la puntuación media IES-EC fue de 15,3. En cuanto a la medicación concomitante, el 5% de los participantes utilizaba inmunosupresores, el 19,9% utilizaba aminosalicilatos y el 37,3% utilizaba corticoesteroides. Respecto a los tratamientos previos, el 75,1% habían fracasado previamente con medicamentos biológicos.

## Resultados

El análisis de eficacia del estudio U-ENDURE evaluó a 502 pacientes que alcanzaron respuesta clínica según FD/DA con el tratamiento de inducción de 12 semanas con upadacitinib 45 mg QD.

Respecto a la remisión clínica una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con upadacitinib 15 mg y 30 mg alcanzó la variable coprimaria de remisión clínica en la semana 52 en comparación con placebo: 14%, 36% y 46%, para los grupos de placebo, 15 mg y 30 mg de upadacitinib, respectivamente. Esto supone una diferencia entre la dosis de 15 mg vs. placebo del 22% (IC95%: 14 a 30; p<0,001). La diferencia entre la dosis del 30 mg vs. placebo fue 32% (IC95%: 23 a 40; p<0,001).

Los resultados obtenidos mostraron un mayor beneficio en los pacientes, tanto en aquellos con antecedentes de fracaso biológico como en aquellos sin dicho fracaso, al ser tratados con una dosis de 30 mg QD en comparación con la dosis de 15 mg QD. En el grupo que recibió la dosis de 30 mg QD, la diferencia en la tasa de respuesta entre upadacitinib y placebo fue del 34% (IC95%: 24 a 44) para los pacientes con fracaso biológico previo, mientras que, para los pacientes sin antecedentes de fracaso biológico, la diferencia fue del 26% (IC95%: 5 a 47) en términos de remisión clínica. En el caso de la respuesta endoscópica, la diferencia en la tasa de respuesta entre upadacitinib y placebo fue del 35% (IC95%: 26 a 44) para los pacientes con fracaso biológico previo, mientras que, para los pacientes sin antecedentes de fracaso biológico, la diferencia fue del 26% (IC95%: 7 a 47).

Los pacientes que recibieron upadacitinib 30 mg presentaron una mejoría significativamente mayor de la fatiga con respecto al valor basal, medida por la puntuación FACIT-F en la semana 52 en comparación con placebo.

Los pacientes que no presentaron respuesta clínica según FD/DA en la semana 12 tras la inducción con upadacitinib en U-EXCEED y U-EXCEL (122 pacientes) recibieron upadacitinib 30 mg una vez al día durante 12 semanas adicionales. De estos pacientes, el 53% alcanzó respuesta clínica en la semana 24. De los pacientes que respondieron al periodo de tratamiento extendido y continuaron recibiendo tratamiento de mantenimiento con upadacitinib 30 mg, el 25% alcanzó remisión clínica y el 22% alcanzó respuesta endoscópica en la semana 52.

En cuanto a la evaluación endoscópica, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con upadacitinib 15 mg y 30 mg alcanzó la variable coprimaria de respuesta endoscópica en la semana 52 en comparación con placebo. Además de las variables endoscópicas una mayor proporción de pacientes tratados con upadacitinib 15 mg y 30 mg (11% y 21%, respectivamente), en comparación con placebo (3%), alcanzó un índice IES-EC de 0-2 en la semana 52. La respuesta endoscópica sin corticosteroides entre los pacientes que tomaban corticosteroides al inicio del estudio se alcanzó en una mayor proporción de pacientes tratados con upadacitinib 15 mg y 30 mg (17% y 25%, respectivamente) en comparación con placebo (3%) en la semana 52.

Se observó una resolución de las manifestaciones extraintestinales en una mayor proporción de pacientes tratados con upadacitinib 15 mg (25%) y en una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con upadacitinib 30 mg (36%) en comparación con placebo (15%) en la semana 52. La curación mucosa (subpuntuación endoscópica de IES-EC 0 entre los pacientes con úlceras al inicio) se alcanzó en una mayor proporción de pacientes tratados con upadacitinib 15 mg y 30 mg (13% y 24%, respectivamente) en comparación con placebo (4%) en la semana 52.

Además, en el estudio de mantenimiento, los pacientes que mostraron una respuesta inadecuada o pérdida de respuesta durante el periodo de mantenimiento fueron elegibles para recibir tratamiento de rescate con upadacitinib 30 mg. De los pacientes que fueron aleatorizados al grupo de upadacitinib 15 mg y recibieron tratamiento de rescate con upadacitinib 30 mg durante al menos 12 semanas, el 84% (76/90) alcanzó respuesta clínica según FD/DA y el 48% (43/90) alcanzó remisión clínica 12 semanas después de iniciar el tratamiento de rescate.

En cuanto a los resultados de calidad de vida relacionada con la salud, los pacientes tratados con upadacitinib obtuvieron una mayor mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud, medida por la puntuación total del Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ), en comparación con los pacientes tratados con placebo. Se observaron mejorías en las puntuaciones de los 4 dominios: síntomas sistémicos (incluida la fatiga) y síntomas intestinales (incluidos el dolor abdominal y la urgencia intestinal), así como afectación social y afectación emocional. Los cambios con respecto al valor basal en la puntuación total del IBDQ en la semana 12 con upadacitinib 45 mg una vez al día en comparación con placebo fueron de 46,0 y 21,6 en el estudio U-EXCEED y de 46,3 y 24,4 en el estudio U-EXCEL, respectivamente. Los cambios en la puntuación total del IBDQ en la semana 52 con respecto al valor basal fueron de 59,3, 64,5 y 46,4 en los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg y 30 mg una vez al día y placebo, respectivamente.

La tabla 3 del anexo muestra la proporción de pacientes que alcanzó las variables de eficacia primarias y secundarias del estudio de inducción U-ENDURE.

En los tres estudios de fase 3: U-EXCEL, U-EXCEED, y U-ENDURE, las diferencias observadas entre upadacitinib y placebo fueron estadísticamente significativas para las variables coprimarias y en la mayoría de las variables secundarias controladas por multiplicidad.

## Seguridad [42, 43, 45]

El programa de desarrollo clínico de upadacitinib para la EC consistió en un estudio de inducción y mantenimiento de fase 2 (Estudio M13-740), un estudio de extensión de fase 2 (Estudio M14-327), dos estudios de inducción de fase 3 (Estudio U-EXCEED y Estudio U-EXCEL), un estudio de mantenimiento de fase 3 (Estudio U-ENDURE subestudio 1) y un estudio de extensión a largo plazo (Estudio U-ENDURE subestudio 2).

En los estudios de fase 3 de upadacitinib para la EC, el perfil de seguridad a corto y largo plazo de upadacitinib está respaldado por datos de 833 sujetos que recibieron al menos una dosis de upadacitinib y al menos una dosis del fármaco de estudio durante el período de mantenimiento/extensión a largo plazo. En estos sujetos la duración media de tratamiento fue de 75,4 semanas. De estos sujetos, 536 (64,3%) y 244 (29,3%) tuvieron exposición a upadacitinib durante al menos 1 año y 2 años, respectivamente.

Durante el período de inducción de 12 semanas controlado con placebo, la frecuencia de eventos adversos (AE) fue del 62,2% en el grupo de placebo y del 65,1% en el grupo de upadacitinib. Los eventos adversos graves (SAE) ocurrieron en el 8,4% en el grupo de placebo y en el 8,0% en el grupo de upadacitinib. La frecuencia de pacientes con AE que llevaron a la interrupción del fármaco del estudio fue mayor en el grupo de placebo (5,5% vs. 4,9%). No hubo muertes en ninguno de los dos grupos durante el período de inducción.

En el conjunto de análisis del periodo doble ciego de los estudios de inducción los principales eventos adversos emergentes con el tratamiento (TEAE, por sus siglas en inglés) fueron infecciones e infestaciones (upadacitinib 30,1%, placebo 18,2%), trastornos gastrointestinales (upadacitinib 25,4%, placebo 31,7%), trastornos de la piel y tejido subcutáneo (upadacitinib 15,6%, placebo 11,6%) y trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo (upadacitinib 8,3%, placebo 14,4%). Los TEAEs más frecuentemente reportados ( $\geq$  5% de los sujetos) fueron acné, nasofaringitis, anemia y dolor de cabeza en el grupo de upadacitinib 45 mg, y empeoramiento de la EC, artralgia y anemia en el grupo de placebo. A excepción de los EA relacionados con el empeoramiento de la EC en el grupo de placebo, ningún

otro TEAE ocurrió en  $\geq 10\%$  de los sujetos en ninguno de los grupos de tratamiento. Entre los TEAEs reportados con frecuencia ( $\geq 2\%$  de los sujetos), la frecuencia de acné, influenza, herpes zóster y aumento de la creatina fosfocinasa en sangre fue mayor en el grupo de upadacitinib en comparación con el grupo de placebo, mientras que el empeoramiento de la EC y la artralgia fueron más frecuentes en el grupo de placebo en comparación con el grupo de upadacitinib.

El conjunto de análisis que incluyen los pacientes respondedores, los TEAEs más frecuentemente notificados ( $\geq 10$  E/100 PA) fueron la EC en el grupo de upadacitinib 15 mg, COVID-19 en el grupo de upadacitinib 30 mg, y anemia, EC, náuseas y artralgia en el grupo de placebo. La frecuencia de TEAEs reportados en  $\geq 5$  E/100 PA fue generalmente mayor o similar en el grupo placebo que en ambos grupos de upadacitinib, salvo para COVID-19 en ambos grupos de upadacitinib e infecciones de las vías respiratorias altas en el grupo de upadacitinib 30 mg, que fueron más frecuentes que en el grupo placebo.

### Eventos adversos de especial interés (EAEI)

#### ○ Infecciones graves

En el conjunto de datos de los estudios de inducción doble ciego, el porcentaje de sujetos con infecciones graves fue similar en los sujetos que recibieron upadacitinib 45 mg y placebo (1,9% y 1,7%, respectivamente). Las infecciones graves más comúnmente reportadas fueron infecciones gastrointestinales, incluyendo de absceso de la pared abdominal, absceso anal, absceso colónico, absceso rectal y absceso retroperitoneal. En ese mismo conjunto de datos, el porcentaje de pacientes con herpes zóster fue de 2,2% en el grupo de upadacitinib 45 mg; ningún sujeto notificó un TEAE de herpes zóster en el grupo de placebo. En los periodos extendidos de los estudios, se observó que la incidencia de herpes zóster aumentó con una duración más larga de exposición al medicamento del estudio (11,3 E/100 PY [7 eventos acumulados] durante 24 semanas de tratamiento con upadacitinib 45 mg/30 mg en comparación con 9,1 E/100 PY [3 eventos] durante las primeras 12 semanas de tratamiento con upadacitinib 45 mg). Del mismo modo, teniendo en cuenta los datos de los respondedores y el estudio de mantenimiento, se observó que la incidencia de herpes zóster fue mayor en el grupo de upadacitinib 30 mg en comparación con los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo. Ningún evento de herpes zóster fue grave ni llevó a la interrupción del medicamento del estudio. Se observó un evento grave en cada grupo de upadacitinib 15 mg y 30 mg.

#### ○ Neutropenia

En el conjunto de datos de los estudios de inducción doble ciego, se observó una disminución media (DE) en el recuento de neutrófilos en la semana 12 desde el inicio para el grupo de upadacitinib 45 mg (-0,939 [2,7008]  $\times$  10<sup>9</sup>/L). Se observó una pequeña disminución media (DE) en el grupo de placebo (-0,090 [2,3154]  $\times$  10<sup>9</sup>/L). Las disminuciones de recuento de neutrófilos de grado 3 se reportaron solo en el grupo de upadacitinib 45 mg (6/670, 0,9%). El porcentaje de sujetos con TEAEs de neutropenia fue mayor en el grupo de upadacitinib 45 mg (2,1%) en comparación con el grupo de placebo (0,3%). Todos los TEAEs de neutropenia fueron de leves a moderados en gravedad y ningún sujeto interrumpió el medicamento del estudio debido a un TEAE de neutropenia. Del mismo modo, teniendo en cuenta los datos de los respondedores y el estudio de mantenimiento, se observó disminuciones de recuento de neutrófilos de grado 3 se reportaron solo en los grupos de upadacitinib, siendo mayor en el grupo de upadacitinib 30 mg en comparación con el grupo de upadacitinib 15 mg (2,6% y 1,4%, respectivamente).

#### ○ Perforación gastrointestinal

En el conjunto de datos de los estudios de inducción doble ciego, se notificó un evento de perforación gastrointestinal en un sujeto que recibió upadacitinib 45 mg. Además, 3 sujetos que recibieron placebo durante el período controlado con placebo y que no respondieron al tratamiento de inducción experimentaron eventos de perforación gastrointestinal durante el período de tratamiento extendido con upadacitinib 45 mg. Todos los eventos de

perforación gastrointestinal fueron graves, y fueron considerados por el investigador estar relacionados con el medicamento del estudio, esto llevó a la discontinuación del medicamento del estudio.

Teniendo en cuenta los datos de los respondedores y el estudio de mantenimiento, se reportaron 3 perforaciones gastrointestinales adjudicadas, una en cada uno de los siguientes grupos: placebo (0,7 E/100PYs), upadacitinib 15 mg (0,4 E/100PYs) y upadacitinib 30 mg (0,4 E/100PYs). Además, 4 sujetos experimentaron eventos de perforación gastrointestinal mientras recibían upadacitinib 30 mg de modo abierto como terapia de rescate durante el período de mantenimiento (2 no tuvieron una respuesta adecuada a la dosis de 15 mg, 1 a la dosis de 30 mg y 1 al placebo).

#### ○ Malignidad

En el conjunto de datos de los estudios de inducción doble ciego, no se observó ningún TEAE de malignidad, excluyendo el cáncer de piel no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés). Teniendo en cuenta los datos de los respondedores y el estudio de mantenimiento, se observó que los TEAE de malignidad excluyendo el NMSC fue de 0,4 n/100 PA (1 sujeto con cáncer ovárico metastásico) en el grupo de upadacitinib 15 mg, 1,1 n/100 PA (3 sujetos: 1 sujeto con adenocarcinoma de colon, 1 sujeto con carcinoma invasivo lobular de mama, 1 sujeto con histiocitoma fibroso maligno pleomórfico) en el grupo de upadacitinib 30 mg y 0,7 n/100 PA (1 sujeto con lesión proliferativa intraductal de mama informada como carcinoma ductal in situ de mama) en el grupo de placebo.

#### ○ Eventos cardíacos mayores (MACE, por sus siglas en inglés)

En el conjunto de datos de los estudios de inducción doble ciego, no se observó ningún evento MACE. Teniendo en cuenta los datos de los respondedores y el estudio de mantenimiento no se notificó ningún MACE adjudicado en los grupos de upadacitinib 15 mg, upadacitinib 30 mg y placebo durante el período de tratamiento de mantenimiento. Sin embargo, durante este período, se informaron 2 eventos de MACE adjudicados (un accidente cerebrovascular no mortal y un infarto de miocardio no mortal) en 2 sujetos que recibieron upadacitinib 30 mg como terapia de rescate. La tasa de incidencia de MACE adjudicados fue de 0,2 por 100 pacientes-años en todos los sujetos que respondieron al tratamiento de inducción y recibieron al menos 1 dosis de upadacitinib. De acuerdo con el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC), todos los pacientes con MACE adjudicados tenían al menos un factor de riesgo cardiovascular además de la enfermedad subyacente, como hipertensión, obesidad, antecedentes de tabaquismo y diabetes.

#### ○ Fallecimientos

Se notificaron tres fallecimientos durante los estudios de fase 3, y un fallecimiento adicional durante los estudios de fase 2. Dos fallecimientos, uno debido a shock séptico y otro debido a complicación postoperatoria, también con sepsis, estos ocurrieron transcurridos más de 150 días desde la última dosis de upadacitinib y se acordó con el TAC que es poco probable que estos eventos estén relacionados con upadacitinib debido al largo tiempo de aparición desde la última dosis.

Los dos fallecidos restantes guardaron relación con la infección por COVID-19. Se notificó un fallecimiento vinculado al tratamiento de COVID-19 en un individuo que recibía upadacitinib 30 mg durante el tratamiento extendido. El otro fallecimiento se debió a neumonía por COVID-19, en un sujeto que recibió upadacitinib 30 mg como rescate durante un tratamiento a largo plazo.

El investigador consideró que los cuatro eventos mortales no tenían una posibilidad razonable de estar relacionados con el medicamento del estudio. Sin embargo, en el caso de las dos situaciones de COVID-19, no se pudo descartar que upadacitinib haya contribuido a estos eventos. Ya existe una declaración en la sección 4.4 de la ficha técnica que indica que se han reportado infecciones graves y a veces mortales en pacientes que reciben upadacitinib.

## Discusión

Upadacitinib es el primer inhibidor de JAK autorizado en el tratamiento de la EC activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico.

La EC es una enfermedad crónica con una manifestación intermitente de la enfermedad, alterna periodos de actividad (brotes) con periodos de curación de la mucosa (inactividad o respuesta endoscópica/histológica), con un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y en los sistemas de salud. Upadacitinib ha demostrado una eficacia superior frente a placebo en dos estudios de inducción y un estudio de mantenimiento en el tratamiento de pacientes adultos con EC activa de moderada a grave que han tenido una respuesta insuficiente, pérdida de respuesta o intolerancia tanto a la terapia convencional como a un agente biológico. La solicitud de autorización fue respaldada con datos de dos estudios de inducción de fase 3 (U-EXCEED y U-EXCEL) y un estudio de mantenimiento de fase 3 (Subestudio 1 de U-ENDURE), todos ellos estudios multicéntricos, doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo.

Como se establece en la Directriz de la EMA (CPMP/EWP/2284/99 Rev. 2 Directriz sobre el desarrollo de nuevos productos medicinales para el tratamiento de la enfermedad de Crohn) [26], "para respaldar la indicación para el tratamiento de la EC, se espera que se proporcionen al menos dos ensayos confirmatorios", en este caso se ha cumplido.

Los estudios de inducción, U-EXCEED y U-EXCEL, tuvieron período de inducción inicial de 12 semanas en doble ciego con upadacitinib 45 mg, con una aleatorización 2:1 para recibir upadacitinib o placebo. Existía la posibilidad de un período de tratamiento extendido adicional de 12 semanas con upadacitinib 30 mg para los sujetos que no lograron una respuesta clínica a upadacitinib 45 mg, o upadacitinib 45 mg para los sujetos que no lograron una respuesta clínica al placebo en la semana 12. El Estudio U-EXCEED también incluyó una cohorte de inducción de tratamiento abierto para asegurar un número suficiente de respondedores para el estudio de mantenimiento U-ENDURE.

La separación de los pacientes en dos estudios: no respondedores a terapia convencional y no respondedores a terapia biológica se considera adecuada. Sin embargo, desde una perspectiva clínica, hubiera sido preferible agregar un brazo con tratamiento activo en el estudio U-EXCEL para proporcionar evidencia relevante sobre el valor clínico agregado después de un período de tratamiento de inducción de 12 semanas en comparación con el tratamiento estándar actual en pacientes que no han fallado previamente en terapias biológicas.

De acuerdo con la fisiopatología de la EC y en datos de otras terapias inmunomoduladoras dirigidas, se esperaba que una dosis más baja para el mantenimiento fuera eficaz una vez que se redujera la carga inicial de la enfermedad. Por lo tanto, después del tratamiento de inducción con 45 mg QD, se eligieron dosis de 15 mg y 30 mg QD para el tratamiento de mantenimiento.

Los dos estudios de inducción de fase 3 incluyeron a sujetos adultos  $\geq 18$  y  $\leq 75$  años de edad con un diagnóstico confirmado de EC activa de moderada a grave durante al menos 3 meses, con una puntuación promedio diaria  $FD \geq 4$  o una puntuación promedio diaria de  $DA \geq 2,0$ , y un IES-EC evaluado de manera central  $\geq 6$  (o  $\geq 4$  para sujetos con enfermedad ileal aislada), excluyendo el componente de estrechamiento.

Los criterios de inclusión elegidos, igual o mayores que 4 para la FD con una puntuación basal en la escala de heces de Bristol de 6-7, o una puntuación promedio diaria de dolor abdominal igual o mayor que 2, son aceptados y están en línea con el consejo del CHMP. Dado que el CDAI se utilizó históricamente, el TAC calculó que estos criterios de inclusión se cumplieron en un 85% a un 92% de los sujetos con un CDAI basal de 220 a 450 según datos combinados de estudios de adalimumab.

La inclusión y exclusión fueron similares, pero no idénticas en los dos estudios de inducción:

- Estudio U-EXCEED: Los sujetos debían haber tenido una respuesta insuficiente o intolerancia a uno o más agentes biológicos (Bio-NR) para la EC (adalimumab, certolizumab, infliximab, ustekinumab, vedolizumab y/o natalizumab). Para ser considerados Bio-NR, los sujetos debían cumplir con criterios para tipos, dosis y duraciones de tratamientos previos para la EC según se define en el protocolo.
- Estudio U-EXCEL: Los sujetos debían haber tenido una respuesta insuficiente o intolerancia a terapias convencionales, pero no haber fallado en la terapia biológica (población No-Bio-NR) y/o uno o más agentes biológicos para la EC (población Bio-NR).

Las características demográficas, y de la enfermedad basales fueron similares a las reportadas en otros estudios para la condición en estudio. Es por ello que la población utilizada en los estudios, se considera como representativa de pacientes con EC de moderada a grave que requieren inducción seguida de un tratamiento de mantenimiento. Sin embargo, hubo ligeramente más hombres en los estudios, lo cual no concuerda con la epidemiología general de la EC.

El uso de corticoesteroides fue permitido, a partir de la semana 4 de los estudios de inducción los pacientes comenzaron una pauta de reducción gradual de corticoesteroides. Este aspecto del diseño es fundamental, enfocado en la necesidad de minimizar el uso prolongado de corticoesteroides debido a su perfil de seguridad y la incapacidad de estos para prevenir el riesgo de recaídas de la enfermedad. Tal diseño facilita la obtención de datos sobre la remisión clínica sin la dependencia de corticoesteroides desde la fase de inducción, lo que se considera especialmente crucial.

Las variables coprimarias utilizados en los estudios de inducción fueron:

- Proporción de sujetos en remisión clínica según FD/DA en la Semana 12, y
- Proporción de sujetos con respuesta endoscópica en la Semana 12.

El uso de los resultados informados por los pacientes (PRO) para FD y DA, y el uso de la apariencia endoscópica de la mucosa (IES-EC) para la inclusión de pacientes en un ensayo clínico de EC fue discutido y aceptado por el CHMP. Esto tiene en cuenta suficientemente los paradigmas cambiantes del tratamiento de la EC, con la importancia de los síntomas y la apariencia mucosa, tanto para la definición de la gravedad de la enfermedad como para la evaluación de la eficacia, como se refleja en la guía de la EMA para la EC.

La respuesta clínica se definió según FD/DA como una disminución  $\geq 30\%$  en la frecuencia promedio diaria de heces muy blandas o líquidas y/o disminución  $\geq 30\%$  en la puntuación promedio diaria de dolor abdominal, ambos no peores que el valor basal. La remisión clínica según FD/DA se definió como una frecuencia promedio diaria de heces muy blandas o líquidas  $\leq 2,8$  y no peor que el valor basal, y puntuación promedio diaria de DA  $\leq 1$  y no peor que el valor basal. La respuesta clínica mejorada según FD/DA se definió como una disminución  $\geq 60\%$  en la frecuencia promedio diaria de heces muy blandas o líquidas y/o disminución  $\geq 35\%$  en la puntuación promedio diaria de DA, ambos no peores que el valor basal. Los criterios de respuesta clínica fueron aceptables para el CHMP.

La respuesta endoscópica se definió como una disminución en IES-EC  $> 50\%$  desde el valor basal en los estudios de inducción (o para los sujetos con un IES-EC de 4 en el valor basal del estudio de inducción, al menos una reducción de 2 puntos desde el valor basal), según la puntuación del revisor central. La respuesta endoscópica se define como IES-EC  $\leq 4$  y al menos una reducción de 2 puntos desde el valor basal y ninguna subpuntuación  $> 1$  en ninguna variable individual, según la puntuación del revisor central.

Las variables coprimarias son aceptables, aunque la respuesta endoscópica sería el punto final endoscópico recomendado, como se discute en la guía de la EMA para la EC. Sin embargo, para un estudio de inducción en un momento relativamente temprano, esto puede ser aceptable. Además, la respuesta endoscópica es una variable secundaria clave en los estudios de inducción. Existen más variables secundarias clave, incluida la proporción de sujetos en remisión clínica según el CDAI (CDAI  $< 150$ ) en la semana 12, la proporción de sujetos en remisión clínica

según PRO en la semana 4 y la proporción de sujetos que suspenden el uso de corticosteroides para la EC y que logran la remisión clínica en la semana 12.

Las mismas variables coprimarias se utilizaron en el estudio de mantenimiento. Aquí, la respuesta endoscópica sería un punto final más apropiado. Además, como se discutió en el CHMP, se considera que incluso la definición de respuesta endoscópica no es tan sólida como se esperaba. La organización internacional de EII (IOIBD) ha propuesto una definición de IES-EC  $\leq 2$ . Este punto final se presenta, pero no como una variable secundaria clave.

Además, otras variables secundarias clave fueron evaluadas, como la proporción de sujetos en remisión clínica según el CDAI (CDAI  $< 150$ ), la remisión sin corticosteroides, el cambio en IBDQ y el cambio en FACIT. Las demás variables secundarias se consideran adecuadas y especialmente la remisión clínica sin corticosteroides es de gran importancia. Hubiera sido preferible al menos tener el punto final estricto de respuesta endoscópica IES-EC 0-2 como un punto final de mayor prioridad ya que los datos están disponibles.

La definición de la gravedad de la enfermedad para la puntuación IES-EC es de 0-2 puntos para enfermedad en remisión, 3-6 puntos para enfermedad leve, 7-16 puntos para enfermedad moderada y enfermedad grave  $> 16$ . Sin embargo, estos no están definidos para la respuesta a la terapia.

El TAC eligió la variable principal coprimaria de respuesta endoscópica, aunque la respuesta endoscópica sería la variable preferida según la guía actualizada de la EMA. No obstante, de acuerdo a la realización de varias evaluaciones endoscópicas como variables secundarias, incluida la respuesta endoscópica (IES-EC  $\leq 4$  y al menos una reducción de 2 puntos versus el valor basal y ninguna subpuntuación  $> 1$  en ninguna variable individual) y la curación de la mucosa (subpuntuación de superficie ulcerada IES-EC de 0 en pacientes con subpuntuación de superficie ulcerada IES-EC  $\geq 1$  al inicio) mostraron resultados estadísticamente significativos y clínicamente relevantes, esto ha sido considerado aceptable por el CHMP.

Los resultados informados por los pacientes (PRO) como un variable coprimaria junto con el efecto sobre la inflamación de la mucosa intestinal, como se describe en las pautas actualizadas de la EMA, podría generar cierta incertidumbre en cuanto a la relevancia de las variables principales. Sin embargo, la FD y el DA son a menudo los síntomas más molestos para los pacientes que padecen la EC. La puntuación CDAI utilizada anteriormente en los ensayos clínicos para el tratamiento de la EC también incluye estos síntomas, pero también incluye el bienestar general, la presencia de síntomas extraintestinales, la presencia de una masa abdominal palpable y tiene varias limitaciones, incluido un cálculo complejo y una puntuación alta incluso en pacientes con síndrome del intestino irritable

Dentro de cada estudio, se definieron diferentes conjuntos de variables principales y secundarias clave para fines regulatorios de EE. UU. / FDA y UE / EMA. Esto es aceptable para el CHMP. En este informe de posicionamiento terapéutico no se han citado las variables de eficacia requeridas en el ámbito regulatorio de la FDA y se ha puesto el foco en aquellos del ámbito de la EMA (UE).

Durante varias décadas, el índice CDAI ha desempeñado un papel fundamental en la evaluación de la actividad de la enfermedad en los ensayos clínicos [48,49]. El CDAI, un índice compuesto por ocho elementos, abarca los aspectos de función intestinal, dolor abdominal, bienestar general, anemia, resultados del examen físico (incluyendo la presencia de fístulas, fisuras, fiebre y manifestaciones extraintestinales), detección de masas abdominales, peso corporal y tratamiento (que abarca el uso de opiáceos u otros agentes para controlar la diarrea). Cabe destacar que el CDAI no representa un resultado informado por el paciente (PRO) ni un biomarcador de inflamación.

A pesar de que el CDAI ha demostrado su valía al evidenciar la eficacia de numerosos fármacos que ahora conforman la base del tratamiento para la EC, se ha visto cuestionado debido a su limitada correlación con la inflamación intestinal evaluada mediante endoscopia [50,51]. Como respuesta a este desafío, en el ámbito regulatorio europeo se ha procedido a desglosar las principales características sintomáticas del CDAI en PRO individuales, específicamente

en relación con la función intestinal y el dolor abdominal, los cuales pueden ser combinados. En consecuencia, estos parámetros PRO se han adoptado ampliamente en combinación con mediciones endoscópicas de la inflamación intestinal (las cuales han demostrado estar vinculadas a mejores resultados a largo plazo), estableciéndose como resultados coprimarios en los ensayos clínicos.

En el estudio de inducción (U-EXCEED), en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a terapias biológicas, el grupo que recibió upadacitinib mostró tasas superiores de remisión clínica y endoscópica en comparación con el grupo de placebo. La remisión clínica fue alcanzada por el 40% con upadacitinib frente al 14% con placebo, y la respuesta endoscópica fue del 35% con upadacitinib y del 4% con placebo. La diferencia para la remisión clínica fue del 26% (IC95%: 19 a 33,  $p < 0,001$ ). La proporción de pacientes que alcanzó la respuesta endoscópica fue 4% y 35%, para los grupos de placebo y upadacitinib, respectivamente. La diferencia, en esta variable, fue del 31% (IC95%: 25 a 37,  $p < 0,001$ ). En cuanto a la variable endoscópica más estricta, la proporción de pacientes que alcanzó la curación mucosa (IES-EC 0) fue de 0% y 17% con placebo y upadacitinib, respectivamente. La diferencia fue del 17% (IC95%: 13 a 21,  $p$  nominal  $< 0,001$ ).

En un segundo estudio de inducción (U-EXCEL), que incluyó pacientes con respuesta inadecuada a tratamientos convencionales y/o biológicos, se observaron tasas de remisión clínica del 51% con upadacitinib y del 22% con placebo. La diferencia fue del 29% (IC95%: 21 a 36,  $p < 0,001$ ). Para aquellos pacientes con fracaso biológico previo la remisión clínica fue 14% y 47%, para los grupos de placebo y upadacitinib, respectivamente. La diferencia fue del 33% (IC95%: 22 a 44). Para los pacientes sin fracaso biológico previo la remisión clínica fue 29% y 54%, para los grupos de placebo y upadacitinib, respectivamente. La diferencia fue del 26% (IC95%: 14 a 37). Respecto a la respuesta endoscópica, la proporción de pacientes que la alcanzó fue 13% y 46%, para los grupos de placebo y upadacitinib, respectivamente. La diferencia fue del 33% (IC95%: 26 a 40,  $p < 0,001$ ). Para aquellos pacientes con fracaso biológico previo la respuesta endoscópica fue 9% y 38%, para los grupos de placebo y upadacitinib, respectivamente. La diferencia fue del 29% (IC95%: 19 a 39). Para los pacientes sin fracaso biológico previo la respuesta endoscópica fue 16% y 52%, para los grupos de placebo y upadacitinib, respectivamente. La diferencia fue del 36% (IC95%: 25 a 46). En cuanto a la variable endoscópica más estricta de curación mucosa, la proporción de pacientes que alcanzó la curación mucosa (IES-EC 0) fue de 5% y 25% con placebo y upadacitinib, respectivamente. La diferencia fue del 20% (IC95%: 14 a 25,  $p$  nominal  $< 0,001$ ).

Estos resultados indican el beneficio clínico en la inducción con upadacitinib en pacientes con EC en diversos escenarios clínicos.

En cuanto al mantenimiento de la eficacia, el estudio U-ENDURE mostró una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con upadacitinib 15 mg y 30 mg alcanzó la variable coprimaria de remisión clínica en la semana 52 en comparación con placebo: 14%, 36% y 46%, para los grupos de placebo, 15 mg y 30 mg de upadacitinib, respectivamente. Esto supone una diferencia entre la dosis de 15 mg vs. placebo del 22% (IC95%: 14 a 33;  $p < 0,001$ ). La diferencia entre la dosis del 30 mg vs. placebo fue 32% (IC95%: 23 a 40;  $p < 0,001$ ). En cuanto a la evaluación endoscópica, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con upadacitinib 15 mg y 30 mg alcanzó la variable coprimaria de respuesta endoscópica en la semana 52 en comparación con placebo. Además, una mayor proporción de pacientes tratados con upadacitinib 15 mg y 30 mg obtuvieron mejoras en el índice IES-EC, incluida la variable endoscópica más estricta de curación mucosa (SES-CD 0), así como en la resolución de las manifestaciones extraintestinales y mejoras de calidad de vida relacionada con la salud.

En perfil de seguridad de upadacitinib en EC a corto plazo es consistente con el ya conocido para este medicamento, sin observarse hasta la fecha nuevas señales o EA previamente no descritos. En la fase de inducción, los eventos adversos más frecuentemente reportados fueron: acné, nasofaringitis, anemia y dolor de cabeza en el grupo de 45 mg de upadacitinib. En la fase de mantenimiento, las tasas de EA relacionados con el tratamiento tuvieron una tasa  $\geq 5$  E/100 PY en el grupo de placebo fueron generalmente más altas o similares a las de los grupos de upadacitinib;

excepto para COVID-19 en ambos grupos de upadacitinib y la infección de las vías respiratorias superiores en el grupo de 30 mg de upadacitinib. Se notificaron dos fallecimientos relacionados con COVID-19, y aunque el investigador estimó que no existía una probabilidad razonable de que estuvieran vinculados con el medicamento en estudio, no se descartó completamente la posibilidad de que upadacitinib hubiera contribuido a estos sucesos.

La principal limitación de los estudios radica en la falta de un grupo de control activo en los diversos ensayos clínicos. Aunque se utilizó placebo como comparador, es importante destacar que la administración de placebo no refleja una opción terapéutica real para pacientes con EC activa que no respondieron al tratamiento de primera línea. Hubiera sido preferible emplear como comparador alguna alternativa terapéutica autorizada y comúnmente utilizada en la práctica clínica actual. La carencia de datos comparativos directos con otros fármacos autorizados para la misma indicación dificulta la interpretación de los resultados en relación con las opciones terapéuticas disponibles en la actualidad.

Los estudios siguieron las directrices de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el desarrollo de nuevos medicamentos para el tratamiento de la EC [26]. Sin embargo, es necesario destacar que la falta de datos de eficacia y seguridad a largo plazo de upadacitinib en esta enfermedad presenta algunas limitaciones, a pesar de contar con más datos sobre su seguridad debido a su uso en otras indicaciones durante varios años, en referencia a esto último, se ha publicado un análisis de seguridad integrado y transversal sobre upadacitinib en enfermedades inflamatorias mediadas por el sistema inmunitario, abarcando más de 15.000 pacientes-año de exposición y con periodos de seguimiento que varían entre 2,75 y 5,45 años. En este estudio, upadacitinib demostró, en general, una buena tolerabilidad en casos de artritis reumatoide, psoriasis en placas, espondiloartritis axial no radiográfica y dermatitis atópica, sin que se identificaran nuevos riesgos de seguridad en comparación con investigaciones previas [52]. Por lo tanto, se requiere obtener más información a través de estudios post-comercialización adecuados, especialmente en lo que respecta al mantenimiento de la eficacia del tratamiento.

Además, la falta de datos en pacientes mayores de 75 años limita nuestra comprensión sobre la seguridad y eficacia de upadacitinib en este subgrupo de pacientes en el contexto de la EC.

La EC puede presentarse en forma de síntomas leves o en etapas que varían de moderadas a graves. La posibilidad de reducir el riesgo de experimentar síntomas más graves depende, entre otros factores, de la atención y los tratamientos tempranos. Estos tratamientos comienzan cuando la enfermedad es leve y se manifiesta con síntomas como diarrea o dolor abdominal, posiblemente sin la presencia de otras complicaciones.

Para los pacientes con enfermedad leve, los tratamientos preferidos suelen ser los aminosalicilatos y la budesonida oral. Por otro lado, el uso de agentes biológicos e inmunomoduladores se reserva para aquellos pacientes que presentan una enfermedad moderada a grave, especialmente cuando no responden adecuadamente a los tratamientos convencionales con inmunomoduladores tradicionales o a los tratamientos con anti-TNF- $\alpha$ .

En las enfermedades inflamatorias intestinales, una proporción de pacientes presenta una enfermedad refractaria a las terapias autorizadas, en particular, en la era de los medicamentos biológicos, un 30% de los pacientes no logran nunca un buen control de la enfermedad, lo que resulta en un deterioro significativo de su calidad de vida [53]. Por tanto, dada la naturaleza irreversible y heterogénea de la enfermedad, resulta necesario desarrollar nuevos tratamientos que eleven el estándar de atención en las fases iniciales y mejoren la calidad de vida de los individuos afectados por la EC, incluyendo pacientes refractarios que han agotado todas las vías terapéuticas existentes. Upadacitinib, ha sido evaluado en dos subgrupos de pacientes, pacientes que ya habían tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más tratamientos biológicos previos, y respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más tratamientos convencionales previos, pero no a tratamientos biológicos. No obstante, no se han presentado datos de análisis de subgrupos adicionales en base a la respuesta o intolerancia en base a tratamiento biológico o convencional previo.

En la actualidad, los tratamientos autorizados disponibles en Europa, para la EC activa de moderada a grave en pacientes refractarios son tratamientos anti-TNF- $\alpha$  como infliximab (en combinación o en monoterapia) y adalimumab, anticuerpos anti-integrinas  $\alpha 4\beta 7$  como vedolizumab, anticuerpos anti-interleucinas 12-23 como ustekinumab y anticuerpos anti-interleucina IL-23 como risankizumab.

Infliximab está autorizado para la EC activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con un corticosteroide y/o inmunosupresor, o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos. También está indicado en la población pediátrica a partir de 6 años, en pacientes que no han respondido al tratamiento convencional que incluye los anteriores, más tratamiento nutricional primario. En esta población solamente se ha estudiado en combinación con tratamiento inmunosupresor convencional. La eficacia en adultos se estudió en el estudio ACCENT I, con 108 pacientes de EC activa de moderada a grave, donde se evaluó la eficacia de una dosis única de infliximab (5 mg/kg). Tras 4 semanas, el 81% de los tratados con infliximab logró respuesta clínica (disminución del CDAI  $\geq 70$ ), en comparación con el 16% con placebo. Además, el 48% de los tratados con infliximab alcanzaron remisión clínica (CDAI  $< 150$ ), en comparación con el 4% con placebo. La respuesta se observó en 2 semanas, máxima a las 4 semanas. La última observación se realizó a las 12 semanas, el 48% de los tratados con infliximab seguían aún respondiendo.

Adalimumab está autorizado para el tratamiento de la EC activa de moderada a grave, en pacientes adultos que no hayan respondido a un tratamiento, completo y adecuado, con corticoesteroides y/o inmunosupresores, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para dichos tratamientos. También está autorizado en pacientes pediátricos (a partir de los 6 años de edad) que han presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional incluyendo tratamiento nutricional primario y un corticosteroide y/o un inmunomodulador, o que son intolerantes o tienen contraindicados dichos tratamientos. Se evaluó la eficacia y seguridad de adalimumab en más de 1.500 pacientes adultos con EC moderada a grave (CDAI  $\geq 220$  y  $\leq 450$ ) en ensayos aleatorizados doble ciego controlados con placebo. Se permitieron tratamientos con aminosalicilatos, corticoesteroides y/o agentes inmunomoduladores, y el 80% de los pacientes continuaron tomando al menos uno de estos medicamentos. En el estudio de inducción CLASSIC I, el 36% de los pacientes lograron remisión clínica (CDAI  $< 150$ ) con una dosis de 160 mg de adalimumab seguida de 80 mg a partir de la segunda semana, en comparación con el 12% en el grupo placebo. En el segundo estudio de inducción, GAIN, se evidenció la eficacia de adalimumab en pacientes que experimentaron pérdida de respuesta o intolerancia a infliximab (fracaso secundario al tratamiento con infliximab), con un 21% de los pacientes tratados con 160 mg seguidos de 80 mg a partir de la segunda semana logrando remisión clínica, frente al 7% en el grupo placebo. En el estudio de mantenimiento CHARM, aquellos que respondieron durante la fase de inducción alcanzaron la remisión clínica en la semana 56 (36% para el grupo con 40 mg cada dos semanas y 41% para el grupo con 40 mg semanalmente). El estudio de extensión EXTEND demostró que adalimumab mantuvo la respuesta endoscópica de la mucosa en quienes lograron remisión profunda.

Vedolizumab está indicado para EC 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 TNF $\alpha$ . La eficacia y seguridad de vedolizumab se evaluó en dos ensayos clínicos (GEMINI 2 y 3). En GEMINI 2, se analizaron la remisión clínica (CDAI  $\leq 150$  puntos) y la respuesta clínica mejorada (disminución  $\geq 100$  puntos en la puntuación del CDAI desde el inicio) en las semanas 6 y 52. En GEMINI 3, se evaluó la remisión clínica en las semanas 6 y 10, en una subpoblación que había fracasado al menos a un tratamiento convencional y al tratamiento con antagonistas del TNF $\alpha$ . En el estudio GEMINI 2, la tasa de remisión clínica a la semana 6 fue del 10% al administrarse sin corticosteroides, con una diferencia del 2% en comparación con el placebo (IC95%: -6 a 10). Por otro lado, al administrarse con corticosteroides concomitantes, la tasa de remisión fue del 20%, con una diferencia del 14% respecto al placebo (IC95%: -1 a 29). En el estudio GEMINI 3, las tasas de remisión clínica a las semanas 6 y 10 fueron del 18% y del 22%, respectivamente, al administrarse sin corticosteroides. Esto representó una diferencia del 3% y del 8% en comparación con el placebo, con intervalos de confianza del 95% de -7 a 13 y de -3 a 19. Por otro lado, al

administrarse con corticosteroides concomitantes, las tasas de remisión fueron del 20% y del 35% a las mismas semanas. Esto representó una diferencia del 11% y del 23% en comparación con el placebo, con intervalos de confianza del 95% de 2 a 20 y de 12 a 33. Estos efectos se observaron independientemente de la administración concomitante de inmunomoduladores. En este estudio GEMINI 3, un 75% de los pacientes habían fracasado al tratamiento con antagonistas del TNF $\alpha$ . La variable principal fue la proporción de pacientes en remisión clínica en la semana 6 de la subpoblación que había fracasado al tratamiento con antagonistas del TNF $\alpha$ . La variable primaria no se alcanzó, los análisis exploratorios muestran resultados clínicamente relevantes.

Ustekinumab está indicado para el tratamiento de la EC 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 antagonistas de TNF $\alpha$  o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos. Su eficacia y seguridad fue evaluada en dos estudios de inducción intravenosa (IV) de 8 semanas llamados UNITI-1 y UNITI-2, seguidos por un estudio de mantenimiento de 44 semanas con tratamiento subcutáneo (IM-UNITI), totalizando 52 semanas de tratamiento. La variable principal evaluada en los estudios de inducción fue la proporción de pacientes con respuesta clínica, definida como una reducción de al menos 100 puntos en la puntuación CDAI, en la semana 6. Los pacientes en el estudio UNITI-1 tenían falta de respuesta o intolerancia previa al tratamiento anti-TNF- $\alpha$ , mientras que los del estudio UNITI-2 no habían respondido a tratamientos convencionales. En ambos estudios, el grupo tratado con ustekinumab mostró una proporción significativamente mayor de pacientes con respuesta clínica y en remisión en comparación con el grupo de placebo (33,7% y 55,5% en UNITI-1 y UNITI-2 respectivamente). En el estudio de mantenimiento (IM-UNITI), se evaluaron dos variables clínicas: la proporción de pacientes que mantuvieron la respuesta clínica (reducción de al menos 100 puntos en la puntuación CDAI) y la proporción que mantuvo la remisión clínica (puntuación CDAI < 150 puntos) en la semana 44 (semana 52 después del inicio de la dosis de inducción). Los resultados mostraron que, en el tratamiento cada 8 semanas, el 59% de la población mantuvo la respuesta clínica y el 53% mantuvo la remisión clínica. En el tratamiento cada 12 semanas, estos valores fueron del 58% para la respuesta clínica y del 49% para la remisión clínica.

Risankizumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con EC activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, han perdido respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un fármaco biológico. Risankizumab, en dos ensayos clínicos de inducción ha probado un efecto estadísticamente significativo y clínicamente relevante a las dosis de 600 mg y 1200 mg de risankizumab vía IV en la variable primaria compuesta de mejoría de remisión clínica (evaluada por FD/DA y por CDAI a las 12 semanas de tratamiento) y respuesta endoscópica. Las diferencias ajustadas frente a placebo, en los distintos ensayos, MOTIVATE y ADVANCE, para la variable de remisión clínica variaron de 18,8-22,1% independientemente de la dosis de risankizumab IV, y de 17,6-28,3% para la variable de respuesta endoscópica. Las respuestas fueron numéricamente similares tanto en el brazo de risankizumab 600 mg como en el de risankizumab 1200 mg, por lo que, a nivel de tratamiento, la dosis de inducción preferida sería 600 mg vía IV. El estudio FORTIFY evaluó a pacientes con respuesta clínica de FD/ADA tras 12 semanas de tratamiento inicial con risankizumab IV en los estudios ADVANCE y MOTIVATE. Se dividieron en tres grupos: dos con dosis de risankizumab SC cada 8 semanas (360 mg o 180 mg) y uno con placebo SC cada 8 semanas durante 52 semanas. En la semana 52: las tasas de remisión profunda fueron mayores en los grupos que recibieron risankizumab SC en comparación con el grupo placebo (28% vs. 10%, respectivamente,  $p < 0,001$ ). También se observaron mejores resultados en los grupos de risankizumab en términos de alcanzar una puntuación CDAI < 150 (52% vs. 41%, respectivamente,  $p \leq 0,01$ ) y una reducción de al menos 100 puntos en la puntuación CDAI basal (62% vs. 48%, respectivamente,  $p \leq 0,01$ ).

La magnitud del beneficio de upadacitinib en el tratamiento de la EC activa respecto a otros fármacos presenta desafíos debido a la ausencia de estudios comparativos directos, sin embargo, existen comparaciones indirectas publicadas que evalúan la eficacia y seguridad relativa de distintos tratamientos en EC. Aún así, una ventaja de upadacitinib sobre otros medicamentos para el tratamiento de la EC, es su forma de administración oral. Esto es

especialmente significativo para pacientes jóvenes con EC, quienes pueden encontrar los tratamientos intravenosos restrictivos para su calidad de vida. A diferencia de otros tratamientos parenterales como infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab o ustekinumab, upadacitinib facilita el cumplimiento del tratamiento al ofrecer un método más sencillo y conveniente. Sin embargo, es crucial considerar las preferencias individuales del paciente respecto al método de administración, teniendo en cuenta factores como el dispositivo de administración, tiempo de liberación, y facilidad de uso.

En una revisión sistemática se analizó el efecto de diversos tratamientos biológicos en pacientes refractarios a los antagonistas del TNF- $\alpha$ . De los agentes estudiados (adalimumab, ustekinumab, vedolizumab, natalizumab y certolizumab), ninguno demostró resultados superiores con respecto a los otros. Sin embargo, al considerar tanto la eficacia como los efectos adversos de cada medicamento, es decir, el área bajo la curva (SUCRA, por sus siglas en inglés, Surface Under the Cumulative Ranking Area), se observó que adalimumab presentó mejores resultados en términos de SUCRA para la inducción de la remisión [54].

Una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorios de fase 2 y fase 3, llevados a cabo en adultos con EC de moderada a grave (CDAI 220-450), evaluó tratamientos con anti-TNF- $\alpha$ , anti-integrinas, agentes contra interleucina (IL)-12 e IL-23p40, y agentes anti-IL23p19. Estos tratamientos fueron administrados ya sea solos o en combinación con inmunosupresores, como el primer tratamiento biológico de línea o tras una previa exposición a biológicos, frente a un placebo o un comparador activo. Se concluyó que, aunque la elección de tratamiento biológico debe ser personalizada para cada paciente con EC de moderada a grave, el análisis sugiere una preferencia por infliximab combinado con azatioprina o por adalimumab como terapia de primera línea. Asimismo, adalimumab (tras pérdida de respuesta a infliximab) o risankizumab se muestran como opciones preferidas para la terapia de segunda línea, con el objetivo de inducir la remisión clínica [55].

En otra revisión sistemática y metaanálisis en red, se analizaron ensayos controlados aleatorios de pacientes tratados con infliximab, adalimumab, certolizumab, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib, filgotinib, upadacitinib, y CT-P13 (un biosimilar de infliximab), además de placebo. De todos los tratamientos evaluados, adalimumab se destacó como el más eficaz para inducir remisión. Por otro lado, CT-P13 sobresalió al ser el tratamiento más eficaz para mantener la remisión y lograr una remisión libre de esteroides. [56].

Un metaanálisis en red realizado en 2022 examinó ensayos clínicos aleatorizados de fase 3, incluyendo pacientes tratados con anti-TNF- $\alpha$  (infliximab, adalimumab, certolizumab), anticuerpos antiintegrina (vedolizumab o etrolizumab), anti-IL12/23 (ustekinumab), anti-IL23 (risankizumab), y inhibidores de JAK (tofacitinib, filgotinib [medicamentos no autorizados para esta indicación en la UE] y upadacitinib en dosis de inducción exploratorias que no corresponden con las finalmente autorizadas). Los hallazgos indicaron que infliximab a 5 mg/kg se posicionó como el tratamiento más eficaz para inducir remisión clínica en pacientes con EC. Sin embargo, risankizumab a 600 mg demostró ser el más efectivo tanto en pacientes naïve a tratamientos biológicos como en aquellos previamente expuestos a estos tratamientos. Por su parte, upadacitinib a 30 mg diarios se destacó como el tratamiento más eficaz para el mantenimiento de la remisión [57].

Un último metaanálisis en red, evalúa la eficacia en resultados endoscópicos en inducción y mantenimiento mediante antagonistas del TNF, etrolizumab, vedolizumab, ustekinumab, risankizumab o inhibidores de JAK, comparado con placebo o un comparador activo, se enfoca tanto en la inducción como en el mantenimiento de la remisión, así como en los resultados endoscópicos reportados. El principal indicador de éxito fue la respuesta endoscópica observada después del período de inducción y la remisión endoscópica conseguida tras el tratamiento de mantenimiento. Entre los tratamientos avanzados que no actúan contra el TNF, los inhibidores de JAK y risankizumab se destacan como los más efectivos para lograr una respuesta endoscópica favorable [58].

Los resultados del ensayo clínico ORAL Surveillance mostraron un incremento del riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE) y de neoplasias malignas (excluyendo cáncer de piel no melanoma), en pacientes

con 50 años o más, con artritis reumatoide y con al menos un factor de riesgo cardiovascular tratados con tofacitinib, en comparación con los tratados con un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). En base a estos hallazgos, se establecieron nuevas recomendaciones de uso de los inhibidores de la quinasa Janus para enfermedades inflamatorias crónicas en pacientes a partir de los 65 años y en aquellos que presenten factores de riesgo cardiovascular o para el desarrollo de neoplasias [59].

Los resultados finales de este estudio indican también una mayor incidencia de tromboembolismo venoso (TEV), mortalidad por cualquier causa e infecciones graves, en los pacientes tratados con tofacitinib, en comparación con los inhibidores del TNF- $\alpha$ .

Aunque no se han realizado ensayos clínicos para evaluar específicamente estos riesgos con el resto de inhibidores de la JAK, los resultados preliminares de un estudio observacional en pacientes con artritis reumatoide realizado con otro inhibidor de la JAK, baricitinib, también mostraron una mayor tasa de MACE y TEV con baricitinib, en comparación con los inhibidores de la TNF- $\alpha$  en pacientes con artritis reumatoide.

A raíz de estos resultados, el Comité para la Evaluación de Riesgos europeo (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) ha evaluado el posible impacto de estos problemas de seguridad en el balance beneficio/riesgo de los inhibidores de la JAK utilizados en los trastornos inflamatorios. Dicha evaluación ha concluido que el aumento de riesgo de MACE, TEV, neoplasias malignas, infecciones graves y mortalidad por todas las causas, identificado en el estudio ORAL Surveillance, debe ser considerado un efecto de clase para todos los inhibidores de la JAK, dada la similitud de todos estos medicamentos en su mecanismo de acción. Además, los pacientes candidatos a recibir estos tratamientos para enfermedades reumatológicas y colitis ulcerosa son similares en lo que respecta a los posibles factores de riesgo basales.

Por todo ello, el PRAC recomienda a los profesionales sanitarios que en ciertos grupos de población se utilicen los inhibidores de la JAK únicamente cuando no se disponga de las alternativas terapéuticas adecuadas. Estos grupos de población los constituyen los 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. En pacientes con riesgo de TEV, estos medicamentos deben utilizarse con cautela [60,61].

Debido a la amplia experiencia de uso y evidencia, así como a la existencia de biosimilares, las principales guías de práctica clínica (13, 14, 15, 18) y revisiones disponibles (54, 55, 56, 57, 58) sugieren dar prioridad al uso de anti-TNF- $\alpha$  (infliximab -ya sea en combinación con azatioprina o en monoterapia- o adalimumab), en primera línea para inducir y mantener la remisión clínica en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada, han perdido respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional (como corticosteroides, tiopurinas o metrotexato) o a un fármaco biológico tanto para la inducción como para el mantenimiento de la respuesta. En aquellos que nunca han presentado respuesta a anti-TNF- $\alpha$ , se recomienda el uso de ustekinumab y se sugiere el uso de vedolizumab sobre no recibir tratamiento para la inducción de la remisión. En aquellos previamente tratados con un anti-TNF- $\alpha$  que se vuelven refractarios, se plantea el uso de otro tratamiento anti-TNF- $\alpha$ , como adalimumab u otros inmunomoduladores como ustekinumab o vedolizumab, valorando factores como la presencia de anticuerpos anti-medicamento neutralizantes, el perfil de seguridad del medicamento y las preferencias del paciente. En general, la terapia combinada de un inmunomodulador con un agente biológico es más eficaz que la monoterapia con cualquiera de los tratamientos disponibles en pacientes no tratados previamente con esos medicamentos.

La combinación con otros inmunosupresores potentes, como azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina, tacrolimus y FAMES biológicos u otros inhibidores de JAK no se ha evaluado en ensayos clínicos y no se recomienda, ya que no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión adicional.

En el caso de la inducción, Se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib en pacientes si no muestran beneficio terapéutico tras 24 semanas de tratamiento.

## Conclusión

Upadacitinib ha sido autorizado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico. Es el primer inhibidor JAK autorizado para esta indicación.

Upadacitinib ha demostrado la superioridad frente a placebo en los dos estudios de inducción presentados, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con upadacitinib 45 mg alcanzó la variable coprimaria de remisión clínica en la semana 12 en comparación con placebo, incluida la remisión clínica libre de corticoides. El inicio de la eficacia fue rápido y se alcanzó tan pronto como en la semana 2.

En ambos estudios, los pacientes que recibieron upadacitinib 45 mg presentaron una mejoría significativamente mayor de la fatiga con respecto al valor basal, medida según la puntuación FACIT-F en la semana 12 en comparación con placebo.

Del mismo modo, en ambos estudios de inducción, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con upadacitinib 45 mg alcanzó la variable coprimaria de respuesta endoscópica en la semana 12 en comparación con placebo. Además, en ambos estudios, una mayor proporción de pacientes tratados con upadacitinib 45 mg (14% y 19%, respectivamente) en comparación con placebo (0% y 5%, respectivamente) alcanzó una puntuación del índice SES-CD de 0-2, así como respecto a la variable endoscópica más estricta de curación de la mucosa (SES-CD 0), con una diferencia de tratamiento del 17% y el 20% en comparación con placebo.

El estudio de mantenimiento demostró que una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con upadacitinib 15 mg y 30 mg alcanzó la variable coprimaria de remisión clínica en la semana 52 en comparación con placebo, incluida la remisión clínica libre de corticoides. A su vez, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con upadacitinib 15 mg y 30 mg alcanzó la variable coprimaria de respuesta endoscópica en la semana 52 en comparación con placebo. Además de las variables coprimarias, una mayor proporción de pacientes tratados con upadacitinib 15 mg y 30 mg (11% y 21%, respectivamente), en comparación con placebo (3%), alcanzó un índice SES-CD de 0-2 en la semana 52. La respuesta endoscópica sin corticosteroides entre los pacientes que tomaban corticosteroides al inicio del estudio se alcanzó en una mayor proporción de pacientes tratados con upadacitinib 15 mg y 30 mg (17% y 25%, respectivamente) en comparación con placebo (3%) en la semana 52, del mismo modo que para el índice de SES-CD 0, la variable endoscópica más estricta de curación mucosa.

Se observó una resolución de las manifestaciones extraintestinales en una mayor proporción de pacientes tratados con upadacitinib 15 mg (25%) y en una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con upadacitinib 30 mg (36%) en comparación con placebo (15%) en la semana 52.

Tanto en los estudios de inducción como en el de mantenimiento, upadacitinib ha demostrado un efecto estadísticamente significativo y clínicamente relevante.

Considerando todo lo expuesto anteriormente, la decisión sobre el tratamiento para los pacientes debe individualizarse, teniendo en cuenta los beneficios y riesgos, así como las recomendaciones de seguridad de la EMA en relación con el uso de inhibidores de JAK y la mayor evidencia y experiencia clínica acumulada en torno a los medicamentos anti-TNF- $\alpha$ . Esto implica considerar los factores de riesgo, las características individuales y las posibles comorbilidades de cada paciente. Los resultados de los estudios disponibles no permiten establecer diferencias con otros tratamientos, por lo que upadacitinib se considera una opción de tratamiento en EC activa de moderada a grave, en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada, han perdido respuesta o han sido intolerantes a tratamientos convencionales o biológicos.

## Grupo de Expertos

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los Laboratorios Titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), el Grupo Español de Trabajo de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (GETECCU), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Alianza General de Pacientes (AGP) y la Confederación de Asociaciones de enfermos de Crohn y colitis ulcerosa (ACCU) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

**Tabla 1.** Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Nombre	Upadacitinib	Infliximab	Adalimumab	Vedolizumab	Ustekinumab	Risankizumab
<b>Presentación</b>	Comprimidos de liberación prolongada	Solución para perfusión.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Solución inyectable en jeringa</li> <li>Pluma precargada para administración SC.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Solución para perfusión</li> <li>Solución inyectable en jeringa o pluma precargada para administración SC.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Solución para perfusión</li> <li>Solución inyectable en jeringa precargada para administración SC.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Solución inyectable en pluma precargada</li> <li>Solución inyectable en jeringa precargada</li> </ul>
<b>Posología</b>	<p><b>Inducción</b></p> <p>La dosis de inducción recomendada de upadacitinib es de 45 mg una vez al día durante 12 semanas. En los pacientes que no logren un beneficio terapéutico adecuado tras la inducción inicial de 12 semanas, se puede considerar prolongar la inducción durante 12 semanas más con una dosis de 30 mg una vez al día.</p> <p>Se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib en estos pacientes si no muestran beneficio terapéutico</p>	<p>Enfermedad activa de moderada a grave: 5 mg/kg administrados en una perfusión IV seguida de una perfusión adicional de 5 mg/kg 2 semanas después de la primera perfusión. Si un paciente no responde después de 2 dosis, no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. Los datos disponibles no justifican prolongar el tratamiento con infliximab, en pacientes que no respondan a las 6 semanas de la perfusión inicial. En los pacientes que presenten respuesta, las estrategias alternativas para continuar el</p>	<p>La pauta de dosificación inicial recomendado de adalimumab para pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es de 80 mg en la Semana 0 seguido de 40 mg en la Semana 2. En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, se puede cambiar la posología a 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), seguido de 80 mg en la Semana 2 (administrada mediante dos inyecciones de 40 mg en un día), siendo consciente del mayor riesgo de reacciones</p>	<p>La pauta posológica recomendada de vedolizumab IV es de 300 mg administrados mediante perfusión en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas a partir de entonces. Los pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido podrían beneficiarse de una dosis de vedolizumab IV en la semana 10. En pacientes que respondan el tratamiento se debe continuar cada 8 semanas a partir de la semana 14. Los pacientes que hayan experimentado una disminución de respuesta podrían beneficiarse de un aumento en la frecuencia de la administración de vedolizumab 300 mg cada 4 semanas. En aquellos pacientes que respondan al tratamiento con vedolizumab, es posible reducir o interrumpir la administración de corticosteroides de acuerdo con el tratamiento estándar. Si tras la interrupción del</p>	<p>El tratamiento con ustekinumab se inicia con una dosis IV única basada en el peso corporal del paciente que debe administrarse durante al menos una hora (aprox. 6 mg/kg).</p> <p>La primera dosis SC se debe administrar en la semana 8 después de la dosis IV. Después de esto, se recomienda administrar una dosis cada 12 semanas. Los pacientes que no muestran una respuesta adecuada 8 semanas después de la primera dosis SC, pueden recibir una segunda dosis SC en ese momento. Los pacientes que pierdan respuesta con la pauta de 12 semanas, pueden beneficiarse de un aumento en la frecuencia de administración</p>	<p>La dosis recomendada es de 600 mg administrados por perfusión IV en las semanas 0, 4 y 8, seguidos de 360 mg administrados por inyección SC en la semana 12 y cada 8 semanas a partir de entonces. Si se olvida una dosis, la dosis debe administrarse lo antes posible. A partir de entonces, la dosificación debe reanudarse a la hora habitual programada.</p>

<p>tras 24 semanas de tratamiento.</p> <p><u>Mantenimiento</u></p> <p>La dosis de mantenimiento recomendada de upadacitinib es de 15 mg o 30 mg una vez al día en función de la situación clínica de cada paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Una dosis de 15 mg se recomienda para pacientes que presentan un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna (ver sección 4.4).</li> <li>- Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser apropiada para pacientes con una carga de enfermedad elevada que no presentan un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna (ver sección 4.4) o que no muestran un beneficio terapéutico adecuado con la dosis de 15 mg una vez al día.</li> <li>- Se debe usar la dosis efectiva más baja para</li> </ul>	<p>tratamiento son:</p> <p>-Mantenimiento: Perfusión adicional de 5 mg/kg a las 6 semanas después de la dosis inicial, seguida de perfusiones cada 8 semanas o</p>	<p>adversas durante el inicio del tratamiento. Después de iniciar el tratamiento, la dosis recomendada es de 40 mg administrados en semanas alternas vía inyección subcutánea. De forma alternativa, si un paciente interrumpe el tratamiento con adalimumab y los signos y síntomas de la enfermedad recurrentes, se puede re-administrar adalimumab. Hay poca experiencia en la re-administración transcurridas más de 8 semanas desde la dosis previa.</p> <p>Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta con adalimumab 40 mg en semanas alternas, puede ser beneficioso un aumento de la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas. Para algunos pacientes que no han respondido al tratamiento en la Semana 4, puede ser beneficioso continuar con un tratamiento de mantenimiento hasta la Semana 12. El tratamiento</p>	<p>tratamiento existe la necesidad de repetir el tratamiento con vedolizumab IV, se puede considerar su administración una vez cada 4 semanas.</p> <p>La pauta posológica recomendada de vedolizumab SC como tratamiento de mantenimiento es de 108 mg administrados mediante inyección por vía SC cada 2 semanas, tras al menos 2 perfusiones por vía IV. La primera dosis SC debe administrarse en lugar de siguiente dosis IV programada, y cada 2 semanas a partir de entonces. No existen datos suficientes para determinar si aquellos pacientes que hayan experimentado una disminución en la respuesta al tratamiento de mantenimiento con vedolizumab SC se beneficiarían de un incremento de la frecuencia de administración. No existen datos sobre la transición de pacientes de vedolizumab SC a vedolizumab IV durante el tratamiento de mantenimiento. Si se interrumpe el tratamiento con vedolizumab SC o si un paciente omite una dosis programada de vedolizumab SC, debe aconsejarse al paciente la inyección de la siguiente dosis SC a la mayor brevedad posible y, a partir de entonces, cada 2</p>	<p>cada 8 semanas. Los pacientes pueden después continuar con la pauta cada 8 semanas o cada 12 semanas de acuerdo con el criterio clínico. Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que no muestren indicios de beneficio terapéutico 16 semanas después de la dosis de inducción IV o después de 16 semanas de cambiar a la pauta de mantenimiento cada 8 semanas.</p>	
---	--	---	--	---	--

	<p>mantener la respuesta.</p> <p>Para los pacientes de 65 años de edad y mayores, la dosis de mantenimiento recomendada es de 15 mg una vez al día</p>		<p>continuado se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan respondido dentro de este periodo de tiempo.</p> <p>La dosis recomendada en los pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn desde los 6 hasta los 17 años de edad se basa en el peso corporal según (&lt; o &gt; de 40 kg) lo indicado en la FT.</p>	<p>semanas.</p>		
<p><b>Indicación aprobada en FT o no</b></p>	<p>Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico.</p>	<p>-Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con un corticosteroide y/o un inmunosupresor; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.</p> <p>-Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de</p>	<p>-Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave, en pacientes adultos que no hayan respondido a un tratamiento, completo y adecuado, con corticosteroides y/o inmunosupresores, o que sean intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para dichos tratamientos.</p> <p>-Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (a partir de los 6 años de edad) que han presentado una respuesta insuficiente</p>	<p>Tratamiento de la enfermedad de Crohn 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 TNF-<math>\alpha</math>.</p>	<p>Tratamiento de la enfermedad de Crohn 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 antagonistas de TNF-<math>\alpha</math> o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos.</p>	<p>-Tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a la terapia convencional o biológica.</p>

		un curso de tratamiento completo y adecuado con tratamiento convencional (entre ellos antibióticos, drenaje y tratamiento inmunosupresor).	al tratamiento convencional incluyendo tratamiento nutricional primario y un corticoesteroide y/o un inmunomodulador, o que son intolerantes o tienen contraindicados dichos tratamientos.			
<b>Eventos adversos</b>	<p><u>Muy frecuentes</u></p> <p>Infecciones respiratorias de las vías altas</p> <p>Acné</p> <p><u>Frecuentes</u></p> <p>Bronquitis, Herpes zóster, Herpes simple,</p> <p>Foliculitis, Gripe, Infección del tracto urinario,</p> <p>Neumonía, Cáncer de piel no Melanoma,</p> <p>Anemia, Neutropenia, Linfopenia, Urticaria,</p> <p>Hipercolesterolemia, Hiperlipidemia, Tos, Dolor abdominal, Náuseas,</p>	<p>Los EA más frecuentes son infecciones víricas como gripe o herpes labial, neutropenia, leucopenia, anemia y linfadenopatía, dolor de cabeza, infecciones en las vías respiratorias altas sinusitis, infecciones del tracto urinario, náuseas, dolor abdominal, depresión, insomnio, conjuntivitis, taquicardia, palpitación, trastornos hepato biliares, nueva aparición o empeoramiento de psoriasis, artralgia, mialgia, dolor de espalda reacciones relacionadas con la perfusión o inyección y dolor.</p> <p>Las EA más graves son reactivación del VHB, ICC (insuficiencia cardiaca</p>	<p>Los EA más frecuentes fueron infecciones (como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y sinusitis), reacciones en el lugar de inyección (eritema, picores, hemorragia, dolor o hinchazón), cefalea y dolor músculo esquelético. Los EA más graves incluyen infecciones mortales o que amenazan la vida del paciente (incluyendo sepsis, infecciones oportunistas y tuberculosis), reactivación del VHB y varios tipos de tumores (incluyendo leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de células T). También se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves (estas incluyen notificaciones</p>	<p>Los EA más frecuentes son infecciones (como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, gripe y sinusitis), dolor de cabeza, náuseas, pirexia, fatiga, tos y artralgia. También se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión (con síntomas como disnea, broncoespasmos, urticaria, rubefacción, erupción y aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca).</p> <p>Los EA más graves fueron infecciones (tuberculosis, sepsis (en algunos casos mortal), sepsis por salmonella, meningitis por listeria y colitis por CMV).</p>	<p>Los EA más frecuentes (&gt; 5 %) fueron nasofaringitis y dolor de cefalea. La mayoría se consideró leve y no requirió la interrupción del tratamiento. Los EA más graves son reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia y el angioedema, e infecciones bacterianas, fúngicas y víricas.</p>	<p>Los EA más frecuentes incluyen aquellos asociados con la enfermedad subyacente (enfermedad de Crohn, anemia y otros trastornos gastrointestinales), así como otros EA ya conocidos de risankizumab en otras indicaciones, como la nasofaringitis (como enfermedad del tracto respiratorio superior), artralgia, y cefalea.</p> <p>Los EA más graves fueron las infecciones.</p>

	<p>Erupción, Fatiga</p> <p>Pirexia, Aumento de CPK, ALT, AST y de peso, Cefalea</p> <p><u>Poco frecuentes</u></p> <p>Candidiasis oral, Diverticulitis, Sepsis, Reacciones de hipersensibilidad graves, Hipertrigliceridemia, Perforaciones gastrointestinales</p>	<p>congestiva), infecciones graves (como septicemia, infecciones oportunistas y tuberculosis), enfermedad del suero, reacciones hematológicas, lupus eritematoso sistémico/síndrome tipo lupus, trastornos desmielinizantes, trastornos hepato biliares, linfomas, linfoma hepatoesplénico de células T, leucemia, carcinoma de células de Merkel, melanoma, neoplasias pediátricas, sarcoidosis/reacción tipo sarcoidosis, absceso intestinal o perianal, y reacciones graves a la perfusión.</p>	<p>raras de pancitopenia, anemia aplásica, acontecimientos desmielinizantes centrales y periféricos, y notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y síndrome de Stevens-Johnson).</p>			
<p><b>Utilización de recursos</b></p>	<p>Vía oral</p>	<p>Administración IV.</p>		<p>Administración IV// Primeras dosis por vía IV.</p>	<p>Única dosis de inducción por vía IV.</p>	<p>Tres primeras dosis de inducción son vía IV.</p>

<p><b>Conveniencia</b></p>		<p>Precauciones durante la perfusión. Infliximab se debe administrar por vía IV durante un periodo de 2 horas. En pacientes adultos, seleccionados cuidadosamente, que han tolerado al menos 3 perfusiones iniciales de 2 horas de Infliximab (fase de inducción) y que están recibiendo tratamiento de mantenimiento, se puede considerar la administración de perfusiones posteriores durante un periodo no inferior a 1 hora. Infliximab no se debe administrar a pacientes que hayan tenido episodios de hipersensibilidad al fármaco o que sean hipersensibles a las proteínas de ratón o a otros ingredientes del fármaco. No se debe administrar a pacientes con tuberculosis, otras infecciones graves o insuficiencia cardíaca moderada o grave.</p> <p>Las mujeres en edad fértil deben considerar el uso de anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo</p>	<p>Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 5 meses después del tratamiento.</p> <p>En un estudio de cohortes prospectivo, la tasa de embarazos que termina con un recién nacido vivo con un defecto congénito grave fue algo más elevada en el grupo de tratamiento con adalimumab., pero el diseño presenta muchas limitaciones metodológicas.</p> <p>Debido a la inhibición del TNF-<math>\alpha</math>, la administración de adalimumab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune normal en el recién nacido. Adalimumab solo debe usarse durante el embarazo en caso de ser claramente necesario.</p> <p>No se recomienda la administración de vacunas vivas (p.ej., vacuna BCG) a niños expuestos a adalimumab en el útero hasta 5 meses después de la última inyección de</p>	<p>Precauciones durante la perfusión inicial. Vedolizumab no debe administrarse a personas con infecciones graves activas como tuberculosis, sepsis (infección en la sangre), listeriosis (infección por bacterias denominadas Listeria) u infecciones oportunistas, como la leucoencefalopatía multifocal progresiva.</p> <p>Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo y continuar su uso al menos durante 18 semanas después de la última dosis. Hay datos limitados relativos al uso de vedolizumab en mujeres embarazadas. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de vedolizumab durante el embarazo, a menos que los beneficios sean claramente superiores a cualquier riesgo posible para la madre y el feto. Antes del uso de vedolizumab en mujeres lactantes, deben evaluarse los beneficios de la terapia para la madre y los posibles riesgos para el hijo.</p> <p>La influencia de vedolizumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.</p>	<p>Precauciones durante la perfusión inicial. Ustekinumab no debe administrarse a personas con infecciones graves activas como tuberculosis, sepsis ni en pacientes con hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de sus excipientes.</p> <p>Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 15 semanas después del tratamiento. No existen datos suficientes sobre la utilización de ustekinumab en mujeres embarazadas. Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de ustekinumab en el embarazo. No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos en útero a ustekinumab hasta 6 meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables. Dado el potencial de ustekinumab para producir reacciones adversas en los lactantes, la decisión de interrumpir la lactancia materna</p>	<p>Precauciones durante la perfusión inicial. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 21 semanas después del tratamiento. No existen datos suficientes sobre la utilización de risankizumab en mujeres embarazadas. Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de risankizumab en el embarazo. Antes del uso de risankizumab en mujeres lactantes, deben evaluarse los beneficios de la terapia para la madre y los posibles riesgos para el hijo.</p>
----------------------------	--	--	---	---	--	---

		<p>y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento. La experiencia clínica disponible durante el embarazo es limitada, infliximab sólo se debe usar durante el embarazo si es claramente necesario. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes mientras la madre esté recibiendo infliximab a no ser que los niveles séricos de infliximab en el lactante sean indetectables. Se podría considerar el uso de infliximab durante la lactancia.</p> <p>La influencia de infliximab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se puede producir mareo después su administración.</p>	<p>adalimumab de la madre durante el embarazo.</p> <p>No se prevén efectos en neonatos/lactantes alimentados con leche materna, en consecuencia, adalimumab puede utilizarse durante la lactancia.</p> <p>La influencia de adalimumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se pueden producir vértigos y alteraciones de la visión tras la administración.</p>		<p>durante el tratamiento y hasta 15 semanas después del tratamiento o suspender el tratamiento con ustekinumab debe adoptarse teniendo en cuenta los efectos beneficiosos de la lactancia materna para el niño y los beneficios del tratamiento con ustekinumab para la mujer.</p>	
<b>Otras características diferenciales</b>		<p>Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.</p>	<p>Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.</p>	<p>Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.</p>	<p>Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.</p>	<p>Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.</p>

**Tabla 2.** Proporción de pacientes que alcanzó las variables de eficacia primarias y adicionales en los estudios de inducción CD-1 (U-EXCEED) y CD-2 (U-EXCEL)

Estudio	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
	PBO N = 171	UPA 45 mg N = 324	Diferencia entre tto. (IC 95%)	PBO N = 176	UPA 45 mg N = 350	Diferencia entre tto. (IC 95%)
<b>Variables coprimarias en la semana 12</b>						
Remisión clínica <sup>a</sup>	14%	40%	26% (19; 33) <sup>*</sup>	22%	51%	29% (21; 36) <sup>*</sup>
Fracaso a biológico previo				N = 78 14%	N = 161 47%	33% (22; 44)
Sin fracaso a biológico previo				N = 98 29%	N = 189 54%	26% (14; 37)
Respuesta endoscópica <sup>b</sup>	4%	35%	31% (25; 37) <sup>*</sup>	13%	46%	33% (26; 40) <sup>*</sup>
Fracaso a biológico previo				N = 78 9%	N = 161 38%	29% (19; 39)
Sin fracaso a biológico previo				N = 98 16%	N = 189 52%	36% (25; 46)
<b>Variables adicionales en la semana 12</b>						
Remisión clínica según CDAI <sup>c</sup>	21%	39%	18% (10; 26) <sup>*</sup>	29%	49%	21% (13; 29) <sup>*</sup>
Respuesta clínica (CR-100) <sup>d</sup>	27%	51%	23% (14; 31) <sup>*</sup>	37%	57%	20% (11; 28) <sup>*</sup>
Remisión clínica sin corticoesteroides <sup>a,e</sup>	N = 60 7%	N = 108 37%	30% (19; 41) <sup>*</sup>	N = 64 13%	N = 126 44%	33% (22; 44) <sup>*</sup>
Remisión endoscópica <sup>f</sup>	2%	19%	17% (12; 22) <sup>*</sup>	7%	29%	22% (16; 28) <sup>*</sup>
Curación mucosa <sup>g</sup>	N = 171 0%	N = 322 17%	17% (13; 21) <sup>***</sup>	N = 174 5%	N = 349 25%	20% (14; 25) <sup>***</sup>
<b>Variables de inicio temprano</b>						
Remisión clínica en la semana 4 <sup>a</sup>	9%	32%	23% (17; 30) <sup>*</sup>	15%	36%	21% (14; 28) <sup>*</sup>
CR-100 en la semana 2 <sup>d</sup>	12 %	33 %	21 % (14; 28) <sup>*</sup>	20 %	32 %	12 % (4; 19) <sup>**</sup>
<p>Abreviaturas: PBO = placebo; tto. = tratamientos; UPA = upadacitinib.  <sup>*</sup> p &lt;0,001, diferencia de tratamiento ajustada (IC del 95%).  <sup>**</sup> p &lt;0,01, diferencia de tratamiento ajustada (IC del 95%).  <sup>***</sup> p nominal &lt;0,001, comparación UPA frente a PBO, diferencia de tratamiento ajustada (IC del 95%).  <sup>a</sup> SF media diaria <math>\leq 2,8</math> y APS media diaria <math>\leq 1,0</math> y ninguna de ellas superior al valor basal.  <sup>b</sup> Disminución del índice SES-CD &gt;50% con respecto al valor basal del estudio de inducción (o para pacientes con un índice SES-CD de 4 al inicio del estudio de inducción, una reducción de al menos 2 puntos con respecto al valor basal del estudio de inducción).  <sup>c</sup> CDAI &lt;150.  <sup>d</sup> Reducción del índice CDAI de al menos 100 puntos con respecto al valor basal.  <sup>e</sup> Interrupción de los corticoesteroides y consecución de la remisión clínica en los pacientes que recibían corticoesteroides al inicio del estudio.  <sup>f</sup> Puntuación del índice SES-CD <math>\leq 4</math> y una reducción de al menos 2 puntos con respecto al valor basal y ninguna subpuntuación &gt;1 en ninguna variable individual.  <sup>g</sup> Subpuntuación de superficie ulcerada de SES-CD de 0 entre los pacientes con una subpuntuación de superficie ulcerada de SES-CD <math>\geq 1</math> al inicio del estudio.</p>						

**Tabla 3.** Proporción de pacientes que alcanzó las variables de eficacia primarias y adicionales en el estudio de mantenimiento CD-3 (U-ENDURE)

Grupo de tratamiento	PBO <sup>†</sup> N = 165	UPA 15 mg N = 169	UPA 30 mg N = 168	Diferencia entre tratamientos 15 mg vs. PBO (IC 95%)	Diferencia entre tratamientos 30 mg vs. PBO (IC 95%)
<b>Variables coprimarias</b>					
Remisión clínica <sup>a</sup>	14%	36%	46%	22% (14; 30)*	32% (23; 40)*
Fracaso a biológico previo	N = 126 9%	N = 124 32%	N = 127 43%	24% (14; 33)	34% (24; 44)
Sin fracaso a biológico previo	N = 39 33%	N = 45 44%	N = 41 59%	12% (-9; 33)	26% (5; 47)
Respuesta endoscópica <sup>b</sup>	7%	28%	40%	21% (14; 28)*	34% (26; 41)*
Fracaso a biológico previo	N = 126 4%	N = 124 23%	N = 127 39%	19% (11; 27)	35% (26; 44)
Sin fracaso a biológico previo	N = 39 18%	N = 45 40%	N = 41 44%	22% (3; 41)	26% (7; 45)
<b>Variables adicionales</b>					
Remisión clínica según CDAI <sup>c</sup>	15%	37%	48%	24% (15; 32)*	33% (24; 42)*
Respuesta clínica (CR-100) <sup>d</sup>	15%	41%	51%	27% (18; 36)*	36% (28; 45)*
Remisión clínica sin corticosteroides <sup>g,h</sup>	14%	35%	45%	21% (13; 30)*	30% (21; 39)*
Mantenimiento de la remisión clínica <sup>h,f</sup>	N = 101 20%	N = 105 50%	N = 105 60%	32% (20; 44)*	40% (28; 52)*
Remisión endoscópica <sup>e</sup>	5%	19%	29%	14% (8; 21)*	24% (16; 31)*
Curación mucosa <sup>h</sup>	N = 164 4%	N = 167 13%	N = 168 24%	10% (4; 16)***	21% (14; 27)***
Remisión profunda <sup>h,i</sup>	4%	14%	23%	10% (4; 16)**	18% (11; 25)*

Abreviaturas: PBO = placebo; UPA = upadacitinib.  
<sup>†</sup> El grupo de placebo estaba formado por pacientes que alcanzaron respuesta clínica según SF/APS con upadacitinib 45 mg al final del estudio de inducción y fueron aleatorizados para recibir placebo al inicio del tratamiento de mantenimiento.  
<sup>a</sup> p < 0,001, diferencia de tratamiento ajustada (IC del 95%).  
<sup>\*\*</sup> p < 0,01, diferencia de tratamiento ajustada (IC del 95%).  
<sup>\*\*\*</sup> p nominal < 0,001, comparación UPA frente a PBO, diferencia de tratamiento ajustada (IC del 95%).  
<sup>‡</sup> SF media diaria ≤ 2,8 y APS media diaria ≤ 1,0 y ninguna de ellas mayor que el valor basal.  
<sup>b</sup> Reducción > 50% del índice SES-CD con respecto al valor basal del estudio de inducción (o para pacientes con un índice SES-CD de 4 como valor basal del estudio de inducción, al menos una reducción de 2 puntos con respecto al valor basal del estudio de inducción).  
<sup>c</sup> CDAI < 150.  
<sup>d</sup> Reducción del índice CDAI ≥ 100 puntos con respecto al valor basal.  
<sup>e</sup> Sin corticosteroides durante los 90 días previos a la semana 52 y consecución de la remisión clínica. Entre el subconjunto de pacientes que recibían corticosteroides al inicio de la inducción, el 38% (N = 63) en el grupo de upadacitinib 15 mg, el 38% (N = 63) en el grupo de upadacitinib 30 mg y el 5% (N = 61) en el grupo de placebo permanecieron sin corticosteroides durante los 90 días previos a la semana 52 y presentaron remisión clínica.  
<sup>f</sup> Definida como la consecución de la remisión clínica en la semana 52 entre los pacientes que alcanzaron la remisión clínica al entrar en el estudio de mantenimiento.  
<sup>g</sup> Índice SES-CD ≤ 4 y una reducción de al menos 2 puntos con respecto al valor basal y ninguna subpuntuación > 1 en ninguna variable individual.  
<sup>h</sup> Subpuntuación de superficie ulcerada de SES-CD de 0 en entre los pacientes con una subpuntuación de superficie ulcerada de SES-CD ≥ 1 al inicio del estudio.  
<sup>i</sup> Remisión clínica y remisión endoscópica.

## Referencias

1. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006. 55(6): 749-53.
2. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis*. 2011. 17(6): 1415-22.
3. Pariente B, Mary JY, Danese S, Chowers Y, De Cruz P, D'Haens G, et al. Development of the Lémann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2015. 148(1): 52-63.e3.
4. Cushing K, Higgins PDR. Management of Crohn Disease: A Review. *JAMA*. 2021. 325(1): 69-80.
5. Schmitt H, Neurath MF, Atreya R. Role of the IL23/IL17 Pathway in Crohn's Disease. *Front Immunol*. 2021.12: 622934.
6. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017. 390(10114): 2769-2778.
7. Chaparro M, Garre A, Núñez Ortiz A, Diz-Lois Palomares MT, Rodríguez C, Riestra S, et al. Incidence, Clinical Characteristics and Management of Inflammatory Bowel Disease in Spain: Large-Scale Epidemiological Study. *J Clin Med*. 2021. 10(13):2885.
8. Puig L, Ruiz de Morales JG, Dauden E, Andreu JL, Cervera R, Adán A, et al. La prevalencia de diez enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID) en España [Prevalence of ten Immune-mediated inflammatory diseases (IMID) in Spain]. *Rev Esp Salud Publica*. 2019. 93:e201903013.
9. Ministerio de Sanidad. Subdirección General de Información Sanitaria. Registro de Actividad de Atención Especializada – RAE-CMBD. Dirección de la web: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.mscbs.es/PUBLICOSNS>.
10. Algoritmos de tratamiento en enfermedad moderada-grave y con terapia anti-TNF- $\alpha$  para pacientes con EC. Organización Europea de la EC y Colitis. Disponible en: <http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/algorithm/>
11. ECCO-EFCCA Patient Guidelines on Crohn's Disease.
12. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Reguero MD, Gerson LB, et Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2018. 113: 481-517.
13. Feuerstein JD, Ho EY, Shmidt E, Singh H, Falck-Ytter Y, Sultan S, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2021. 160 (7): 2496-2508.
14. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019. 68(Suppl 3):s1-s106. Erratum in: *Gut*. 2021. 70(4):1.
15. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021. 160(5):1570-1583.
16. Petagna L, Antonelli A, Ganini C, Bellato V, Campanelli M, Divizia A et al. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biology Direct*. 2020. 15:23, 1-10.
17. Irving PM, Geary RB, Sparrow MP, Gibson PR. Review article: appropriate use of corticosteroids in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007. 26(3): 313-29.
18. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017. 11(1):3-25.
19. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008. 2008(2): CD006792.
20. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976. 70(3):439-44.
21. Papay P, Ignjatovic A, Karmiris K, Amarante H, Milheller P, Feagan B, et al. Optimising monitoring in the management of Crohn's disease: a physician's perspective. *J Crohns Colitis*. 2013. 7(8): 653-69.

22. Koutroumpakis E, Katsanos KH. Implementation of the simple endoscopic activity score in crohn's disease. *Saudi J Gastroenterol*. 2016. 22(3): 183-91.
23. Liu JK et Lichtenstein GR. Chapter 21 - Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastrointestinal Endoscopy (Second Edition)*. 2012. Pages 243-264.
24. Lehmann FS, Burri E, Beglinger C. The role and utility of faecal markers in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2015. 8(1): 23-36.
25. Williet N, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Patient-reported outcomes as primary end points in clinical trials of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014. 12(8): 1246-1256.e1246.
26. EMA Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's Disease. CPMP/EWP/2284/99 Rev. 2 Adoptada en junio 2018 por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés, Committee for Medicinal Products for Human Use) de la EMA.
27. Ficha técnica infliximab (Remicade®). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/remicade-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/remicade-epar-product-information_es.pdf) [Acceso agosto 2023]
28. Ficha técnica adalimumab (Humira®). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/humira-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/humira-epar-product-information_es.pdf) [Acceso agosto 2023]
29. Ficha técnica vedolizumab (Entyvio®). Disponible en [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/entyvio-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_es.pdf) [Acceso agosto 2023]
30. Ficha técnica ustekinumab (Stelara®). Disponible en [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/stelara-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/stelara-epar-product-information_es.pdf) [Acceso agosto 2023]
31. Ficha técnica risankizumab (Skyrizi®). Disponible en [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_es.pdf) [Acceso agosto 2023]
32. Sulz MC, Burri E, Michetti P, Rogler G, Peyrin-Biroulet L, et Seibold F. Treatment Algorithms for Crohn's Disease. *Digestion*. 2020. 101(suppl 1): 43-57.
33. Ficha técnica darvadstrocel (Alofisel®). Disponible en [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/alofisel-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/alofisel-epar-product-information_es.pdf) [Acceso agosto 2023]
34. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2018. 98(11): 661-669.
35. Verburgt CM, Ghiboub M, Benninga MA, de Jonge WJ, et Van Limbergen JE. Nutritional Therapy Strategies in Pediatric Crohn's Disease. *Nutrients*. 2021. 13 (1): 212.
36. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016. 7(1): e135.
37. Fine S, Papamichael K, Cheifetz AS. Etiology and Management of Lack or Loss of Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & hepatology*. 2019. 15(12): 656.
38. Dubois-Camacho K, Ottum PA, Franco-Muñoz D, De la Fuente M, Torres-Riquelme A, Díaz-Jiménez D, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel diseases: From clinical practice to molecular biology. *World J Gastroenterol*. 2017. 23(36): 6628-6638.
39. Peyrin-Biroulet, L, Danese S, Argollo M, Pouillon L, Peppas S, Gonzalez-Lorenzo M, et al. Loss of Response to Vedolizumab and Ability of Dose Intensification to Restore Response in Patients With Crohn's Disease or Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018. 17 (5): 838-846.e2.
40. Iborra M, Beltrán B, Fernández-Clotet A, Iglesias-Flores E, Navarro P, Rivero M, et al. GETECCU group (Grupo Español de trabajo de Enfermedades de Crohn y Colitis Ulcerosa). Real-world long-term effectiveness of ustekinumab in Crohn's disease: results from the ENEIDA registry. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020. 52(6): 1017-1030.
41. Vega P, Huguet JM, Gómez E, Rubio S, Suarez P, Vera MI, et al. IBD-PODCAST Spain: A Close Look at Current Daily Clinical Practice in IBD Management. *Dig Dis Sci*. 2024 Jan 13.
42. Ficha técnica upadacitinib (Rinvoq®). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_es.pdf) [Acceso agosto 2023]

43. EPAR Rinvoq. Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/004760/II/0027. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-ii-0027-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-ii-0027-epar-assessment-report-variation_en.pdf) [Acceso agosto 2023]
44. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Biologic Therapy. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03345836> [Acceso Julio 2023]
45. Loftus EV Jr, Panés J, Lacerda AP, Peyrin-Biroulet L, D'Haens G, Panaccione R, et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2023 May 25;388(21):1966-1980.
46. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Conventional and/or Biologic Therapies Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03345849> [Acceso agosto 2023]
47. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Maintenance and Long-Term Extension Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects With Crohn's Disease Who Completed the Studies M14-431 or M14-433 Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03345823> [Acceso agosto 2023]
48. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology.* 1976. 70(3): 439-44.
49. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2002.122(2): 512-30.
50. Jones J, Loftus EV Jr, Panaccione R, Chen LS, Peterson S, McConnell J, et al. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008. 6(11): 1218-24.
51. Cellier C, Sahnoud T, Froguel E, Adenis A, Belaiche J, Bretagne JF, et al. Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases. *The Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Gut.* 1993. 35(2): 231-5
52. Burmester GR, Cohen SB, Winthrop KL, Nash P, Irvine AD, Deodhar A, et al. Safety profile of upadacitinib over 15 patient-years across rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and atopic dermatitis. *RMD Open.* 2023 Feb;9(1):e002735.
53. Wintjens D, Bergey F, Saccenti E, et al. Disease activity patterns of Crohn's disease in the first ten years after diagnosis in the population-based IBD South Limburg Cohort. *J Crohns Colitis.* 2021. 15: 391-400.
54. Pagnini C, Siakavellas SI, Bamias G. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Efficacy of Induction Therapy with a Second Biological Agent in Anti-TNF-Experienced Crohn's Disease Patients. *Gastroenterol Res Pract.* 2018. 2018:6317057
55. Singh S, Murad MH, Fumery M, Sedano R, Jairath V, Panaccione R, et al. Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021. 6(12): 1002-1014.
56. Wu G, Yang Y, Liu M, Wang Y, et Guo Q. Systematic Review and Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy and Safety of Biosimilars, Biologics and JAK1 Inhibitors for Active Crohn Disease. *Front Pharmacol.* 2021 Apr 14;12:655865
57. Barberio B, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis. *Gut.* 2023 Feb;72(2):264-274.
58. Vuyyuru SK, Nguyen TM, Murad MH, Narula N, Bessissow T, Zou G, et al. Comparative Efficacy of Advanced Therapies for Achieving Endoscopic Outcomes in Crohn's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024 Jan 6:S1542-3565(24)00003-X.
59. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al; ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2022 Jan 27;386(4):316-326.
60. EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki> [Acceso agosto 2023]
61. Nota de seguridad AEMPS: Inhibidores de la quinasa Janus para enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones para minimizar los riesgos de reacciones adversas graves. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/inhibidores->

de-la-quinasa-janus-para-enfermedades-inflamatorias-cronicas-recomendaciones-para-minimizar-los-riesgos-de-reacciones-adversas-graves/ [Acceso: agosto 2023]