

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-206/V1/28112023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de upadacitinib (Rinvoq®) en colitis ulcerosa

Fecha de publicación: 28 de noviembre de 2023

Introducción

La Colitis Ulcerosa (CU) es una enfermedad gastrointestinal crónica caracterizada por una inflamación de la mucosa y submucosa intestinales, acompañada de pérdida de integridad de la barrera epitelial. La CU se clasifica fenotípicamente, por la extensión de la afectación del colon, desde una proctitis (limitada al recto) hasta una colitis extensa (cuando ésta supera la flexura esplénica) (1, 2). Los síntomas más frecuentes son dolor abdominal, rectorragia, diarrea sanguinolenta, urgencia defecatoria, falta de apetito, pérdida de peso, y anemia debido al sangrado intestinal. Además, existen otras complicaciones asociadas, como perforación intestinal, estenosis del colon y megacolon tóxico, así como riesgo de sufrir colectomía y cáncer colorrectal, de tal forma que hasta el 1,3 % de los pacientes precisan cirugía en el primer año tras el diagnóstico (3). Las manifestaciones extraintestinales, como artritis, afecciones dermatológicas, uveítis y colangitis esclerosante primaria, entre otras, son además, otras de las complicaciones de la población afectada por Enfermedades Inflammatorias Intestinales (EII) como la CU (4).

La evolución de la CU, en términos de actividad clínica, ha sido analizada en una revisión sistemática (5). El curso clínico incluye periodos de remisión intercalados con periodos de enfermedad activa. En esta revisión se observó que la mayoría de pacientes con CU tienen una actividad clínica leve-moderada, con un predominio de la actividad en el período más próximo al diagnóstico. Durante el curso de la enfermedad, hasta el 20-30 % de los pacientes requieren hospitalización por un brote grave. Asimismo, de forma general, el riesgo de presentar nuevos brotes pasados 10 años del diagnóstico es del 70-80 %, y el de hospitalización, del 50 %. Hasta el 1,3 % de los pacientes pueden precisar cirugía en el primer año tras el diagnóstico (5).

Según un estudio epidemiológico multicéntrico reciente, EPICURE, en 2018, la CU se presentó con una tasa de prevalencia de 88,7 por 100 000 habitantes (6). Los datos de incidencia procedentes de otro estudio epidemiológico más reciente, EpidemIBD sobre EII, indican que la incidencia de CU en el año 2017 se estimó en 8 casos/100 000 habitantes/año (7). Además, el Registro de Atención Especializada del Conjunto Mínimo de Datos (RAE-CMBD) del Ministerio de Sanidad, recoge datos de incidencia basados en tasas ajustadas de hospitalización anuales que oscilan entre 7,8 y 8,6/100 000 habitantes durante el período 2016-2020 (8).

Desde el estudio de Truelove y Witts en 1955 (índice basado en parámetros histológicos de evaluación endoscópica) (9), se han desarrollado numerosas escalas para evaluar la gravedad de la CU a partir de diversas variables como son los síntomas clínicos, los estudios de laboratorio y la evaluación endoscópica (10, 11). Una de las escalas más utilizadas en los Ensayos Clínicos (EC) es el índice de actividad de la Clínica Mayo (MCS, por sus siglas en inglés, *Mayo Clinical Score*) que incluye parámetros clínicos más la evaluación endoscópica. Cada variable considerada (frecuencia de deposiciones, sangrado rectal, hallazgos endoscópicos y evaluación global por el médico) tiene 4 niveles (0-3), siendo las puntuaciones más altas indicativas de una mayor gravedad. Otras escalas utilizadas son la escala UCEIS (*Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity*) (12), índice de Seo (13), índice de Lichtiger (14), así como el índice PUCAI en población pediátrica (15).

Los objetivos actuales del tratamiento farmacológico son: control de la sintomatología clínica (signos y síntomas de la CU) asociada a enfermedad activa, remisión clínica (mantener la remisión clínica a largo plazo y minimizar la pérdida de respuesta del paciente evitando nuevos brotes). El control adecuado de la inflamación de la mucosa, además, disminuye el desarrollo de lesiones malignas a largo plazo. Además, es importante reducir las necesidades de corticoides durante la inducción de la remisión, y minimizar la necesidad de una colectomía. La CU, afecta principalmente a adultos entre los 30-40 años y se asocia con múltiples síntomas físicos con gran impacto psicosocial y laboral (16, 17).

La terapéutica actual para el abordaje de la CU depende de varios factores como el debut, la gravedad y el patrón evolutivo, que incluye frecuencia de recaídas, evolución individual, respuesta a tratamientos previos, efectos secundarios de los tratamientos previos y manifestaciones extraintestinales (18, 19, 20, 21, 22, 23, 24). Generalmente, la base del tratamiento farmacológico de la CU leve a moderada son los aminosalicilatos, que logran inducir y mantener la remisión. En pacientes con CU activa moderada-grave, la remisión de la enfermedad se logra con glucocorticoides tópicos, orales o parenterales, aunque estos no son utilizados en la fase de mantenimiento.

En este sentido, para disminuir la utilización de esteroides en el tiempo se han usado tiopurinas como azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP). Los agentes biológicos del tipo anti-factor de necrosis tumoral α (anti-TNF- α) como infliximab (25) (uso intravenoso o subcutáneo) o adalimumab (26) o golimumab (27) (uso subcutáneo) se usan también en los casos moderados-graves que han presentado una respuesta inadecuada, intolerancia o contraindicación a la terapia convencional. Como alternativas a los anti-TNF- α , se usan agentes biológicos dirigidos frente a otras dianas, e inmunomoduladores. Los anticuerpos anti-integrinas (vedolizumab) (28), o anti-Interleucinas (IL) 12-23 (ustekinumab, mirikizumab) (29, 30), y los inhibidores de la familia de quinasas Janus (JAK, por sus siglas en inglés, *Janus Kinases*) como tofacitinib (31) o filgotinib (32), se utilizan en el tratamiento de pacientes con CU refractaria al tratamiento convencional (18-24). Recientemente, se ha aprobado el uso de ozanimod, modulador de receptores de esfingosina-1-fosfato para el tratamiento de la CU, que ya estaba autorizado para el tratamiento de la esclerosis múltiple, y que supone una alternativa a estos últimos, en los casos en los que el tratamiento convencional o uno biológico, no puede ser utilizado, con un mecanismo de acción

diferente pero menor experiencia clínica (33,34). Upadacitinib es un medicamento que pertenece al grupo de los inhibidores de la familia de quinasas Janus. Ver Tabla 1 sobre Alternativas Terapéuticas en el Anexo.

En pacientes que requieren tratamiento biológico para inducir la remisión, se suele utilizar el mismo tratamiento para mantenerla, aunque en ocasiones puede haber pérdida de respuesta, que puede requerir intensificación de dosis o el cambio a otro biológico.

En la actualidad, existe un número significativo de pacientes con CU de moderada a grave que no responden (en mayor medida a terapia anti-TNF- α), o que experimentan una pérdida de respuesta (tras haber logrado la respuesta inicial), o que son intolerantes a las terapias disponibles. Es por ello que existe una necesidad de nuevos tratamientos eficaces y con seguridad aceptable, que puedan ser utilizados como segunda o tercera línea de tratamiento en estos casos.

La cirugía con colectomía se asocia a una morbilidad significativa, por lo que se reserva a casos de colitis aguda grave corticorrefractaria o casos resistentes, así como para el tratamiento preventivo de cáncer en pacientes con displasia (35).

Upadacitinib (Rinvoq®)

Upadacitinib (Rinvoq®) (36) está indicado en pacientes adultos con CU activa de moderada a grave, que han tenido respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta, o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico.

Se presenta como comprimidos de liberación prolongada de 15 mg, 30 mg y 45 mg por vía oral. La dosis de inducción recomendada es de 45 mg una vez diariamente durante 8 semanas (en pacientes que no alcancen el beneficio terapéutico se recomiendan 8 semanas adicionales). La dosis de mantenimiento recomendada es de 15 mg para pacientes que presentan un mayor riesgo de Tromboembolismo Venoso (TEV), eventos cardiovasculares mayores MACE (por sus siglas en inglés, *Major Adverse Cardiovascular Events*), y neoplasia maligna. Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser apropiada para algunos pacientes, como los que presentan una carga de enfermedad elevada o que requieren un tratamiento de inducción de 16 semanas 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. En cualquier caso, se debe usar la dosis efectiva más baja para mantener la respuesta (37). En pacientes \geq 65 años de edad, la dosis de mantenimiento es de 15 mg (37). Para los pacientes que reciben inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (como ketoconazol o claritromicina), la dosis de inducción es de 30 mg una vez al día y la dosis de mantenimiento de 15 mg. En los pacientes que hayan respondido al tratamiento con upadacitinib, los corticosteroides se pueden reducir y/o suspender según la práctica clínica habitual (37).

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la CU. Se debe realizar un seguimiento analítico con medidas de

recuento absoluto de neutrófilos, recuento absoluto de linfocitos y hemoglobina, antes del inicio del tratamiento y posteriormente. Igualmente se deben evaluar los valores de transaminasas hepáticas. El recuento de parámetros lipídicos debe realizarse 12 semanas después del inicio del tratamiento y, posteriormente, según recomienden las guías clínicas internacionales para la hiperlipidemia. Se debe interrumpir el tratamiento en los pacientes que contraen una infección grave hasta que esté controlada (37).

Upadacitinib debe tomarse por vía oral una vez al día con o sin alimentos, puede tomarse en cualquier momento del día (siempre a la misma hora). Los comprimidos deben tragarse enteros y no deben partirse, triturarse ni masticarse para garantizar que la dosis completa se administre correctamente.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh). Hay datos limitados sobre el uso de upadacitinib en sujetos con insuficiencia renal grave y no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal terminal o hepática grave (clase C de Child-Pugh), ni en menores de 18 años. La dosis diaria recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada de 15 a <30 ml/min/1,73 m²) es de 30 mg durante la fase de inducción y 15 mg en el mantenimiento. El uso de upadacitinib está contraindicado en pacientes con infecciones graves activas y tuberculosis. Se pueden dar casos de reactivación viral, en particular de virus herpes zoster y hepatitis virales. No se recomienda el uso de vacunas vivas o atenuadas durante o inmediatamente antes de comenzar el tratamiento. Upadacitinib está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (37).

Farmacología

Upadacitinib es un inhibidor selectivo y reversible del adenosín trifosfato (ATP) de la familia de las JAK quinasas Janus, enzimas intracelulares que transmiten señales derivadas de las interacciones de las citoquinas o del receptor del factor de crecimiento sobre la membrana celular. Estas enzimas están involucradas en una amplia gama de procesos celulares como la inflamación, la hematopoyesis y la función inmune. Upadacitinib inhibe de manera preferente JAK1 y JAK1/3 (con selectividad funcional sobre los receptores de citoquinas que transmiten las señales a través de pares de JAK2), permitiendo así la modulación de la respuesta inflamatoria e inmune (37).

Eficacia

El objetivo de los ensayos ha sido estudiar la eficacia y seguridad del tratamiento con upadacitinib en pacientes con CU de moderada a grave y que presentan una respuesta insuficiente, pérdida de respuesta, o que han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico.

Se llevó a cabo un estudio de fase IIb, controlado por placebo, de búsqueda de dosis (M14-234 sub-estudio 1), con 7,5; 15; 30 y 45 mg.

La eficacia de upadacitinib frente a placebo, se evaluó en dos estudios de fase III de inducción (M14-234 sub-estudio 2 y estudio M14-675), denominados también U ACHIEVE Inducción (UC-1) y U ACCOMPLISH (UC-2), un estudio de mantenimiento de fase III (M14-234 sub-estudio 3) (38), denominado también U ACHIEVE Mantenimiento y un estudio de extensión a largo plazo (M14-533) de una duración de 288 semanas, y cuyos resultados completos se han publicado en Septiembre del 2023, y están en consonancia con lo observado en el análisis principal (39). Ver Figura 1 del Anexo.

En los estudios de inducción y de mantenimiento, la variable principal fue la misma. La variable principal, remisión clínica, se basó en el índice de puntuación de la Clínica Mayo adaptada (aMS, por sus siglas en inglés *adapted Mayo Score*) que varía de 0 a 9 y tiene tres sub-puntuaciones, cada una con una puntuación de 0 (normal) a 3 (más grave): sub-puntuación de frecuencia de deposiciones (SFS, por sus siglas en inglés, *Stool Frequency Subscore*), sub-puntuación de sangrado rectal (RBS, por sus siglas en inglés, *Rectal Bleeding Subscore*) y una sub-puntuación de endoscopia revisada por un comité independiente. La variable principal así medida se estableció como la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión clínica considerando como tal una puntuación en la escala aMS ≤ 2 , con SFS ≤ 1 y no mayor que el basal, RBS de 0 y sub-puntuación endoscópica ≤ 1) en la semana 8, en los estudios de inducción y en la semana 52, en los estudios de mantenimiento.

Las variables secundarias de los estudios de inducción incluyeron: la proporción de pacientes con remisión endoscópica en la semana 8, la proporción de pacientes con respuesta endoscópica en la semana 8, la proporción de pacientes que lograron una respuesta clínica de acuerdo a la puntuación parcial adaptada de la Clínica Mayo (paMS) en la semana 2, o la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta completa de la Clínica Mayo (definida como una puntuación completa de la Clínica Mayo ≤ 2 , sin subpuntuación > 1) en la semana 8, la cicatrización de la mucosa, la cicatrización histológica-endoscópica de la mucosa y la cicatrización profunda de la mucosa en la semana 8. Otras variables estudiadas en la semana 8 incluyen la proporción de sujetos que no informaron de urgencia intestinal o dolor abdominal, el cambio medio desde el inicio en el Cuestionario de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ, por sus siglas en inglés, *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) o el cambio desde el inicio en la evaluación funcional de enfermedades crónicas-fatiga (índice FACIT-F, por sus siglas en inglés, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*). En los estudios de mantenimiento, las variables secundarias se estudiaron principalmente en la semana 52, e incluyeron también, remisión clínica libre de corticoesteroides, y proporción de sujetos que mantuvieron la respuesta clínica. La puntuación parcial adaptada de Mayo (paMS) se compone de las sub-puntuaciones de frecuencia de deposiciones y sangrado rectal de la Clínica Mayo. La respuesta sintomática por paMS se define como una disminución de SFS ≥ 1 punto y ≥ 30 % desde el inicio y una disminución en RBS ≥ 1 o un RBS absoluto ≤ 1 .

A efectos de la evaluación, se ha realizado un estudio de superioridad de upadacitinib frente a placebo, y los análisis de eficacia se han realizado en la población ITT (incluida y aleatorizada, por sus siglas en inglés *Intention To Treat*) en el conjunto de análisis realizados de los estudios de inducción y de mantenimiento.

En la población ITT, 445 sujetos completaron la fase de mantenimiento, 413 sujetos abandonaron prematuramente el estudio en el momento de la fecha de corte de los datos y 188 sujetos aún estaban en tratamiento. Más pacientes en el grupo de placebo interrumpieron el tratamiento (65,8 %), que en el grupo de upadacitinib 15 mg (33,1 %) y en el grupo de upadacitinib 30 mg (21,4 %). El principal motivo de interrupción fue la falta de eficacia (49,7 %, 23,6 % y 7,8 %) y los Eventos Adversos (EA) (9,4 %, 2,7 % y 5,2 %) en el grupo de placebo, upadacitinib 15 y upadacitinib 30, respectivamente.

Estudios de inducción (UC-1 y UC-2)

En UC-1 y UC-2, 996 pacientes fueron aleatorizados en una ratio 2:1 para recibir upadacitinib 45 mg, o placebo durante 8 semanas. Trescientos diecinueve y 345 pacientes recibieron upadacitinib 45 mg, en UC-1 y UC-2, respectivamente; y 155 y 177 pacientes recibieron placebo, en UC-1 y UC-2, respectivamente. Los criterios de inclusión y exclusión eran similares en los estudios de inducción y el de búsqueda de dosis. Se incluyeron pacientes de entre 16 y 75 años con CU activa de moderada a grave definida como un aMS de 5 a 9, con una sub-puntuación endoscópica de 2 o 3, y que habían demostrado fracaso del tratamiento previo, incluida una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento anterior convencional (aminosalicilatos orales; corticosteroides; inmunosupresores nucleótidos de 6-tioguanina o tacrolimus; y/o biológicos, en las posologías indicadas en el EPAR) (36).

Los criterios de exclusión fueron estar diagnosticado con enfermedad de Crohn o una CU indeterminada, o el diagnóstico de una colitis fulminante o megacolon tóxico. Los pacientes con proctitis ulcerativa también fueron excluidos, así como los pacientes que habían recibido ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetilo, talidomida 30 días antes del inicio del tratamiento, 6-mercaptopurina 10 días antes, corticosteroides 14 días antes o que hubieran estado previamente expuestos a inhibidores de quinasas JAK (tofacitinib, baricitinib, filgotinib, upadacitinib). Además, en el caso de que se cumpliesen algunos de los siguientes parámetros los pacientes eran excluidos: niveles de transaminasas AST (por sus siglas en inglés, *Aspartate Transaminase*) o de ALT (por sus siglas en inglés, *Alanine Transaminase*) superiores en 2 veces el límite superior de normalidad, tasa de filtración glomerular < 30 ml/min/1,73 m², recuento de leucocitos < 2500/μL, recuento de neutrófilos < 1200/μL, recuento de plaquetas < 100 000/μL, recuento de linfocitos < 750/μL y hemoglobina < 9 g/dl.

Las características basales de enfermedad y demográficas de los pacientes fueron comparables y balanceadas en todos los grupos. Se incluyeron más hombres (62 %), de edades comprendidas entre los 40-44 años y de raza blanca (64,6-68,6 %). La duración media de la enfermedad fue de 7,3-8,8 años, y el 51-52 % eran intolerantes o resistentes a tratamiento biológico y al menos el 30 % en ambos estudios había sido tratado con al menos dos pautas de biológicos diferentes. La

actividad de la enfermedad de los pacientes fue moderada ($aMS \geq 5, \leq 7$) en el 60-61 % de los pacientes, o más grave ($aMS > 7$) en el 39-40 % de los pacientes.

Con respecto al uso concomitante de medicamentos para la CU, la proporción de sujetos que tomaron de manera concomitante corticosteroides sistémicos, aminosalicilatos o inmunosupresores al inicio se distribuyó uniformemente entre los grupos de tratamiento. En UC-1 y UC-2, el 39 % y el 37 % de los pacientes recibieron corticosteroides, el 1,1 % y el 0,6 % de los pacientes metotrexato, y el 68 % y el 69 % de los pacientes aminosalicilatos. Los pacientes que recibieron el tratamiento con placebo, requirieron más frecuentemente corticoesteroides (17,4 %) frente a aquellos que recibieron tratamiento (4,7 % y 4,5 %) para las dosis de 15 y 30 mg de upadacitinib respectivamente. Las tiopurinas (por ejemplo, azatioprina y 6-MP) no se permitieron durante los estudios.

Las principales causas de interrupción del tratamiento fueron pérdida de eficacia y EA, y en todos los estudios (ambos de inducción y en el de mantenimiento), siendo la frecuencia de interrupciones siempre mayor en el grupo placebo frente al o los grupos con upadacitinib. En el estudio de inducción UC-1, las interrupciones por falta de eficacia fueron en UC-1 del 5,84 % y 0,63 % en el grupo placebo y el grupo con upadacitinib, respectivamente. En el estudio UC-2, las interrupciones por falta de eficacia solo se observaron en el grupo placebo con un 2,3 %.

Se observó una mejora estadísticamente significativa en comparación con el placebo en la variable principal (remisión clínica) por aMS en la semana 8, del 21,6 % (95 % IC: 15,8 - 27,4, $p \leq 0,001$) en UC-1 y del 29 % (95 % IC: 23,2 - 34,7, $p \leq 0,001$) en UC-2.

Además, todos los criterios de valoración secundarios fueron estadísticamente significativos ($p \leq 0,001$) y respaldan los resultados del criterio de valoración principal (Ver Tabla 2 y Tabla 3 del Anexo).

En concreto, la remisión endoscópica (normalización del aspecto endoscópico de la mucosa) se definió como una ES (por sus siglas en inglés *Mayo Endoscopic Score*) de 0. En la semana 8, en los estudios de inducción UC-1 y UC-2, los pacientes tratados con upadacitinib 45 mg lograron la remisión endoscópica de manera significativa (diferencia del 12,7 %, $p \leq 0,001$ en UC-1; y diferencia el 15,9 %, $p \leq 0,001$, en UC-2). Los datos de mejora endoscópica (diferencia del 29,3 %, $p \leq 0,001$ en UC-1; y diferencia del 35,1 %, $p \leq 0,001$ en UC-2) también fueron significativos. Además, el criterio de valoración, "Cicatrización de la mucosa histológico-endoscópica", que requería la normalización endoscópica e histológica de la mucosa (puntuación endoscópica = 0 y puntuación de Geboes < 2) (40), favoreció a upadacitinib (diferencias del 23,7 %, del 30,1 %, $p \leq 0,001$). Lo mismo que ocurrió con el criterio "Cicatrización profunda de la mucosa" (diferencias del 9,7 %, y del 13-13,6 %, $p \leq 0,001$).

Con el fin de conocer como contribuían las sub-puntuaciones sintomáticas a la variable compuesta, se evaluó el número y la proporción de pacientes en remisión sintomática clínica (pacientes con una puntuación de frecuencia de deposiciones ≤ 1 , con una puntuación SFS = 0 y con una puntuación RBS = 0). Se observaron mejoras en el tratamiento con upadacitinib en comparación con el placebo cuando se evaluaron los componentes sintomáticos de forma más

estricta (SFS y RBS = 0), estos resultados confirmaron las mejoras observadas en el tratamiento con upadacitinib frente a placebo en la variable principal.

Otras variables secundarias como dolor abdominal, y urgencia intestinal fueron estadísticamente favorables a upadacitinib.

Los pacientes tratados con upadacitinib demostraron una mejoría significativamente mayor y clínicamente significativa en la calidad de vida relacionada con la salud medida por la puntuación total IBDQ en comparación con el placebo. Se observaron mejoras en las puntuaciones de los 4 dominios: síntomas sistémicos (incluida la fatiga), función social, función emocional y síntomas intestinales (incluidos el dolor abdominal y la urgencia intestinal). Los cambios en la puntuación total del IBDQ en la semana 8 desde el inicio con upadacitinib 45 mg una vez al día en comparación con el placebo fueron significativos en ambos estudios ($p \leq 0,001$) con unas diferencias de 33,7 % en UC-1 y 31,2 % en UC-2. Con respecto a la puntuación de fatiga FACIT-F, los resultados observados están en línea con los resultados del análisis primario, son resultados estadísticamente significativos ($p \leq 0,001$), con unas diferencias de medias de 6,0 % en UC-1, y de 6,7 % en UC-2. En lo que respecta al análisis de subgrupos pre-especificado, se observó eficacia a favor de upadacitinib en todos los subgrupos (grupos de edad, estadios de la enfermedad y razas) tanto en pacientes con fracaso previo/intolerancia al tratamiento biológico como en pacientes con únicamente fracaso previo/intolerancia al tratamiento convencional. Cabe señalar que el grupo de fracaso previo a tratamiento convencional podría haber recibido un tratamiento biológico antes (pero no debería haber fallado, pero podría haberlo interrumpido por razones de seguridad o remisión). Solo unos pocos pacientes del grupo de fracaso a tratamiento convencional habían recibido tratamiento biológico previo. En el grupo de pacientes con fracaso a tratamiento biológico previo, la remisión clínica según la puntuación Mayo adaptada en la semana 8 se logró en un 17,9 % y un 29,6 % en el grupo de upadacitinib, y en un 0,4 % y un 2,4 % en el grupo de placebo. En lo que se refiere a los criterios de valoración secundarios clave, todos estaban a favor de upadacitinib en los pacientes con fallo a tratamiento biológico o fallo a tratamiento convencional.

Los estudios de inducción apoyan el uso de la dosis de 45 mg de upadacitinib durante 8 semanas de tratamiento.

Estudio de inducción extendido

Durante los estudios de inducción, 125 pacientes no lograron una respuesta clínica en la semana 8 con 45 mg de upadacitinib, por lo que continuaron recibiendo la misma dosis durante un total de 16 semanas. Además, se exploró si existía alguna característica clínica que pudiese identificar a los pacientes que habían recibido el tratamiento de inducción extendido, y se observó que la mayoría (66,4 %) de los pacientes que recibieron este período de inducción no había respondido a tratamientos previos con biológicos (información facilitada por el TAC (por sus siglas en inglés, Titular de Autorización de Comercialización)).

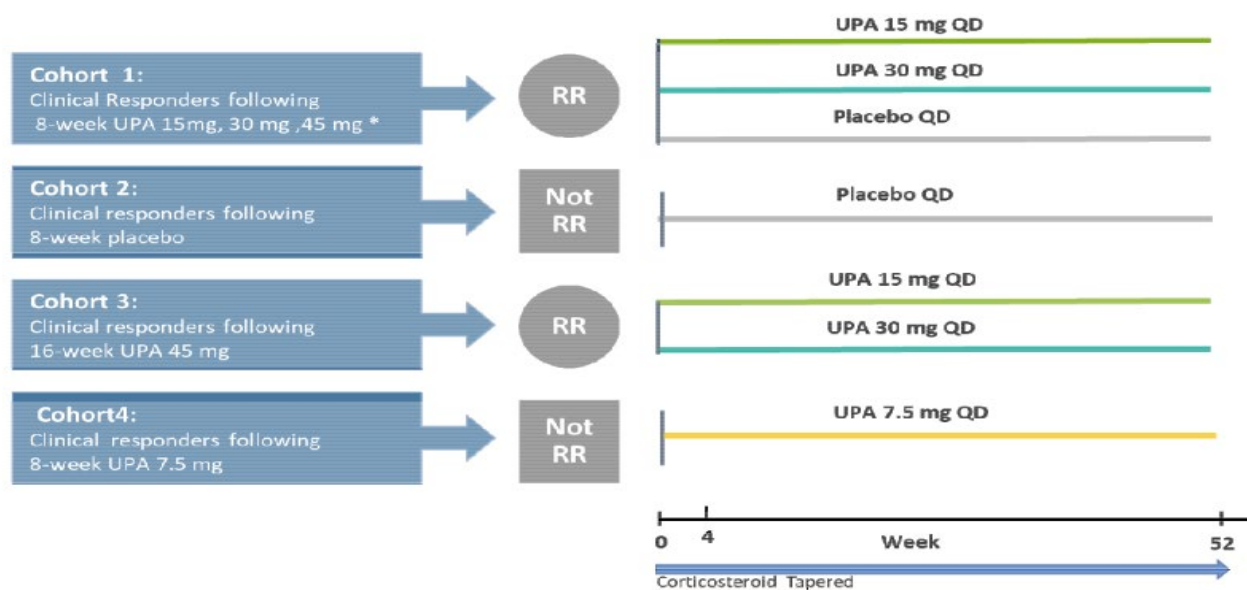
Los datos integrados de los dos estudios pivotaes de inducción mostraron que en la semana 16, el 48,3 % de estos pacientes lograron una respuesta clínica según aMS y el 5,6 % logró la remisión clínica. La respuesta endoscópica se observó en el 14,3 % de los pacientes.

De los 45 pacientes que continuaron con la fase de mantenimiento, el 33,3 % de los pacientes aleatorizados a upadacitinib 30 mg y 19 % de los pacientes aleatorizados a 15 mg estaban en remisión clínica en la semana 52.

Estudio de mantenimiento (UC-3)

Los pacientes fueron aleatorizados en cuatro cohortes diferentes dependiendo del tratamiento que habían recibido en los estudios de inducción M14-234 (UC-1) o estudio M14-675 (UC-2). Sin embargo, el análisis principal se llevó a cabo en una de las cohortes, la cohorte 1, que incluye únicamente a los pacientes respondedores a las dosis de 15 mg, 30 mg o 45 mg durante 8 o 16 semanas (este período solo fue para los pacientes con 45 mg del estudio de inducción extendido). Los pacientes de la cohorte 1 fueron re-aleatorizados para recibir upadacitinib 15 mg, 30 mg o placebo una vez al día durante un máximo de 52 semanas (cohorte 1) (Ver Figura 1).

Figura 1. Diseño de estudio de mantenimiento UC-3 (36).



QD = quaque die, por sus siglas en latín, una vez diariamente; RR = re-aleatorización, por sus siglas en inglés, re-randomisation. * Los respondedores que recibieron upadacitinib (UPA) 15 mg en el estudio UC-1 fueron únicamente re-aleatorizados para recibir placebo o 15 mg de upadacitinib.

El análisis de eficacia para UC-3 se evaluó en 451 pacientes que lograron una respuesta clínica por aMS con 45 mg de upadacitinib una vez al día durante 8 semanas de tratamiento de inducción y no cumplían con ningún criterio de interrupción del tratamiento. Los pacientes fueron aleatorizados a upadacitinib 15 mg (148), upadacitinib 30 mg (154) o placebo (149).

Las características basales de los pacientes que continuaron en el estudio de mantenimiento fueron similares a las de los pacientes de los estudios de inducción.

En el estudio de mantenimiento, las interrupciones por falta de eficacia fueron del 49 % en el grupo placebo, del 23,65 % en el grupo de upadacitinib 15 mg y de 7,79 % en el grupo de upadacitinib 30 mg.

El criterio de valoración principal fue la remisión clínica por aMS, definida como una subpuntuación de la frecuencia de deposiciones (SFS) ≤ 1 , una subpuntuación del sangrado rectal (RBS) = 0 y una subpuntuación endoscópica ≤ 1 en la semana 52. También se midieron variables de eficacia secundarias como mantenimiento de la remisión clínica, la remisión clínica sin corticosteroides, la cicatrización de la mucosa, la cicatrización histológica-endoscópica de la mucosa y la cicatrización profunda de la mucosa a la semana 52.

En el estudio de mantenimiento, se observaron diferencias de tratamiento estadísticamente significativas ($p \leq 0,001$) y clínicamente relevantes entre las dosis de upadacitinib (15 mg y 30 mg) y el placebo, para el criterio de valoración primarios y todos los secundarios clave.

Para la variable principal (remisión clínica), la diferencia de proporciones entre el grupo de 15 mg y el grupo de placebo fue del 30,7 %, y entre el grupo de 30 mg y el grupo de placebo del 39 %, ambas diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,0001$) (Ver Tabla 4). En lo que se refiere a la remisión endoscópica en la semana 52, las diferencias de proporciones fueron estadísticamente significativas, con diferencias entre el grupo de 15 mg upadacitinib y el grupo placebo del 18,7 %; y entre el grupo de 30 mg, y el grupo placebo de 19,4 %.

En lo que se refiere a la cicatrización de la mucosa (mejora endoscópica) en la semana 52, las diferencias de proporciones fueron estadísticamente significativas entre los pacientes que lograron curación de la mucosa al final del período de inducción; con diferencias entre el grupo de 15 mg upadacitinib y el grupo placebo, del 34,4 %; y entre el grupo de 30 mg de upadacitinib y el grupo placebo de 46,3 %.

En el mantenimiento de la remisión, las diferencias de proporciones fueron estadísticamente significativas; con diferencias entre el grupo de 15 mg upadacitinib y el grupo placebo del 37,4 %; y entre el grupo de 30 mg de upadacitinib y el grupo placebo de 47 %. Se observaron resultados similares al analizar la remisión sostenida sin corticosteroides (sin corticosteroides durante > 90 días antes de la semana 52). Las diferencias de proporciones fueron estadísticamente significativas; con diferencias entre el grupo de 15 mg upadacitinib y el grupo placebo del 35,4 %; y entre el grupo de 30 mg de upadacitinib y el grupo placebo de 45,1 %. Porcentualmente, la remisión sostenida sin corticosteroides se observó en el 22,2 % de los pacientes con placebo, el 57,1 % de los pacientes con upadacitinib 15 mg y el 68,0 % de los pacientes con upadacitinib 30 mg.

Los cambios en la puntuación total del IBDQ en la semana 52 desde el inicio resultaron en diferencias de proporciones significativas entre los distintos grupos de upadacitinib 15 y 30 mg frente a placebo, de 31,3 % y 41,0 %. Con respecto a la puntuación de fatiga FACIT-F, los

resultados observados en el análisis de mantenimiento están en línea con los resultados de los análisis de inducción, son resultados estadísticamente significativos ($p \leq 0,001$), con unas diferencias de medias de 5,1 % con upadacitinib 15 mg, y de 5,9 % con upadacitinib 30 mg.

En pacientes con corticoides al inicio del estudio de mantenimiento, el 53,1 % de los pacientes con upadacitinib 30 mg, y un 44,9 % de los pacientes con upadacitinib 15 mg, frente a un 11,1 % en el placebo estaban en remisión sintomática libre de corticosteroides, y ningún paciente en el grupo placebo frente a un 12,7 % en upadacitinib 15 mg y un 19,1 % en upadacitinib 30 mg estaba en remisión endoscópica libre de corticosteroides en la semana 52. Estos resultados confirman un efecto clínicamente relevante tanto en los síntomas clínicos como en la curación de la mucosa.

De los pacientes que eran respondedores clínicos y no remitentes en la semana 8 de los estudios de inducción, el 34,4 % y el 40,8 % de los pacientes aleatorizados a upadacitinib 15 mg y 30 mg, alcanzaron la remisión clínica en el estudio de mantenimiento en la semana 52.

En el análisis de subgrupos, upadacitinib demostró eficacia respecto al criterio principal en comparación con el placebo en ambas dosis y subgrupos. Para los pacientes resistentes al tratamiento biológico, la remisión clínica en diferencia de proporciones con respecto al placebo se observó en el 33 % y el 41,6 % a la dosis de 15 y 30 mg de upadacitinib respectivamente. La dosis de 30 mg parece proporcionar una eficacia ligeramente superior en la mayoría de los subgrupos; sin embargo, en la mayoría de los subgrupos la diferencia de proporción entre las dos dosis fue inferior al 10 %. Esto puede indicar que una dosis de mantenimiento de 15 mg es suficientemente buena para proporcionar eficacia en la mayoría de la población, pero una dosis más alta de 30 mg podría ser beneficiosa en algunas poblaciones (por ejemplo, pacientes con mayor actividad o gravedad de la enfermedad, como pancolitis, o manifestaciones extraintestinales, así como los pacientes que necesitaban una inducción prolongada).

Seguridad

La seguridad de upadacitinib 15 y 30 mg, se ha caracterizado en estudios previos en las indicaciones de Artritis Reumatoide (AR), Artritis Psoriásica (AP), Espondilitis Anquilosante (EAQ) y Dermatitis Atópica (DA). Y en la posterior autorización recibida en Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr).

En CU, la dosis de 45 mg propuesta, era mayor que ninguna de las dosis utilizadas hasta el momento en las indicaciones autorizadas, por lo que los datos de seguridad de la dosis de inducción de 45 mg se limitaban a los 719 pacientes tratados con upadacitinib 45 mg en los estudios de inducción de CU. La reciente aprobación de upadacitinib en enfermedad de Crohn, en cuyos estudios de inducción se evaluó la dosis de 45 mg durante 12 semanas en un total de 674 pacientes, respalda los datos de esta dosis en su indicación para CU. Los datos de seguridad del período de inducción con extensión de 16 semanas son más limitados, y corresponden a solo 127 pacientes que recibieron este régimen en los estudios de CU.

El perfil de seguridad de upadacitinib se ha caracterizado en base a los pacientes que recibieron placebo o upadacitinib 45 mg en el período de inducción de 8 semanas, aquellos que recibieron upadacitinib 45 mg en el período de inducción extendido de 16 semanas, los pacientes respondedores que fueron re-aleatorizados para el tratamiento de mantenimiento de 52 semanas con upadacitinib 15 mg o 30 mg, y estos mismos pacientes que continuaron en un período de extensión abierto. Los datos del estudio de mantenimiento completo están en consonancia con lo observado en el análisis primario (39). Un total de 1.304 pacientes recibieron al menos una dosis de upadacitinib en el estudio global de CU, de ellos 987 recibieron al menos una dosis de upadacitinib 45 mg.

Los datos observados de seguridad en pacientes con CU son en general, consistentes con lo ya observado en pacientes con AR. La diferencia principal que se observó fue una mayor frecuencia de herpes zoster durante el período de inducción de 16 semanas frente a un período más reducido de 8 semanas.

Durante el período de inducción de 8 semanas controlado con placebo, la frecuencia de EA fue similar entre los grupos de placebo y upadacitinib 45 mg (52,6 % y 55,4 % respectivamente), mientras que los graves fueron algo superiores en el grupo placebo (5,8 vs 3,1 % respectivamente). No se reportaron muertes durante los estudios de inducción. Durante la fase de mantenimiento, la frecuencia de EA fue menor que en placebo en ambos grupos de upadacitinib (15 mg y 30 mg), y los EA graves fueron más frecuentes en el grupo de upadacitinib 15 mg (que en el grupo de upadacitinib 30 mg). Se reportaron 3 muertes durante el estudio de mantenimiento, ninguna de ellas fue considerada como relacionada con el tratamiento.

En los EC de CU, los EA notificados con mayor frecuencia (≥ 3 % de los pacientes) con upadacitinib 45 mg, 30 mg o 15 mg fueron infección del tracto respiratorio superior (19,9 %), aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK, por sus siglas en inglés, *Creatine Phosphokinase*) en sangre (7,6 %), acné (6,3 %), neutropenia (6,0 %), exantema (5,2 %), herpes zoster (4,4 %), hipercolesterolemia (4,0 %), foliculitis (3,6 %), herpes simple (3,2 %) y gripe (3,2 %).

En particular, en lo referente a infecciones, en los estudios de inducción, la frecuencia de infección durante 8 semanas en el grupo de upadacitinib 45 mg en comparación con el grupo de placebo fue del 20,7 % y el 17,5 %, respectivamente. La frecuencia de infecciones graves durante 8 semanas tanto en el grupo de upadacitinib 45 mg como en el grupo de placebo fue del 1,3 %. La frecuencia de infecciones graves durante el periodo de inducción de 16 semanas con upadacitinib fue del 2,6 %. En el estudio de mantenimiento, la frecuencia de infección durante 52 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 38,4 % y 40,6 %, respectivamente, en comparación con el 37,6 % en el grupo de placebo. En el estudio de mantenimiento, la frecuencia de infecciones graves durante 52 semanas en los grupos de 15 mg y 30 mg de upadacitinib fue del 3,2 % y el 2,4 %, respectivamente, en comparación con el 3,3 % en el grupo del placebo. Las infecciones graves notificadas con mayor frecuencia con upadacitinib han sido la neumonía (por COVID-19), y la celulitis. Se han notificado casos poco frecuentes de meningitis bacteriana y sepsis en pacientes en tratamiento con upadacitinib.

Por otro lado, la frecuencia de infecciones oportunistas (excluyendo tuberculosis y herpes zoster) en el grupo de upadacitinib 45 mg fue del 0,4 % y del 0,3 % en el grupo de placebo. No se observaron infecciones oportunistas adicionales (excluyendo tuberculosis y herpes zoster) durante el tratamiento prolongado de 16 semanas. En el estudio de mantenimiento, la frecuencia de infecciones oportunistas (excluyendo tuberculosis y herpes zoster) en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue 0,8 % y 0,4 %, respectivamente, en comparación con 0,8 % en el grupo placebo. La tasa a largo plazo de infecciones oportunistas (excluyendo tuberculosis y herpes zoster) para los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 0,6 y 0,3 eventos por 100 pacientes-año, respectivamente.

La frecuencia de herpes zóster en el grupo de upadacitinib 45 mg fue del 0,6 % y del 0 % en el grupo del placebo en los ensayos de inducción. La frecuencia de herpes zóster fue del 3,9 % durante 16 semanas de tratamiento de inducción. En el estudio de mantenimiento, la frecuencia en los grupos de 15 mg y 30 mg de upadacitinib fue del 4,4 % y el 4,0 %, respectivamente, en comparación con el 0 % en el grupo del placebo. La tasa a largo plazo de herpes zoster para los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 5,7 y 6,3 eventos por 100 pacientes-año, respectivamente.

Se notificaron tres muertes, una en el brazo de upadacitinib 15 mg, y dos en el de upadacitinib 30 mg. Una muerte en el grupo de upadacitinib 15 mg, fue debida a lesión cerebral que condujo a insuficiencia respiratoria aguda e hipoxia, este paciente había experimentado una sobredosis de opioides 6 días antes de la muerte. Tanto la sobredosis como la lesión cerebral fueron eventos considerados por el investigador como posiblemente no relacionados con el tratamiento. Otra muerte en el grupo de upadacitinib 30 mg fue debida a adenocarcinoma de páncreas y no se consideró relacionada con el tratamiento. Por último, se notificó una muerte debida a COVID-19 y embolismo pulmonar en el grupo de upadacitinib 30 mg.

En lo que se refiere al riesgo cardiovascular, se informó de 3 casos de eventos cardiovasculares mayores MACE, uno en el grupo placebo, y dos en el grupo de upadacitinib 30 mg, y ninguno en el grupo de 15 mg. En la fase de mantenimiento, la tasa de incidencia fue de 0,8 y 0,7 eventos/100 pacientes-año, para placebo y upadacitinib 30 mg respectivamente.

La frecuencia de EA de malignidad (excluyendo el Cáncer de Piel No Melanoma, CPNM) fue más baja en la dosis de upadacitinib 15 mg que en el grupo placebo. Hubo una neoplasia maligna (excluyendo el CPNM) con placebo, una con upadacitinib 15 mg (adenocarcinoma de colón), y dos con upadacitinib 30 mg (carcinoma de próstata de células pequeñas) (0,8, 0,3 y 1,0 eventos por 100 pacientes-año, respectivamente). CPNM solo se notificó en el grupo de upadacitinib 30 mg. Hubo un total de 3 casos (1,7 eventos/100 pacientes-año).

La mayoría de los pacientes (> 90 %) con historia previa de eventos tromboticos (incluida trombosis de venas profundas y embolismo pulmonar) debían de haber sido excluidos de los EC, sin embargo, fueron reclutados en los estudios de inducción antes de que se publicaran estos criterios de exclusión. Hubo una frecuencia mayor de estos eventos en el grupo de

upadacitinib 15 y 30 mg (1,0-0,7 eventos/100 pacientes-año) con respecto al placebo, donde no hubo ningún evento.

Se observó un aumento en parámetros de laboratorio como alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, CPK y también se notificó neutropenia asociada al tratamiento con upadacitinib, que además resultó ser dosis-dependiente. Los cambios fueron similares a los observados en estudios de AR y DA. En general, no se observaron cambios notables en los recuentos de linfocitos durante el tratamiento con upadacitinib a lo largo del tiempo. Se observaron elevaciones en los parámetros lipídicos (como LDL y HDL) con el tratamiento de inducción, pero permanecieron estables durante el mantenimiento. En lo que se refiere a signos vitales, se observó un aumento de la presión sanguínea en sujetos en tratamiento con upadacitinib ≥ 30 mg.

Finalmente, hay que tener en cuenta que se ha descrito riesgo de fracturas o de retraso en el crecimiento en adolescentes, en otras indicaciones de upadacitinib, aunque se desconoce si existe una relación causal, y estos riesgos forman parte de las actividades de farmacovigilancia.

Seguridad en poblaciones especiales: los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) que recibieron tratamiento con upadacitinib ≥ 30 mg mostraron tasas más elevadas de EA que llevaron a la interrupción del tratamiento, y de desarrollo de herpes zoster en comparación con la dosis de 15 mg y/o los pacientes más jóvenes. En los estudios de inducción, en pacientes con insuficiencia renal, aumentaron los EA según la insuficiencia renal era mayor (no se observó ningún patrón durante los estudios de mantenimiento). Es por ello que, en pacientes con insuficiencia renal grave, se recomienda una dosis de inducción de 30 mg y una dosis de mantenimiento de 15 mg.

Upadacitinib está contraindicado durante el embarazo y lactancia por el posible riesgo de malformaciones fetales (observado en los estudios pre-clínicos en animales), si bien en los embarazos notificados durante los EC no se han identificado anomalías congénitas.

En lo que se refiere a las dosis, la frecuencia de EA generales fue mayor para la dosis de 30 mg, aunque esto no puede asociarse con un resultado de seguridad menos favorable ya que los EA graves ocurrieron con mayor frecuencia en el brazo de 15 mg frente al de 30 mg (13,2 frente a 10,6 eventos/100 pacientes-año). Los EA de especial interés, la frecuencia de infecciones graves e infecciones oportunistas fue similar en ambos grupos, mientras que las frecuencias de neumonía por COVID-19, herpes zoster, malignidad, MACE, y aumento de las enzimas hepáticas fueron mayores en el grupo de 30 mg. Por lo tanto, en algunos aspectos la dosis de 30 mg parece menos favorable, aunque la tendencia no es uniforme para todos los resultados de seguridad.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Los resultados de la eficacia y seguridad de upadacitinib se han probado principalmente en dos estudios de inducción y uno de mantenimiento, de fase III, doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo, multicéntrico, de 8 o 16 semanas, y 52 semanas de duración respectivamente.

Todos los estudios incluyeron la población europea, y la población española estaba representada. El diseño y metodología estadística utilizada en los estudios estaba en consonancia con las recomendaciones de la guía aplicable de la agencia europea de evaluación de medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés, *European Medicines Agency*) (41).

Se han encontrado algunas limitaciones que generan incertidumbre sobre la eficacia y el tratamiento a largo plazo con upadacitinib. En particular:

- La puntuación de la clínica Mayo adaptada (aMS), utiliza tres de las cuatro sub-puntuaciones del índice de la Clínica Mayo, excluyendo la evaluación global del médico. Sin embargo, para validar el uso de esta variable, el TAC verificó que casi todos los pacientes (>99 %) cumplían también con la definición completa de la puntuación de la Clínica Mayo de enfermedad de moderada a grave. Además, > 75 % de los pacientes tenían un RBS ≥ 1 y SFS > 1 al inicio del estudio, lo que indicaba una cantidad relevante de carga de síntomas en el momento de la inclusión. En estos pacientes, los resultados coincidieron con los de toda la población. El CHMP (Comité de Evaluación de Medicamentos Humanos de la EMA, por sus siglas en inglés, *Committee for Medicinal Products for Human Use*), en consecuencia, consideró aceptable la definición de remisión clínica medida por el índice aMS porque abarcaba tanto la remisión sintomática (cese de sangrado) como la endoscópica (cicatrización de la mucosa).
- En los estudios realizados no se ha incluido ningún comparador activo, por lo tanto, es más difícil establecer el lugar terapéutico que ocupa este tratamiento en la práctica clínica.
- Se requieren más datos de seguridad y eficacia de upadacitinib a largo plazo, por lo que es necesario obtener más información a través de estudios post-comercialización adecuados y del estudio de extensión en curso. En particular, en lo que se refiere al desarrollo de infecciones oportunistas, potencial carcinogénico, eventos cardiovasculares mayores MACE, eventos trombóticos, inmunodepresión, retraso en el crecimiento y riesgo de fracturas.

Evaluación por otros organismos

La agencia de evaluación de tecnologías sanitarias canadiense, CADTH (por sus siglas en inglés, *Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health*) (42), y la agencia evaluadora británica, NICE (por sus siglas en inglés, *National Institute for Health and Care Excellence*) (43) han recomendado su utilización en la indicación autorizada. Pero han indicado que no existe evidencia de la superioridad en términos de eficacia y seguridad de upadacitinib con respecto al

resto de alternativas disponibles. En Alemania, el IQWiG (por sus siglas en alemán, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*), ha concluido que, al no disponer de datos suficientes para evaluar el beneficio añadido de upadacitinib en comparación con los comparadores propuestos por el IQWiG, este beneficio añadido no se puede suponer (44). El G-BA (por sus siglas en alemán, *Gemeinsamer Bundesausschuss*) llevará a cabo una evaluación final.

Valoración del beneficio clínico

Se ha demostrado un efecto estadísticamente significativo y clínicamente relevante de upadacitinib frente a placebo en pacientes adultos con CU activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta, o eran intolerantes a la terapia convencional o a un agente biológico. La eficacia de upadacitinib, como terapia de inducción de remisión, se ha demostrado a una dosis de 45 mg/día durante 8 semanas (y otras 8 semanas adicionales en los pacientes que no lograron un beneficio terapéutico adecuado en la semana 8). Como terapia de mantenimiento hasta la semana 52, la eficacia de upadacitinib se ha demostrado con una dosis de 15 mg/día (o 30 mg en casos de pacientes con alta carga de enfermedad, como pacientes con pancolitis, manifestaciones extra-intestinales, y en pacientes que han estado en tratamiento de inducción durante 16 semanas o que no han respondido satisfactoriamente a la dosis de mantenimiento de 15 mg). Este efecto ha sido medido mediante la variable principal de porcentaje de pacientes en remisión clínica según el índice de puntuación de la Clínica Mayo adaptada (aMS), que incluye las sub-puntuaciones de frecuencia de deposiciones, sangrado rectal, y de endoscopia. Los resultados de valoración secundarios estadísticamente significativos respaldan este beneficio.

Tanto en los estudios de inducción, como en los de mantenimiento, se observó que los resultados eran estadísticamente significativos y favorables para upadacitinib en la remisión clínica medida por aMS y en las variables secundarias, en pacientes resistentes/no respondedores al tratamiento biológico previo.

Los datos proporcionados de seguridad son consistentes con lo ya observado en las indicaciones autorizadas de AR, AP, EAQ, DA, EspAax-nr y enfermedad de Crohn, y con lo observado con otros inhibidores de quinasas Janus. De especial interés resulta el abordaje de los posibles casos de Herpes zoster, así como el riesgo de eventos tromboticos, MACE y malignidad. En cualquier caso, el perfil de EA deberá de considerarse caso por caso en la población de CU que vaya a tratarse.

Discusión

La CU es una enfermedad crónica que cursa con periodos de curación de la mucosa (remisión endoscópica/histológica), intercalados con periodos de enfermedad activa, con un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y en los sistemas de salud.

Upadacitinib es un inhibidor selectivo de las quinasas JAK1 y JAK1/3, y es el tercer inhibidor de las quinasas JAK autorizado para CU. En los dos estudios pivotaes de inducción se ha demostrado una superioridad clínicamente relevante y estadísticamente significativa de upadacitinib 45 mg, en comparación con el placebo en la inducción de la remisión en pacientes con CU de moderada a grave (38). Entre 26-34 % de los pacientes alcanzaron la remisión clínica (variable principal) en comparación con el 4-5 % del grupo placebo. Después de 8 semanas de tratamiento de inducción, más del 70 % de los pacientes en el grupo de upadacitinib habían logrado una respuesta clínica (variable secundaria) frente al 24-27 % del grupo placebo. Además, al evaluar las características endoscópicas e histológicas de la mucosa, upadacitinib proporcionó un efecto beneficioso en el 11-14 % de los pacientes frente al 1-2 % del placebo con respecto al criterio de valoración más estricto, la cicatrización de la mucosa (remisión endoscópica e histológica), lo cual se considera un hallazgo importante del desarrollo clínico.

En el estudio de mantenimiento de 52 semanas se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas dosis de upadacitinib (15 mg y 30 mg) y el placebo para la variable principal (porcentaje de pacientes en remisión clínica). Se alcanzó la remisión clínica en el 42 % de los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg, y en el 52 % de los pacientes tratados con upadacitinib 30 mg en comparación con el 12 % en el grupo placebo. En las variables secundarias clave también se observaron diferencias estadísticamente significativas. La remisión clínica, el mantenimiento de la remisión y la mejora endoscópica se lograron en alrededor del 42 %, 59 % y 49 % de los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg en la semana 52, con una diferencia de > 30 % frente a placebo en estos criterios de valoración. En los pacientes tratados con 30 mg de upadacitinib, la remisión clínica, el mantenimiento de la remisión y la mejora endoscópica se lograron en una proporción aún mayor de pacientes, alrededor del 52 %, 70 % y 62 %; sin embargo, la proporción de pacientes que lograron la remisión endoscópica en la semana 52 fue similar entre las dos dosis de upadacitinib (24 % y 26 %, con 15 y 30 mg respectivamente).

Los pacientes tratados con upadacitinib demostraron una mejora significativamente mayor y clínicamente significativa en la calidad de vida relacionada con la salud medida por la puntuación total IBDQ en las puntuaciones de los 4 dominios. Estos datos, están en consonancia con los datos publicados en la literatura, de mejoría de los síntomas en distintos dominios durante los primeros 14 días (45). Por otro lado, recientemente se han publicado datos sobre el efecto de upadacitinib en las manifestaciones extraintestinales, y se ha observado que upadacitinib podría tener un efecto periférico en comparación con el placebo, induciendo mejoras en estos aspectos (estadísticamente significativas a la dosis de 30 mg) (46).

Debido a los EA asociados, la dosis de mantenimiento de 15 mg es probablemente suficiente para la mayoría de la población (dosis efectiva más baja) de upadacitinib. Dado que la remisión endoscópica en la semana 52 fue similar entre las dos dosis de upadacitinib 15 y 30 mg (del 24 % y del 26 %, respectivamente), aunque la dosis de 30 mg puede ser aceptable en ciertos pacientes seleccionados (alta carga de enfermedad como pacientes con pancolitis o manifestaciones extra-intestinales o en tratamiento de inducción de 16 semanas), la dosis de 15

mg presenta una relación beneficio/riesgo más favorable para la mayoría de los pacientes, y así se ha indicado en la FT.

El perfil de seguridad de upadacitinib ha sido bien caracterizado a través de los distintos estudios en las indicaciones actualmente aprobadas, como la AR, AP, EA, DA, EspAax-nr y la enfermedad de Crohn, y es consistente en todas ellas (47). Las variaciones en algunos de los EA, posiblemente puedan explicarse por diferencias entre las poblaciones de pacientes y las comorbilidades asociadas. Pese a que la dosis de 45 mg ha sido utilizada por primera vez en CU, esta dosis es aceptable ya que, durante la fase de inducción, la frecuencia de EA graves fue menor entre los pacientes tratados con upadacitinib 45 mg (3 %) que entre los pacientes tratados con placebo (6 %), aunque los EA en general fueron mayores con upadacitinib (55,4 %) que con placebo (52,6 %). La reciente autorización de la indicación en enfermedad de Crohn, en cuyos estudios de inducción se evaluó la dosis de 45 mg durante 12 semanas en un total de 674 pacientes, respalda el balance beneficio-riesgo favorable de esta dosis. Las principales causas de interrupción del tratamiento fueron pérdida de eficacia y EA, en todos los estudios. La mayor frecuencia observada de interrupciones debidas a EA en el grupo placebo frente al o los grupos con upadacitinib es debida, principalmente a la progresión de la enfermedad en los pacientes sin tratamiento. En lo que respecta a la inducción prolongada de 16 semanas, se ha observado un aumento del riesgo a corto plazo de herpes zoster, de infecciones graves, elevación de CPK y anemia. Estos datos deberán ser adecuadamente evaluados en estudios post-comercialización. En cuanto a los riesgos a largo plazo, es necesario prestar especial atención al riesgo de malignidad, ya que los pacientes con CU tienen ya por sí mismos un mayor riesgo de malignidad.

En lo que respecta a los datos de subgrupos, se observó eficacia a favor de upadacitinib en todos los subgrupos pre-especificados (grupos de edad, estadios de la enfermedad y razas), tanto en la variable principal como en las variables secundarias, y también en pacientes tratados previamente con tratamiento convencional o con tratamiento biológico. En la fase de mantenimiento, el beneficio llegó a ser numéricamente mayor para algunas variables en los pacientes previamente tratados con biológicos. Una de las causas que podrían explicar esta observación es que el grupo de pacientes refractario/resistente a un tratamiento biológico previo se considera un grupo de pacientes que presenta una enfermedad de una clínica más grave y de mayor duración, donde la remisión clínica y endoscópica puede alcanzarse de forma más tardía.

Una de las ventajas del uso de upadacitinib frente a otros medicamentos con la misma indicación podría ser la conveniencia de su vía de administración y posología. Teniendo en cuenta que muchos de los pacientes con CU son pacientes jóvenes, el tratamiento con algunos de los tratamientos que se usan vía intravenosa podría suponer una limitación en lo que se refiere a su calidad de vida (48). Así, la posología de upadacitinib en forma de comprimidos orales diarios, una vez al día podría resultar una ventaja añadida frente a otros medicamentos que se utilizan por vía parenteral (infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, o ustekinumab) (ver Tabla 1 del Anexo). A día de hoy, también se dispone, de otros tratamientos de administración oral, como son otros inhibidores JAK, como tofacitinib, y filgotinib; así como

ozanimod. En este sentido, también existen alternativas terapéuticas de administración subcutánea con pautas posológicas variadas que resultan convenientes, especialmente cuando están espaciadas en el tiempo, por ejemplo, de manera mensual o trimestral. En cualquier caso, deben de tenerse en cuenta las preferencias del paciente, que pueden variar en función del dispositivo utilizado para la administración, tiempo de liberación, y presión necesaria, entre otros.

Hubiera sido interesante, que, en lugar de utilizar el placebo como comparador, se hubieran utilizado uno o varios de los comparadores ampliamente utilizados en la práctica clínica como un antagonista del TNF- α como infliximab, u otro inhibidor de quinasas Janus como tofacitinib, o cualquier otro de los tratamientos que comparte indicación con upadacitinib, es decir el tratamiento de la CU activa de moderada a grave en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta, o que son intolerantes a la terapia convencional o a un agente biológico. En consecuencia, a continuación, se revisarán comparaciones indirectas con distintos medicamentos utilizados para esta indicación en CU.

Una revisión sistemática y metaanálisis en red incluye la comparación de EC aleatorizados de distintos tratamientos (upadacitinib, infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, ustekinumab, etrolizumab, tofacitinib, filgotinib 100 y 200 mg, y ozanimod) utilizados para inducir remisión o mantenimiento de remisión en CU (49). El meta-análisis se realiza utilizando un marco frecuentista, obteniéndose resultados apareados expresados como Odds ratios (OR) con sus Intervalos de Confianza (IC). La clasificación relativa de los distintos medicamentos para cada resultado (es decir, remisión clínica, mejora endoscópica, efectos adversos y efectos adversos graves) se expresó como superficie bajo la curva acumulada (SUCRA), que representa el porcentaje de eficacia y seguridad alcanzado por cada tratamiento comparado con un tratamiento ideal que sería siempre el mejor comparador sin incertidumbre. Mayores valores de SUCRA correlacionan con mejor eficacia y valores más bajos SUCRA con mayor seguridad. Upadacitinib 45 mg fue significativamente superior a todas las demás intervenciones para la inducción de la remisión clínica (tenía el valor más elevado SUCRA). Infliximab 10 mg/kg ocupó el primer lugar en mejora endoscópica. En lo que se refiere a seguridad, no se encontraron diferencias significativas en lo que respecta a los EA y los EA graves, no obstante vedolizumab se clasificó con menos SUCRA, por lo tanto el agente con mejor rendimiento en cuanto a los resultados de seguridad, y upadacitinib con mayor número de EA, aunque fue ozanimod quien presentó un mayor número de EA más graves (49).

En otra revisión sistemática y metaanálisis en red (50), se evaluó cual era el mejor tratamiento (incluyendo a upadacitinib 45 mg, infliximab 5 mg/kg, infliximab 10 mg/kg, tofacitinib 10 mg, golimumab 400/200 mg, ozanimod 1 mg, vedolizumab 300 mg, adalimumab 160/160 mg, golimumab 200/100 mg, ustekinumab 130 mg, etrolizumab 105 mg, y filgotinib 100 y 200 mg) en alcanzar la eficacia (usando remisión clínica, mejora endoscópica o respuesta clínica) y seguridad en función de una exposición previa o no a anti-TNF- α . Los datos se reportaron según RR con IC al 95 %. Se usó un modelo de efectos aleatorios, para estimar el efecto de cada alternativa y el índice P-score para establecer un ordenamiento similar a SUCRA. Todos los medicamentos evaluados (salvo adalimumab 160/160mg, adalimumab 80/40mg, y filgotinib 100

mg) fueron superiores frente a placebo. Upadacitinib 45 mg ocupó el primer lugar en remisión clínica (tanto en pacientes previamente tratados con anti-TNF- α como los que no), frente a placebo (RR = 0,73; IC del 95 %: 0,68-0,80; P-score 0,98), con infliximab 5 mg/kg y 10 mg/kg segundo y tercero, respectivamente. Infliximab 10 mg/kg se clasificó el primero según la variable de mejora endoscópica (RR = 0,61; IC 95 % 0,51-0,72, puntuación P 0,97), con upadacitinib 45 mg segundo, e infliximab 5mg/kg, el tercero. Por último, en lo que respecta a la respuesta clínica, todos los medicamentos, excepto adalimumab 80/40 mg, fueron superiores al placebo, y upadacitinib 45 mg se clasificó el primero (RR de ninguna respuesta clínica = 0,36; IC del 95 %: 0,29 a 0,43; puntuación P 1,00), seguido de infliximab 10 mg/kg, ustekinumab 6 mg/kg e infliximab 5 mg/kg cuarto. En lo que respecta a la seguridad, upadacitinib presentó una probabilidad más elevada de provocar EA. Las infecciones fueron significativamente más probables con tofacitinib que con placebo (RR = 1,41; IC del 95 %: 1,03-1,91), y con vedolizumab 300 mg las menos probables.

Un tercer metaanálisis en red reciente (51) evaluó la eficacia y seguridad relativa de distintos tratamientos (infliximab, adalimumab, vedolizumab, golimumab, tofacitinib, ustekinumab, filgotinib, ozanimod, y upadacitinib) utilizados para inducir o mantener la remisión en CU en función de la exposición previa o no a biológicos. El metaanálisis se realizó utilizando un marco bayesiano obteniéndose resultados apareados expresados como OR, valores SUCRA y tasas absolutas, y la heterogenidad se abordó utilizando un modelo de efectos aleatorios. En pacientes que no han recibido un tratamiento biológico previo, upadacitinib 45 mg resultó ser el tratamiento con mejor comportamiento tanto en remisión clínica como en respuesta endoscópica, seguido por ustekinumab 6 mg/kg. En pacientes que han recibido un tratamiento previo, upadacitinib 45 mg, seguido por filgotinib 200 mg fueron los medicamentos que obtuvieron mejores resultados en ambas variables. En términos de seguridad, golimumab 200/100 mg fue el tratamiento que mejores resultados obtuvo, seguido por vedolizumab 300 mg en la fase de inducción; y en la fase de mantenimiento, ustekinumab 90 mg, seguido por vedolizumab 300 mg. Upadacitinib no obtuvo una buena posición en términos de seguridad ni en la fase de inducción ni en la de mantenimiento.

Adicionalmente, existen dos metaanálisis que han evaluado específicamente la rapidez de acción durante la fase de inducción. Un primer metaanálisis se ha centrado en el control de los síntomas (52), tras el tratamiento con adalimumab, golimumab, vedolizumab, ustekinumab, ozanimod, filgotinib y upadacitinib. La variable principal de remisión de los síntomas se basó en la puntuación paMa (paMa \leq 2 con todas las subpuntuaciones \leq 1) o PRO-2 (puntuación de SFS \leq 1 y puntuación RBS = 0) en la semana 2 (remisión sintomática temprana). Los resultados se expresaron como RR, IC 95 % con respecto al placebo. Upadacitinib fue el medicamento que mejor puntuación obtuvo seguido de adalimumab. Un segundo metaanálisis (53), de distintos tratamientos (adalimumab, golimumab, infliximab, ustekinumab, vedolizumab, tofacitinib, upadacitinib, filgotinib y ozanimod) en inducción (variable co-primaria fue la respuesta clínica y la remisión clínica en la semana 2), concluye que en semana 2, todos los medicamentos fueron igual de eficaces frente a placebo y que upadacitinib resultó ser más eficaz que el resto de las alternativas en la inducción de la remisión clínica.

Para finalizar, existe otro metaanálisis en red que evalúa la eficacia y seguridad de diferentes inhibidores de quinasas Janus (filgotinib, peficitinib, tofacitinib y upadacitinib) basándose en variables como la remisión clínica, respuesta clínica, remisión endoscópica, la curación de la mucosa o cambios en el índice de la Clínica Mayo en CU (54). En este estudio se observa que, para distintos inhibidores, se obtiene una puntuación elevada en distintos parámetros estudiados. Filgotinib 100 mg obtuvo la clasificación más alta para la inducción de la remisión endoscópica, mientras que peficitinib 75 mg dos veces al día obtuvo la clasificación más alta para la inducción de la respuesta clínica, peficitinib 75 mg obtuvo la clasificación más alta para la inducción de la cicatrización de la mucosa, y peficitinib 150 mg obtuvo la clasificación más alta para la remisión clínica. Tofacitinib 3 mg presentó mayor probabilidad de ser el mejor tratamiento en términos de cambio desde el inicio en el índice de la clínica Mayo. En términos de perfil de seguridad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas para los EA, por lo que en base a estos resultados no se pudo posicionar un tratamiento como mejor que otro.

Por otro lado, existen datos de comparaciones indirectas de datos de vida real, que comparan la eficacia de upadacitinib frente a tofacitinib o ustekinumab en pacientes con CU. Boneschansker et al. (55) reportaron una mayor efectividad del tratamiento en pacientes tratados upadacitinib frente a tofacitinib en la inducción de la remisión. Y en el estudio de cohortes de Dalal et al. (56), se concluyó que la probabilidad de respuesta clínica y la remisión clínica sin corticoides en las semanas 8 y 16, así como la remisión endoscópica a las 52 semanas fue mayor con upadacitinib que con ustekinumab.

En lo que se refiere a la evidencia mostrada (a través de EC) por otros inhibidores de quinasas JAK, para el tratamiento de CU activa de moderada a grave, los EC de inducción *OCTAVE* para tofacitinib (57) demostraron que con tofacitinib 10 mg administrado vía oral dos veces al día se obtenía una diferencia significativa en la variable principal de remisión (remisión clínica medida mediante el índice de puntuación MCS de la Clínica Mayo) a las 8 semanas de tratamiento de un 10-13 % frente a placebo en pacientes que habían fracasado o que eran intolerantes a tratamiento convencional y/o biológico (58). Los resultados en el ensayo de mantenimiento *OCTAVE Sustain* demostraron (para la variable principal de remisión a las 52 semanas de tratamiento) diferencias estadísticamente significativas del 30 y 23 % frente a placebo en la administración oral de 10 mg o 5 mg de tofacitinib, dos veces al día respectivamente (58). Los resultados de eficacia se mantuvieron a lo largo de 36 meses (*OCTAVE Open*) (59). La mayoría de los pacientes que recibieron 10 mg de tofacitinib se mantuvieron en remisión, aunque el 25,4 % perdieron la eficacia en el mes 12. Para los respondedores a 5 mg de tofacitinib, el 49,1 % de los pacientes logró la remisión en el mes 12.

Filgotinib, ha demostrado a través de los EC *EXTENSION* y *EXTENSION LTE* del estudio *SELECTION* (60, 61), un efecto estadísticamente significativo y clínicamente relevante medido por la remisión de EBS (índice que incluye las sub-puntuaciones para remisión endoscópica/ausencia de sangrado/frecuencia de deposiciones) para la dosis de 200 mg en comparación con el placebo tanto en el tratamiento de inducción como de mantenimiento de remisión, en la población diana de pacientes adultos con CU activa de moderada a grave que

han tenido una respuesta inadecuada, una pérdida de respuesta, o son intolerantes a la terapia convencional o a un agente biológico. En la semana 10, la diferencia en las proporciones fue del 10 %, y en la semana 58, la diferencia en las proporciones fue del 26 %. Los criterios de valoración secundarios, como remisión basada en índice MCS, remisión endoscópica y remisión histológica (índice Geboes) a las 10 y 58 semanas, y remisión de 6 meses libre de corticoesteroides, así como remisión sostenida EBS a las 58 semanas, también demostraron evidencias de mejora.

Las comparaciones indirectas de los tratamientos a nivel de eficacia, no están exentas de sesgos, en parte debido a la heterogeneidad de poblaciones incluidas en los EC o de las cohortes estudiadas, y las diferencias metodológicas y de efectos entre subgrupos, por lo que, en todos los casos, deben de interpretarse con cautela. No obstante, al igual que otros inhibidores JAK, mencionados anteriormente en detalle, como tofacitinib y filgotinib, upadacitinib ha demostrado ser eficaz en la variable principal y en las secundarias clave, en los subgrupos de pacientes resistentes/refractarios al tratamiento convencional y aquellos resistentes/refractarios a una terapia biológica. Este efecto fue más modesto en los pacientes tratados con filgotinib, donde solo alguna de las variables secundarias fue significativa, y con un porcentaje de pacientes en remisión endoscópica no muy elevado (3,4 %) en la población resistente/refractaria a una terapia biológica. Tofacitinib lo demostró en ambos subgrupos de tratamiento.

En lo que se refiere al perfil de seguridad, cabe mencionar que, upadacitinib y otros inhibidores de JAK tienen un comportamiento similar a tofacitinib (Tabla 1 del Anexo). El Comité de la EMA responsable de la Evaluación de la Farmacovigilancia, PRAC (por sus siglas en inglés, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) llevó a cabo una revisión para determinar si ciertos problemas de seguridad graves observados (especialmente, problemas cardiovasculares MACE, cáncer, muerte debida a cualquier causa, infecciones graves, y TEV estaban asociados con todos los inhibidores de JAK autorizados en la UE o sólo al tratamiento con tofacitinib, para el tratamiento de trastornos inflamatorios, y si debían modificarse las autorizaciones de comercialización de estos medicamentos (62). Los resultados finales del estudio *ORAL Surveillance* (63), indicaron que los pacientes tratados con tofacitinib para la AR, mayores de 50 años, y que presentaban determinados factores de riesgo, mostraban un aumento del riesgo de neoplasias malignas, MACE, infecciones graves, TEV y mortalidad, en comparación con los que recibieron inhibidores del TNF- α . De este estudio de tofacitinib (*ORAL Surveillance*) y de los datos preliminares de un estudio observacional con baricitinib frente a anti-TNF (*I4V-MC-B023 (B023)*), y tras la evaluación del PRAC de todos los inhibidores JAK indicados en enfermedades inflamatorias (incluido upadacitinib en CU) (62), incluyendo evaluación de los datos mecanicistas actualmente disponibles, junto con el conocimiento actual de los perfiles de seguridad de estos principios activos, el PRAC consideró los principales eventos de seguridad observados durante el tratamiento con tofacitinib en el estudio *ORAL Surveillance* como efectos generales de clase de los inhibidores de la JAK, en enfermedades inflamatorias. Esta opinión también fue apoyada por el grupo de expertos. Según esto, la EMA y en consonancia la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) (62, 64) han realizado una serie de recomendaciones: los pacientes de 65 años o mayores, pacientes fumadores o exfumadores que fumaron durante un tiempo prolongado, o con otros factores de riesgo

cardiovasculares o de desarrollo de neoplasias, podrán recibir inhibidores de la quinasa Janus únicamente en el caso de que no existan alternativas terapéuticas adecuadas). En pacientes con factores de riesgo de TEV distintos de los mencionados anteriormente, se realizará una especial vigilancia. En caso de tratar algún paciente con alguno de los factores de riesgo mencionados, por no disponer de otra alternativa terapéutica, se deberá reducir la dosis. Por último, se recomienda realizar a todos los pacientes tratados con inhibidores de la quinasa Janus un examen dermatológico periódico. En el tratamiento con upadacitinib se han observado algunos de estos efectos de clase, tales como mayor tasa de infecciones en general, y en particular, infecciones graves por herpes zoster, MACE, cáncer y eventos trombóticos.

Respecto al riesgo de herpes zóster (65, 66, 67, 68), en un metaanálisis que comparaba la seguridad de los distintos inhibidores de JAK, se vió que el riesgo de herpes zóster es algo superior en pacientes tratados con inhibidores JAK que con anti-TNF α (69). En este metaanálisis, no se notificó mayor incidencia de muerte, de malignidad, o de eventos tromboembólicos, o de infecciones en los pacientes tratados con inhibidores JAK en comparación con los pacientes tratados con placebo, no obstante, los últimos datos publicados de los resultados del *ORAL Surveillance*, indican totalmente lo contrario. Para finalizar, con filgotinib, existía una preocupación específica sobre sus efectos en la espermatogénesis y la función testicular. El efecto de filgotinib sobre la fertilidad masculina se ha estudiado a través de los estudios MANTA y MANTA-RAy (estudio MANTA, GS-US-418-4279; y estudio MANTA-RAy, GLPG0634-CL-227). Basándose en los análisis provisionales de estos estudios, esta advertencia y precaución que originalmente estaba en la Ficha Técnica (FT) ha sido descartada recientemente por el CHMP.

Debido a la amplia experiencia de uso y evidencia, así como a la existencia de biosimilares, las principales guías de práctica clínica (18-24), recomiendan tanto anti-TNF- α , como anti IL-12-23, anti-integrinas e inhibidores de quinasas JAK en segunda línea de tratamiento en pacientes con respuesta insuficiente o intolerantes al tratamiento convencional, basando la decisión, entre otros factores, en las características individuales de cada paciente, la preferencia de los mismos, la rapidez de respuesta o el riesgo potencial y los estudios disponibles (21-23), aunque en algunos casos se sugiere dar prioridad al uso de anti-TNF- α , como segunda línea de tratamiento en pacientes que no hayan sido tratados previamente con terapia biológica ya que son los medicamentos de los que hay mayor experiencia de uso disponible. En tercera línea, en aquellos pacientes previamente tratados con un anti-TNF- α , se plantea el uso de otro tratamiento anti-TNF- α , u otros inmunomoduladores como anti-integrinas, o anti IL-12-23, e inhibidores de quinasas JAK, valorando factores como la presencia de anticuerpos anti-medicamento neutralizantes, el perfil de seguridad del medicamento y las preferencias del paciente. En pacientes con factores de riesgo cardiovascular, o con mayor riesgo de infecciones, incluyendo las personas mayores, se prefiere el uso de anti-integrinas, o de inhibidores anti IL-12-23 (70), frente a inhibidores de quinasas JAK. No obstante, ante la pérdida de respuesta o no respuesta primaria a estos medicamentos, se sugiere un cambio de tratamiento con un medicamento que tenga un mecanismo de acción diferente y/u optimizar la dosis del medicamento. En general, la terapia combinada de un inmunomodulador con un agente biológico anti-TNF- α , es más efectiva que la monoterapia con cualquiera de los tratamientos disponibles.

Upadacitinib es otro inhibidor JAK que se incorpora al conjunto terapéutico de medicamentos para CU, se presenta como una alternativa más de tratamiento, para pacientes adultos con CU activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, una pérdida de respuesta, o son intolerantes a la terapia convencional o a un agente biológico. Los inhibidores de JAK, y por ende este medicamento, presentan un perfil de seguridad complejo. Existe una serie de riesgos graves asociados con el tratamiento, que hacen que se requiera una monitorización estrecha. La decisión terapéutica final deberá de tomarse tras llevar a cabo una evaluación individualizada y personalizada de cada paciente, además de considerar su autorización en otras patologías que pudieran aparecer en la forma de manifestaciones extra-intestinales en pacientes con CU, y tras tener en cuenta el perfil de seguridad y EA específicos de cada tratamiento, y en cualquier caso, siguiendo las recomendaciones de la EMA (62).

Conclusión

Upadacitinib es un inhibidor reversible y selectivo de las quinasas JAK1 y JAK1/3, autorizado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave, en pacientes que han tenido respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta, o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico. Se ha demostrado un efecto estadísticamente significativo y clínicamente relevante de upadacitinib 45 mg en comparación con placebo, medido por la inducción de remisión clínica en pacientes con CU de moderada a severa, tras 8 semanas de tratamiento de inducción. Los criterios de valoración secundarios también resultaron estadísticamente significativos.

En el estudio de mantenimiento se observaron diferencias de tratamiento estadísticamente significativas entre ambas dosis de upadacitinib (15 mg y 30 mg) y el placebo, para los criterios de valoración primarios y todos los secundarios clave en la semana 52. Se debe considerar la dosis eficaz más baja para el tratamiento de mantenimiento.

El perfil de seguridad de upadacitinib es consistente con su mecanismo de acción observado en las distintas indicaciones autorizadas, y con el observado con otros inhibidores de quinasas JAK en enfermedades inflamatorias intestinales. Sin embargo, deberá de consensuarse para cada paciente de forma individualizada según los EA específicos de cada tratamiento. De especial interés es el hecho de que la población tratada en los EC con upadacitinib es una población joven, y los posibles riesgos notificados y las incertidumbres de los mismos deberían de tenerse en cuenta a la hora de prescribir el medicamento en esta población ya que la CU es una enfermedad crónica y se espera un tratamiento prolongado a largo plazo. Los EA más frecuentes fueron infecciones del tracto respiratorio superior, aumento de CPK, acné, neutropenia, herpes zoster, hipercolesterolemia, foliculitis, herpes simple y gripe. En especial, se observó una mayor frecuencia de herpes zoster durante el tratamiento de inducción, y mayor número de EA en pacientes mayores de 65 años. Dado que el riesgo de neoplasias malignas, MACE, infecciones graves, TEV y mortalidad se consideran EA de clase terapéutica, según las recomendaciones de la EMA (62, 63), solo se deben utilizar los inhibidores JAK si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas en pacientes: ≥ 65 años; con antecedentes de

enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular (tales como fumadores o exfumadores de larga duración); y pacientes con factores de riesgo de neoplasia maligna (p. ej. neoplasia maligna actual o antecedentes de neoplasia maligna). En pacientes con factores de riesgo de TEV conocidos, distintos a los factores de riesgo cardiovascular o de neoplasia maligna, upadacitinib se debe utilizar con precaución. Y en caso de tratar algún paciente con factores de riesgo de TEV, problemas cardiovasculares o riesgo de neoplasias, se debe usar la dosis efectiva más baja para mantener la respuesta.

No se dispone de datos comparativos directos con las alternativas terapéuticas disponibles. Los resultados de los estudios realizados hasta el momento, no permiten establecer una diferencia relevante entre upadacitinib y otros medicamentos biológicos o inmunomoduladores que tienen la misma indicación. No se dispone evidencia del uso combinado de varios medicamentos biológicos. Así con todo, en base a la experiencia de uso, y tras las recomendaciones de seguridad emitidas por la EMA debido a los EA de clase observados de los inhibidores de quinasas JAK, este medicamento puede considerarse una alternativa válida de tratamiento en pacientes con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional, y terapia biológica con anti-TNF- α , debiendo tenerse en cuenta el perfil de seguridad del mismo, los riesgos ya determinados en los EC y las incertidumbres sobre los mismos, así como los factores de riesgo y características individuales de cada paciente.

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 de las alternativas, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), el Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas terapéuticas.

Nombre	Infliximab ²⁵	Adalimumab ²⁶	Golimumab ²⁷	Vedolizumab ²⁸	Ustekinumab ²⁹	Mirikizumab ²⁹	Ozanimod ³³	Tofacitinib ³¹	Filgotinib ³²	Upadacitinib ³⁷
Presentación	Polvo para concentrado para solución para perfusión// solución inyectable en jeringa precargada para administración subcutánea.	Solución inyectable en pluma o jeringa precargada para administración subcutánea.	Solución inyectable en pluma precargada para administración subcutánea.	Solución para perfusión // Solución inyectable en jeringa precargada para administración subcutánea.	Solución inyectable en pluma o jeringa precargada para administración subcutánea.	Solución para perfusión// solución inyectable en jeringa precargada para administración subcutánea.	Cápsulas duras.	Comprimidos recubiertos con película.	Comprimidos recubiertos con película.	Comprimidos de liberación prolongada.
Posología	Se administran 5 mg/kg en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada 8 semanas. // Por vía subcutánea, tratamiento de mantenimiento 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab	En la semana 0 se administran 160 mg 0 (administrada mediante 4 inyecciones de 40 mg en un día o con 2 inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2 (administrada mediante 2 inyecciones de 40 mg en un día).	Peso corporal inferior a 80 kg: se administra como una dosis inicial de 200 mg, seguido de 100 mg en la semana 2. Los pacientes que tienen una respuesta adecuada deben recibir 50 mg en la semana 6 y posteriormente cada 4 semanas. Los pacientes que tienen una respuesta inadecuada se pueden beneficiar de continuar con 100 mg en la semana 6 y posteriormente cada 4 semanas.	Se administran vía intravenosa, 300 mg administrados mediante perfusión intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas a partir de entonces. // Se administran 108 mg mediante inyección por vía subcutánea cada 2 semanas, tras al menos 2 perfusiones por vía intravenosa.	El tratamiento se inicia con una dosis intravenosa única basada en el peso corporal del paciente (aprox. 6 mg / Kg). A las 8 semanas se administra subcutáneamente una dosis de 90 mg que luego se continúa cada 8 o 12 semanas.	En inducción se administran 300 mg por vía intravenosa durante al menos 30 minutos en las semanas 0, 4 y 8. En mantenimiento se administran 200 mg por vía subcutánea cada 4 semanas tras la inducción.	Se administran 0,92 mg una vez al día y se debe alcanzar de forma escalonada consistente en que los pacientes tomen 0,23 mg/día los días 1 a 4 de tratamiento, 0,46 mg/día los días 5 a 7 de tratamiento y 0,92 mg/día a partir del 8 día de tratamiento.	La dosis recomendada es de 10mg administrados dos veces al día por vía oral para la inducción durante 8 semanas. En los pacientes que no alcancen un beneficio terapéutico adecuado en la semana 8, la dosis de inducción de 10 mg dos veces al día se puede extender durante 8 semanas adicionales, seguidas de 5 mg dos veces al día como mantenimiento. La	Se administran 200 mg una vez al día.	La dosis de inducción recomendada es de 45 mg una vez diariamente durante 8 semanas (en pacientes que no alcancen el beneficio terapéutico se recomiendan 8 semanas adicionales). La dosis de mantenimiento recomendada es de 15 mg para pacientes que presentan un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna. Una dosis de 30 mg una vez al día

	<p>administradas con 2 semanas de diferencia. La dosis recomendada para la formulación subcutánea de infliximab es 120 mg una vez cada 2 semanas.</p>		<p>Peso corporal superior o igual a 80 kg: se administra como una dosis inicial de 200 mg seguido de 100 mg en la semana 2, y posteriormente 100 mg cada 4 semanas.</p>					<p>dosis recomendada para el tratamiento de mantenimiento es tofacitinib 5 mg administrados por vía oral dos veces al día. No se recomienda tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con CU con factores de riesgo conocidos (Ver FT tofacitinib). Tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento se debe usar durante el menor tiempo posible. Se debe usar la dosis efectiva más baja necesaria para mantener la respuesta.</p>	<p>puede ser apropiada para algunos pacientes, como los que presentan una carga de enfermedad elevada o que requieren un tratamiento de inducción de 16 semanas 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. En cualquier caso, se debe usar la dosis efectiva más baja para mantener la respuesta.</p> <p>Para los pacientes de 65 años de edad y mayores, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día</p>
--	---	--	---	--	--	--	--	--	--

<p>Indicación aprobada en FT o no</p>	<p>Tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, que incluye corticosteroides y 6-mercaptapurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.</p>	<p>Tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptapurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichos tratamientos.</p>	<p>Tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptapurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichos tratamientos.</p>	<p>Tratamiento de la colitis ulcerosa 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 factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α).</p>	<p>Tratamiento de la colitis ulcerosa 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 un medicamento biológico o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos.</p>	<p>Tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa de actividad moderada a grave activa que no hayan respondido adecuadamente, hayan perdido la respuesta o no hayan tolerado la terapia convencional o un tratamiento biológico.</p>	<p>Tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o no han tolerado el tratamiento convencional o con fármacos biológicos.</p>	<p>Tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que han tenido una respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico.</p>	<p>Tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico.</p>	<p>Tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que han tenido una respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico.</p>
<p>Eventos adversos</p>	<p>Los EA más frecuentes son infección vírica (por ejemplo, influenza, infección por virus herpes), neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía, depresión, síntomas respiratorios alérgicos, depresión, insomnio, cefalea, conjuntivitis,</p>	<p>Los EA más frecuentes son infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes virus), cáncer de piel excluido el</p>	<p>Los EA más frecuentes son infecciones de del tracto respiratorio superior (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis); leucopenia (que incluye neutropenia), anemia; reacciones alérgicas depresión, insomnio; mareo y cefalea; hipertensión; asma y síntomas relacionados; dispepsia,</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,</p>	<p>Los EA más frecuentes (> 5 %) fueron nasofaringitis y dolor de cefalea. La mayoría se consideró leve y no requirió la interrupción del tratamiento. La reacción adversa más grave son reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia.</p>	<p>Los EA más frecuentes son infecciones del tracto respiratorio superior (nasofaringitis), cefalea, erupción cutánea y reacciones en el lugar de la inyección.</p>	<p>Los EA más frecuentes son nasofaringitis, faringitis, infección vírica del tracto respiratorio, infección del tracto urinario, herpes zóster, herpes simple; linfopenia, cefalea; bradicardia; hipertensión, hipotensión ortostática; edema</p>	<p>Los EA más frecuentes son neumonía, gripe, herpes zóster, infección del tracto urinario, sinusitis, bronquitis, nasofaringitis, Faringitis; anemia; cefalea; dolor abdominal, Vómitos, diarrea,</p>	<p>Los EA más frecuentes son CU, nasofaringitis, dolor de cabeza e infección del tracto respiratorio superior. Se observó una mayor incidencia en todas las infecciones; infecciones graves; infecciones por herpes zóster; infecciones</p>	<p>Los EA más frecuentes son infección del tracto respiratorio superior, aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) en sangre, acné, neutropenia, exantema, infecciones por herpes zoster, hipercolesterolemia, foliculitis, herpes simple e influenza.</p>

	<p>taquicardia, palpitación, hipotensión, hipertensión, equimosis, sofocos, rubefacción, infección del tracto respiratorio superior, sinusitis, dolor abdominal, náuseas, función hepática anormal, transaminasas elevadas, nueva aparición o empeoramiento de psoriasis, incluyendo psoriasis pustular, principalmente palmar y plantar, urticaria, erupción, prurito, hiperhidrosis, piel seca, dermatitis fúngica, eczema, alopecia, artralgias, mialgias, dolor de espalda, , infección del tracto urinario, reacción relacionada con la perfusión, dolor.</p> <p>Las reacciones adversas más graves son reactivación del</p>	<p>melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas), neoplasia benigna, leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia, hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional), incremento de lípidos, cambios de humor (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio, cefalea, alteración visual, conjuntivitis, blefaritis, hinchazón de los ojos, vértigo, taquicardia, hipertensión, rubor, hematomas, asma, disnea, tos, dolor abdominal, náuseas y vómitos, incremento de enzimas hepáticas, rash (incluyendo rash exfoliativo), dolor y musculoesquelético, insuficiencia renal, hematuria, reacción en</p>	<p>dolor abdominal y gastrointestinal, náuseas, alteraciones gastrointestinales inflamatoria; alteraciones hepáticas; prurito, erupción, alopecia, dermatitis.</p> <p>Las reacciones adversas más graves que se han notificado son infecciones graves (como sepsis, neumonía, TB, infecciones fúngicas invasivas e infecciones oportunistas), trastornos desmielinizantes, la reactivación del VHB, ICC, procesos autoinmunes (síndrome tipo lupus), reacciones hematológicas, hipersensibilidad sistémica grave (que incluye reacción anafiláctica), vasculitis, linfoma y leucemia.</p>	<p>broncoespasmos, urticaria, rubefacción, erupción y aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca).</p>			<p>periférico, aumentos reversibles de las enzimas.</p>	<p>náuseas, gastritis, dispepsia; hipertensión; tos; erupción; artralgia; pirexia, edema periférico, fatiga</p> <p>Las reacciones adversas graves fueron los trastornos gastrointestinales y las infecciones, y la reacción adversa grave más frecuente fue el empeoramiento de la CU.</p>	<p>oportunistas; malignidad (excluyendo el Cáncer de Piel No Melanoma [CPNM]); CPNM y en la incidencia de trombosis arterial. No está claro que filgotinib aumente el riesgo de MACE por sí mismo, pero, existe un pequeño desequilibrio numérico en la muerte cardiovascular y se debe de tener en cuenta a la hora de tratar pacientes con factores de riesgo cardiovascular.</p>	<p>Existe una serie de reacciones adversas graves que deben ser adecuadamente monitorizadas: malignidad (excluyendo el CPNM), MACE, y eventos trombóticos.</p> <p>Otros EA que se deberán de monitorizar son el riesgo de fracturas o de retraso en el crecimiento en adolescentes, que se ha observado en otras indicaciones tras el tratamiento con upadacitinib.</p>
--	---	--	---	---	--	--	---	--	---	---

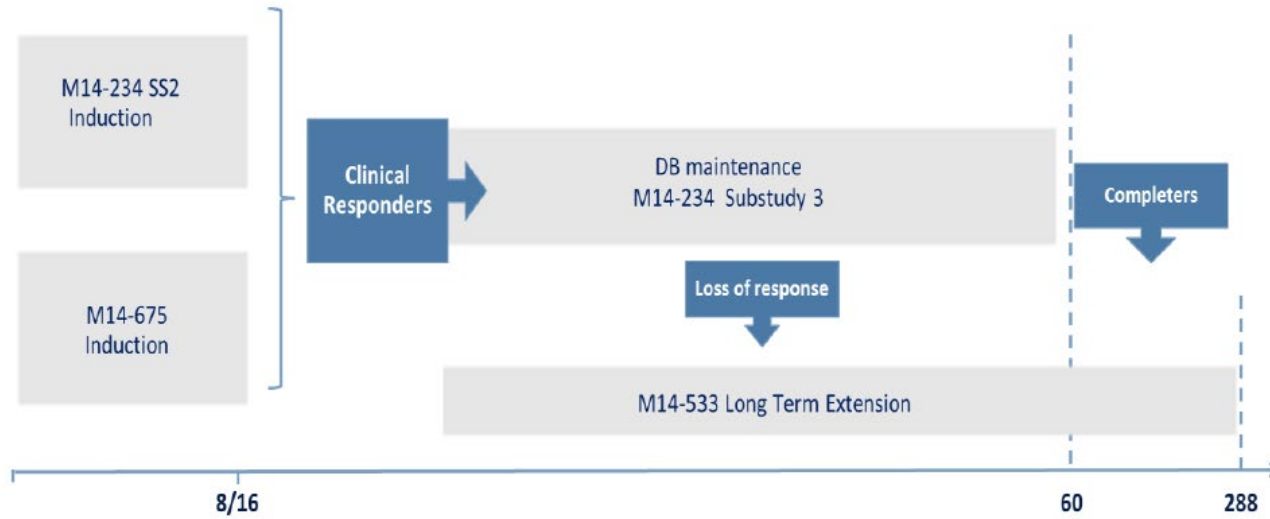
	<p>Virus de la Hepatitis B (VHB), Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC), infecciones graves (como septicemia, infecciones oportunistas y tuberculosis), enfermedad del suero, reacciones hematológicas, lupus eritematoso sistémico/síndrome tipo lupus, trastornos desmielinizantes, trastornos hepatobiliares, 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>el lugar de inyección (incluyendo eritema en el lugar de inyección), alteraciones en la coagulación y el sangrado (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), presencia de autoanticuerpos (incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario), incremento de la lactato deshidrogenasa plasmática, alteraciones de la cicatrización.</p> <p>Las reacciones adversas 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</p>								
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

		<p>linfoma hepatoesplénico de células T).</p> <p>También se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves.</p>								
Utilización de recursos	Administración intravenosa.			Administración intravenosa// Primeras dosis por vía intravenosa.	Primeras dosis por vía intravenosa.					
Conveniencia	<p>Precauciones durante la perfusión. 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>Adalimumab no se debe administrar a pacientes con tuberculosis, otras infecciones graves o insuficiencia cardíaca moderada o grave.</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>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>El uso de ozanimod precisa descartar las siguientes condiciones: a) alteración grave de la función hepática (Child-Pugh C), b) hipersensibilidad al principio activo o excipientes, c) inmunodepresión, d) ocurrencia de un infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca</p>	<p>Tofacitinib no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa, infecciones graves o cualquier infección oportunista. Tampoco debe administrarse a pacientes con función hepática gravemente reducida o mujeres embarazadas o en período de lactancia.</p>	<p>Filgotinib no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa, infecciones graves o cualquier infección oportunista. Tampoco debe administrarse a pacientes con función hepática gravemente reducida o insuficiencia renal terminal, o mujeres embarazadas o en período de lactancia.</p> <p>En estudios animales, se ha observado una disminución de la fertilidad, un deterioro</p>	<p>Upadacitinib no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa, infecciones graves o cualquier infección oportunista. Tampoco debe administrarse a pacientes con función hepática gravemente reducida o insuficiencia renal terminal, o mujeres embarazadas o en período de lactancia.</p> <p>No se recomienda el uso de vacunas vías o</p>

							<p>clase III/IV o que haya precisado hospitalización en los 6 meses previos, e) antecedentes o presencia de bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo II o bloqueo auriculoventricular de tercer grado o síndrome del seno enfermo, a menos que el paciente tenga un marcapasos en funcionamiento, f) pacientes con infecciones activas graves como hepatitis y tuberculosis y con neoplasias activas.</p> <p>Ozanimod tiene un efecto inmunosupresor que predispone a los pacientes a un riesgo de infección, y riesgo de presentar neoplasias malignas, incluidas las cutáneas.</p> <p>Ozanimod está</p>	<p>de la espermatogénesis y efectos histopatológicos en los órganos reproductores masculinos. No se identificó ninguna señal de empeoramiento de la función testicular tras la evaluación de las variables primarias y secundarias de los estudios MANTA y MANTA-RaY tras 26 semanas de exposición a filgotinib 200 mg en hombres con enfermedades reumáticas e inflamatorias intestinales. No se recomienda el uso de vacunas vivas o atenuadas durante o previo al tratamiento.</p>	<p>atenuadas durante o previo al tratamiento.</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	---	---

							<p>contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces.</p>			
<p>Otras características diferenciales</p>							Administración oral.	Administración oral.	Administración oral.	Administración oral.

Figura 1. Diseño del programa de desarrollo de Upadacitinib en CU (36).



DB = doble ciego, por sus siglas en inglés Double-Blinded; SS2 = sub-estudio 2; Los sujetos que recibieron upadacitinib en el estudio de búsqueda de dosis e inducción M14-234 SS1, y que lograron una respuesta clínica al final del estudio de búsqueda de dosis o que lograron una respuesta clínica según la puntuación parcial adaptada de la Clínica Mayo (paMC), sin endoscopia en la semana 8/16 también pudieron ingresar al estudio M14-533.

Tabla 2. Resultados del estudio de inducción UC-1 (*U ACHIEVE*). Proporción de pacientes que alcanzaron las variables principales y secundarias de eficacia en la semana 8 de tratamiento.

Estudio de inducción UC-1 (<i>U ACHIEVE</i>)			
Variable principal ^(a) y secundarias ^(b) (% de respondedores en cada variable)	Placebo (N = 154) (IC 95 %)	Upadacitinib (N = 319) (IC 95 %)	Diferencias ajustadas en proporción de pacientes (IC 95 %) y significancia estadística del valor de p ^g
Remisión clínica medida por aMS ^a	4,8 (1,3; 8,2)	26,1 (21,3; 31,0)	21,6 % (15,8; 27,4) *
Con fallo a tratamiento biológico	0,4	17,9	17,5 %
Con fallo a tratamiento convencional	9,2	35,2	26,0 %
Respuesta clínica ^{b,c}	27,3 (20,2; 34,3)	72,6 (67,7; 77,5)	46,3 % (38,4; 54,2) *
Mejora endoscópica ^{b,d}	7,4 (3,2; 11,5)	36,3 (31,0; 41,7)	29,3 % (22,6; 35,9) *
Remisión endoscópica	1,3 (0,0; 3,1)	13,7 (9,9; 17,6)	12,7 % (8,4;17,0) *
Cicatrización de la mucosa histológico-endoscópica ^{b,e}	6,6 (2,6; 10,5)	30,1 (25,0; 35,1)	23,7 % (17,5; 30,0) *
Cicatrización profunda de la mucosa ^{b,f}	1,3 (0,0; 3,1)	10,7 (7,3; 14,1)	9,7 % (5,7; 13,7) *

a = variable principal medida por aMS, SFS ≤ 1 y no mayor al estado basal, RBS = 0 y ES ≤ 1 no friable; b = variables secundarias; c = medido por aMS, descenso ≥ 2 puntos y ≥ 30 % desde el estado basal, y una disminución en RBS ≥ 1 desde el estado basal o una disminución absoluta RBS ≤ 1 . d = ES ≤ 1 no friable; e = ES ≤ 1 no friable e índice Geboes $\leq 3,1$ (indicador de infiltración de neutrófilos en < 5 % de las criptas, no destrucción de criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación); f = ES = 0 e índice Geboes < 2 (indicador de ausencia de neutrófilos en criptas o en la lámina propia y sin aumento de eosinófilos, ausencia de destrucción de criptas, y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación). g = el criterio de valoración alcanzó significación estadística en función de un test múltiple pre-especificado que controlaba el error de tipo I con un nivel de significación de 0,05. La diferencia de tratamiento ajustada por factores de estratificación, el intervalo de confianza (IC) del 95 % y el valor de p se calcularon de acuerdo con la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel ajustada para el factor de estratificación inicial. El IC del 95 % para la tasa de respuesta es el resultado de la distribución t de Student del procedimiento PROC MIANALYZE. * Valor de p $\leq 0,001$. ** El número de pacientes de “Fracaso a biológico previo” en UC-1 y UC-2 es de 78 y 89 en el grupo placebo, y 168 y 173 en el grupo de upadacitinib 45 mg, respectivamente; el número de pacientes de “Sin fracaso a biológico previo” en UC-1 y UC-2 es de 76 y 85 en el grupo placebo, y 151 y 168 en el grupo de upadacitinib 45 mg, respectivamente. La imputación múltiple de no-respondedores se llevó a cabo para el manejo de los datos faltantes debido a COVID-19. En el subestudio 2 de M14-234, 1 paciente en el grupo de placebo, y 2 pacientes en el grupo upadacitinib 45 mg tuvieron valores faltantes debido a COVID-19. En el estudio 14-675, 3 pacientes en el grupo placebo, 1 paciente en el grupo upadacitinib 45 mg tuvieron valores faltantes debido a COVID-19.

Tabla 3. Resultados del estudio de inducción UC-2 (*U ACCOMPLISH*). Proporción de pacientes que alcanzaron las variables principales y secundarias de eficacia en la semana 8 de tratamiento.

Estudio de inducción UC-2 (<i>U ACCOMPLISH</i>)			
Variable principal ^(a) y secundarias ^(b) (% de respondedores en cada variable)	Placebo (N = 174) (IC 95 %)	Upadacitinib (N = 341) (IC 95 %)	Diferencias ajustadas en proporción de pacientes (IC 95 %), y significancia estadística del valor de p ^g
Remisión clínica medida por aMS ^a	4,1 (1,1; 7,1)	33,5 (28,5;38,5)	29,0 % (23,2; 34,7) *
Con fallo a tratamiento biológico **	2,4	29,6	27,1 %
Con fallo a tratamiento convencional **	5,9	37,5	31,6 %
Respuesta clínica ^{b, c}	25,4 (18,9;31,8)	74,5 (69,9; 79,1)	49,4 % (41,7; 57,1) *
Cicatrización de la mucosa (Mejora endoscópica) ^{b, d}	8,3 (4,1; 12,5)	44,0 (38,8; 49,3)	35,1 % (28,6; 41,6) *
Remisión endoscópica	1,7 (0,0; 3,7)	18,2 (14,1; 22,3)	15,9 % (11,4; 20,3) *
Cicatrización de la mucosa histológico-endoscópica ^{b, e}	5,9 (2,3; 9,4)	36,7 (31,6; 41,8)	30,1 % (24,1; 36,2) *
Cicatrización profunda de la mucosa ^{b, f}	1,7 (0,0; 3,7)	13,5 (9,9; 17,1)	11,3 % (7,2; 15,3)*

a = variable principal medida por aMS, SFS \leq 1 y no mayor al estado basal, RBS = 0 y ES \leq 1 no friable; b = variables secundarias; c = medido por aMS, descenso \geq 2 puntos y \geq 30 % desde el estado basal, y una disminución en RBS \geq 1 desde el estado basal o una disminución absoluta RBS \leq 1. d = ES \leq 1 no friable; e = ES \leq 1 no friable e índice Geboes \leq 3,1 (indicador de infiltración de neutrófilos en < 5 % de las criptas, no destrucción de criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación); f = ES = 0 e índice Geboes < 2 (indicador de ausencia de neutrófilos en criptas o en la lámina propia y sin aumento de eosinófilos, ausencia de destrucción de criptas, y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación). g = el criterio de valoración alcanzó significación estadística en función de un test múltiple pre-especificado que controlaba el error de tipo I con un nivel de significación de 0,05. La diferencia de tratamiento ajustada por factores de estratificación, el intervalo de confianza (IC) del 95 % y el valor de p se calcularon de acuerdo con la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel ajustada para el factor de estratificación inicial. El IC del 95 % para la tasa de respuesta es el resultado de la distribución t de Student del procedimiento PROC MIANALYZE. * Valor de p \leq 0,001. ** El número de pacientes de "Fracaso a biológico previo" en UC-1 y UC-2 es de 78 y 89 en el grupo placebo, y 168 y 173 en el grupo de upadacitinib 45 mg, respectivamente; el número de pacientes de "Sin fracaso a biológico previo" en UC-1 y UC-2 es de 76 y 85 en el grupo placebo, y 151 y 168 en el grupo de upadacitinib 45 mg, respectivamente. La imputación múltiple de no-respondedores se llevó a cabo para el manejo de los datos faltantes debido a COVID-19. En el sub-estudio 2 de M14-234, 1 paciente en el grupo de placebo, y 2 pacientes en el grupo upadacitinib 45 mg tuvieron valores faltantes debido a COVID-19. En el estudio 14-675, 3 pacientes en el grupo placebo, 1 paciente en el grupo upadacitinib 45 mg tuvieron valores faltantes debido a COVID-19.

Tabla 4. Resultados del estudio de mantenimiento UC-3 (*U ACHIEVE Mantenimiento*). Proporción de pacientes que alcanzaron las variables principales y secundarias de eficacia en la semana 52 de tratamiento.

Estudio UC-3 (<i>U ACHIEVE</i> Mantenimiento)					
Variable principal ^(a) y secundarias ^(b) (% de respondedores en cada variable)	Placebo (N = 149)	Upadacitinib 15 mg (N = 148)	Upadacitinib 30 mg (N = 154)	Diferencias ajustadas entre upadacitinib 15 mg y placebo, en proporción de pacientes (IC 95 %), y significancia estadística del valor de p ^h	Diferencias ajustadas entre upadacitinib 30 mg y placebo, en proporción de pacientes (IC 95 %), y significancia estadística del valor de p ^h
Remisión clínica medida por aMS ^a	12,1 (6,9; 17,4)	42,3 (34,3; 50,3)	51,7 (43,6; 59,3)	30,7 % (21,7; 38,9) *	39,0 % (29,7; 48,2) *
Con fallo a tratamiento biológico **	7,5	40,5	49,1	33,0 %	41,6 %
Con fallo a tratamiento convencional **	17,6	43,9	54,0	26,3 %	36,3 %
Mantenimiento de la remisión clínica ^{b,c}	N = 54 22,2 (11,1; 33,3)	N = 47 59,2 (45,1; 73,4)	N = 58 69,7 (57,7; 81,8)	37,4 % (20,3; 54,6) *	47,0 % (30,7; 63,3) *
Remisión clínica libre de corticosteroides ^{b,d}	N = 54 22,2 (11,1; 33,3)	N = 47 57,1 (42,9; 71,3)	N = 58 68,0 (55,8; 80,2)	35,4 % (18,2; 52,7) *	45,1 % (28,7; 61,6) *
Cicatrización de la mucosa (Mejora endoscópica) ^{b,e}	14,5 (8,7; 20,3)	48,7 (40,5; 56,8)	61,6 (53,6; 69,6)	34,4 % (25,1; 43,7) *	46,3 % (36,7; 55,8) *
Cicatrización de la mucosa histológico-endoscópica ^{b,f}	11,9 (14,8; 32,8)	35,0 (27,1; 42,8)	49,8 (41,5; 58,0)	23,8 % (14,8; 32,8) *	37,3 % (27,8; 46,8) *
Cicatrización profunda de la mucosa ^{b,g}	4,7 (1,3; 8,2)	17,6 (11,4; 23,8)	19,0 (12,6; 25,4)	13,0 % (6,0; 20,0) *	13,6 % (6,6; 20,6) *

a = variable principal; b = variables secundarias; c = remisión clínica medida por aMS a la semana 52; d = remisión clínica por aMS a la semana 52 en pacientes sin tratamiento con corticoesteroides durante los 90 días precedentes a la semana 52; e = $ES \leq 1$ no friable; f = $ES \leq 1$ no friable e índice Geboes $\leq 3,1$ (indicador de infiltración de neutrófilos en $< 5\%$ de las criptas, no destrucción de criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación); g = $ES = 0$ e índice Geboes < 2 (indicador de ausencia de neutrófilos en criptas o en la lámina propia y sin aumento de eosinófilos, ausencia de destrucción de criptas, y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación). h = La diferencia de tratamiento ajustada por factores de estratificación, el intervalo de confianza (IC) del 95 % y el valor de p se calcularon de acuerdo con la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel ajustada para el factor de estratificación inicial. El IC del 95 % para la tasa de respuesta es el resultado de la distribución t de Student del procedimiento PROC MIANALYZE. * Valor de $p \leq 0,001$. ** El número de pacientes de “Fracaso a biológico previo” es 81, 71, y 73 en los grupos de upadacitinib 15 mg, y 30 mg y placebo, respectivamente. El número de pacientes de “Sin fracaso a biológico previo” es 68, 77, y 81 en los grupos de upadacitinib 15 mg, y 30 mg y placebo, respectivamente. La imputación múltiple de no-respondedores se llevó a cabo para el manejo de los datos faltantes debido a COVID-19.

REFERENCIAS

- 1 Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017 Apr 29;389(10080):1756-1770
- 2 Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umaphathy C, Ziade N, Hashash JG. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Dis Mon*. 2019 Dec; 65(12):100851.
- 3 Chaparro M, Garre A, Núñez Ortiz A, Diz-Lois Palomares MT, Rodríguez C, Riestra S, Clinical Characteristics and Management of Inflammatory Bowel Disease in Spain: Large-Scale Epidemiological Study. *J Clin Med*. 2021. 10 (13):2885.
- 4 Gordon H, Burisch J, Ellul P, Karmiris K, Katsanos K, Allocca M, et al. ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2023 Jun 23;jjad108.
- 5 Fumery M, Singh S, Dulai PS, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 16:343-356.
- 6 Marín-Jiménez I, Saro C, Díaz V, Acosta MB, Gómez-García M, Casbas AG. Epidemiology and hospital resources use in the treatment of ulcerative colitis at gastroenterology units in Spain (EPICURE study). *Drugs Context*. 2018 Mar 6; 7:212505.
- 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 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>.
- 9 Truelove SC, Richards WC. Biopsy studies in ulcerative colitis. *British Medical Journal* 1956; 1(4979):1315-8.
- 10 Samaan M, Mahmoud M, Sandborn W, Feagan B, D'Haens G, Dubcenco E et al. A Systematic Review of the Measurement of Endoscopic Healing in Ulcerative Colitis Clinical Trials. *Inflammatory bowel diseases*. 2014; 20: 1465-1471.
- 11 Mosli MH, Parker CE, Nelson SA, Baker KA, MacDonald JK, Zou GY et al. Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. Issue 5. Art. No.: CD011256.
- 12 Ikeya K, Hanai H, Sugimoto K, Osawa S, Kawasaki S, Iida T, et al. The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity More Accurately Reflects Clinical Outcomes and Long-term Prognosis than the Mayo Endoscopic Score. *J Crohns Colitis*. 2016 Mar; 10(3): 286-295.
- 13 Seo M, Okada M, Yao T, Ueki M, Arima S, Okumura M. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1992. 87: 971-6.
- 14 Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med*. 1994; 330:1841-5.
- 15 Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007; 133: 423-32.
- 16 Sarid O, Slonim-Nevo V, Schwartz D, Friger M, Sergienko R, Pereg A, et al. Differing Relationship of Psycho-Social Variables with Active Ulcerative Colitis or Crohn's Disease. *Int J Behav Med*. 2018 Jun;25(3):341-350.
- 17 Alarhayem A, Achebe E, et Logue AJ. Psychosocial Support of the Inflammatory Bowel Disease Patient. *Surg Clin North Am*. 2015 Dec;95(6):1281-93, vii-viii.
- 18 Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019. 114 (3): 384-413
- 19 Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020; 1-12.
- 20 Sicilia B, García-López S, González-Lama Y, Zabana Y, Hinojosa J, Gomollón F. GETECCU 2020 guidelines for the treatment of ulcerative colitis. Developed using the GRADE approach. *Gastroenterol Hepatol*. 2020; 43(Supl 1): 1-57.
- 21 Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019; 68:s1-s106.

- 22 De Vries LCS, Wildenberg ME, De Jonge WJ, D'Haens GR. The future of Janus kinase inhibitors in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017 Jul 1;11(7):885-893.
- 23 Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 162-175.
- 24 D'amico F, Magro F, Peyrin-Biroulet L, Danese S et al. Positioning Filgotinib in the treatment algorithm of moderate to severe ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2021, XX, 1-10.
- 25 Ficha técnica de infliximab, Remicade ®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_es.pdf
- 26 Ficha técnica de adalimumab, Humira ®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_es.pdf.
- 27 Ficha técnica de golimumab, Simponi ®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_es.pdf.
- 28 Ficha técnica de vedolizumab, Entyvio ®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_es.pdf.
- 29 Ficha técnica de ustekinumab, Stelara ®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_en.pdf.
- 30 Ficha técnica de mirikizumab, Omvoh ®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/omvoh-epar-product-information_es.pdf.
- 31 Ficha técnica de tofacitinib, Xeljanz ®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_es.pdf.
- 32 Ficha técnica de filgotinib, Jyseleca ®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_es.pdf.
- 33 Ficha técnica de ozanimod, Zeposia ®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_es.pdf.
- 34 Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ozanimod. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_65-2022-Zeposia.pdf
- 35 European Public Assessment Report (EPAR) of variations including an extension of indication assessment report. Jyseleca. International non-proprietary name: filgotinib. Procedure No. EMEA/H/C/005113/II/0001.
- 36 EPAR on group of an extension of marketing authorisation and an extension of indication variation: Rinvoq. International non-proprietary name: upadacitinib. Procedure No. EMEA/H/C/004760/X/0012/G
- 37 Ficha técnica de upadacitinib, Rinvoq®. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_es.pdf
- 38 Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffledeen J, Greenbloom S. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet*. 2022. 4; 399(10341):2113-2128.
- 39 Vermeire S, Danese S, Zhou W, Ilo D, Klaff J, Levy G, et al. Efficacy and safety of upadacitinib maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis in patients responding to 8 week induction therapy (U-ACHIEVE Maintenance): overall results from the randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 maintenance study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Nov;8(11):976-989. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00208-X. Epub 2023 Sep 9. Erratum in: *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Nov;8(11):e8.
- 40 Geboes K, Riddell R, Ost A, Jensfelt B, Persson T, Löfberg R. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut* 2000; 47(3):404-9.
- 41 Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis. CHMP/EWP/18463/2006 Rev.1.
- 42 Informe del CADTH (Canadá). Disponible en: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0730%20Rinvoq%20UC%20-%20Final%20CADTH%20Recommendation%20Final-meta.pdf>.

- 43 Informe del NICE (UK). Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA856/chapter/1-Recommendations>.
- 44 Informe del IQWiG (Alemania). Disponible en: https://www.iqwig.de/download/a22-91_upadacitinib_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf.
- 45 Loftus EV Jr, Colombel JF, Takeuchi K, Gao X, Panaccione R, Danese S, et al. Upadacitinib Therapy Reduces Ulcerative Colitis Symptoms as Early as Day 1 of Induction Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Aug;21(9):2347-2358.e6.
- 46 Irani M, Fan C, Glassner K, et Abraham BP. Clinical Evaluation of Upadacitinib in the Treatment of Adults with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (UC): Patient Selection and Reported Outcomes. *Clin Exp Gastroenterol*. 2023 Mar 7;16:21-28.
- 47 Burmester GR, Cohen SB, Winthrop KL, Nash P, Irvine AD, Deodhar A, et al. Safety profile of upadacitinib over 15 000 patient-years across rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and atopic dermatitis. *RMD Open*. 2023 Feb;9(1):e002735.
- 48 Overton PM, Shalet N, Somers F, et al. Patient preferences for subcutaneous versus intravenous administration of treatment for chronic immune system disorders: a systematic review. *Patient Prefer Adherence* 2021; 15:811-834.
- 49 Lasa J, Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022; 7:161-70.
- 50 Burr NE, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in moderate to severe ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2021.
- 51 Panaccione R, Collins EB, Melmed GY, Vermeire S, Danese S, Higgins PDR, et al. Efficacy and Safety of Advanced Therapies for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis at Induction and Maintenance: An Indirect Treatment Comparison Using Bayesian Network Meta-analysis. *Crohns Colitis* 360. 2023 Mar 1;5(2):otad009.
- 52 Ahuja D, Murad MH, Ma C, Jairath V, et Singh S. Comparative Speed of Early Symptomatic Remission With Advanced Therapies for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2023 Sep 1;118(9):1618-1625.
- 53 Attauabi M, Dahl EK, Burisch J, Gubatan J, Nielsen OH, et Seidelin JB. Comparative onset of effect of biologics and small molecules in moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2023 Feb 16;57:101866.
- 54 Li Y, Yao C, Xie MSM F, Luo MSM L, Li MSM T, Feng P. Network meta-analysis on efficacy and safety of different Janus kinase inhibitors for ulcerative colitis. *J Clin Pharm Ther*. 2022; 00:1-9.
- 55 Boneschansker L, et Ananthakrishnan AN. Comparative Effectiveness of Upadacitinib and Tofacitinib in Inducing Remission in Ulcerative Colitis: Real-World Data. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Aug;21(9):2427-2429.e1.
- 56 Dalal RS, Kallumkal G, Cabral HJ, Bachour S, Barnes EL, et Allegretti JR. Comparative Effectiveness of Upadacitinib vs Ustekinumab for Ulcerative Colitis: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Sep 5:S1542-3565(23)00671-7.
- 57 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), CHMP group of variations including an extension of indication assessment report Xeljanz. International non-proprietary name: tofacitinib Procedure No. EMEA/H/C/004214/X/0005/G.
- 58 Sandborn WJ, Chinyu S, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2017; 376:1723-1736.
- 59 Sands BE, Armuzzi A, Marshall JK, Lindsay JO, Sandborn WJ, Danese S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib dose de-escalation and dose escalation for patients with ulcerative colitis: results from OCTAVE Open. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Jan;51(2):271-280.
- 60 Feagan BC, Danese S, Loftus EV Jr, Vermeire S, Schreiber S, Ritter T. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021 Jun 19; 397(10292):2372-2384.
- 61 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), CHMP group of variations including an extension of indication assessment report. Jyseleca. International non-proprietary name: filgotinib. Procedure No. EMEA/H/C/005113/II/0001.

- 62 Información disponible en página web de la EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki>.
- 63 Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2022; 386(4):316-326.
- 64 Recomendaciones AEMPS. MUH (FV), 08/2022. Inhibidores de la quinasa Janus para enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones para minimizar los riesgos de reacciones adversas graves.
- 65 Marra F, Lo E, Kalashnikov V, Richardson K. Risk of Herpes Zoster in Individuals on Biologics, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, and/or Corticosteroids for Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2016 Sep 28;3(4):ofw205.
- 66 Ananthkrishnan AN. Upadacitinib for ulcerative colitis. *The Lancet*. 2022. 399, 10341: 2077 – 2078.
- 67 Winthrop KL, Melmed GY, Vermeire S, Long MD, Chan G, Pedersen RD, Lawendy N, Thorpe AJ, Nduaka CI, Su C. Herpes Zoster Infection in Patients With Ulcerative Colitis Receiving Tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Sep 15;24(10):2258-2265.
- 68 Colombel JF. Herpes Zoster in Patients Receiving JAK Inhibitors For Ulcerative Colitis: Mechanism, Epidemiology, Management, and Prevention. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Sep 15; 24(10):2173-2182.
- 69 Olivera P, Lasa J, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Safety of Janus kinase inhibitors in patients with inflammatory bowel diseases and other immune-mediated diseases: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 2020.158: 1554-73.e12.
- 70 Guía del uso de ustekinumab en el tratamiento de la CU moderada-grave. Ustekinumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta633/resources/ustekinumab-for-treating-moderately-to-severely-active-ulcerative-colitis-pdf>.