

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-258/V1/02042024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de mirikizumab (Omvoh®) en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico

Fecha de publicación: 02 de abril de 2024

Índice

Introducción.....	1
Mirikizumab (Omvoh®).....	3
Dosis de inducción.....	3
Dosis de mantenimiento.....	3
Farmacología.....	4
Eficacia.....	4
Estudio AMAC.....	4
Estudio de inducción LUCENT-1 (AMAN).....	5
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	10
Seguridad.....	11
Descripción de eventos de especial interés.....	11
Poblaciones especiales.....	13
Valoración del beneficio clínico.....	14
Discusión.....	14
Conclusión.....	16
Referencias.....	17
Grupo de expertos.....	19
Anexo.....	20

Introducción

La Colitis Ulcerosa (CU) pertenece al grupo de Enfermedades Inflamatorias Intestinales (EII), y está definida por una activación inmunitaria crónica o recidivante en el tracto intestinal de etiología multifactorial. Se caracteriza por una inflamación de la mucosa y submucosa intestinales, y se acompaña 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 supera la flexura esplénica)(1,2). Los síntomas más frecuentes son dolor abdominal, rectorragia, diarrea sanguinolenta, urgencia defecatoria, fatiga, falta de apetito, pérdida de peso, y anemia debido al sangrado intestinal. Además, existen otras complicaciones asociadas, como megacolon tóxico, así como riesgo de requerir colectomía o sufrir cáncer colorrectal, de tal forma que hasta el 1,3 % de los pacientes precisan cirugía en el primer año tras el diagnóstico (3).

La evolución de la CU, en términos de actividad clínica, ha sido analizada en una revisión sistemática (4). El curso clínico incluye periodos de remisión intercalados con periodos de enfermedad activa. 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 riesgo de hospitalización, del 50 % (4).

Según los datos recogidos en el estudio epidemiológico multicéntrico EPICURE, en 2011, la CU se presentó con una tasa de prevalencia de 88,7/100.000 habitantes (5). Los datos de incidencia procedentes de otro estudio epidemiológico más reciente, EpidemiIBD sobre EII, indican que la incidencia de CU en el año 2017 se estimó en 8 casos/100.000 habitantes/año (6). Por último, 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 7,8-8,6/ 100.000 habitantes durante el período 2016-2020 (7).

Desde el estudio de Truelove y Witts en 1955, en el que se incorpora un índice basado en parámetros clínicos de evaluación endoscópica (8), 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 (9,10). 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 (por sus siglas en inglés, *Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity*) (11), índice de Seo (12), índice de Lichtiger (13), así como el índice *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI) en población pediátrica (14).

Los objetivos actuales del tratamiento farmacológico son: control de la sintomatología clínica (signos y síntomas de la CU) asociada a enfermedad activa, y alcanzar la remisión clínica (mantener la remisión clínica a largo plazo y minimizar la pérdida de respuesta del paciente evitando nuevos brotes), sin precisar esteroides (15). El control adecuado de la inflamación de la mucosa, además, requiere una disminución del desarrollo de lesiones malignas a largo plazo. Es importante reducir las necesidades de corticoides durante la inducción y mantenimiento de la remisión y minimizar la necesidad de una colectomía; así como lograr un incremento en la calidad de vida, con una integración adecuada de los pacientes en su medio laboral y social, ya que la CU, afecta principalmente a adultos entre los 30-40 años y se asocia con múltiples síntomas físicos con gran impacto psicosocial, que influyen directamente en los costes sanitarios.

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 (16-23). Generalmente, la base del tratamiento farmacológico de la CU leve a moderada son los aminosalicilatos (5-ASA) que logran inducir y mantener la remisión. En pacientes con CU activa moderada-grave, la remisión de la enfermedad puede requerir glucocorticoides tópicos, orales o parenterales, aunque estos no son utilizados en mantenimiento de remisión debido a su perfil de Eventos Adversos (EA). En este sentido, para disminuir la utilización de esteroides se han usado inmunosupresores tiopurínicos como azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP). Los agentes biológicos del tipo anti-factor de necrosis

tumoral α (anti-TNF- α) como infliximab (vía intravenosa o subcutánea) o adalimumab o golimumab (uso subcutáneo) se usan también en los casos moderados-graves. Como alternativas a los anti-TNF- α se utilizan otros medicamentos biológicos y medicamentos inmunomoduladores. Los anticuerpos anti-integrinas (vedolizumab), o anti-interleucinas 12-23 (ustekinumab), y los inhibidores de la familia de quinasas Janus (JAK, por sus siglas en inglés, *Janus Kinasas*) como tofacitinib, filgotinib o upadacitinib (24,25) se utilizan en el tratamiento de pacientes con CU refractaria al tratamiento convencional, o a un medicamento biológico (16,23). Recientemente, se ha aprobado el uso de ozanimod, modulador de receptores de esfingosina-1-fosfato para el tratamiento de la CU (ya autorizado para el tratamiento de la esclerosis múltiple) con un mecanismo de acción diferente pero menor experiencia clínica (26,27) (ver Tabla 1 de Alternativas Terapéuticas del 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 o iJAK. En la actualidad, existe un número importante de pacientes con CU 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 fulminante o casos resistentes, así como para tratamiento preventivo de cáncer en pacientes con displasia de alto grado (21).

Mirikizumab (Omvoh®)

Mirikizumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CU 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 (30).

La pauta posológica recomendada de mirikizumab consta de 2 partes.

Dosis de inducción

La dosis de inducción es de 300 mg por perfusión intravenosa durante al menos 30 minutos en las semanas 0, 4 y 8.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento es de 200 mg (es decir, dos plumas precargadas) por inyección subcutánea cada 4 semanas después de completar la dosis de inducción.

Los pacientes deben ser evaluados después de la dosis de inducción, en la semana 12 y, si hay una respuesta terapéutica adecuada, pasar a la dosis de mantenimiento. Para los pacientes que no logran un beneficio terapéutico adecuado en la semana 12 de la dosis de inducción, mirikizumab 300 mg por infusión intravenosa puede continuarse en las semanas 12, 16 y 20 (terapia de inducción extendida). Si se logra un beneficio terapéutico con la terapia intravenosa adicional, los pacientes pueden iniciar una dosis de mantenimiento subcutánea de mirikizumab (200 mg) cada 4 semanas, a partir de la semana 24. Mirikizumab debe suspenderse en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico al tratamiento de inducción extendido en la semana 24.

Los pacientes con pérdida de respuesta terapéutica durante el tratamiento de mantenimiento pueden recibir 300 mg de mirikizumab en infusión intravenosa cada 4 semanas, hasta un total de 3 dosis (re-inducción). Si se logra un beneficio clínico con esta terapia intravenosa adicional, los pacientes pueden reanudar la dosificación subcutánea de mirikizumab cada 4 semanas. No se ha evaluado la eficacia y seguridad de la terapia de reinducción repetida.

Mirikizumab no requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos, aunque hay información limitada en sujetos de edad \geq 75 años.

Mirikizumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal y hepática pero en general, no se espera que estas condiciones tengan un impacto significativo en la farmacocinética de los anticuerpos monoclonales y no se considera necesario ajustar la dosis.

Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar a los pacientes para detectar infección por tuberculosis y posteriormente se hace seguimiento a los pacientes que reciben mirikizumab para detectar signos y síntomas de TB activa durante y después del tratamiento. Las enzimas hepáticas y la bilirrubina también deben evaluarse al inicio y mensualmente durante la inducción, posteriormente deben controlarse cada 1-4 meses con la práctica estándar para el manejo del paciente y según esté clínicamente indicado.

Farmacología

Mirikizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de isotipo inmunoglobulina G4 (IgG4) que se une con gran afinidad y especificidad a la subunidad p19 de la interleucina 23 (IL-23), una citocina proinflamatoria natural, e inhibe su interacción con el receptor de IL-23. (30)

La interleucina-23 es un miembro de la familia de citocinas IL-12 y tiene 2 componentes: la subunidad p40, que comparten la IL-12 y la IL-23; y la subunidad p19, que sólo se encuentra en la IL-23. Los estudios preclínicos han demostrado que la IL-12 es un potente inductor de la inmunidad antitumoral y desempeña un papel clave en la protección contra las infecciones bacterianas y víricas (31-32). Por lo tanto, dirigirse únicamente a la subunidad p19 de la IL-23 preserva la función protectora percibida de la IL-12.

Eficacia

El objetivo de los ensayos ha sido estudiar el efecto del tratamiento con mirikizumab en pacientes con CU moderada-grave y que presentan una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta, o que han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico. La eficacia y seguridad de mirikizumab se evaluó en pacientes adultos con CU activa de moderada a grave en dos estudios fase 3 multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo.

Para la búsqueda de dosis se llevó a cabo un estudio de fase 2 (AMAC).

Estudio AMAC

Se trata de un estudio de fase 2, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, paralelo, controlado con placebo en sujetos con CU de moderada a grave (I6T-MC-AMAC).

El objetivo del estudio (AMAC) fue probar la hipótesis de que mirikizumab, en comparación con el placebo, podía inducir tasas significativamente más altas de remisión clínica en pacientes con CU de moderada a grave, en un estudio de búsqueda de dosis.

La duración del periodo de inducción del estudio fue de 12 semanas, seguido de un periodo de mantenimiento de la semana 12 a la 52. Ambas fases fueron doble ciego y controladas con placebo.

Se incluyeron pacientes entre 18 y 75 años de edad con diagnóstico de CU durante \geq 3 meses antes del inicio, que tuvieran CU activa de moderada a grave, según lo definido por una puntuación MMS de 6 a 12 con una subpuntuación endoscópica \geq 2 dentro de los 14 días anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio, y que la evidencia de CU que se extendía proximal al recto.

Se compararon 3 dosis de mirikizumab (un rango de 50 mg a 600 mg cada 4 semanas) con placebo para evaluar la inducción de la remisión clínica en la semana 12 después del tratamiento de inducción. En principio, el estudio estuvo bien diseñado con los criterios de evaluación y los criterios de inclusión y exclusión apropiados. Los números reclutados para el estudio fueron suficientes para potenciar adecuadamente el estudio para la variable principal.

Los resultados del estudio de búsqueda de dosis son algo ambiguos. El ensayo no cumplió con su objetivo principal ya que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los brazos de tratamiento en comparación con el placebo. Se observó una tendencia en las variables secundarias hacia una mayor eficacia en los dos brazos de dosis más altas, sin embargo, dado que no se llevó a cabo el control por multiplicidad, los resultados deben tratarse como indicativos.

Estudio de inducción LUCENT-1 (AMAN)

LUCENT 1 fue el estudio de inducción intravenosa con tratamiento de 12 semanas, seguido de un estudio de mantenimiento con tratamiento subcutáneo durante 40 semanas, con diseño de retirada aleatorizada (LUCENT 2), que representa al menos 52 semanas de terapia. La edad media fue de 42,5 años. El 7,8 % de los pacientes tenían ≥ 65 años y el 1,0 % de los pacientes ≥ 75 años. El 59,8 % eran hombres; el 40,2 % eran mujeres, el 53,2 % tenía enfermedad gravemente activa con una puntuación de Mayo modificada de 7 a 9.

LUCENT-1 fue un estudio multicéntrico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de Mirikizumab 300 mg IV versus placebo durante 12 semanas. La población del estudio incluyó pacientes con CU activa de moderada a grave que tuvieron una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a la terapia convencional (no biológica) para la CU (convencional-fracaso) y aquellos que tuvieron una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta, o son intolerantes a la terapia biológica o inhibidores de JAK para la CU (biológico fallido) (33).

Los pacientes se aleatorizaron 3:1 para recibir administración intravenosa (IV) de 300 mg de mirikizumab o placebo cada 4 semanas y se estratificaron según el estado biológico fallido (sí/no), el uso de corticosteroides al inicio (sí/no), el inicio de actividad de la enfermedad (escala de Mayo modificada [MMS]: [4-6] o [7-9]) y región geográfica (Norteamérica/Europa/Otro).

Tras 12 semanas de tratamiento de inducción, los pacientes tratados con mirikizumab que alcanzaron respuesta clínica podían ingresar en el estudio LUCENT-2 siendo aleatorizados (2:1) a recibir tratamiento de mantenimiento por vía SC de mirikizumab 200 mg o placebo, o interrumpir el tratamiento de estudio y completar el Periodo de Seguimiento Posterior al tratamiento. Los pacientes que tras 12 semanas no lograron respuesta clínica, independientemente del tratamiento asignado, recibieron una pauta de inducción extendida con mirikizumab 300 mg IV en fase abierta durante tres dosis (hasta la semana 24). Los que consiguieron respuesta clínica tras esta inducción adicional fueron elegibles a recibir tratamiento de mantenimiento con mirikizumab 200 mg SC en fase abierta, mientras que los que no alcanzaron respuesta clínica interrumpieron el tratamiento.

Se incluyeron 1162 pacientes en la población de eficacia primaria.

Los pacientes podían recibir otras terapias concomitantes, incluyendo aminosalicilatos (74,3 %), agentes inmunomoduladores (24,1 % como azatioprina, 6 mercaptopurina o metotrexato) y corticosteroides orales (39,9 %; dosis diaria de prednisona de hasta 20 mg o equivalente) en una dosis estable antes y durante el período de inducción. Según el protocolo, los corticosteroides orales se redujeron gradualmente después de la inducción.

De la población el 57,1 % no había recibido tratamiento biológico ni tofacitinib. El 41,2 % de los pacientes había fracasado con un biológico o tofacitinib. El 36,3 % de los pacientes había fracasado en al menos 1 tratamiento anti-TNF previo, el 18,8 % había fracasado con vedolizumab y el 3,4 % de los pacientes había fracasado con tofacitinib. El 20,1 %

habían fracasado a más de un biológico o tofacitinib. Un 1,7 % adicional había recibido previamente, pero no había fallado a un biológico o tofacitinib.

En LUCENT 1, una proporción significativamente mayor de pacientes estaba en remisión clínica en el grupo tratado con mirikizumab en comparación con el grupo placebo en la semana 12. Ya en la semana 2, los pacientes tratados con mirikizumab lograron una mayor reducción en las puntuaciones secundarias de RB (sangrado rectal) y disminuciones en las puntuaciones secundarias de SF (frecuencia de las deposiciones).

Tabla 1. Resumen de eficacia basado en el estudio LUCENT-1 (AMAN).

	Placebo N = 294		Mirikizumab IV N = 868		Diferencia de tratamiento Y 99,875 % CI ⁸
	N	%	N	%	
Remisión Clínica^{*1}	39	13,3 %	210	24,2 %	11,1 % (3,2 %; 19,1 %)°
Pacientes que no han recibido tratamiento biológico ni inhibidor JAK. ^a	27/171	15,8 %	152/492	30,9 %	---
Pacientes que han fallado ^b al menos a un biológico o inhibidor de JAK ^d	10/118	8,5 %	55/361	15,2 %	---
Remisión clínica alterna^{*2}	43	14,6 %	222	25,6 %	11,1 % (3,0 %; 19,3 %)°
Pacientes que no han recibido tratamiento biológico ni inhibidor JAK ^a	31/171	18,1 %	160/492	32,5 %	---
Pacientes que han fallado ^b al menos a un biológico o inhibidor de JAK ^d	10/118	8,5 %	59/361	16,3 %	---
Respuesta clínica^{*3}	124	42,2 %	551	63,5 %	21,4 % (10,8 %; 32,0 %)°
Pacientes que no han recibido tratamiento biológico ni inhibidor JAK. ^a	86/171	50,3 %	345/492	70,1 %	---
Pacientes que han fallado ^b al menos a un biológico o inhibidor de JAK ^d	35/118	29,7 %	197/361	54,6 %	---
Mejoría endoscópica^{*4}	62	21,1 %	315	36,3 %	15,4 % (6,3 %; 24,5 %)°
Pacientes que no han recibido tratamiento biológico ni inhibidor JAK. ^a	48/171	28,1 %	226/492	45,9 %	---
Pacientes que han fallado ^b al menos a un biológico o inhibidor de JAK ^d	12/118	10,2 %	85/361	23,5 %	---
Remisión sintomática (semana 4)^{*5}	38	12,9 %	189	21,8 %	9,2 % (1,4 %; 16,9 %)°

Pacientes que no han recibido tratamiento biológico ni inhibidor JAK ^a	26/171	15,2 %	120/492	24,4 %	---
Pacientes que han fallado ^b al menos a un biológico o inhibidor de JAK ^d	10/118	8,5 %	67/361	18,6 %	---
Remisión sintomática*⁵	82	27,9 %	395	45,5 %	17,5 % (7,5 %; 27,6 %) ^c
Pacientes que no han recibido tratamiento biológico ni inhibidor JAK ^a	57/171	33,3 %	248/492	50,4 %	---
Pacientes que han fallado ^b al menos a un biológico o inhibidor de JAK ^d	22/118	18,6 %	139/361	38,5 %	---
Mejoría histo-endoscópica de la mucosa.*⁶	41	13,9 %	235	27,1 %	13,4 % (5,5 %; 21,4 %) ^c
Pacientes que no han recibido tratamiento biológico ni inhibidor JAK ^a	32/171	18,7 %	176/492	35,8 %	---
Pacientes que han fallado ^b al menos a un biológico o inhibidor de JAK ^d	8/118	6,8 %	56/361	15,5 %	---
	Placebo N = 294		Mirikizumab IV N = 868		Diferencia de tratamiento y 99.875 % CI
	LS⁹ media	Error estándar	LS⁹ media	Error estándar	
Gravedad de la urgencia intestinal*⁷	-1,63	0,141	-2,59	0,083	-0.95 (-1,47; -0,44) ^c
Pacientes que no han recibido tratamiento biológico ni inhibidor JAK ^a	-2,08	0,174	-2,72	0,101	---
Pacientes que han fallado ^b al menos a un biológico o inhibidor de JAK ^d	-0,95	0,227	-2,46	0,126	---

*1 La remisión clínica se basa en la puntuación de Mayo modificada (MMS) y se define como: subpuntuación de frecuencia de deposiciones (SF) = 0 o 1 con una disminución de ≥ 1 punto desde el inicio, y subpuntuación de sangrado rectal (RB) = 0, y subpuntuación endoscópica (ES) = 0 o 1 (excluyendo la friabilidad)

*2 La remisión clínica alterna se basa en la puntuación de Mayo modificada (MMS) y se define como: subpuntuación de frecuencia de deposiciones (SF) = 0 o 1, y subpuntuación de sangrado rectal (RB) = 0, y subpuntuación endoscópica (ES) = 0 o 1 (excluyendo la friabilidad)

*3 La respuesta clínica se basa en el MMS y se define como: Una disminución en el MMS de ≥ 2 puntos y una disminución de ≥ 30 % desde el inicio, y una disminución de ≥ 1 punto en la subpuntuación de RB desde el inicio o una puntuación de RB de 0 o 1

*4 Mejora endoscópica definida como: ES = 0 o 1 (excluyendo friabilidad)

*5 Remisión sintomática definida como: SF = 0 o SF = 1 con una disminución de ≥ 1 punto desde el inicio y RB = 0

*6 Mejoría histoendoscópica de la mucosa definida como el logro de ambos: 1. Mejoría histológica, definida mediante el sistema de puntuación de Geboes con infiltración de neutrófilos en < 5 % de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación. 2. Mejoría endoscópica, definida como ES = 0 o 1 (excluyendo la friabilidad).

*7 Cambio desde el inicio en la puntuación de la escala de calificación numérica de urgencia

*8 CI: Intervalo de confianza

*9 LS: Mínimos cuadrados

- a) Otros 5 pacientes con placebo y 15 pacientes con mirikizumab estuvieron expuestos previamente a un inhibidor biológico o de JAK, pero no fallaron.
- b) Pérdida de respuesta, respuesta inadecuada o intolerancia.
- c) $p < 0,001$
- d) Los resultados de mirikizumab en el subgrupo de pacientes que fracasaron con más de un inhibidor biológico o de JAK fueron consistentes con los resultados en la población general.

Estudio de mantenimiento LUCENT-2 (AMBG)

LUCENT-2 fue un estudio de fase 3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con diseño de retirada, de brazos paralelos que evaluó la seguridad y eficacia de 200 mg de mirikizumab cada 4 semanas subcutáneo (SC) para mantener la respuesta al tratamiento en la semana 40 (es decir, en la Semana 52 de tratamiento continuo con el fármaco del estudio) (34).

Se incluyeron a 544 pacientes de los 551 pacientes que lograron una respuesta clínica con mirikizumab en LUCENT 1 en la semana 12. Los pacientes se volvieron a aleatorizar en una proporción de 2:1 para recibir un régimen de mantenimiento sc de 200 mg de mirikizumab o placebo cada 4 semanas durante 40 semanas (que son 52 semanas desde el inicio de la dosis de inducción). 179 pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo y 365 fueron aleatorizados a mirikizumab.

Los pacientes que ingresaron al estudio que no respondieron fueron tratados en forma abierta con un régimen de 300 mg iv como reinducción durante 12 semanas. La variable principal fue la proporción de pacientes que habían alcanzado respuesta clínica al finalizar el estudio LUCENT-1 (semana 12), que alcanzaron remisión clínica en la semana 40 del estudio LUCENT-2. Se requirió una reducción gradual de los corticosteroides al ingresar a LUCENT 2 para los pacientes que estaban recibiendo corticosteroides durante LUCENT 1. Proporciones significativamente mayores de los pacientes estaban en remisión clínica en el grupo tratado con mirikizumab en comparación con el grupo de placebo en la semana 40.

Las variables secundarias clave incluyeron la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión clínica y entraron en el estudio con respuesta clínica, la remisión endoscópica, remisión sin corticoides sin cirugía y remisión clínica a la semana 40 en el subgrupo de pacientes en los que fracasaron o no toleraron los tratamientos biológicos. Se logró una alta tasa de cumplimiento en el estudio: el 88,8 % completó el tratamiento en el brazo de mirikizumab, mientras que el 60,9 % lo completó en el brazo de placebo.

Tabla 2. Resumen de eficacia basado en el estudio LUCENT-2 (AMBG).

	Placebo N = 179		Mirikizumab SC N = 365		Diferencia de tratamiento 95 % CI
	N	%	N	%	
Remisión clínica*1	45	25,1 %	182	49,9 %	23,2 % (15,2 %; 31,2 %)°
Pacientes que no han recibido tratamiento biológico ni inhibidor JAK ^a	35/114	30,7 %	118/229	51,5 %	---
Pacientes que han fallado ^b al menos a un biológico o inhibidor de JAK ^d	10/64	15,6 %	59/128	46,1 %	---

Remisión clínica alterna^{*2}	47	26,3 %	189	51,8 %	24,1 % (16,0 %; 32,2 %) ^c
Pacientes que no han recibido tratamiento biológico ni inhibidor JAK ^a	37/114	32,5 %	124/229	54,1 %	---
Pacientes que han fallado ^b al menos a un biológico o inhibidor de JAK ^d	10/64	15,6 %	60/128	46,9 %	---
Mantenimiento de la remisión clínica en semana 40^{*3}	24/65	36,9 %	91/143	63,6 %	24,8 % (10,4 %; 39,2 %) ^c
Pacientes que no han recibido tratamiento biológico ni inhibidor JAK ^a	22/47	46,8 %	65/104	62,5 %	---
Pacientes que han fallado ^b al menos a un biológico o inhibidor de JAK ^d	2/18	11,1 %	24/36	66,7 %	---
Remisión libre de corticosteroides^{*4}	39	21,8 %	164	44,9 %	21,3 % (13,5 %; 29,1 %) ^c
Pacientes que no han recibido tratamiento biológico ni inhibidor JAK ^a	30/114	26,3 %	107/229	46,7 %	---
Pacientes que han fallado ^b al menos a un biológico o inhibidor de JAK ^d	9/64	14,1 %	52/128	40,6 %	---
Mejoría endoscópica^{*5}	52	29,1 %	214	58,6 %	28,5 % (20,2 %; 36,8 %) ^c
Pacientes que no han recibido tratamiento biológico ni inhibidor JAK ^a	39/114	34,2 %	143/229	62,4 %	---
Pacientes que han fallado ^b al menos a un biológico o inhibidor de JAK ^d	13/64	20,3 %	65/128	50,8 %	---
Remisión histo-endoscópica de la mucosa^{*6}	39	21,8 %	158	43,3 %	19,9 % (12,1 %; 27,6 %) ^c
Pacientes que no han recibido tratamiento biológico ni inhibidor JAK ^a	30/114	26,3 %	108/229	47,2 %	---
Pacientes que han fallado ^b al menos a un biológico o inhibidor de JAK ^d	9/64	14,1 %	46/128	35,9 %	---
Remisión urgencia intestinal^{*7}	43/172	25,0 %	144/336	42,9 %	18,1 % (9,8 %; 26,4 %) ^c
Pacientes que no han recibido tratamiento biológico ni inhibidor JAK ^a	31/108	28,7 %	96/206	46,6 %	---
Pacientes que han fallado ^b al menos a un biológico o inhibidor de JAK ^d	12/63	19,0 %	43/122	35,2 %	---

	Placebo N = 179		Mirikizumab SC N = 365		Diferencia de tratamiento 95 % CI
	LS media	Error estándar	LS media	Error estándar	
Gravedad de la urgencia intestinal⁸	-2,74	0,202	-3,80	0,139	-1,06 (-1,51; -0,61) ^c
Pacientes que no han recibido tratamiento biológico ni inhibidor JAK ^a	-2,69	0,233	-3,82	0,153	---
Pacientes que han fallado ^b al menos a un biológico o inhibidor de JAK ^d	-2,66	0,346	-3,60	0,228	---

Abreviaturas: CI = Interval de Confianza; SC =subcutáneo; LS = mínimos cuadrados

*1 La remisión clínica se basa en la puntuación de Mayo modificada (MMS) y se define como: subpuntuación de frecuencia de deposiciones (SF) = 0 o 1 con una disminución de ≥ 1 punto desde el inicio, y subpuntuación de sangrado rectal (RB) = 0, y subpuntuación endoscópica (ES) = 0 o 1 (excluyendo la friabilidad)

*2 La remisión clínica alterna se basa en la puntuación de Mayo modificada (MMS) y se define como: subpuntuación de frecuencia de deposiciones (SF) = 0 o 1, y subpuntuación de sangrado rectal (RB) = 0, y subpuntuación endoscópica (ES) = 0 o 1 (excluyendo la friabilidad)

*3 La proporción de pacientes que estaban en remisión clínica en la semana 40 entre los pacientes en remisión clínica en la semana 12, con remisión clínica definida como: Subpuntuación de frecuencia de deposiciones (SF) = 0 o SF = 1 con una disminución de ≥ 1 punto desde el inicio de la inducción y subpuntuación de sangrado rectal (RB) = 0, y subpuntuación endoscópica (ES) = 0 o 1 (excluyendo friabilidad)

*4 Remisión libre de corticosteroides sin cirugía, definida como: remisión clínica en la semana 40 y remisión sintomática en la semana 28, y ningún uso de corticosteroides durante ≥ 12 semanas antes de la semana 40

*5 Mejoría endoscópica definida como: ES = 0 o 1 (excluyendo friabilidad)

*6 Remisión histoenoscópica de la mucosa, definida como el logro de ambos: 1. Remisión histológica, definida como subpuntuaciones de Geboes de 0 para los grados: 2b (neutrófilos de la lámina propia), 3 (neutrófilos en el epitelio), 4 (destrucción de criptas) y 5 (erosión o ulceración) y 2. Puntuación endoscópica de Mayo 0 o 1 (excluyendo friabilidad)

*7 Escala de calificación numérica (NRS) 0 o 1 en pacientes con urgencia NRS ≥ 3 al inicio del estudio en LUCENT1

*8 Cambio desde el inicio en la puntuación Urgencia NRS

a) Un paciente adicional con placebo y 8 pacientes con mirikizumab estuvieron expuestos previamente a un inhibidor biológico o de JAK, pero no fallaron.

b) Pérdida de respuesta, respuesta inadecuada o intolerancia.

c) $p < 0,001$

d) Los resultados de mirikizumab en el subgrupo de pacientes en los que fracasó más de un inhibidor biológico o de JAK fueron consistentes con los resultados de la población general.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Para el tratamiento de inducción en el estudio LUCENT-1 a las 12 semanas, pareció haber una respuesta más baja en los pacientes que tomaban esteroides de forma basal en comparación con los que no los tomaban, así como en los pacientes que fracasaron con el tratamiento biológico o los inhibidores de JAK basalmente. En estos pacientes los efectos parecen limitados y pueden requerir más tiempo, es decir, 12 semanas adicionales, para que los pacientes logren una remisión clínica o una respuesta clínica adecuada. Los pacientes fueron excluidos si habían recibido o habían fallado a 3 o más terapias biológicas, por lo que en estos pacientes, que representan una población más difícil de tratar, la eficacia puede ser dudosa.

Los criterios de inclusión reclutaron pacientes con una puntuación de la escala de Mayo modificada (MMS) de 4 a 9 con una subpuntuación endoscópica (ES) ≥ 2 , Además, se excluyeron los pacientes con proctitis CU (enfermedad limitada al recto, es decir, distal a la unión recto-sigmoidea, que se encuentra aproximadamente a 10-15 cm del

margen anal), por lo que no está claro si mirikizumab sería efectivo en esta población. Sin embargo, estos pacientes generalmente se tratan con terapias localizadas, como enemas de esteroides y antibióticos.

Para el estudio de fase de mantenimiento, 19 pacientes que estaban en remisión perdieron la respuesta cuando fueron tratados con 200 mg sc, no está claro si se podrían identificar pacientes con riesgo de pérdida de respuesta. Además, dado que la duración del seguimiento en la fase de mantenimiento fue de 40 semanas en el caso de un segundo ciclo de inducción, es posible que otros pacientes pierdan la respuesta durante un período más prolongado y requieran un tratamiento de rescate con 300 mg iv.

Por otro lado una de las principales limitaciones es que no hay comparación directa con otras alternativas terapéuticas.

Seguridad

Los principales datos de seguridad provienen principalmente de LUCENT-1 y LUCENT-2.

En la población de seguridad que incluye a todos los participantes que recibieron 1 dosis, hubo 1281 participantes en el conjunto de análisis controlado con placebo de inducción de UC (322 placebo IV y 959 mirikizumab 300 mg IV).

El número y porcentaje de participantes que completaron 12 semanas de tratamiento del estudio fue de 285 (88,5 %) participantes del grupo de placebo y 920 (95,9 %) participantes del tratamiento con mirikizumab.

En la población de seguridad del estudio LUCENT-2 para respondedores de mirikizumab a la semana 12 (mantenimiento) se incluyeron 581 participantes (192 placebo SC y 389 mirikizumab 200 mg SC).

El número y porcentaje de participantes que completaron 40 semanas de tratamiento del estudio fue 119 (62,0 %) participantes del grupo de placebo, y 347 (89,2 %) participantes en tratamiento con mirikizumab.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron infecciones del tracto respiratorio superior (7,9 %, con mayor frecuencia nasofaringitis), cefalea (3,3 %), erupción cutánea (1,1 %) y reacciones en el lugar de la inyección (8,7 %, período de mantenimiento).

En el conjunto de análisis integrado de todas las exposiciones a mirikizumab también se incluyeron pacientes que recibieron mirikizumab para otras indicaciones, como psoriasis y Enfermedad de Crohn. Se observa que la dosis utilizada para el tratamiento de la CU es significativamente mayor en comparación con las dosis investigadas en el programa de desarrollo de la psoriasis, es decir, 250 mg SC (inducción) y 125 mg SC (mantenimiento) y, por lo tanto, se consideran sólo de apoyo.

En relación con eventos de especial interés, las reacciones en el lugar de la inyección y la hipersensibilidad inmediata y no inmediata se notificaron con mayor frecuencia en los que recibieron mirikizumab que en los que recibieron placebo.

Descripción de eventos de especial interés

Reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la perfusión (LUCENT-1, semanas 1-12)

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la perfusión en el 0,4 % de los pacientes tratados con mirikizumab. Todas las reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la perfusión se informaron como no graves.

Reacciones en el lugar de inyección (LUCENT 2, semanas 12, 52)

Se notificaron reacciones en el lugar de la inyección en el 8,7 % de los pacientes tratados con mirikizumab. Las reacciones más frecuentes fueron dolor, reacción y eritema en el lugar de la inyección. Estos síntomas se informaron como no graves, leves y de naturaleza transitoria.

Aumento de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST)

En las primeras 12 semanas (LUCENT 1), se notificó un aumento de ALT en el 0,4 % de los pacientes tratados con mirikizumab. El 0,5 % de los pacientes tratados con mirikizumab notificó un aumento de la AST. Todas las reacciones adversas se informaron como de gravedad leve a moderada y no graves.

Durante todos los períodos de tratamiento con mirikizumab en el programa de desarrollo clínico de CU (incluidos los períodos de inducción y mantenimiento abiertos y controlados con placebo), ha habido elevaciones de ALT a ≥ 3 veces el límite superior normal (LSN) (2,0 %), $\geq 5 \times \text{ULN}$ (0,7 %) y $\geq 10 \times \text{LSN}$ (0,2 %) y AST a $\geq 3 \times \text{LSN}$ (2,1 %), $\geq 5 \times \text{LSN}$ (1,1 %) y $\geq 10 \times \text{LSN}$ (0,1 %) en pacientes que reciben mirikizumab. Estas elevaciones se han observado con y sin elevaciones concomitantes de la bilirrubina total.

Inmunogenicidad

Con 12 meses de tratamiento, hasta el 23 % de los pacientes tratados con mirikizumab desarrollaron anticuerpos contra el fármaco, la mayoría de los cuales tenían un título bajo y dieron positivo para la actividad neutralizante. Los títulos de anticuerpos más altos en aproximadamente el 2 % de los sujetos tratados con mirikizumab se asociaron con concentraciones séricas más bajas de mirikizumab y una respuesta clínica reducida. No se encontró asociación entre anticuerpos anti mirikizumab e hipersensibilidad o reacciones en el lugar de la inyección.

Infecciones

Durante el período de inducción, el porcentaje de participantes que informaron al menos 1 infección fue del 14,0 % (n = 45) en el grupo de placebo y del 15,1 % (n = 145) en el grupo de mirikizumab. La infección notificada con mayor frecuencia fue nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, herpes oral y rinitis cuya frecuencia fue mayor en el grupo de mirikizumab. En el resto de tipos de infecciones no se determinó asociación con el tratamiento con mirikizumab.

Durante el período de mantenimiento controlado con placebo, el porcentaje de participantes que informaron al menos 1 infección fue del 22,9 % (n = 44) en el grupo de placebo y del 23,9 % (n = 93) en el grupo de mirikizumab. Nuevamente la nasofaringitis fue la más frecuentemente reportada seguida por el Covid 19 y la infección del tracto respiratorio superior.

Eventos cerebrocardiovasculares

Se informaron 28 casos de eventos cardiovasculares adversos mayores adjudicados (MACE, por sus siglas en inglés) en participantes tratados con mirikizumab en el conjunto de análisis integrado de todas las exposiciones a mirikizumab, que incluyó también a aquellos tratados por otras indicaciones.

Solo 6 MACE procedían de pacientes con CU activa de moderada a grave y todos ellos se informaron en los períodos de estudios de mantenimiento prolongado o de extensión a largo plazo.

Los 22 casos restantes procedían del programa de desarrollo de psoriasis y la mayoría de ellos (17 de 22) se informaron en los estudios de mantenimiento o de extensión a largo plazo.

Depresión y suicidio

Tanto en el período de inducción de CU como en el de mantenimiento controlado con placebo se notificó depresión en el 0,6 % (n = 2) del grupo placebo y en el 0,4 % (n = 4) del grupo mirikizumab durante el período de inducción y en el 0 % del grupo placebo y en el 1,0 % (n = 4) del grupo mirikizumab durante el período de mantenimiento con placebo. 2 pacientes (uno con CU y otro con psoriasis) informaron de tratamiento emergente de suicidio y autolesiones. Ambos casos se consideraron no relacionados con mirikizumab y ambos pacientes tenían antecedentes de depresión.

Malignidad

Se informaron neoplasias malignas en 16 (1,1 %) de los pacientes expuestos a mirikizumab en el programa de desarrollo de CU. Los investigadores consideraron que ninguno estaba relacionado con mirikizumab.

No hay evidencia clara de un mayor riesgo de desarrollar tumores malignos después del tratamiento con mirikizumab según los resultados de los ensayos clínicos presentados hasta el momento. Dado que existe un mayor riesgo establecido de desarrollo de cáncer en la CU y existe una posibilidad teórica de disminución de la vigilancia inmunitaria contra las neoplasias malignas con alteración de las vías inmunitarias con el tratamiento con mirikizumab, se agregó como riesgo potencial importante de neoplasias malignas en el RMP.

Poblaciones especiales

Embarazo

Las mujeres embarazadas o lactantes fueron excluidas del programa de desarrollo. Se informaron 28 embarazos por exposición materna y 41 embarazos por exposición paterna. No se notificaron casos de uso de mirikizumab durante la lactancia. Por lo tanto, los datos disponibles son insuficientes para concluir sobre la seguridad del uso de mirikizumab durante el embarazo o la lactancia. La seguridad de mirikizumab en mujeres embarazadas y lactantes se incluye como información faltante en el RMP.

Eventos Adversos Graves (EAG) y Muertes

Durante el período de inducción, el porcentaje de participantes con al menos 1 EAG notificado fue del 5,3 % (n = 17) en el grupo de placebo y del 2,8 % (n = 27) en el grupo de mirikizumab. Tanto en el grupo de placebo como en el de tratamiento con mirikizumab, el EAG notificado con mayor frecuencia fue la CU. Se puede acordar que no hubo un patrón en los tipos de EAG informados, ya que cada término fue informado por solo 1 participante (con la excepción de la CU informada en 8 pacientes y 2 pacientes con neumonía).

Durante el período de mantenimiento controlado con placebo, el porcentaje de participantes con al menos 1 AAG notificado fue del 7,8 % (n = 15) en el grupo de placebo y del 3,3 % (n = 13) en el grupo de mirikizumab. Nuevamente, no hubo un patrón en el tipo de EAG.

Se reportaron las siguientes frecuencias de EAG según los diferentes subgrupos: Régimen de tratamiento de CU (dosis según ficha técnica): 18 (4,6%) pacientes, pacientes con CU que recibieron cualquier dosis de mirikizumab: 123 (8,5%), análisis integrado de todos los pacientes que recibieron mirikizumab (con colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn o psoriasis): 385 (10,1%).

La colitis ulcerosa, la neumonía por COVID-19, la neumonía, el infarto agudo de miocardio y la apendicitis fueron los más frecuentemente reportados.

Se reportaron cinco muertes en el programa clínico de mirikizumab UC:

- Se informaron 2 en participantes tratados con mirikizumab durante el período de seguimiento del estudio AMAN (sin tratamiento; 1 coagulación intravascular diseminada, 1 muerte cardíaca súbita).
- Se informó 1 muerte por COVID-19 en el grupo de placebo durante el período de mantenimiento del estudio AMBG
- Se informó 1 muerte por COVID-19 en un participante tratado con mirikizumab después de retirarse del Estudio AMBG (sin tratamiento), y
- Se notificó 1 neumonía bilateral por COVID-19 en un participante tratado con mirikizumab durante el estudio AMAP.

Se han establecido como riesgos potenciales importantes: infecciones graves, malignidad, daño hepático grave y MACE, por lo que se requiere que se evalúen a partir de un estudio de seguridad a largo plazo.

La seguridad a largo plazo por tanto se caracterizará aún más tras la autorización por medio de un estudio observacional de una base de datos secundaria.

Valoración del beneficio clínico

El estudio de inducción principal demostró una superioridad clínicamente relevante y estadísticamente significativa de mirikizumab 300 mg iv en comparación con el placebo en la inducción de la remisión en pacientes con CU de moderada a grave. Además, una gran mayoría de pacientes lograron una respuesta clínicamente relevante en la semana 12 en comparación con el placebo.

En el estudio de mantenimiento, se investigó una dosis más baja de mirikizumab, 200 mg SC. Los resultados generales nuevamente estuvieron a favor del tratamiento con mirikizumab en comparación con el placebo.

En general, el efecto del tratamiento se considera clínicamente relevante y en línea con otros tratamientos aprobados con la misma indicación.

Discusión

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

Mirikizumab, ha demostrado en los EC LUCENT-1 y LUCENT-2 un efecto estadísticamente significativo y clínicamente relevante medido por la remisión de la escala Mayo modificada para la dosis de 300 mg iv en inducción y 200 mg sc en mantenimiento en comparación con placebo, 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.

Los datos del estudio de inducción LUCENT-1 demostraron una mejora estadísticamente significativa en la respuesta clínica a lo largo del tiempo en comparación con el placebo.

La variable principal de la remisión clínica MMS (Escala de Mayo modificada) para toda la población se logró $p = 0,00006$ diferencia de riesgo del placebo 11,1, (IC 99,857%: 3,2; 19,1).

Los datos demográficos de referencia en términos de edad, sexo, peso y duración de la enfermedad estaban bien equilibrados entre las cohortes. Además, la gravedad de la enfermedad de fondo (moderada y grave) también coincidía bien con el tratamiento de fondo.

En el análisis de subgrupos, éstos fueron estadísticamente significativos en el subgrupo biológico y sin tratamiento previo con tofacitinib, diferencia de riesgo 15,1 (8,3; 21,9).

En general, el estudio de inducción cumplió con sus objetivos primario y secundarios clave. Si bien no hubo un comparador activo en este ensayo, el tamaño del efecto clínico es similar a otras autorizaciones en CU. Se reclutó una población heterogénea y, si bien se observó un efecto más significativo en pacientes sin tratamiento biológico previo, los efectos observados en pacientes con un tratamiento más intensivo se consideraron clínicamente relevantes.

Un objetivo secundario clave fue examinar los efectos en pacientes que habían fracasado previamente con el tratamiento biológico o con un inhibidor de JAK y nuevamente se observó un efecto beneficioso constante con el tratamiento con mirikizumab. La remisión sintomática se logró 4 semanas después del tratamiento y aumentó a las 12 semanas de tratamiento. Al evaluar los efectos endoscópicos e histológicos, también se observó superioridad con el tratamiento con mirikizumab. Se observó una respuesta aproximadamente dos veces mayor en la mejoría tanto histológica como endoscópica con el tratamiento a las 12 semanas en comparación con el placebo.

Por tanto aunque el estudio no fue diseñado para subgrupos individuales de tratamiento previo para la CU, se observa un efecto menor en los pacientes que fracasaron en al menos 1 tratamiento biológico antes de ingresar al estudio. En el subgrupo de pacientes que fracasaron después de más de 1 tratamiento biológico, no se demostró significación

estadística para algunas variables secundarias. Además, en los pacientes que habían usado corticosteroides al inicio, la significación estadística no se alcanzó en remisión clínica, remisión endoscópica o sintomática o mejoría histológica-endoscópica.

Los datos del estudio de mantenimiento LUCENT-2 demostraron una mejora estadísticamente significativa en la respuesta clínica a lo largo del tiempo en comparación con el placebo. Las proporciones de pacientes que alcanzaron la remisión clínica fueron: 49,9 % en pacientes asignados aleatoriamente a 200 mg de mirikizumab SC y 25,1 % en pacientes asignados aleatoriamente a placebo (diferencia de riesgo común = 23,2 %; $p < 0,001$).

El análisis de subgrupos basado en la demografía, el tratamiento previo, la duración de la enfermedad, etc. demostró un efecto beneficioso consistente tanto para la remisión clínica como para la mejoría endoscópica. La única variable en cuestión son los pacientes obesos, $IMC \geq 30$ y ≤ 40 kg/m^2 , ya que el número de pacientes fue relativamente bajo en comparación con las cohortes normales y con sobrepeso y los pacientes con CU grave generalmente tienen un IMC más bajo.

Mirikizumab es un fármaco inmunomodulador y, como tal, puede aumentar el riesgo de desarrollar una infección o puede exacerbar una infección existente. En general, la frecuencia de infecciones fue mayor en los pacientes tratados con mirikizumab en comparación con los que recibieron placebo, aunque la diferencia entre los grupos fue pequeña. Por tanto debido a su mecanismo de acción, mirikizumab puede aumentar el riesgo de infección grave y la ficha técnica incluye una contraindicación en caso de tuberculosis activa y una advertencia de que mirikizumab puede aumentar el riesgo de infección grave proporcionando orientación en caso de enfermedad aguda, crónica o clínicamente importante.

El tratamiento por tanto presenta ciertas incertidumbres de seguridad que deberán de ser aclaradas y convenientemente evaluadas en el estudio a largo plazo que se establece en el Plan de Minimización de Riesgos.

Mirikizumab no cubre de manera específica ninguna condición determinada en el tratamiento de la CU, ni puede ser posicionado por un beneficio determinado en alguna subpoblación. La administración sc en mantenimiento puede resultar una ventaja frente a otros medicamentos que se utilizan por vía parenteral aunque habría que tener en cuenta que la de inducción es iv. La mayoría de los pacientes con CU son una población joven, por lo que utilizar como vía de administración la intravenosa podría suponer una limitación en lo que se refiere a su calidad de vida. (35). En este sentido, también existen alternativas terapéuticas de administración subcutánea y alternativas terapéuticas de administración oral como los inhibidores JAK, en forma de comprimidos con pautas posológicas variadas.

Teniendo en cuenta la gran experiencia de uso y evidencia sobre los tratamientos para CU, así como a la existencia de biosimilares, las principales guías de práctica clínica (16-20,36) recomiendan anti-TNF- α , ustekinumab, vedolizumab e inhibidores de quinasas JAK en segunda línea de tratamiento en pacientes con respuesta insuficiente o intolerantes al tratamiento convencional.

La decisión debe basarse, entre otros factores, en las características individuales de cada paciente, su preferencia, la rapidez de respuesta clínica 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 hasta la fecha.

En tercera línea, en los pacientes previamente tratados con anti-TNF- α , se plantea el uso de otro tratamiento anti-TNF- α , u otros inmunomoduladores como son vedolizumab, ustekinumab e inhibidores de quinasas JAK, valorando factores como la presencia de anticuerpos neutralizantes anti-medicamento, el perfil de seguridad del tratamiento y las preferencias del paciente.

En pacientes que presentan factores de riesgo cardiovascular, o con mayor riesgo de infecciones, incluyendo las personas de 65 años o más, se prefiere el uso de vedolizumab y ustekinumab (37) 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 fármaco que tenga un mecanismo de acción diferente y/u optimizar la dosis del fármaco utilizado intensificando la dosis de acuerdo con la posología autorizada en la Ficha Técnica. En general, la terapia combinada de un agente biológico anti-TNF- α con un inmunomodulador, es más efectiva que la monoterapia con cualquiera de los tratamientos disponibles.

Existen diferentes metaanálisis publicados que evalúan la eficacia y seguridad de los tratamientos para CU, pero las comparaciones entre la mayoría de ellos son indirectas por lo que las conclusiones extraídas de dichos datos presentan limitaciones. (38-39)

Mirikizumab es un anti-IL 23 que presenta un mecanismo de acción diferente respecto a los otros fármacos utilizados para el tratamiento de CU. Se presenta como una alternativa más en 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 anti-TNF- α . El tratamiento presenta ciertas incertidumbres en aspectos de seguridad que deberán de ser aclaradas y convenientemente evaluadas en los estudios a largo plazo. No obstante, la decisión terapéutica final deberá de tomarse tras llevar a cabo una evaluación individualizada y personalizada de cada paciente, y tras tener en cuenta el perfil de seguridad y EA específicos de cada tratamiento.

Conclusión

Se ha demostrado un efecto estadísticamente significativo y clínicamente relevante frente a placebo medido por la remisión clínica para mirikizumab.

El perfil de seguridad fue aceptable aunque existen incertidumbres que se comprobarán a largo plazo en un estudio.

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 mirikizumab y otros medicamentos biológicos o iJAK que tienen la misma indicación, aunque deben tenerse en cuenta las recomendaciones de seguridad emitidas por la EMA sobre los iJAK; y la mayor experiencia de uso y evidencia disponible para los anti-TNF α .

Mirikizumab puede considerarse una opción de tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional, o a un tratamiento biológico.

Este IPT representa el posicionamiento más actualizado en esta patología.

Referencias

1. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017. 389(10080):1756-1770.
2. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umapathy C, Ziade N, Hashash JG. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Dis Mon*. 2019. 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. 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.
5. 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. 7:212505.
6. 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.
7. Ministerio de Sanidad. Subdirección General de Información Sanitaria. Registro de Actividad de Atención Especializada, Conjunto Mínimo Básico de Datos – RAE-CMBD. Dirección de la web: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.mscbs.es/PUBLICOSNS>.
8. Truelove SC, Richards WC. Biopsy studies in ulcerative colitis. *British Medical Journal*. 1956.1(4979):1315-8.
9. 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.
10. 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. 5: CD011256.
11. 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. 10(3):286–295.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 1 Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis. CHMP/EWP/18463/2006 Rev.1.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 1 Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annesse V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment, *Journal of Crohn's and Colitis*. 2022. 16 (1): 2–17.
20. 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.
21. 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. 11(7):885-893.
22. 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.
23. 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.

24. Ficha técnica de Jyseleca®, comprimidos recubiertos con película. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_en.pdf.
25. 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.
26. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) group of variations including an extension of indication assessment report. Zeposia. International non-proprietary name: ozanimod. Procedure No. EMEA/H/C/004835/II/0002/G.
27. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ozanimod. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_65-2022-Zeposia.pdf
28. Feagan BG, Danese S, Loftus EV Jr, Vermeire S, Schreiber S, Ritter T, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021. 397(10292):2372-2384.
29. 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.
30. Ficha técnica de Omvoh. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/omvoh-epar-product-information_es.pdf
31. HAMZA, Therwa; BARNETT, John B.; LI, Bingyun. Interleukin 12 a key immunoregulatory cytokine in infection applications. *International journal of molecular sciences*, 2010, vol. 11, no 3, p. 789-806
32. TUGUES, S., et al. New insights into IL-12-mediated tumor suppression. *Cell Death & Differentiation*, 2015, vol. 22, no 2, p. 237-246.
33. D'Haens G, Kobayashi T, Morris N et al. Efficacy and safety of mirikizumab as induction therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: results from the phase 3 LUCENT-1 study [DDW abstract 884]. *Gastroenterology*. 2022;162
34. Efficacy and Safety of Mirikizumab as Maintenance Therapy in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Results From the Phase 3 LUCENT-2 Study. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2022 Jul;18(7 Suppl 2):3-4.
35. 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.
36. Eichner A, Wohlrab J. Pharmacology of inhibitors of Janus kinases - Part 2: Pharmacodynamics. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022. 20(12):1621-1631.
37. 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>.
38. 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.
39. 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. 47: 851- 859.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Elena Diago Sempere. Farmacología Clínica en Unidad Central de Investigación Clínica en Hospital Universitario La Paz.

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), la Confederación de Crohn y Colitis Ulcerosa de España (ACCU), 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	Adalimumab	Golimumab	Vedolizumab	Ustekinumab	Tofacitinib	Ozanimod	Filgotinib	Mirikizumab	Upadacitinib
Presentación	Solución para perfusión// solución inyectable en jeringa precargada para administración subcutánea.	Solución inyectable en jeringa precargada para administración subcutánea.	Solución inyectable en pluma precargada para administración subcutánea.	Solución para perfusión // Solución inyectable en pluma precargada para administración subcutánea.	Solución para perfusión // Solución inyectable en pluma o jeringa precargada para administración subcutánea.	Comprimidos recubiertos con película.	Cápsulas duras.	Comprimidos recubiertos con película.	Solución para perfusión// solución inyectable en plumaprecargada para administración subcutánea.	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 administradas con 2	En la semana 0 se administran 160 mg (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	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 (6 mg / kg).A las 8 semanas se administra subcutáneamente una dosis de 90 mg que luego se continúa cada 8 o 12 semanas.	Tratamiento de inducción La dosis recomendada es de 10 mg administrados dos veces al día por vía oral para la inducción durante 8 semanas. Tratamiento de mantenimiento La dosis recomendada para el tratamiento de mantenimiento es tofacitinib 5 mg administrados por vía oral dos veces al día.	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.	Se administran 200 mg una vez al día.	En inducción se administran 300 mg por infusión iv durante al menos 30 minutos en las semanas 0, 4 y 8. En mantenimiento se administran 200 mg sc cada 4 semanas tras la inducción.	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 de upadacitinib es de 15 mg o 30 mg una vez al día en función de la situación clínica de cada paciente: la dosis de

	<p>semanas de diferencia. La dosis recomendada para la formulación subcutánea de infliximab es 120 mg una vez cada 2 semanas.</p>		<p>cada 4 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>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 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</p>
--	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--

											<p>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>
Indicación aprobada en FT o no	<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-mercaptopurina (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-mercaptopurina (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-mercaptopurina (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 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, 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 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 no hayan respondido adecuadamente, hayan perdido la respuesta o no hayan tolerado la terapia convencional o un tratamiento 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>	

Eventos adversos	<p>Los EA más frecuentes son infecciones víricas como gripe o herpes labial, neutropenia, leucopenia, anemia y linfadenopatía, dolor de cabeza, infecciones en las vías respiratorias altas sinusitis, infecciones del tracto urinario, náuseas, dolor abdominal, depresión, insomnio, conjuntivitis, taquicardia, palpitación, trastornos hepatobiliares, nueva aparición o empeoramiento de psoriasis, artralgia, mialgia, dolor de espalda reacciones relacionadas con la perfusión o inyección y dolor.</p> <p>Las reacciones</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 herpesvirus); cáncer de piel excluido el melanoma, neoplasia benigna, leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia; hipersensibilidad, alergias incremento de lípidos; ansiedad, insomnio, cefalea; alteración visual, conjuntivitis, vértigo; taquicardia; hipertensión, rubor, hematomas; asma, disnea; dolor abdominal, náuseas</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, 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</p>	<p>Los EA más frecuentes son infecciones (como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, gripe y sinusitis), dolor de cabeza, náuseas, pirexia, fatiga, tos y artralgia. También se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión (con síntomas como disnea, broncoespasmos, urticaria, rubefacción, erupción y aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca).</p>	<p>Los EA más 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 fueron neumonía, gripe, herpes zóster, infección del tracto urinario, sinusitis, bronquitis, nasofaringitis, Faringitis; anemia; cefalea; dolor abdominal, Vómitos, diarrea, 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>Los EA más frecuentes fueron nasofaringitis, faringitis, infección vírica del tracto respiratorio, infección del tracto urinario, herpes zóster, herpes simple; linfopenia, cefalea; bradicardia; hipertensión, hipotensión ortostática; edema periférico, aumentos reversibles de las enzimas.</p>	<p>Los EA más frecuentes son colitis ulcerosa, 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 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</p>	<p>Los EA más frecuentes fueron infecciones del tracto respiratorio superior (nasofaringitis), cefalea, erupción cutánea y reacciones en el lugar de la inyección.</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>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</p>
------------------	---	---	--	---	--	---	--	---	--	--

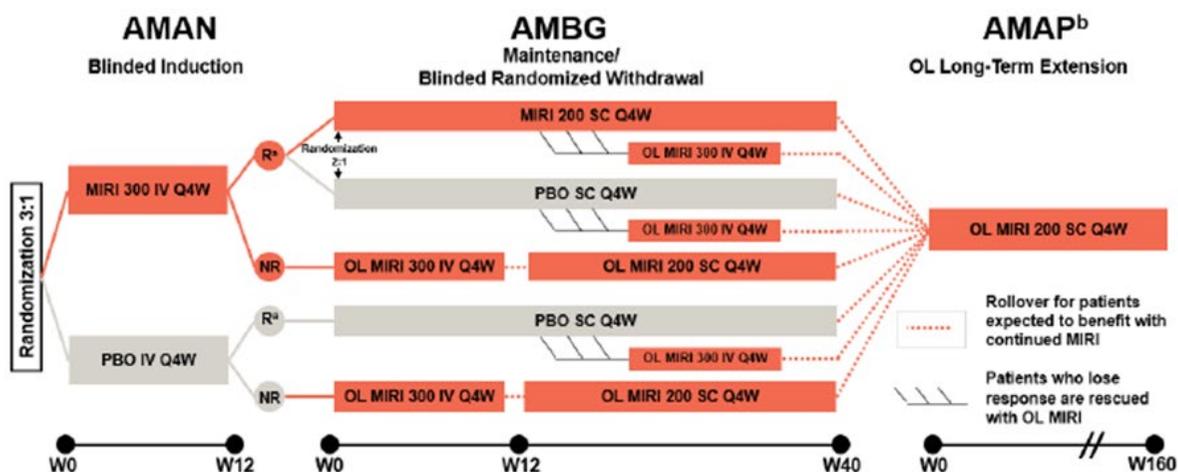
	<p>adversas más graves son reactivación del VHB, ICC (insuficiencia cardiaca congestiva), infecciones graves (como septicemia, infecciones oportunistas y tuberculosis), enfermedad del suero, reacciones hematológicas, lupus eritematoso sistémico/síndrome tipo lupus, trastornos desmielinizantes, trastornos hepatobiliares, linfomas, linfoma hepatoesplénico de células T, leucemia, carcinoma de células de Merkel, melanoma, neoplasias pediátricas, sarcoidosis/reacción tipo sarcoidosis, absceso intestinal o</p>	<p>y vómitos; incremento de enzimas hepáticas; dolor abdominal y musculoesquelético; insuficiencia renal; reacción en el lugar de inyección. 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 linfoma hepatoesplénico de células T). También se han notificado reacciones hematológicas y</p>	<p>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>cardiovascular y se debe de tener en cuenta a la hora de tratar pacientes con factores de riesgo cardiovascular.</p>		<p>adolescentes, que se ha observado en otras indicaciones tras el tratamiento con upadacitinib.</p>
--	---	--	---	--	--	--	--	---	--	--

	perianal,y reacciones graves a la perfusión.	autoinmunes graves.								
Utilización de recursos	Administración intravenosa.			Administración intravenosa// Primera dosis por vía intravenosa.	Primera dosis por vía intravenosa.				En inducción administración intravenosa/ En mantenimiento administración sc.	
Conveniencia	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.	Adalimumab no se debe administrar a pacientes con tuberculosis, otras infecciones graves o insuficiencia cardíaca moderada o grave.		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.	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.	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.	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, infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca clase III/IV o que haya precisado hospitalización en	No se recomienda el uso de vacunas vivas durante el tratamiento con filgotinib o inmediatamente antes de comenzar el mismo. Filgotinib no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa, infecciones graves o cualquier infección oportunista. Tampoco debe administrarse a pacientes con función renal grave (Child-Pugh C) o mujeres	Precaución durante la inducción: Conviene monitorizar enzimas hepáticas y la bilirrubina al inicio y mensualmente durante la inducción (incluido el período de inducción prolongado, si corresponde). A partir de entonces, se deben controlar las enzimas hepáticas y la bilirrubina (cada 1-4 meses) de acuerdo con la práctica estándar para el manejo del paciente y según esté clínicamente	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. No se recomienda el uso de vacunas vías o atenuadas durante o previo al

							<p>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</p>	<p>embarazadas o en período de lactancia.</p>	<p>indicado. Si se observan aumentos en la alanina aminotransferasa (ALT) o la aspartato aminotransferasa (AST) y se sospecha una lesión hepática inducida por fármacos, se debe interrumpir el tratamiento con mirikizumab hasta que se descarte este diagnóstico</p>	<p>tratamiento</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	---	--	--------------------

							<p>las cutáneas.</p> <p>Ozanimod está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces.</p>			
Otras características diferenciales						Administración oral.	Administración oral.	Administración oral.	En mantenimiento administración sc.	Administración oral

Figura 1. Diseño del estudio de inducción y de mantenimiento.



Abbreviations = IV = intravenous; mg = milligram; MIRI = mirikizumab; NR = nonresponder; MMS = modified Mayo score; OL = open-label; PBO = placebo; Q4W = every 4 weeks; R = responder; SC = subcutaneous; W = week.

^a Responders at Week 12 of Study AMAN are defined as achieving a decrease in the MMS of ≥ 2 points and $\geq 30\%$ decrease from baseline, and a decrease of ≥ 1 point in the RB subscore from baseline or an RB score of 0 or 1.

^b Includes patients who completed the Phase 2 Study AMAC, not shown.