

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-325/V1/27112024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de etrasimod (Velsipity®) en colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes a partir de 16 años que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un fármaco biológico

Fecha de publicación: 27 de noviembre de 2024

Índice

Introducción.....	1
Etrasimod (Velsipity®).....	3
Farmacología	3
Eficacia	3
Estudio ELEVATE UC 52.....	5
Estudio ELEVATE UC 12.....	8
Seguridad	10
Discusión.....	11
Conclusión.....	18
Grupo de expertos.....	20
Anexo.....	21
Referencias.....	29

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 desconocida multifactorial. Se caracteriza 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 supera la flexura esplénica) ^(1,2). Los síntomas más frecuentes son dolor abdominal, rectorragia, diarrea sanguinolenta, urgencia defecatoria, incontinencia fecal, 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⁾.

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, EpidemIBD 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 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, implica 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.

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 ^(16,17,18,19,20,21,22,23). 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)⁽²⁴⁾, anti-interleucinas 12-23 (ustekinumab) ⁽²⁵⁾, anti-interleucina 23 (mirikizumab) ⁽²⁶⁾, y los inhibidores de la familia de quinasas Janus (JAK, por sus siglas en inglés, Janus Kinasas) como tofacitinib ⁽²⁷⁾, filgotinib ⁽²⁸⁾, upadacitinib ⁽²⁹⁾, se utilizan en el tratamiento de pacientes con CU refractaria al tratamiento convencional, o a un medicamento biológico ⁽¹⁶⁻²³⁾. Recientemente, se ha autorizado el uso de ozanimod, primer modulador de receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P) autorizado 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 ^(30,31). Recientemente, se ha autorizado etrasimod (también modulador de S1P) para tratar la CU activa de moderada a grave en pacientes que hayan tenido una respuesta inadecuada,



presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un fármaco biológico⁽³²⁾, objeto de este informe de posicionamiento terapéutico.

La Tabla A1 del anexo lista los distintos tratamientos farmacológicos disponibles.

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 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 por lo 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⁽²³⁾.

Etrasimod (Velsipity®)⁽³²⁾

Etrasimod está indicado para el tratamiento de pacientes a partir de 16 años de edad con colitis ulcerosa (CU) activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un fármaco biológico.

Se presenta en comprimidos recubiertos con película de 2 mg para administración por vía oral.

La dosis recomendada es de 2 mg de etrasimod una vez al día. Si se omite una dosis, la dosis prescrita se debe tomar a la siguiente hora programada; la siguiente dosis no se debe duplicar.

Si se interrumpe el tratamiento durante 7 o más días consecutivos, se recomienda reanudarlo junto con alimentos en las primeras 3 dosis.

Farmacología⁽³²⁾

Etrasimod es un modulador de los receptores de SIP que se une a los receptores SIP 1, 4 y 5 (SIP1,4,5) y es un agonista equilibrado de la proteína G y la beta-arrestina en SIP1. Etrasimod tiene actividad mínima sobre SIP3 y ninguna actividad sobre SIP2. Etrasimod bloquea de forma parcial y reversible la capacidad de los linfocitos para salir de los órganos linfoides, reduciendo el número de linfocitos en sangre periférica y disminuyendo así el número de linfocitos activados en el tejido.

Se desconoce el mecanismo por el que etrasimod ejerce efectos terapéuticos en la CU, pero puede implicar la reducción de la migración de los linfocitos a los focos de inflamación. La disminución de linfocitos en la circulación periférica inducida por etrasimod tiene efectos diferenciales en las subpoblaciones de leucocitos, con una mayor disminución de las células implicadas en la respuesta inmunitaria adaptativa, que se sabe que intervienen en la patología de la CU. Etrasimod tiene una influencia mínima en las células implicadas en la respuesta inmunitaria innata, que contribuyen a la inmunovigilancia.

Eficacia^(32,33,34,35,36,37)

La seguridad y eficacia de etrasimod en pacientes con CU se fundamenta principalmente en los siguientes estudios:

- Estudio APD334-301 (ELEVATE UC 52): estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que evalúa la eficacia y seguridad de etrasimod 2 mg en pacientes con CU de moderada a grave durante un

periodo de 52 semanas. El estudio tuvo un diseño treat-through (continuo) que incluyó un periodo inicial de inducción de 12 semanas seguido de un periodo adicional de mantenimiento de 40 semanas de tratamiento continuado.

- Estudio APD334-302 (ELEVATE UC 12): estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de etrasimod 2 mg en pacientes con CU de moderada a grave durante 12 semanas.

Al finalizar ambos estudios hubo un periodo de 4 semanas de seguimiento adicional, además los pacientes tuvieron la opción de entrar en un estudio de extensión abierto (OLE, por sus siglas en inglés) con una duración de hasta 5 años, estudio ELEVATE UC OLE.

En los estudios de diseño treat-through (continuo) el tratamiento no se interrumpe después del período de inducción y los pacientes siguen en mantenimiento con el tratamiento previo asignado independientemente de si han alcanzado o no la respuesta.

Ambos estudios compartían los mismos criterios de inclusión y exclusión, incluyeron a pacientes que presentaban una respuesta inadecuada, falta de respuesta o intolerancia a una o más de las siguientes opciones de tratamiento: aminosalicilatos orales, corticoesteroides, tiopurinas, inhibidores de la Janus quinasa (JAK) o un fármaco biológico (p. ej., anti-TNF, anti-integrina, anti-IL12/23). Los pacientes con proctitis aislada también se incluyeron en el estudio siempre que cumplieran todos los demás criterios de inclusión.

Los principales criterios de inclusión fueron:

- Edad entre 16 y 80 años.
- Diagnóstico de CU ≥ 3 meses antes de la selección de pacientes.
- CU confirmado por endoscopia e histopatología con una extensión de la enfermedad ≥ 10 cm desde el borde anal.
- Tener un índice de Mayo modificado (mMS, por sus siglas en inglés) de 4 a 9 con una puntuación endoscópica ≥ 2 y una subpuntuación de sangrado rectal ≥ 1 .
- Los pacientes con proctitis aislada (<compromiso rectal de 10 cm) al inicio del estudio que cumplieran otros criterios de elegibilidad (basados en un mMS de 4–9 con una subpuntuación endoscópica de lectura central ≥ 2 y una subpuntuación de sangrado rectal ≥ 1) podrían participar en ambos ensayos, con un límite de reclutamiento del 15% del total de pacientes.

Los principales criterios de exclusión fueron:

- Colitis extensa grave.
- Diagnóstico de enfermedad de Crohn (EC) o colitis indeterminada, o la presencia o historial de una fístula consistente con EC.
- Diagnóstico de colitis microscópica, colitis isquémica o colitis infecciosa.

La evaluación principal se basó en la población con un mMS de 5 a 9. Los pacientes incluidos en los dos estudios tenían una media de edad de 40 años, con 3 (0,4 %) pacientes menores de 18 años y 45 (6 %) pacientes de 65 años o más; el 57 % eran hombres, el 82 % eran blancos y el 13 % asiáticos. Los pacientes de estos estudios podían haber recibido los siguientes tratamientos concomitantes de la CU: dosis diarias estables de aminosalicilatos orales y/o corticoesteroides orales (≤ 20 mg/día de prednisona, ≤ 9 mg/día de budesonida o un corticoesteroide equivalente). No se permitió el tratamiento concomitante con inmunomoduladores, fármacos biológicos, 5-ASA por vía rectal o corticoesteroides rectales.

Estudio ELEVATE UC 52

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir etrasimod (n=289) o placebo (n=144), respectivamente. Hubo una estratificación en función de uso previo de medicamentos biológicos/inhibidores de JAK (Sí/No), uso concomitante de corticosteroides orales (Sí/No) y la actividad de la enfermedad al inicio (mMS: 4 a 6; o 7 a 9).

Hubo un periodo inicial de inducción de 12 semanas de tratamiento doble ciego seguido de un periodo de mantenimiento de 40 semanas con un diseño de tratamiento continuo. A partir de la semana 12, todos los pacientes podrían continuar su tratamiento aleatorizado en el periodo de tratamiento de 40 semanas.

Las variables de eficacia co-primarias fueron la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión clínica en la semana 12 y en la semana 52, definiéndose la remisión clínica como una subpuntuación de frecuencia de deposiciones de 0 (o 1 con una disminución ≥ 1 punto con respecto al inicio), una subpuntuación de sangrado rectal de 0 y una subpuntuación endoscópica ≤ 1 (excluida la friabilidad).

Las variables secundarias incluyeron la proporción de pacientes que lograron la mejoría endoscópica (subpuntuación endoscópica ≤ 1 sin friabilidad), la remisión sintomática (subpuntuación de frecuencia de deposiciones de 0 o 1 con una mejora de al menos 1 punto y una subpuntuación de sangrado rectal = 0), la curación mucosa (subpuntuación endoscópica ≤ 1 , excluyendo friabilidad con remisión histológica [puntuación del Índice de Geboes < 2,0]), la respuesta clínica (disminución de ≥ 2 puntos y $\geq 30\%$ desde el mMCS basal, y una disminución de ≥ 1 punto desde la visita basal en el sangrado rectal, o un sangrado rectal absoluto ≤ 1), la remisión clínica sin corticoesteroides (en remisión clínica y no haber recibido corticosteroides durante ≥ 12 semanas inmediatamente antes de alcanzar la semana 52) y la remisión clínica mantenida en las semanas 12 y 52. El análisis principal se realizó en la semana 12 y en la semana 52 en pacientes con enfermedad activa de moderada a grave, definida como un mMS de 5 a 9. Cada subpuntuación de componente varió de 0 a 3 y el rango de puntuación total del mMS fue de 0 a 9, con puntuaciones más altas que indican una enfermedad más grave.

Respecto a las características basales de los participantes del estudio, en general, las características demográficas y de referencia, incluidas las medicaciones previas y concomitantes para la CU, estuvieron bien equilibradas entre los grupos de tratamiento con etrasimod y placebo. La edad media (DE) al dar el consentimiento fue de 41,2 (13,97) y 38,9 (14,04) años para los grupos de etrasimod y placebo, respectivamente. Hubo 1 sujeto < 18 años en el grupo placebo. El porcentaje de mujeres fue mayor en el grupo de etrasimod (47,4%) en comparación con el grupo de placebo (38,9%).

La gran mayoría de los pacientes eran blancos (88,9 % en general), y solo el 2,1 %, 7,2 % y 0,9 % fueron asignados a otras razas (negros o afroamericanos, asiáticos y nativos americanos o nativos de Alaska, respectivamente), sin diferencias entre los grupos de tratamiento. El 18,2 % de la población fue reclutada de América del Norte, el 8,5 % de Europa Occidental, y la gran mayoría (61,7 %) de Europa del Este, otras regiones con un 11,5 %.

La mayoría de los pacientes (casi el 60 %) presentaba una enfermedad severa. La duración promedio de la enfermedad fue de casi 7 años, la mediana fue de 4,7 años, lo que indica que la mayoría de los pacientes tenía una historia de enfermedad de menos de 5 años. El 17 % de los pacientes había recibido exclusivamente compuestos de 5-ASA, y el 8,3 % tenía proctitis. Un 5,5 % de los pacientes tenía mMS=4 y no fueron analizados en los análisis primarios.

Al inicio del estudio, los pacientes incluidos tenían una mediana de mMS de 7, el 8 % de los pacientes incluidos presentaban proctitis aislada.

Se informó que el 90 % de los pacientes tuvo exacerbaciones en los últimos 12 meses, pero solo el 68,6 % se declararon en curso al momento de la inclusión, posiblemente debido a definiciones y registros insuficientes de "exacerbación". Tampoco está claro cuántos pacientes fueron reclutados solo por un tratamiento fallido histórico o si el fracaso para

responder a otros tratamientos estaba relacionado con la exacerbación actual. No se pudo identificar un subgrupo relevante para estos criterios, ya que estos datos no se registraron sistemáticamente.

En cuanto a los tratamientos previos de los pacientes, más de dos tercios de la población había usado compuestos de 5-ASA y tres cuartos había usado corticosteroides. El uso previo de tiopurinas fue del 36 %, anti-TNFs del 21 %, anti-integrinas del 11 %, anti-interleucina 12/23 del 1,6 % y de inhibidores de JAK del 6,7 %. El 30 % de los pacientes habían estado expuestos previamente a fármacos biológicos/inhibidores del JAK; el 14 % de los pacientes habían estado expuestos a más de 1 fármaco biológico/inhibidor del JAK y el 11 % de los pacientes habían estado expuestos previamente a anti-integrinas. Al inicio, el 77 % de los pacientes recibían aminosalicilatos orales y el 31 % corticoesteroides orales.

Durante el estudio, los pacientes podían recibir otras terapias concomitantes para la colitis ulcerosa, y casi el 90 % de la población usó medicación adicional para la colitis ulcerosa, principalmente productos de 5-ASA y corticosteroides locales y sistémicos (28 % usaron corticosteroides sistémicos). Un pequeño porcentaje de los pacientes utilizó antidiarreicos como loperamida o diosmectita, y preparados bacterianos. No se permitió el tratamiento concomitante con inmunomoduladores, terapias biológicas, 5-ASA o corticosteroides vía rectal.

De los 433 pacientes aleatorizados, el 91,7 % y el 86,1 % de los pacientes completaron la semana 12 en el grupo de etrasimod y placebo, respectivamente. A partir de la semana 12, los pacientes que no hubieran mejorado con respecto al valor inicial o que cumplieran con los criterios de empeoramiento de la enfermedad pudieron suspender el tratamiento según el criterio del investigador y continuar en el estudio OLE. En este estudio de tratamiento continuo, el 55,7 % y el 31,9 % de los pacientes completaron el tratamiento en la semana 52 en el grupo de etrasimod y placebo, respectivamente.

Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con etrasimod alcanzó la remisión clínica, la mejoría endoscópica, la remisión sintomática y la curación mucosa en la semana 12 y en la semana 52, mientras que la remisión clínica sin corticoesteroides y la remisión clínica mantenida se alcanzaron en la semana 52, en comparación con el placebo (ver tabla A2 y A3 del anexo con los resultados de las variables co-primarias y secundarias).

En la siguiente tabla se muestran los resultados para las variables co-primarias.

Tabla 1. Resultados de las variables co-primarias del estudio ELEVATE UC 52.

Variable evaluada en el estudio	Placebo N = 135 n (%)	Etrasimod 2 mg N = 274 n (%)	% Diferencia (2-sided p-valor) ^a
Remisión clínica en la semana 12^b	10 (7)	74 (27)	20 (13 a 27) p=0,001
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	9/93 (10)	60/194 (31)	N/A
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	1/42 (2)	14/80(18)	N/A
Remisión clínica en la semana 52^b	9 (7)	88 (32)	25 (18 a 32) p<0,001
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	7/93 (8)	71/194 (37)	N/A
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	2/42 (5)	17/80 (21)	N/A

^a Diferencia de tratamiento (ajustada por factores de estratificación de exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK, uso de corticosteroides al inicio y grupo de mMS al inicio).

^b La remisión clínica se definió como una subpuntuación de frecuencia de deposiciones de 0 (o 1 con una disminución ≥ 1 punto con respecto al inicio), una subpuntuación de sangrado rectal de 0 y una subpuntuación endoscópica ≤ 1 (excluida la friabilidad).

Los resultados de los análisis de sensibilidad estaban en línea con los resultados del análisis principal.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizó varios análisis de subgrupos preespecificados, considerando factores como la edad, sexo, raza, uso de corticosteroides al inicio, pretratamiento con medicamentos biológicos/inhibidores de JAK, pretratamiento solo con 5-ASA, mMS y calprotectina fecal (FC) iniciales, duración de la CU y extensión de la enfermedad. En general, estos análisis estuvieron en línea con la evaluación principal, presentando ligeras desviaciones (sin resultados estadísticamente significativos) en algunos subgrupos que incluían menos pacientes, como ciertas categorías raciales, fallos en tratamientos previos con anti-TNF/JAK y edades superiores o inferiores a 65 años. No obstante, las estimaciones puntuales de estos análisis, en su mayoría, coincidieron con un efecto positivo del tratamiento.

En un análisis de subgrupo preespecificado de remisión clínica sin corticosteroides en la semana 52 (población por intención de tratar, mMS 5-9), la proporción de pacientes que lograron una remisión clínica sin corticosteroides adecuadamente definida en la semana 52 en el subgrupo de pacientes que usaron corticosteroides al inicio fue significativamente mayor en el grupo de etrasimod 27/87 (31,0 %) *vs* 3/40 (7,5%), diferencia 23,05%; IC95%: 10,20 a 35,90; $p < 0,001$.

El análisis complementario de un mMS de 4, que incluye una subpuntuación endoscópica ≥ 2 y una subpuntuación de sangrado rectal ≥ 1 , mostró resultados de eficacia acordes con el análisis principal. En pacientes con proctitis aislada al inicio, una mayor proporción de los tratados con etrasimod alcanzó la remisión clínica en la semana 12 (46% *vs* 29%) y en la semana 52 (42% *vs* 14%). En lo que concierne al inicio temprano de la mejoría sintomática, en la semana 2, una mayor proporción de pacientes con etrasimod logró la remisión sintomática (16% *vs* 11%), y en la semana 4, una remisión sintomática completa (11% *vs* 4%). La remisión endoscópica, definida como una subpuntuación de 0, fue alcanzada por más pacientes con etrasimod en la semana 12 (15% *vs* 4%), en la semana 52 (26% *vs* 6%), y en ambas semanas (11% *vs* 2%). Además, la remisión endoscópica y una puntuación histológica de Geboes $< 2,0$ fueron logradas por una mayor proporción de pacientes con etrasimod en la semana 12 (11% *vs* 2%) y en la semana 52 (18% *vs* 5%). En cuanto a dolor abdominal y urgencia, en la semana 12, una mayor proporción de pacientes con etrasimod no presentaba dolor abdominal (27% *vs* 13%) ni urgencia (19% *vs* 7%), y en la semana 52, una mayor proporción de estos pacientes seguía sin dolor abdominal (22% *vs* 7%) ni urgencia (19% *vs* 8%).

Con respecto a la evolución temporal de la respuesta también se refleja en la ocurrencia de “no respuesta” durante las semanas 13-52. En la semana 52 del estudio, la razón más frecuente para la no respuesta (entre el 45,1% y el 61,1% de los no respondedores) fueron los eventos intercurrentes (EI) de discontinuación del tratamiento por falta de eficacia, empeoramiento de la enfermedad o eventos adversos (EA) relacionados con la CU, siendo el empeoramiento de la enfermedad la causa más común. El segundo grupo más común de no respondedores fueron los verdaderos no respondedores (entre el 21,4% y el 36,9%). Aunque esto no desafía la conclusión de un efecto a largo plazo frente al placebo, complica la estimación de su tamaño. Sin embargo, a pesar de las altas tasas de EI, los resultados apoyan satisfactoriamente la eficacia a largo plazo.

No hubo mejora en las manifestaciones extraintestinales en las semanas 12 y 52 con etrasimod en comparación con el placebo en sujetos que las sufrían al inicio. Hubo un cambio estadísticamente significativo en las puntuaciones del cuestionario utilizado para evaluar la calidad de vida en pacientes con enfermedades inflamatorias del intestino IBDQ

(por sus siglas en inglés) tanto en la semana 12 como en la 52. Para otros instrumentos de evaluación de la calidad de vida (S-36 y WPAI-UC), no se demostró significancia general, pero se observaron cambios relevantes en las subescalas.

Los resultados de otras variables secundarias y exploratorias estuvieron en línea con el análisis principal. Ver tabla A2 y figura A1 del anexo.

Los resultados de eficacia en pacientes con un mMS de 4 fueron acordes con el análisis principal. En pacientes con proctitis aislada, el 46% de los tratados con etrasimod alcanzaron la remisión clínica en la semana 12, comparado con el 29% con placebo, y en la semana 52, fue del 42% frente al 14%. En cuanto a la mejoría sintomática temprana, en la semana 2, el 16% de los pacientes tratados con etrasimod lograron remisión sintomática frente al 11% con placebo. En la semana 4, la remisión sintomática completa fue del 11% con etrasimod y del 4% con placebo. La evaluación endoscópica e histológica mostró que la remisión endoscópica fue alcanzada por el 15% de los pacientes con etrasimod frente al 4% con placebo en la semana 12, en la semana 52 fue del 26% frente al 6%, y tanto en la semana 12 como en la 52 fue del 11% frente al 2%. La remisión endoscópica y la puntuación histológica de Geboes < 2,0 fueron alcanzadas por el 11% con etrasimod frente al 2% con placebo en la semana 12, y en la semana 52 fue del 18% frente al 5%. Respecto al dolor abdominal y urgencia, en la semana 12, el 27% de los pacientes tratados con etrasimod no presentaban dolor abdominal frente al 13% con placebo, y el 19% no presentaban urgencia frente al 7% con placebo. En la semana 52, el 22% de los pacientes con etrasimod no presentaban dolor abdominal frente al 7% con placebo, y el 19% no presentaban urgencia frente al 8% con placebo. Finalmente, en el cuestionario de la enfermedad inflamatoria intestinal (IBDQ, evalúa la calidad de vida de los pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales), los pacientes tratados con etrasimod mostraron una mayor mejoría en la puntuación total del IBDQ, con un cambio de 42,8 puntos en la semana 12, comparado con 27,4 puntos en el grupo placebo, y en la semana 52, el cambio fue de 55,8 puntos frente a 38,1 puntos en el grupo placebo.

Estudio ELEVATE UC 12

Los pacientes (n=354) fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir etrasimod o placebo, respectivamente durante 12 semanas. Los criterios de inclusión y exclusión fueron los mismos que en el estudio ELEVATE UC 52. La estratificación fue compartida con el otro estudio pivotal, en función de uso previo de medicamentos biológicos/inhibidores de JAK (Sí/No), uso concomitante de corticosteroides orales (Sí/No) y la actividad de la enfermedad al inicio (mMS: 4 a 6; o 7 a 9).

En general, las características demográficas y basales, incluyendo los medicamentos previos y concomitantes para la CU, estaban en general bien equilibradas entre los grupos de tratamiento con etrasimod y placebo. La edad media (DE) fue de 40,4 (13,4) años, siendo el rango de edad de 18 a 64 el que mayor representación tenía (94,4%). Los hombres representaban el 58,8%; la media (DE) del índice de masa corporal era 24,57 (4,7) kg/m²; el 74,86% era de raza blanca. Al inicio del estudio, los pacientes incluidos tenían una mediana de mMS de 7, con un 5,6 % de los pacientes con un mMS de 4, un 67 % con un mMS de 5 a 7 (enfermedad activa moderada) y un 27,4 % con un mMS > 7 (enfermedad activa grave). El 8 % de los pacientes incluidos presentaban proctitis aislada. El 33 % de los pacientes habían estado expuestos previamente a fármacos biológicos/inhibidores del JAK; el 18 % de los pacientes habían estado expuestos a más de 1 fármaco biológico/inhibidor del JAK y el 12 % de los pacientes habían estado expuestos previamente a anti-integrinas. Al inicio, el 83 % de los pacientes recibían aminosalicilatos orales y el 28 % corticoesteroides orales.

Un 22% de los de los pacientes tuvieron desviaciones del protocolo que se consideraron importantes.

De los 354 pacientes aleatorizados, el 89,5 % y el 88,8 % de los pacientes completaron la semana 12 en el grupo de etrasimod y placebo, respectivamente.

Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con etrasimod alcanzó la remisión clínica, la mejoría endoscópica, la remisión sintomática y la curación mucosa en la semana 12 en comparación con el placebo. La siguiente tabla 2 muestra los resultados en la variable principal y secundarias clave. El análisis principal se realizó en la semana 12 en pacientes con enfermedad activa de moderada a grave, definida como mMS de 5 a 9.

Tabla 2. Resultados de la variable principal y secundarias clave del estudio ELEVATE UC 12. Población ITT con mMS al inicio 5-9.

Variable evaluada en el estudio	Placebo N = 112 n (%)	Etrasimod 2 mg N =222 n (%)	% Diferencia (2-sided p-valor) ^a
Remisión clínica en la semana 12	17 (15,2)	55 (24,8)	9,69 (1,14 a 18,23) p=0,026
Variables secundarias clave en la semana 12			
Mejoras endoscópicas	21 (18,8)	68 (30,6)	12,11 (3,0 a 21,23) p=0,009
Remisión sintomática	33 (29,5)	104 (46,8)	17,48 (6,82 a 28,15) p=0,001
Curación de la mucosa	10 (8,9)	36 (16,2)	7,44 (0,50 a 14,39) p=0,036

Los análisis de sensibilidad para la variable principal y las variables secundarias clave mostraron resultados similares. En general se observa una magnitud del efecto menor que en el estudio ELEVATE UC 52, además para algunas variables secundarias clave la significancia estadística se cumplió por un margen pequeño.

Se realizaron análisis de subgrupos similares al estudio ELEVATE UC 52. En general, no se demostró significancia estadística, esta vez no solo para subgrupos pequeños, sino también debido a la menor magnitud general del efecto. Sin embargo, se observa una estimación puntual "negativa" (o cero), que no demuestra un beneficio para los pacientes en aquellos que habían sido pretratados con más de un biológico/inhibidor de JAK y en los mayores de 65 años.

La tabla A2 del anexo muestra los detalles de los resultados para la variable principal y secundarias.

En el estudio ELEVATE UC 12, los resultados de las variables secundarias mostraron que la eficacia en pacientes con un mMS de 4 fue coherente con el análisis principal. En pacientes con proctitis aislada, el 39% de los tratados con etrasimod alcanzaron la remisión clínica en la semana 12, comparado con el 8% del grupo placebo. En cuanto a la mejoría sintomática temprana, en la semana 4, el 28% de los pacientes tratados con etrasimod lograron remisión sintomática frente al 16% con placebo, y la remisión sintomática completa fue del 12% con etrasimod y del 4% con placebo. La evaluación endoscópica e histológica mostró que la remisión endoscópica fue alcanzada por el 17% de los pacientes con etrasimod frente al 8% con placebo en la semana 12. Además, la remisión endoscópica y la puntuación histológica de Geboes < 2,0 fueron alcanzadas por el 10% con etrasimod frente al 5% con placebo. Respecto al dolor abdominal y urgencia, en la semana 12, el 32% de los pacientes tratados con etrasimod no presentaban dolor abdominal frente al 18% con placebo, y el 21% no presentaban urgencia frente al 12% con placebo. Por último, en el cuestionario de la enfermedad inflamatoria intestinal (IBDQ), los pacientes tratados con etrasimod mostraron una mayor mejoría en la puntuación total del IBDQ, con un cambio de 47,5 puntos desde el inicio, comparado con 30,2 puntos en el grupo placebo.

Una mayor proporción de pacientes con proctitis aislada en la visita basal tratados con etrasimod en comparación con placebo lograron la remisión clínica en la semana 12 (39% frente a 8%).

Seguridad ^(32,33)

Se dispone de datos de seguridad provenientes de 20 estudios completados (15 estudios completados de Fase 1, 3 estudios completados de Fase 2 (colitis ulcerosa y dermatitis atópica), 2 estudios pivotaes completados de Fase 3 (colitis ulcerosa; Estudios ELEVATE UC 52 y ELEVATE UC 12) y 3 estudios en curso de Fase 2 o Fase 3 (colitis ulcerosa y alopecia areata).

Etrasimod ha sido administrado a 1556 pacientes, incluidos 1107 con CU, dermatitis atópica o alopecia areata. Esto se traduce en una exposición de 879,1 pacientes-año.

En el subgrupo de pacientes con CU, 942 pacientes contribuyen a una exposición total de 757,9 pacientes-año de exposición a etrasimod 2 mg, con 666, 281 y 27 pacientes expuestos a etrasimod 2 mg durante ≥ 26 , ≥ 52 , y ≥ 104 semanas, respectivamente.

El promedio de la duración del tratamiento con etrasimod 2 mg en los estudios pivotaes controlados con placebo fue de 25 semanas vs. 19 semanas los tratados con placebo.

Solo se dispone de datos de tres pacientes adolescentes (16 a < 18 años), de los cuales solo un paciente recibió etrasimod 2 mg, de igual manera se cuenta con datos muy limitados del rango de edad de ≥ 65 y ≥ 75 .

Teniendo en cuenta los datos agrupados presentados en el dossier, en general, una mayor proporción de pacientes tuvo eventos adversos emergentes con el tratamiento (TEAE, por sus siglas en inglés) con etrasimod 2 mg que con placebo en los grupos controlados con placebo

Los eventos adversos (EA) agrupados según el sistema de órganos o la clase de órgano afectado (SOC) que presentaron tasas de incidencia más altas con etrasimod 2 mg en comparación con el placebo, superando el 1%, fueron los siguientes: infecciones e infestaciones (19,1% vs. 16,6%), exploraciones complementarias (12,8% vs. 8,9%), trastornos del sistema nervioso (12,1% vs. 6,7%), trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo (9,7% vs. 6,4%), trastornos del metabolismo y la nutrición (6,6% vs. 2,9%), trastornos oculares (5,0% vs. 3,2%), trastornos cardíacos (4,2% vs. 1,3%), trastornos vasculares (3,3% vs. 2,2%), lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos (2,8% vs. 1,6%), trastornos psiquiátricos (2,3% vs. 1,3%), trastornos hepatobiliares (1,9% vs. 0,6%), y trastornos del sistema reproductor y de las mamas (1,0% vs. 0%).

En el análisis de los datos agrupados, se observa que los TEAE por PT (término preferido) que ocurrieron en $\geq 1\%$ de los sujetos en el grupo de etrasimod 2 mg y que fueron más frecuentes ($\geq 1\%$) en el grupo de etrasimod 2 mg en comparación con el placebo fueron: cefalea, pirexia, náuseas, mareos, aumento de la gamma-glutamilttransferasa, hipertensión, infección del tracto urinario, aumento de la alanina aminotransferasa, vómitos, aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, diarrea, hipercolesterolemia y bradicardia. Además, se identificaron un total de 7 participantes (1,2%) de 577 que pueden agruparse bajo el término "infecciones del tracto respiratorio inferior" durante la revisión (4 con bronquitis, y 3 con neumonía, neumonía viral o neumonía bacteriana, 1 evento cada uno) en el grupo de etrasimod 2 mg. No se reportaron tales eventos en el grupo de placebo.

La mayoría de los TEAE fueron grado 1 o 2 en todos los grupos de tratamiento. La proporción de sujetos con eventos adversos graves (SAE, por sus siglas en inglés) o cualquier TEAE de grado 3 o superior fue generalmente similar en los grupos de etrasimod 2 mg (4,5% y 5,4% de los sujetos, respectivamente), etrasimod <2 mg (5,8% y 3,8% de los sujetos, respectivamente) y placebo (5,4% y 6,1% de los sujetos, respectivamente).

Los TEAE de grado 3 más frecuentes por SOC ($> 1\%$ de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento) con una tasa de incidencia más alta en etrasimod 2 mg fueron:

- Trastornos gastrointestinales SOC (etrasimod 2 mg: 2,6% de los sujetos; etrasimod <2 mg: 3,8% de los sujetos; placebo: 1,9% de los sujetos) con PT en etrasimod 2 mg: colitis ulcerosa, náuseas, dolor abdominal, vómitos, síndrome de prolapso mucoso y proctitis.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático SOC (etrasimod 2 mg: 0,9% de los sujetos; etrasimod <2 mg: ningún sujeto; placebo: 1,3% de los sujetos) con PT en etrasimod 2 mg de anemia y anemia por deficiencia de hierro.
- Infecciones e infestaciones SOC (etrasimod 2 mg: 0,5% de los sujetos; etrasimod <2 mg: ningún sujeto; placebo: 1,6% de los sujetos) con PT en el grupo de etrasimod 2 mg de COVID-19, neumonía por COVID-19 y neumonía bacteriana.

Teniendo en cuenta exclusivamente los datos de seguridad de los estudios ELEVATE UC 12 y 52, en el estudio ELEVATE UC 52, se notificaron TEAE en el 71% (206/289) pacientes en el grupo de etrasimod y en el 56% (81/144) pacientes en el grupo de placebo. En ELEVATE UC 12, los eventos adversos ocurrieron en el 47% (12/238) pacientes en el grupo de etrasimod y en el 47% (54/116) pacientes en el grupo de placebo. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados. En el estudio ELEVATE UC 52, 12 (4%) de 289 pacientes en el grupo de etrasimod y 7 (5%) de 144 pacientes en el grupo de placebo discontinuaron el tratamiento debido a EA. En ELEVATE UC 12, 13 (5%) de 238 pacientes en el grupo de etrasimod y uno (1%) de 116 pacientes en el grupo de placebo discontinuaron el tratamiento debido a EA.

Los SAE fueron numéricamente bajos y similares entre los grupos, con 20 (7%) de 289 pacientes en el grupo de etrasimod y 9 (6%) de 144 pacientes en el grupo de placebo en ELEVATE UC 52, y 6 (3%) de 238 pacientes en el grupo de etrasimod y 2 (2%) de 116 pacientes en el grupo de placebo en ELEVATE UC 12. Los TEAE más comunes ($\geq 1\%$ de los pacientes) incluyeron anemia, dolor de cabeza y exacerbación de la colitis ulcerosa. Las infecciones generales, graves y oportunistas fueron similares entre los grupos. Cuatro pacientes tuvieron eventos de herpes zóster, dos en el grupo de etrasimod en ELEVATE UC 52 y dos en el grupo de placebo en ELEVATE UC 12. Estos eventos fueron leves o moderados y no llevaron a la discontinuación del estudio.

Los TEAE de interés especial fueron similares entre los dos estudios. No se reportaron malignidades. Se observaron niveles elevados de enzimas hepáticas en ambos ensayos, con mayor incidencia en los grupos de etrasimod. Ningún paciente cumplió los criterios de la Ley de Hy. En ELEVATE UC 52, dos pacientes discontinuaron el tratamiento debido a un aumento de alanina aminotransferasa. Se reportaron nueve eventos de bradicardia o bradicardia sinusal en pacientes con etrasimod: cuatro en ELEVATE UC 52 y cinco en ELEVATE UC 12; ninguno en el grupo de placebo. Cinco de estos eventos fueron considerados de interés especial. Ocho eventos ocurrieron el día 1 y uno el día 2. Dos fueron sintomáticos y llevaron a la discontinuación del estudio; ambos se resolvieron sin intervención farmacológica. De los siete eventos asintomáticos, tres pacientes discontinuaron el estudio. No se reportaron eventos graves de bradicardia o bloqueo atrioventricular, ni frecuencias cardíacas inferiores a 40 latidos por minuto. Trece pacientes presentaron hipertensión, sin interrupciones del estudio. Tres pacientes tuvieron edema macular: uno en el grupo de etrasimod de ELEVATE UC 52 que discontinuó, uno en el grupo de placebo de ELEVATE UC 12 que continuó sin interrupción y uno en el grupo de etrasimod de ELEVATE UC 12 que también continuó. Todos los eventos de edema macular se resolvieron.

Discusión

La CU es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica que se caracteriza por una inflamación recurrente y ulceración de la mucosa del colon. Esta patología afecta de manera significativa la calidad de vida de los pacientes debido a los síntomas debilitantes como diarrea sanguinolenta, dolor abdominal y urgencia fecal. A pesar de los avances en el tratamiento, una proporción considerable de pacientes no responde adecuadamente a las terapias convencionales, lo que resalta la necesidad de opciones terapéuticas adicionales y más efectivas.

El tratamiento a corto plazo de la CU tiene como objetivo la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica, entendida como una resolución de la sintomatología incluyendo la curación de la mucosa como objetivo a largo plazo ⁽³⁸⁾. El tratamiento de la CU ha experimentado una evolución significativa con la introducción de nuevos agentes biológicos y pequeñas moléculas dirigidas.

Etrasimod, como modulador selectivo de los receptores de esfingosina-1-fosfato, actúa mediante la regulación del tráfico de linfocitos, promoviendo su retención en los ganglios linfáticos y disminuyendo así la infiltración de linfocitos en el tejido inflamado.

Etrasimod ha demostrado en los estudios ELEVATE UC 12 y ELEVATE UC 52 una eficacia clínica y estadísticamente significativa superior al placebo para alcanzar la remisión clínica de la colitis ulcerosa, tanto en la fase de inducción como en la de mantenimiento. Ambos estudios tuvieron un diseño idéntico con respecto a la fase de tratamiento a corto plazo de inducción, pero solo uno, estudio ELEVATE UC 52, también incluyó un período de tratamiento a largo plazo de mantenimiento.

De acuerdo con la guía específica de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el desarrollo de medicamentos destinados al tratamiento de la CU, los estudios pivotaes deben ser ensayos clínicos controlados, aleatorizados y con un diseño en paralelo, comparando el nuevo medicamento con un tratamiento estándar o un placebo. Para evitar sesgos, estos estudios deben ser doble ciego ⁽³⁹⁾.

La guía recomienda realizar estudios de inducción a corto plazo (generalmente de 8 a 12 semanas) para evaluar la eficacia inicial del medicamento, seguidos de estudios de mantenimiento a más largo plazo (de 6 a 12 meses) para evaluar la eficacia a largo plazo y la seguridad.

Los estudios deben incluir pacientes con CU moderada a grave que cumplan con criterios diagnósticos específicos, confirmados mediante criterios clínicos, endoscópicos e histológicos. En el momento del reclutamiento, los pacientes deben presentar una puntuación en el Índice de Actividad de la Colitis Ulcerosa (mMS) de 6 a 12.

Para evaluar la eficacia, la guía recomienda el uso de variables clínicas principales bien establecidas, como la remisión clínica y la mejora en el Índice de Actividad de la Colitis Ulcerosa (mMS). Otras variables principales pueden incluir la tasa de respuesta clínica, la mejora en el índice endoscópico y la reducción de los síntomas. Entre las variables secundarias se pueden considerar la tasa de remisión endoscópica, la reducción de la medicación concomitante, la mejora en la calidad de vida del paciente y la tasa de eventos adversos.

En cuanto al diseño, la población incluida, el comparador y las variables de eficacia, los estudios ELEVATE UC 12 y ELEVATE UC 52 siguen, en general, las recomendaciones de la guía de la EMA, aunque existen algunas divergencias respecto a la guía de la EMA

El estudio ELEVATE UC 52 no cumple plenamente con la recomendación de incluir un control activo para la fase de tratamiento a largo plazo.

Los criterios de inclusión se consideraron adecuados, aunque se permitió la inclusión de pacientes pretratados solo con mesalazina. Este grupo representó un pequeño porcentaje (17% en el estudio a largo plazo y 11% en el estudio a corto plazo) y no cuestiona la indicación de una terapia de segunda y/o tercera línea. No obstante, los pacientes con enfermedad grave generalmente no deben ser tratados solo con mesalazina, indicada solo para enfermedad leve a moderada.

También se permitió la inclusión de pacientes con proctitis aislada, lo cual es una característica especial del ensayo ya que generalmente se excluyen en los ensayos de CU. Estos pacientes se incluyeron bajo los mismos criterios que los de enfermedad más extensa y el protocolo no definió un pretratamiento específico para la proctitis. Esto se considera inadecuado, ya que el tratamiento principal es la aplicación local de 5-ASA y/o corticosteroides además de tratamientos sistémicos. Aunque se reconoció que esta subpoblación está subrepresentada en los ensayos, se

aconsejó evaluarla fuera del análisis primario, lo cual finalmente no se hizo. Estos pacientes representaron el 6,5% en el estudio a largo plazo y el 7,6% en el estudio a corto plazo.

Los pacientes debían tener una enfermedad de moderada a grave. Inicialmente, se propuso incluir pacientes con una puntuación mMS de 4, además de los habituales 5-9, siempre que tuvieran una puntuación endoscópica de al menos 2. Esto fue discutido antes del estudio y aceptado por el CHMP, ya que la clasificación de la gravedad está en debate y se consideró adecuado asegurar una enfermedad moderada a grave mediante endoscopia. Finalmente, el solicitante evaluó a los pacientes con mMS de 5-9 como población de análisis principal, lo cual es aceptable.

Los criterios de inclusión permitieron pacientes a partir de 16 años, pero solo se incluyeron tres pacientes menores de 18 en los estudios: uno en el estudio ELEVATE UC 52 (placebo) y dos en el estudio ELEVATE UC 12 (uno con etrasimod). Esto limita la información sobre la eficacia de etrasimod en esta subpoblación. Aunque el solicitante presentó argumentos y datos de modelado PKPD en apoyo de la indicación, los datos de eficacia para los pacientes de 16 a 18 años han sido extrapolados a partir de los datos de adultos. Asimismo, los datos en pacientes mayores de 65 años también son limitados, aunque en menor medida que en los menores de 18 años. Aunque existen diferencias en la gravedad de la enfermedad entre niños y adultos, la patogenia de la CU y el curso de la enfermedad pueden considerarse suficientemente similares, y son más similares cuanto mayores son los niños, con el fin de permitir la extrapolación de la eficacia de los adultos a los adolescentes mayores sobre la base de una exposición similar a etrasimod.

En general, los criterios de inclusión y exclusión no reflejan completamente la indicación prevista. Sin embargo, los análisis adicionales sobre la eficacia en la población objetivo y el tratamiento de segunda línea no han mostrado motivos relevantes de preocupación.

Las características basales de los pacientes fueron similares en todos los grupos de tratamiento en los ensayos ELEVATE UC 12 y ELEVATE UC 52. Sin embargo, en ambos estudios, hubo un porcentaje más alto de pacientes con proctitis aislada en el grupo placebo en comparación con el grupo de etrasimod.

En el estudio ELEVATE UC 12 todos los pacientes del ensayo presentaban CU activa de moderada a grave, con más de la mitad de los pacientes con colitis izquierda/proctosigmoiditis (59%). Cabe destacar que alrededor de dos tercios de los pacientes (66,8% de los pacientes tratados con etrasimod y 66,4% de los pacientes tratados con placebo) no habían recibido terapia biológica o con inhibidores de JAK previamente. Aproximadamente el 20% de los sujetos en cada grupo de tratamiento había fracasado previamente en el tratamiento con anti-TNF para la CU.

En el estudio ELEVATE UC 52 todos los sujetos del ensayo presentaban CU activa de moderada a grave, con más de la mitad de los sujetos con colitis izquierda/proctosigmoiditis (59,5%). Casi una quinta parte de los pacientes (17,15%) había tenido fracaso en el tratamiento con 5-ASA oral. Del 21% de los sujetos que habían recibido anti-TNF previamente, la mayoría (más del 87,9%) había experimentado fracaso con al menos una terapia con anti-TNF. Cabe destacar que más de dos tercios de los pacientes (70,9% de los pacientes tratados con etrasimod y 68,8% de los pacientes tratados con placebo) en ELEVATE UC 52 no habían recibido terapia biológica o con inhibidores de JAK previamente. En general, las características de la enfermedad al inicio del estudio eran representativas de una población de pacientes con CU activa de moderada a grave

En general, los análisis de subgrupos mostraron una mayor eficacia con etrasimod que con placebo en todos los subgrupos investigados. No se encontró evidencia de una diferencia sistemática en el efecto del tratamiento según la terapia biológica o con inhibidores de JAK previa, ni entre el uso de corticosteroides al inicio del estudio o la actividad de la enfermedad en los resultados analizados en la semana 12 y la semana 52. En la mayoría de los análisis, la diferencia entre etrasimod y placebo fue estadísticamente significativa, sin embargo, los estudios ELEVATE no estaban diseñados para evaluar la significancia estadística de los análisis de subgrupos debido al número limitado de

pacientes en los subgrupos. Por lo tanto, los valores p de los análisis de subgrupos de los ensayos individuales deben interpretarse con cautela.

Para evaluar la eficacia en el periodo de inducción, el solicitante designó como variable principal de eficacia la remisión clínica a las 12 semanas, definida como una subpuntuación de frecuencia de deposiciones de 0 (o 1 con una disminución ≥ 1 punto con respecto al inicio), una subpuntuación de sangrado rectal de 0 y una subpuntuación endoscópica ≤ 1 (excluida la friabilidad). Este criterio sigue las directrices de la FDA, no las de la guía europea de CU. Las tres "variables secundarias clave" son: mejora endoscópica (subpuntuación endoscópica de 1 o 0, excluyendo friabilidad), remisión sintomática (subpuntuación de frecuencia de deposiciones de 0 o 1 con una mejora de al menos 1 punto y una subpuntuación de sangrado rectal = 0), y curación mucosa (subpuntuación endoscópica ≤ 1 , excluyendo friabilidad) con remisión histológica (puntuación del Índice de Geboes $< 2,0$). Aunque el criterio principal no cumple con la guía de la EMA, los criterios secundarios sí lo hacen adecuadamente. El criterio de curación mucosa con un subpuntuación endoscópica de 1 es cuestionable, pero aceptable al incluir la normalización histológica. Los criterios secundarios adicionales sobre categorizaciones de respuesta, mejora, síntomas, calidad de vida y biomarcadores también se consideraron adecuados.

Para la evaluación a largo plazo de la eficacia en el estudio ELEVATE UC 52, la variable principal en la semana 52 y la mayoría de las variables secundarias clave fueron las mismas que las variables en la semana 12. Sin embargo, se añadieron dos variables secundarias clave adicionales: la proporción de sujetos en remisión clínica en la semana 52 sin recibir corticosteroides durante ≥ 12 semanas, y la proporción de sujetos en "remisión clínica sostenida" tanto en la semana 12 como en la semana 52. Aunque se aceptan estas variables adicionales, la variable principal propuesta no cumple con la directriz UC de la EMA.

En las evaluaciones de la semana 52, normalmente se requiere la evaluación "sin corticosteroides" de la curación de la mucosa y la remisión sintomática, lo cual se limitó a una evaluación de "remisión clínica" definida como un compuesto de los tres componentes de mMS. El solicitante incluyó la "mejora endoscópica sin corticosteroides" como "otra variable secundaria", pero solo evaluó la "remisión sintomática sin corticosteroides" como un punto final post-hoc. A pesar de esta crítica, los resultados son adecuados y suficientemente robustos para disipar las preocupaciones sobre esta variable inicialmente no especificada.

La alta tasa observada de interrupciones intercurrentes del tratamiento dificulta la evaluación y el curso temporal de la respuesta. Los métodos estadísticos, incluida la estimación del tamaño de la muestra, se consideraron en su mayoría adecuados.

En el estudio ELEVATE UC 12, el tratamiento con etrasimod llevó a una "remisión clínica" (según la definición del solicitante) en casi el 25% de los pacientes (placebo 15,2%), una mejora endoscópica en el 30,6% (placebo 18,8%), una remisión sintomática en el 46,8% (placebo 29,5%) y una curación mucosa del 16,2% (placebo 8,9%). Todos estos resultados fueron estadísticamente significativos, y la gran mayoría de las variables secundarias exploratorias estuvieron en plena concordancia con estos resultados. De manera similar, los análisis adicionales y de sensibilidad realizados por el solicitante arrojaron resultados similares, incluso después de recalcular con diferentes métodos de imputación para los valores faltantes.

Los resultados observados después de 12 semanas de tratamiento indican que la tasa de respondedores clínicos fue del 30%-35% en los grupos de tratamiento activo y del 14%-19% en los tratados con placebo. Aunque los estudios varían en magnitud de efectos, las estimaciones combinadas muestran al menos una duplicación de la tasa, lo cual es satisfactorio.

Casi el 50% de los pacientes logran una remisión sintomática significativa y la curación mucosa, un predictor de pronóstico a largo plazo, se logra en casi el 20% de los pacientes. Entre el 15% y el 17% de los pacientes tratados con etrasimod lograron normalización endoscópica frente al 4%-8% en el grupo placebo. Aproximadamente el 10%

lograron normalización endoscópica con remisión histológica. En la semana 12, todas las variables principales y secundarias clave, así como la mayoría de otras secundarias, muestran una alta significancia estadística.

En el estudio ELEVATE UC 52, el 27,0% logró remisión clínica en la semana 12 (7,4% con placebo), el 35,0% logró una mejora endoscópica (placebo 14,1%), el 46,0% logró remisión sintomática (placebo 21,5%) y el 21,2% logró curación mucosa (placebo 4,4%). Todos estos resultados fueron altamente significativos estadísticamente, similares a la gran mayoría de otras variables secundarias.

En la semana 52, el 32,1% de los pacientes estaban en remisión clínica (placebo 7,4%), el 37,2% tuvo una mejora endoscópica (placebo 10,4%), el 43,4% tuvo remisión sintomática (placebo 21,5%) y el 26,6% logró curación mucosa (placebo 8,1%). La proporción de pacientes en remisión sin corticosteroides fue del 32,1% (placebo 6,7%), y el 17,9% de los pacientes tuvo remisión clínica tanto en la semana 12 como en la semana 52. La evaluación post-hoc de la mejora endoscópica sin corticosteroides en la semana 52 mostró una tasa de éxito del 26,4% (comparado con el 5,0% con placebo), y una tasa de remisión sintomática sin corticosteroides del 43,4% (placebo 18,5%).

En el estudio ELEVATE UC 52, solo el 32% de los pacientes del grupo placebo completaron el estudio, comparado con el 56% en el grupo de tratamiento activo. Estas tasas de discontinuación reflejan la pérdida de eficacia, más pronunciada en el grupo placebo. El reanálisis con imputación múltiple basada en placebo respalda los resultados originales. Sin embargo, la alta tasa de eventos intercurrentes que llevan a la discontinuación dificulta la evaluación del curso temporal de la respuesta y complica las conclusiones sobre los beneficios a largo plazo.

Los análisis de sensibilidad y suplementarios respaldaron los resultados de las variables principales y secundarias clave, mostrando que una mayor proporción de sujetos en población por intención de tratar (mMS basal de 4 a 9) lograron remisión clínica en las semanas 12 y 52 con etrasimod en comparación con el placebo.

Aunque el tratamiento activo muestra una superioridad estadísticamente significativa sobre el placebo, menos del 20% de los pacientes logran y mantienen la remisión temprana hasta el final del estudio, indicando una respuesta incompleta para la mayoría. Además, solo el 25% logra la curación mucosa en 52 semanas, lo cual es un buen pronóstico a largo plazo. No obstante, casi la mitad de los pacientes obtienen un beneficio clínico significativo en los síntomas principales de la colitis ulcerosa.

Los resultados de ambos estudios muestran que la eficacia es superior en aquellos pacientes sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK.

Otra limitación que destacar es el número de pacientes en los estudios de fase 3 tratados con inmunomoduladores de moléculas pequeñas con un modo de acción específico (inhibidores JAK) fue limitado a 53 en total, y a 24 que no habían recibido un biológico previamente. La eficacia en esta subpoblación de 24 pacientes tratados solo con inhibidores JAK (un total de 50 con exposición a inhibidores JAK y biológicos) mostró una respuesta similar a la población general, pero solo en el tratamiento a corto plazo. En la parte a largo plazo del estudio ELEVATE UC 52, casi no hubo pacientes con tratamiento previo solo con inhibidores JAK en las categorías de respuesta-evaluación seleccionadas (solo para el punto final de remisión sintomática, con una evaluación basada en 10 pacientes). El CHMP no consideró aceptable una conclusión sobre "eficacia similar" en pacientes con tratamiento previo con inhibidores JAK basándose en estos resultados. Del mismo modo, el número de pacientes que había fallado previamente a fármacos inhibidores de la IL 12 o IL 23 fue igualmente limitado (11 pacientes en total).

En los resultados del estudio ELEVATE UC 52, se observa una estimación puntual "negativa" (o cero), que no demuestra un beneficio para los pacientes en aquellos que habían sido pretratados con más de un biológico/inhibidor de JAK y en los mayores de 65 años. Ambos subgrupos fueron analizados nuevamente con resultados combinados y evaluaciones a 52 semanas, y al menos para los ancianos, los resultados parecen atribuibles a la variabilidad general debido a las diferentes poblaciones de pacientes. Los subgrupos de pacientes que habían sido pretratados solo con compuestos de 5-ASA mostraron resultados que estaban en consonancia con los resultados generales

En ambos estudios y puntos de evaluación (12 y 52 semanas), se presentaron análisis de subgrupos según sexo, edad, raza, región, ingesta inicial de corticosteroides, fracaso de tratamientos previos y gravedad de la enfermedad. Los resultados mostraron variabilidad, y algunos subgrupos no lograron significancia estadística. Hubo variación en los resultados de subgrupos a las 12 semanas, que se nivelaron al agruparlos. Se observó una eficacia reducida en pacientes con enfermedad prolongada y extensa (pancolitis), y en aquellos que previamente no respondieron a agentes anti-TNF o a más de un tratamiento biológico/inhibidor de JAK. Los resultados fueron consistentes para pacientes con proctitis únicamente y para aquellos con una mMS de 4

Respecto al perfil de seguridad de etrasimod, en general, fue bien tolerado, con una baja tasa de discontinuaciones debido a EA y una incidencia de EA graves similar al placebo. Los eventos más destacados conocidos para los medicamentos que actúan sobre SIP fueron la disminución de la frecuencia cardíaca y el retraso en la conducción AV (bloqueo AV de primer y segundo grado), que se manifestaron típicamente el día 1 del tratamiento con etrasimod (principalmente dentro de las primeras 4 horas desde el inicio), fueron transitorios y se resolvieron mayormente sin medidas contrarias para el día 2. Cabe destacar que, al evaluarse mediante análisis de ECG y signos vitales, el tratamiento con etrasimod se asoció con bradicardia (frecuencia cardíaca mínima por debajo de 60 lpm dentro de las primeras 4 horas) en el 33% de los sujetos. El tratamiento con etrasimod 2 mg se asoció con elevaciones en los valores de hepáticos (ALT, AST, ALP, bilirrubina total y gamma GT) y parámetros de colesterol total (no en ayunas).

La tasa general de infecciones en los estudios controlados fue similar entre etrasimod 2 mg y el placebo. No se reportaron diferencias en cuanto a infecciones graves, infecciones oportunistas, infecciones por herpes zóster o leucoencefalopatía multifocal progresiva.

La principal limitación respecto a los datos de seguridad es la exposición de solo un pequeño número de pacientes mayores a etrasimod, quienes podrían tener un mayor riesgo debido a sus efectos cardiovasculares conocidos o potenciales (cambios en la frecuencia cardíaca, conducción AV, niveles de colesterol y presión arterial, eventos relacionados con arritmias, etc.). Además, hay poca o ninguna evidencia que respalde la seguridad de las interacciones medicamentosas con betabloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio y otros antiarrítmicos.

No existen comparaciones directas con otros tratamientos disponibles como anti-TNF, vedolizumab, inhibidores JAK, ustekinumab u ozanimod. Sin embargo, varios metaanálisis en red ^(40,41,42) han realizado comparaciones indirectas de la eficacia y seguridad de estos tratamientos en la colitis ulcerosa.

En el metaanálisis de Trigo-Vicente et al. (2018), se comparó la eficacia y seguridad de los fármacos biológicos infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, etrolizumab, así como de tofacitinib y ozanimod en adultos con colitis ulcerosa moderada a grave, utilizados como primera línea. Para la terapia de inducción, infliximab fue el mejor medicamento para inducir la respuesta clínica y la remisión, mientras que ozanimod demostró ser el mejor para la inducción de la cicatrización mucosa. Tofacitinib tuvo la tasa más alta de mantenimiento de la remisión clínica. Todos los tratamientos fueron similares en cuanto a eventos adversos graves, y vedolizumab y tofacitinib presentaron las tasas más altas de infecciones. Conclusión: Este metaanálisis en red sugiere que infliximab puede ser la mejor opción terapéutica para la colitis ulcerosa moderada a severa. Vedolizumab parece tener mejores resultados en el mantenimiento que en la terapia de inducción y parece superior a golimumab y adalimumab ⁽⁴⁰⁾.

En cambio, en el metaanálisis de Lasa *et al.* (2021) ⁽⁴¹⁾, que incluyó únicamente ensayos clínicos de Fase III. Se utilizó el análisis SUCRA para clasificar los medicamentos incluidos para cada resultado, se observó que upadacitinib fue estadísticamente superior (SUCRA 0,996) al resto de los tratamientos analizados (infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, ustekinumab, etrolizumab, tofacitinib, filgotinib 100 y 200 mg, y ozanimod) en la inducción de la remisión clínica a las 6-8 semanas.

En el estudio de Burr y *et al.* ⁽⁴²⁾ comparó upadacitinib, infliximab, tofacitinib, golimumab, ozanimod, vedolizumab, adalimumab, ustekinumab, etrolizumab y filgotinib en términos de la variable de fallo en conseguir remisión clínica en

la semana 6-14. Upadacitinib mostró una eficacia estadísticamente superior al resto tanto los expuestos a anti-TNF como en los previamente expuestos. Las comparaciones entre otros agentes no presentaron diferencias significativas, salvo la superioridad de infliximab sobre adalimumab y filgotinib.

El estudio de fase 3b, doble ciego, aleatorizado que comparó vedolizumab y adalimumab en 769 pacientes se observó que vedolizumab fue superior a adalimumab para alcanzar la remisión clínica y mejoría endoscópica. Este efecto no se observó en la remisión clínica sin de corticoides ⁽⁴³⁾.

Recientemente, el NICE del Reino Unido realizó una evaluación de etrasimod utilizando comparaciones indirectas mediante un metaanálisis en red que incluyó 28 ensayos clínicos aleatorizados. En el análisis se consideraron los siguientes medicamentos: adalimumab, etrasimod, filgotinib, golimumab, infliximab, ozanimod, tofacitinib, upadacitinib, ustekinumab y vedolizumab. Los resultados de este metaanálisis en red, tanto en eficacia como en seguridad, se enfocan en las comparaciones de etrasimod con los principales medicamentos disponibles en el sistema nacional de salud británico (NHS, por sus siglas en inglés): adalimumab, infliximab y vedolizumab. Estos hallazgos respaldan la conclusión de que es probable que etrasimod ofrezca beneficios para la salud similares o superiores a los de los comparadores más comúnmente utilizados en el NHS ⁽⁴⁴⁾.

Un metaanálisis reciente, que incluyó 5 ensayos clínicos con 1990 pacientes, evaluó la eficacia y seguridad de ozanimod y etrasimod. Los resultados concluyeron que ambos moduladores del receptor SIP son eficaces para inducir y mantener la remisión en pacientes con CU activa de moderada a grave ⁽⁴⁵⁾.

Un metaanálisis en red en el que se evaluó la eficacia y seguridad comparativas de todos los tratamientos aprobados y emergentes para el mantenimiento en la CU moderada a grave. Hubo un total de 20 estudios elegibles con un total de 7660 pacientes. Los estudios se agruparon en dos estudios, es decir, de re-aleatorización de los pacientes respondedores después de un período de inducción y aquellos con un diseño en mantenimiento treat-through. Este metaanálisis en red se centra en los tratamientos de mantenimiento. Según los valores de SUCRA, para los pacientes re-aleatorizados, upadacitinib 30 mg/día fue el tratamiento más eficaz y ocupó el primer lugar (SUCRA 94,9%) en comparación con otros tratamientos probados. En los pacientes con tratamiento continuo, etrasimod ocupó el primer lugar en eficacia (SUCRA 91,1%) ⁽⁴⁶⁾.

Considerando la vasta experiencia y la sólida evidencia sobre los tratamientos para la CU, así como la disponibilidad de biosimilares, las principales guías de práctica clínica recomiendan el uso de anti-TNF- α , ustekinumab, vedolizumab e inhibidores de quinasas JAK como tratamiento de segunda línea en pacientes con respuesta insuficiente o intolerancia al tratamiento convencional. Sin embargo, es importante destacar que existen nuevas terapias autorizadas, como ozanimod, mirikizumab (anti-IL23) y risankizumab (anti-UL13), que no están incluidas en estas guías debido que su autorización se produjo después de la publicación o actualización de estas ^(47,48).

Filgotinib, tofacitinib y upadacitinib son inhibidores JAK indicados para el tratamiento de distintas enfermedades inflamatorias crónicas, entre ellas, la CU. Los resultados del ensayo clínico ORAL Surveillance ⁽⁴⁹⁾ mostraron un incremento del riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE) y de neoplasias malignas (excluyendo cáncer de piel no melanoma), en pacientes con 50 años o más, con artritis reumatoide y con al menos un factor de riesgo cardiovascular tratados con tofacitinib, en comparación con los tratados con un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa. En base a estos hallazgos, se establecieron nuevas recomendaciones de uso de los inhibidores de la quinasa Janus para enfermedades inflamatorias crónicas en pacientes a partir de los 65 años y en aquellos que presenten factores de riesgo cardiovascular o para el desarrollo de neoplasias ⁽⁵⁰⁾.

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



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

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

Por todo ello, el PRAC recomienda a los profesionales sanitarios que en ciertos grupos de población se utilicen los inhibidores de la JAK únicamente cuando no se disponga de las alternativas terapéuticas adecuadas. Estos grupos de población los constituyen los pacientes de 65 años o más, aquellos con antecedentes o factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, pacientes fumadores o ex-fumadores que fumaron durante un tiempo prolongado o con factores de riesgo adicionales de neoplasias malignas. En pacientes con riesgo de TEV, estos medicamentos deben utilizarse con cautela ⁽⁵¹⁾.

Conclusión

Etrasimod está indicado para el tratamiento de pacientes a partir de 16 años de edad con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un fármaco biológico. La autorización se fundamenta en los resultados de dos estudios pivotaes donde se evaluó la seguridad y eficacia en tratamientos de inducción y mantenimiento. Las variables de eficacia co-primarias fueron la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión clínica en la semana 12 y en la semana 52.

Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con etrasimod alcanzó la remisión clínica, la mejoría endoscópica, la remisión sintomática y la curación mucosa tanto en la semana 12 como en la semana 52, en comparación con el placebo. La remisión clínica sin corticoesteroides y la remisión clínica mantenida se lograron en la semana 52.

En el estudio ELEVATE UC 12, la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión clínica a las 12 semanas fue del 15,2% en el grupo de placebo y del 24,8% en el grupo de etrasimod. En el estudio ELEVATE UC 52, la proporción de pacientes en remisión clínica a las 12 semanas fue del 7% con placebo y del 27% con etrasimod; a las 52 semanas, estas proporciones fueron del 7% y del 32%, respectivamente.

Respecto al perfil de seguridad de etrasimod deberá considerarse en cada paciente de forma individualizada. La evaluación de seguridad mostró una baja proporción de sujetos con TEAE y SAE, con pequeñas diferencias respecto al placebo y una variedad de términos únicos, mayormente en pacientes individuales. Dada la gravedad leve predominante de los eventos y las bajas tasas de retiradas del estudio debido a TEAE, se considera un perfil de seguridad aceptable.

Los eventos adversos clave relacionados con etrasimod son bradicardia y retrasos en la conducción auriculoventricular (AV), más pronunciados en los primeros 2 días de tratamiento y resueltos mayormente sin intervención. También se han reportado niveles elevados de ALT, AST y GGT. En general, los eventos adversos más frecuentes, los cambios en los

parámetros de laboratorio, ECG y signos vitales reflejan los efectos conocidos de la farmacodinámica de etrasimod y son consistentes con el perfil de seguridad de otras sustancias activas sobre el receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P).

Los datos de eficacia y seguridad en adolescentes (16 a <18 años) y en ancianos son muy limitados.

Actualmente, no se dispone de datos comparativos directos entre etrasimod y otras opciones terapéuticas. Los estudios disponibles no permiten establecer una diferencia significativa entre etrasimod y otros medicamentos biológicos o inmunomoduladores con la misma indicación. Los medicamentos anti-TNF tienen mayor evidencia debido a su más amplia experiencia de uso y datos acumulados. Se deben tener en cuenta las recomendaciones de seguridad de la EMA para el uso de inhibidores de JAK como opción de tratamiento, así como los factores de riesgo, características individuales y comorbilidades de cada paciente.

Para concluir, etrasimod se considera una opción de tratamiento de pacientes a partir de 16 años de edad con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un fármaco biológico. Se trata de una opción que aporta un mecanismo de acción diferente en el arsenal terapéutico actualmente disponible para CU.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, los laboratorios titulares de los comparadores, la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), el Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), la Confederación de Asociaciones de enfermos de Crohn y Colitis Ulcerosa (ACCU), 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 A1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	Etrasimod	Adalimumab	Golimumab	Infliximab	Mirikizumab	Ustekinumab	Vedolizuma b	Filgotinib	Tofacitinib	Upadacitinib	Ozanimod
Presentación	Comprimido recubierto con película.	Solución inyectable en 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 para perfusión. Pluma precargada para administración subcutánea.	Solución inyectable en jeringa precargada y pluma precargada para administración subcutánea. Solución para perfusión.	Solución para perfusión. Solución inyectable en jeringa precargada para administración subcutánea.	Comprimidos recubiertos con película.	Comprimidos recubiertos con película.	Comprimidos de liberación prolongada	Cápsulas.
Posología	2 mg de etrasimod una vez al día.	160 mg en la semana 0 (administrada mediante 4 inyecciones de 40 mg en un día o con 2 inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) 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. 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.	5 mg/kg administra-dos 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. La dosis recomendada para la formulación subcutánea es 120 mg una vez cada 2 semanas.	La dosis de inducción es de 300 mg por perfusión intravenosa, durante al menos 30 minutos, en las semanas 0, 4 y 8. La dosis de mantenimiento es de 200 mg (es decir, dos jeringas o dos plumas precargadas) por inyección subcutánea cada 4 semanas después de completar la dosis de inducción.	El tratamiento con Ustekinumab se inicia con una dosis intravenosa única basada en el peso corporal del paciente. A las 8 semanas se administra subcutáneamente una dosis de 90 mg que luego se continúa cada 8 o 12 semanas.	La pauta recomendada para perfusión intravenosa es de 300 mg en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas a partir de entonces. 108 mg administrados mediante inyección por vía subcutánea cada 2 semanas, tras al menos 2 perfusiones por vía intravenosa.	200 mg una vez al día.	5 mg administrados por vía oral dos veces al día (inducción de 10 mg dos veces al día por vía oral durante 8 semanas).	Inducción: La dosis de inducción recomendada de upadacitinib es de 45 mg una vez al día durante 8 semanas. En los pacientes que no logren un beneficio terapéutico adecuado en la semana 8, se puede continuar con upadacitinib 45 mg una vez al día durante 8 semanas más. Mantenimiento: 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	0,92 mg una vez al día que 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.
Indicación	Tratamiento de	Tratamiento de la	Tratamiento de la colitis	Tratamiento de la	Tratamiento de	Tratamiento de la	Tratamiento de	Tratamiento de la	Tratamiento de	Tratamiento de la	Tratamiento de



<p>autorizada</p>	<p>pacientes a partir de 16 años de edad con colitis ulcerosa (CU) activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un fármaco biológico.</p>	<p>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>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 dichas terapias.</p>	<p>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>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.</p>	<p>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 sean biológico o presenten contraindicaciones médicas a esos</p>	<p>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 (TNFα).</p>	<p>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>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>colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico.</p>	<p>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>Eventos adversos</p>	<p>Los eventos adversos más frecuentes con etrasimod son linfopenia, infección urinaria, infección del tracto respiratorio inferior, neutropenia, hipercolesterolemia, cefalea, mareo, alteración visual, bradicardia, hipertensión, elevación de enzimas hepáticas.</p>	<p>Los eventos adversos más frecuentes del adalimumab son infecciones de la nariz y la garganta, de los senos nasales y de las vías respiratorias superiores, reacciones en el lugar de la inyección (enrojecimiento, picor, sangrado, dolor o inflamación), dolor de cabeza y dolor de músculos y huesos. Adalimumab también puede afectar a la capacidad del sistema inmunitario para combatir las infecciones y el cáncer, y se han registrado algunos</p>	<p>Los eventos adversos 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 inflamatorias; alteraciones hepáticas; prurito, erupción, alopecia, dermatitis. Las reacciones adversas más graves que se han notificado son infecciones graves (como sepsis, neumonía, TB, infecciones fúngicas</p>	<p>Los eventos adversos más frecuentes con infliximab son infecciones víricas (como gripe o herpes labial), dolor de cabeza, infecciones en las vías respiratorias altas, sinusitis, náuseas, dolor abdominal, reacciones relacionadas con la perfusión y dolor. Infliximab también puede afectar a la capacidad del sistema inmunitario para combatir las infecciones y el cáncer, y se han registrado algunos casos de infecciones graves y de cánceres hematológicos en</p>	<p>Los eventos adversos más frecuentes son infecciones del tracto respiratorio superior, artralgia, cefalea, erupción cutánea, reacciones locales en el lugar de inyección.</p>	<p>Los eventos adversos más frecuentes (> 5%) en estudios clínicos con ustekinumab fueron nasofaringitis y dolor de cabeza. La mayoría se consideró leve y no requirió la interrupción del tratamiento. La reacción adversa más grave que se ha informado con ustekinumab son reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia.</p>	<p>Los eventos adversos notificados de forma más común son infecciones (como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, gripe y sinusitis), dolor de cabeza, náuseas, pirexia, fatiga, tos y artralgia.</p>	<p>Los eventos adversos 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 oportunistas; malignidad (excluyendo el cáncer de piel no melanoma) y en la incidencia de trombosis arterial. No está claro que filgotinib aumente el riesgo de eventos cardiovasculares</p>	<p>Los eventos adversos más frecuentes de tofacitinib son dolor de cabeza, infección e inflamación de la nariz y la garganta, diarrea, náuseas (ganas de vomitar) e hipertensión (presión arterial alta). Los eventos adversos graves más frecuentes son infecciones graves como neumonía, celulitis, herpes zoster, infección del tracto urinario, diverticulitis y apendicitis, así como infecciones oportunistas.</p>	<p>Muy frecuentes infecciones respiratorias de las vías altas, acné Frecuentes bronquitis, herpes zóster, herpes simple, foliculitis, gripe, infección, del tracto urinario, neumonía, cáncer de piel, no melanoma, anemia, neutropenia, linfopenia, urticaria, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, tos, dolor abdominal, náuseas, erupción, fatiga, pirexia, aumento de cpk, alt, ast y de peso, cefalea</p>	<p>Los eventos adversos más frecuentes son disminuciones pequeñas y transitorias de la frecuencia cardíaca, sintomáticas solo en unos pocos casos (bradiarritmias), edemas maculares, aumentos reversibles de las enzimas hepáticas y disminuciones reversibles de las cifras de leucocitos, así como un mayor riesgo de infecciones por herpes zóster comparado con IFN beta-1a (0,6 vs. 0,2%). Se notificaron tasas</p>



		casos de infecciones graves y de cánceres hematológicos en pacientes que estaban recibiendo adalimumab.	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	pacientes que estaban recibiendo adalimumab.				graves 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.			de neoplasias cutáneas con ozanimod de 0,2 % (3 pacientes) y del 1% con IFN β-1a (1 paciente).
Utilización de recursos				Administración intravenosa	Primeras dosis por vía intravenosa	Primera dosis por vía intravenosa	Primeras dosis por vía intravenosa				



Tabla A2. Proporción de pacientes que cumplieron las variables de eficacia en la semana 12 y en la semana 52 en ELEVATE UC 52.

Variable evaluada en el estudio	Placebo N = 135 n (%)	Etrasimod 2 mg N =274 n (%)	% Diferencia (2-sided p-valor) ^a
Remisión clínica en la semana 12^b	10 (7)	74 (27)	20 (13 a 27) ¹ p=0,001
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	9/93 (10)	60/194 (31)	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	1/42 (2)	14/80(18)	
Mejoría endoscópica^c	19 (14)	96 (35)	21 (13 a 29) ¹
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	17/93 (18)	76/194 (39)	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	2/42 (5)	20/80 (25)	
Remisión sintomática^d	29 (22)	126 (46)	25 (15 a 34) ¹
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	22/93 (24)	101/194 (52)	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	7/42 (17)	25/80 (31)	
Curación mucosa^e	6 (4)	58 (21)	17 (11 a 23) ¹
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	6/93 (7)	47/194 (24)	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	0/42 (0)	11/80 (14)	
Respuesta clínica^f	46 (34)	171 (62)	28 (19 a 38) ¹
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	35/93 (38)	132/194 (68)	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	11/42 (26)	39/80 (49)	
Remisión clínica en la semana 52^b	9 (7)	88 (32)	25 (18 a 32) p<0,001
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	7/93 (8)	71/194 (37)	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	2/42 (5)	17/80 (21)	
Mejoría endoscópica^c	14 (10)	102 (37)	27 (19 a 34) ¹
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	12/93 (13)	78/194 (40)	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	2/42 (5)	24/80 (30)	
Remisión sintomática^d	25 (19)	119 (43)	25 (16 a 34) ¹
Sin exposición previa a fármacos	19/93 (20)	97/194 (50)	

biológicos/inhibidores del JAK			
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	6/42 (14)	22/80 (28)	
Curación mucosa^e	11 (8)	73 (27)	18 (11 a 25) ¹
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	10/93 (11)	55/194 (28)	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	1/42 (2)	18/80 (23)	
Respuesta clínica^f	31 (23)	132 (48)	25 (16 a 34) ¹
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	25/93 (27)	103/194 (53)	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	6/42 (14)	29/80 (36)	
Remisión clínica mantenida^g	3 (2)	49 (18)	16 (11 a 21) ^k
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	2/93 (2)	41/194 (21)	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	1/42 (2)	8/80 (10)	
Remisión clínica sin corticoesteroides^h	9 (7)	88 (32)	25 (18 a 32) ¹
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	7/93 (8)	71/194 (37)	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	2/42 (5)	17/80 (21)	
Remisión clínica sin corticoesteroides entre los pacientes tratados con corticoesteroides al inicioⁱ	3/40 (8)	27/87 (31)	23 (10 a 36) ¹
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	2/26 (8)	22/59 (37)	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	1/14 (7)	5/28 (18)	
Remisión sintomática sin corticoesteroides^j	25 (19)	119 (43)	25 (16 a 34) ¹
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	19/93 (20)	97/194 (50)	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	6/42 (14)	22/80 (28)	
Mejoría endoscópica sin corticoesteroides^k	14 (10)	101 (37)	26 (19 a 34) ¹
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	12/93 (13)	78/194 (40)	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	2/42 (5)	23/80 (29)	

^a Diferencia de tratamiento (ajustada por factores de estratificación de exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK, uso de corticoesteroides al inicio y grupo de mMS al inicio).

^b La remisión clínica se definió como una subpuntuación de frecuencia de deposiciones de 0 (o 1 con una disminución ≥ 1 punto con respecto al inicio), una subpuntuación de sangrado rectal de 0 y una subpuntuación endoscópica ≤ 1 (excluida la friabilidad).

^c La mejoría endoscópica se definió como una subpuntuación endoscópica ≤ 1 (excluida la friabilidad).

^d La remisión sintomática se definió como una subpuntuación de frecuencia de deposiciones de 0 (o 1 con una disminución ≥ 1 punto con respecto al inicio) y una subpuntuación de sangrado rectal de 0.

^e La curación mucosa se definió como una subpuntuación endoscópica ≤ 1 (excluida la friabilidad) con remisión histológica (puntuación del índice de Geboes $< 2,0$, que indica ausencia de neutrófilos en las criptas epiteliales o la lámina propia, ausencia de aumento de eosinófilos y ausencia de destrucción de criptas, erosiones, ulceraciones o tejido de granulación).

^f La respuesta clínica se definió como una disminución ≥ 2 puntos y $\geq 30\%$ con respecto al inicio en el mMS, y una disminución ≥ 1 punto con respecto al inicio en la subpuntuación de sangrado rectal o una subpuntuación absoluta de sangrado rectal ≤ 1 .

^g La remisión clínica mantenida se definió como la remisión clínica tanto en la semana 12 como en la semana 52.

^h La remisión clínica sin corticoesteroides se definió como la remisión clínica en la semana 52 sin recibir corticoesteroides durante al menos las 12 semanas inmediatamente anteriores a la semana 52.

ⁱ La remisión clínica sin corticoesteroides entre los pacientes tratados con corticoesteroides al inicio se definió como la remisión clínica en la semana 52 sin recibir corticoesteroides durante al menos las 12 semanas inmediatamente anteriores a la semana 52 entre los pacientes tratados con corticoesteroides al inicio.

^j La remisión sintomática sin corticoesteroides se definió como una subpuntuación de frecuencia de deposiciones de 0 (o 1 con una disminución ≥ 1 punto con respecto al inicio) y una subpuntuación de sangrado rectal de 0 durante al menos las 12 semanas inmediatamente anteriores a la semana 52.

^k La mejoría endoscópica sin corticoesteroides se definió como una subpuntuación endoscópica ≤ 1 (excluida la friabilidad) durante al menos las 12 semanas inmediatamente anteriores a la semana 52.

¹ $p < 0,001$.

Tabla A3. Proporción de pacientes que cumplieron las variables de eficacia en la semana 12 en ELEVATE UC 12. (pacientes con enfermedad activa de moderada a grave, definida como mMS de 5 a 9)

Variable evaluada en el estudio	Placebo N = 112 n (%)	Etrasimod 2 mg N =222 n (%)	% Diferencia (2-sided p-valor) ^a
Remisión clínica en la semana 12^b	17 (15)	55 (25)	10 (1 a 18) p=0,026
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	12/74 (16)	41/148 (28)	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	5/38 (13)	14/74 (19)	
Mejoría endoscópica^c	21 (19)	68 (31)	12 (3 a 21) ^g
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	14/74 (19)	51/148 (35)	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	7/38 (18)	17/74 (23)	
Remisión sintomática^d	33 (30)	104 (47)	17 (7 a 28) ^g
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	23/74 (31)	73/148 (49)	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	10/38 (26)	31/74 (42)	
Curación mucosa^e	10 (9)	36(16)	7 (1 a 14) ^g
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	8/74 (11)	28/148 (19)	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	2/38 (5)	8/74 (11)	
Respuesta clínica^f	46 (41)	138 (62)	21 (10 a 32) ^h
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	32/74 (43)	97/148 (66)	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	14/38 (37)	41/74 (55)	

^a Diferencia de tratamiento (ajustada por factores de estratificación de exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK, uso de corticoesteroides al inicio y grupo de mMS al inicio).

^b La remisión clínica se definió como una subpuntuación de frecuencia de deposiciones de 0 (o 1 con una disminución ≥ 1 punto con respecto al inicio), una subpuntuación de sangrado rectal de 0 y una subpuntuación endoscópica ≤ 1 (excluida la friabilidad).

^c La mejoría endoscópica se definió como una subpuntuación endoscópica ≤ 1 (excluida la friabilidad).

^d La remisión sintomática se definió como una subpuntuación de frecuencia de deposiciones de 0 (o 1 con una disminución ≥ 1 punto con respecto al inicio) y una subpuntuación de sangrado rectal de 0.

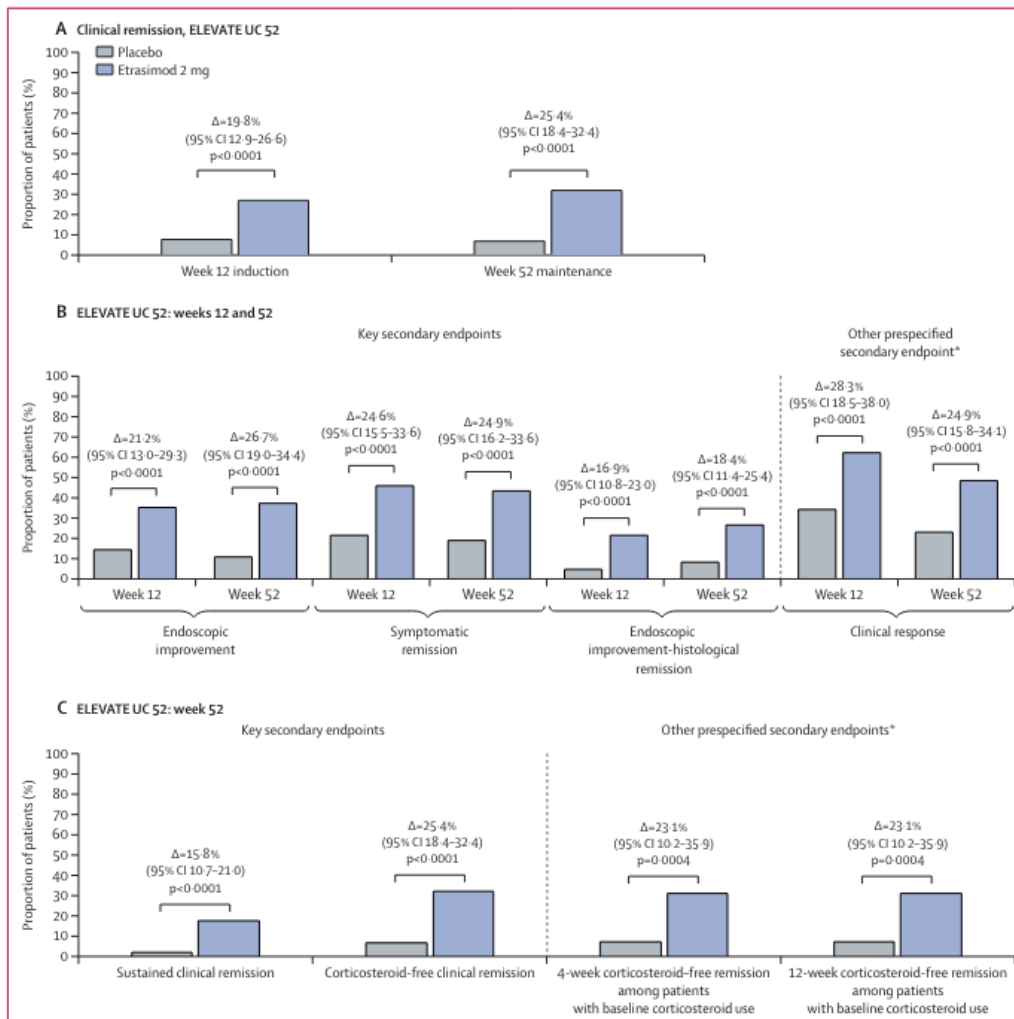
^e La curación mucosa se definió como una subpuntuación endoscópica ≤ 1 (excluida la friabilidad) con remisión histológica (puntuación del índice de Geboes $< 2,0$, que indica ausencia de neutrófilos en las criptas epiteliales o la lámina propia, ausencia de aumento de eosinófilos y ausencia de destrucción de criptas, erosiones, ulceraciones o tejido de granulación).

^f La respuesta clínica se definió como una disminución ≥ 2 puntos y $\geq 30\%$ con respecto al inicio en el mMS, y una disminución ≥ 1 punto con respecto al inicio en la subpuntuación de sangrado rectal o una subpuntuación absoluta de sangrado rectal ≤ 1 .

^g $p < 0,05$.

^h $p < 0,001$.

Figura A1. Variables coprimarias de remisión clínica en la semana 12 y en la semana 52 (A), variables secundarias clave y variables secundarias adicionales preespecificados en la semana 12 y en la semana 52 (B), y variables secundarias clave y variables adicionales preespecificados de remisión sostenida y remisión sin corticosteroides en la semana 52 en



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. Disponible en: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.mscbs.es/PUBLICOSNS>.
- ⁸ Truelove SC, Richards WC. Biopsy studies in ulcerative colitis. *Br Med J*. 1956 Jun 9;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 Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis. CHMP/EWP/18463/2006 Rev.1. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-ulcerative-colitis-revision-1_en.pdf [Acceso junio 2024]
- 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 Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese 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 Entyvio® vedolizumab. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_es.pdf [Acceso Septiembre 2024].
- ²⁵ Ficha técnica de Stelara® ustekinumab. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/stelara-epar-product-information_es.pdf [Acceso Septiembre 2024].
- ²⁶ Ficha técnica de Omvoh® mirikizumab. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/stelara-epar-product-information_es.pdf [Acceso Septiembre 2024].
- ²⁷ Ficha técnica de Xeljanz® tofacitinib. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_es.pdf [Acceso Junio 2024].
- ²⁸ Ficha técnica de Jyseleca® filgotinib. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_es.pdf [Acceso Junio 2024].
- ²⁹ Ficha técnica Rinvoq® upadacitinib. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_es.pdf [Acceso Junio 2024]
- ³⁰ Ficha técnica de Zeposia® ozanimod, comprimidos recubiertos con película. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_es.pdf [Acceso Junio 2024].
- ³¹ Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ozanimod. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2024/IPT-278-Zeposia-ozanimod.pdf> [Acceso Junio 2024].
- ³² Ficha técnica de Velsipity® etrasimod. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/velsipity-epar-product-information_es.pdf [Acceso Junio 2024].
- ³³ EPAR - Public Assessment Report Velsipity® Etrasimod. EMEA/H/C/006007/0000. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/velsipity-epar-public-assessment-report_en.pdf [Acceso Junio 2024].
- ³⁴ Sandborn WJ, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, Dubinsky MC, Panes J, Yarur A, et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies. *Lancet*. 2023 Apr 8;401(10383):1159-1171.
- ³⁵ A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Week Study to Assess the Efficacy and Safety of Etrasimod in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03945188> [Acceso junio 2024]
- ³⁶ A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 12-Week Study to Assess the Efficacy and Safety of Etrasimod in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03996369> [Acceso junio 2024]
- ³⁷ An Open-Label Extension Study of Etrasimod in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03950232> [Acceso julio 2024]
- ³⁸ Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al; International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021 Apr;160(5):1570-1583. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.031. Epub 2021 Feb 19.
- ³⁹ Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis - Revision 1. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-ulcerative-colitis-revision-1_en.pdf [Acceso Junio 2024]
- ⁴⁰ Trigo-Vicente C, Gimeno-Ballester V, García-López S, López-Del Val A. Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Int J Clin Pharm*. 2018 Dec;40(6):1411-1419.

41 Lasa JS, Olivera PA, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic re-view and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Nov 29;S2468-1253(21)00377-0.

42 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 Dec 22;gutjnl-2021-326390.

43 Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Danese S, Colombel JF, Törüner M, et al; VARSITY Study Group. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019 Sep 26;381(13):1215-1226.

44 Evaluación NICE de Etrasimod en colitis ulcerosa. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta956/evidence/committee-papers-pdf-13318100317> [Acceso Julio 2024]

45 Suilik HA, Jaber F, Abuelazm M, Ramadan A, Elzeftawy MA, Elrosasy A, et al. Sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulators as an induction and maintenance therapy for ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm Res*. 2024 Feb;73(2):183-198.

46 Rokkas T, Gisbert JP, Ekmektzoglou K, Dassopoulos T, Niv Y, O'Morain C. Comparative maintenance performance of all biologic agents and small molecules in ulcerative colitis: a network meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2024 May 1;36(5):520-533. d

47 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.

48 Tim Raine, Stefanos Bonovas, Johan Burisch, Torsten Kucharzik, et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 16, Issue 1, January 2022, Pages 2-17.

49 Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al; ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022 Jan 27;386(4):316-326

50 EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/januskinase-inhibitors-jaki> [Acceso Julio 2024]

51 Nota de seguridad AEMPS: Inhibidores de la quinasa Janus para enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones para minimizar los riesgos de reacciones adversas graves. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/inhibidores-de-la-quinasa-janus-para-enfermedades-inflamatoriascronicas-recomendaciones-para-minimizar-los-riesgos-de-reacciones-adversas-graves/> [Acceso Julio 2024]

