

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ustekinumab (Stelara®) en el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada - grave

IPT, 48/2021. V1

Fecha de publicación: 8 de octubre de 2021<sup>†</sup>

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria idiopática y crónica que afecta a la mucosa del colon. De etiología multifactorial, es discapacitante y se da con más frecuencia en adultos jóvenes, aunque puede afectar a cualquier grupo de edad. Se caracteriza por una inflamación recurrente y remitente de la mucosa, desde el recto, extendiéndose hasta los segmentos proximales del colon [1].

Se clasifica en función de la extensión de la afectación del colon, desde una proctitis (limitada al recto) hasta una colitis extensa (cuando esta supera la flexura hepática). La presentación clínica varía en función de la extensión y los síntomas incluyen diarrea con secreción de moco y sangre, el aumento de la frecuencia de deposiciones, el dolor abdominal, la urgencia defecatoria y en ocasiones la incontinencia. Pueden aparecer síntomas sistémicos como fiebre, taquicardia, hipotensión en brotes graves. Hasta en un tercio de los pacientes pueden presentarse manifestaciones extraintestinales (dérmicas, oculares y articulares) y puede asociarse a otras enfermedades relacionadas con una respuesta inmune anómala.

En el debut, el 30-60% de los pacientes muestra proctitis, el 16-45% colitis del lado izquierdo y el 14-35% pancolitis extensa. La CU puede progresar proximalmente en el 10-19% de los pacientes después de 5 años, y hasta en 28% de los pacientes a los 10 años [1]. Además, durante el curso de la enfermedad hasta el 20-30% de los pacientes requerirán hospitalización por un brote grave, siendo el riesgo de presentar nuevos brotes, a los 10 años del diagnóstico, del 70-80% y el de hospitalización del 50%. Otro aspecto clínicamente relevante es que el 10-15% de pacientes requerirán una colectomía transcurridos 5-10 años del diagnóstico [2].

La tasa de prevalencia de la CU en España es de 88,7 casos (IC95%: 69,6–106,0) por 100.000 habitantes y la tasa de incidencia de 5,7 casos (IC95%: 1,2–10,8) /100.000 habitantes /año, según los datos del estudio EPICURE [3].

Los objetivos de tratamiento de la CU son la inducción de la remisión clínica y el mantenimiento de la misma, así como la curación de la mucosa afecta, con el propósito a largo plazo de prevenir la discapacidad, la colectomía y el cáncer colorrectal. La remisión profunda implica la resolución de los síntomas clínicos, definidos como la desaparición de toda la sintomatología y la curación endoscópica de las lesiones presentes así como la normalización de los marcadores serológicos y fecales relacionados con el proceso inflamatorio.

La estrategia de tratamiento se basa principalmente en la gravedad, la distribución y el patrón de la enfermedad. Este último incluye la frecuencia de recaída, el curso de la enfermedad, la respuesta a los medicamentos utilizados anteriormente y los efectos secundarios. La edad de inicio, la duración de la enfermedad y las manifestaciones

extraintestinales también son factores importantes a tener en cuenta [4].

En la inducción de la remisión se utilizan, de manera secuencial, diferentes medicamentos según la respuesta, tolerancia y gravedad. En los casos leves, aminosalicilatos orales o rectales y corticoides en caso de falta de respuesta. En los casos moderados y graves, los fármacos utilizados son corticoides, ciclosporina para el tratamiento de rescate en brotes graves corticorresistentes y también fármacos frente al factor de necrosis tumoral (anti-TNF) como infliximab, adalimumab o golimumab. Como alternativas a estos escalones de tratamiento siguen otros medicamentos como anti-integrinas (vedolizumab) e inhibidores de quinasas (tofacitinib). Para mantener la remisión, se dispone a su vez de diversos medicamentos que, del mismo modo, se utilizan de manera secuencial según tolerancia y respuesta al tratamiento anterior, empezando por aminosalicilatos orales y tópicos, tiopurinas, anti-TNF, vedolizumab y tofacitinib. 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 [4–7].

## USTEKINUMAB (STELARA®)

Ustekinumab está indicado para el tratamiento de la CU activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos [8].

En la fecha de redacción de este informe, está comercializado en forma de concentrado para solución para perfusión (viales de 130 mg), solución inyectable (vial de 45 mg) y solución inyectable en jeringa precargada (de 45 y 90 mg) [8].

Para el tratamiento de la CU, la posología recomendada es de una primera dosis intravenosa (IV) única basada en el peso corporal y que corresponde aproximadamente a 6 mg/kg ( $\leq 55$  kg: 260 mg; 55-85 kg: 390 mg;  $> 85$  kg: 520 mg) seguida de una dosis subcutánea (SC) de 90 mg en la semana 8, tras lo cual se recomienda una dosis de 90mg cada 12 semanas [8].

Los pacientes que no muestren una respuesta adecuada 8 semanas después de la primera dosis SC pueden recibir una segunda dosis SC en ese momento. Aquellos que pierdan respuesta con la pauta cada 12 semanas pueden beneficiarse del paso a cada 8 semanas. Después, pueden continuar con la pauta cada 8 o 12 semanas según criterio clínico [8].

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en aquellos pacientes que no muestren indicios de beneficio terapéutico 16 semanas después de la dosis de inducción IV o después de 16 semanas de cambiar a la pauta de mantenimiento cada 8 semanas [8].

Durante el tratamiento con ustekinumab puede mantenerse la administración de inmunomoduladores y/o corticosteroides. En respondedores a ustekinumab pueden reducirse o suspenderse los corticosteroides de acuerdo con las prácticas asistenciales habituales [8].

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con edad avanzada. Tampoco parece que sea necesario el ajuste en caso de tratamiento concomitante con sustratos de CYP450. Por otro lado, el tratamiento está contraindicado en pacientes con infecciones activas clínicamente importantes, por ejemplo, tuberculosis [8].

## Farmacología

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 $\kappa$  totalmente humano que se une con especificidad a la subunidad proteica p40 que comparten las interleuquinas IL-12 e IL-23 humanas, de modo que inhibe la bioactividad de ambas IL al impedir la unión de p40 a la

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GC REvalMed SNS: 4 de febrero de 2021.

proteína receptora IL-12Rβ1, expresada en la superficie de las células inmunitarias [8,9].

La IL-12 y la IL-23 son citocinas secretadas por las células presentadoras de antígenos activadas, como los macrófagos y las células dendríticas. La IL-12 estimula las células *natural killer* y conduce a la diferenciación de células T CD4+ a las células con fenotipo T *helper* 1 (Th1). Por otro lado, la IL-23 induce la vía T *helper* 17 (Th17) [8,9].

Alteraciones en la regulación de ambas citocinas se han asociado con enfermedades de mediación inmunitaria, como la psoriasis, la artritis psoriásica, la enfermedad de Crohn y la CU. Debido a la unión de ustekinumab a la subunidad p40, que comparten la IL-12 y la IL-23, ustekinumab puede ejercer su efecto clínico a través de la interrupción de las vías de las citoquinas Th1 y Th17, que son centrales en la patología de estas enfermedades [8,9].

### Eficacia

La eficacia y seguridad de ustekinumab en el tratamiento de inducción y mantenimiento de la CU moderada – grave se evaluó en dos estudios fase 3, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y multicéntricos (CNT01275UCO3001): un estudio de inducción IV (UNIFI-I) con tratamiento durante un máximo de 16 semanas, seguido de un estudio de mantenimiento, de retirada aleatorizada, de 44 semanas de tratamiento SC (UNIFI-M) [8].

#### Estudio en inducción (UNIFI-I) [9,10]

Se aleatorizaron un total de 961 pacientes de 244 centros de todo el mundo. Se incluyeron hombres o mujeres mayores de 18 años con CU moderada – grave, definida como una puntuación en el índice de Mayo de 6 a 12 (ambos incluidos) en la semana 0 del estudio, incluyendo una subpuntuación en endoscopia  $\geq 2$ , evaluada centralmente.

Los pacientes podían haber recibido tratamiento previo con uno o más fármacos biológicos (anti-TNF o vedolizumab) y haber presentado una falta de respuesta primaria o secundaria. También se incluyeron pacientes *naïve* a biológicos y pacientes en tratamiento con biológicos, sin falta de respuesta o intolerancia a los mismos, pero con falta de respuesta o intolerancia a corticoides orales o IV, azatioprina o 6-mercaptopurina. Igualmente, se pudo incluir a pacientes corticodependientes.

Entre los criterios de exclusión estaban la colectomía inminente, afecciones gastrointestinales que pudieran dar como resultado una cirugía o confundir la evaluación de la actividad de la enfermedad, el cáncer y las infecciones activas, incluida la tuberculosis.

Los pacientes se aleatorizaron en una ratio 1:1:1 (estratificando por fallo previo a biológico y región de origen) para recibir una dosis única de: a) placebo IV, b) ustekinumab 130 mg IV o c) ustekinumab a una dosis similar a 6 mg/kg IV ( $\leq 55$  kg: 260 mg; 55-85 kg: 390 mg;  $>85$ kg: 520 mg).

Todos aquellos que no alcanzaron respuesta clínica en la semana 8 del estudio (incluyendo aquellos que recibieron placebo), recibieron una dosis adicional ciega del fármaco de estudio en la semana 8. Los pacientes con respuesta clínica en la semana 8 o en la semana 16 pudieron entrar en el estudio de mantenimiento. Aquellos que no se incluyeron en el estudio de mantenimiento se siguieron hasta aproximadamente 20 semanas después de la última administración del fármaco del estudio para evaluar la seguridad.

Se permitió mantener el tratamiento con aminosalicilatos, corticoides o inmunosupresores, pero no se permitieron cambios de dosis o inicios de nuevos tratamientos durante la fase de inducción, siendo estos pacientes excluidos de la fase de mantenimiento.

La variable principal de eficacia fue la remisión clínica en la semana 8, definida como un índice Mayo  $\leq 2$  puntos, sin ninguna puntuación individual  $> 1$ . Las variables secundarias principales fueron la curación endoscópica en la semana 8 (puntuación en el ítem correspondiente del índice de Mayo de 0-1), la respuesta clínica en la

semana 8 (disminución  $\geq 30\%$  y  $\geq 3$  puntos respecto al basal en el índice de Mayo, con una disminución en el subpunto de sangrado rectal  $\geq 1$  o que éste sea de 0 ó 1) y el cambio desde la situación basal en la puntuación total del Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ, por sus siglas en inglés) en la semana 8, aunque esta última variable no se incluyó en el análisis enviado a las autoridades. La curación histológica-endoscópica de la mucosa (combinación de la curación endoscópica y curación histológica, definida esta última como infiltración de neutrófilos en  $< 5\%$  de las criptas, no destrucción de las criptas y no erosiones, ulceraciones o granulación de tejido), fue otra variable analizada.

De los 961 pacientes aleatorizados, 912 (94,9%) completaron el estudio. De éstos, 783 entraron en el estudio de mantenimiento (81,5%) y 129 (13,4%) completaron la visita final de seguridad.

El 60,6% de los pacientes fueron hombres, la edad media de 41,0 años y el peso medio de 71,2 kg. La duración media de la enfermedad era aproximadamente 6 años y la mediana de índice de Mayo fue de 9,0 (84,4% tenían enfermedad moderada y 15,3% CU grave). El 51,1% (n=491) había experimentado previamente fallo a un biológico: el 50,5% (n=485) a al menos un anti-TNF (infliximab, golimumab o adalimumab) y el 16,6% (n=160) tanto a un anti-TNF como a vedolizumab.

El análisis de los resultados se realizó bajo el principio de intención de tratar. Los principales resultados de eficacia del estudio de inducción se muestran en la Tabla 1.

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el IBDQ. La mediana de cambio en el IBDQ fue de 10,0 (RIQ: -2,0; 34,0) en el grupo placebo, de 31,5 (RIQ: 7,5; 53,5) en el grupo de 130mg y 31,0 (RIQ: 11,0; 56,0) en el grupo  $\approx 6$ mg/kg ( $p < 0,001$  frente a placebo en ambos casos).

#### Mantenimiento (UNIFI-M) [9,10]

Este estudio fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de los regímenes SC de ustekinumab en terapia de mantenimiento en la población primaria de pacientes con CU moderada-grave que respondieron en la fase de inducción del estudio con ustekinumab IV, tanto aquellos que respondieron en la semana 8, como aquellos que respondieron en la semana 16 tras una dosis adicional de ustekinumab IV.

La variable principal fue la remisión clínica en la semana 44. Las variables secundarias principales, medidas también en la semana 44, fueron el mantenimiento de la respuesta clínica, la curación endoscópica, la remisión clínica sin corticoides concomitantes y el mantenimiento de la remisión clínica entre aquellos pacientes en remisión clínica en el momento de comenzar el estudio de mantenimiento.

Se incluyeron un total de 783 pacientes que completaron el estudio de inducción y estaban en respuesta clínica. De estos, 523 correspondían a la población primaria que fue aleatorizada (pacientes con respuesta tras el estudio de inducción, incluyendo tanto a los respondedores en la semana 8 que recibieron fármaco activo, como a aquellos que habiendo recibido placebo en la semana 0, respondieron en la semana 16 a la dosis adicional de ustekinumab IV administrada en la semana 8) y 260 no se aleatorizaron (pacientes respondedores del grupo placebo en la semana 8 y respondedores tardíos a la inducción con ustekinumab).

Los 523 pacientes de la población primaria se aleatorizaron en una ratio 1:1:1 a: a) placebo SC, b) ustekinumab 90mg SC cada 12 semanas, o bien c) ustekinumab 90mg cada 8 semanas.

Los resultados de eficacia del estudio UNIFI-M se muestran en la Tabla 2.

Los pacientes que no alcanzaron respuesta clínica en la semana 8 del estudio de inducción (58,0% de los tratados con placebo y el 36,3% de los que recibieron ustekinumab IV), recibieron una dosis adicional de ustekinumab 90 mg SC. De entre los tratados

inicialmente con placebo, el 13,0% y el 67,9% alcanzaron remisión clínica y respuesta clínica, respectivamente. De entre los pacientes que recibieron ustekinumab, el 9% de los que fueron aleatorizados inicialmente a la dosis de inducción recomendada alcanzaron la remisión clínica y el 58% lograron una respuesta clínica en la semana 16.

Los pacientes tratados con ustekinumab en inducción que respondieron en la semana 16 (n=157) se incorporaron a la parte no aleatorizada del estudio de mantenimiento, recibiendo 90mg SC cada 8 semanas; entre estos pacientes, el 62,4% alcanzó respuesta clínica mantenida en la semana 44, el 29,9% alcanzó remisión clínica, el 35,7% curación endoscópica y el 27,4% remisión clínica libre de corticoides, aunque se carece de grupo control. Los resultados de eficacia en este grupo son inferiores a los observados en los pacientes que respondieron en la semana 8.

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el IBDQ. En la semana 44, la mediana de cambio en el IBDQ fue de -7,0 en el grupo placebo y de 5,0 y 1,5 en los grupos que recibieron ustekinumab cada 8 semanas y cada 12 semanas, respectivamente ( $p < 0,001$  frente a placebo para ambas comparaciones).

En el estudio de extensión, se evaluó la remisión sintomática, definida como una subpuntuación en la frecuencia de deposiciones de 0 ó 1 y de sangrado rectal de 0, evaluada cada 12 semanas. En la población por intención de tratar, en la semana 92 se mantuvo la eficacia observada en la semana 44 [11].

### Seguridad [9]

En la visita final del estudio de inducción, el 42,4% de los pacientes que recibieron ustekinumab sufrió al menos un efecto adverso (EA) en comparación con el 48,0% de los pacientes en el grupo placebo. Las infecciones y las alteraciones gastrointestinales fueron los EA más frecuentes en ambos grupos (13,7% y 13,2%, y 11,5% and 12,9%, respectivamente). Las infecciones más frecuentes fueron las infecciones virales del tracto respiratorio superior (4,4% y 2,5% entre los que recibieron ustekinumab IV y placebo, respectivamente). El EA gastrointestinal más frecuente fue la CU (2,8% y 5,6% entre los que recibieron ustekinumab y placebo, respectivamente). En general, los 2 EA más frecuentes fueron dolor de cabeza (4,5% y 4,4% en el grupo ustekinumab IV y placebo, respectivamente) e infección viral de las vías respiratorias superiores (4,4% y 2,5% en el grupo ustekinumab IV y placebo, respectivamente).

En el estudio de mantenimiento, entre la población aleatorizada, la proporción de pacientes que experimentaron EA fue comparable entre los grupos (78,9% de los pacientes experimentaron un EA en el grupo placebo frente al 69,2% en el grupo ustekinumab 90 mg SC cada 12 semanas y 77,3% en el grupo de ustekinumab 90 mg SC cada 8 semanas). Las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones (48,9% en el grupo placebo y 46,8% en el grupo combinado de ustekinumab) y trastornos gastrointestinales (47,4% en el grupo placebo y 39,2% en el grupo combinado de ustekinumab).

Por lo que se refiere a los EA graves, en la visita final del estudio de inducción, fueron notificados por el 3,6% de los pacientes en el grupo combinado de ustekinumab IV y el 6,9% en el grupo placebo. Los más frecuentes fueron las alteraciones gastrointestinales (1,8% y 4,1%, respectivamente), siendo la CU la más frecuente (1,6% y 3,4%, respectivamente).

En el estudio de mantenimiento, entre los pacientes aleatorizados, se notificaron EA graves en el 8,5%, 7,6% y 9,7% de los pacientes en los grupos ustekinumab cada 8 semanas, cada 12 semanas y placebo, respectivamente. La CU fue el EA más frecuente notificado en 2 (1,1%), 1 (0,6%) y 8 (4,6%) pacientes, respectivamente. Otros EAs graves notificados fueron: colitis por

citomegalovirus (n=2 en el grupo cada 12 semanas), aborto espontáneo (n=2 en el grupo cada 8 semanas), diverticulitis (n=1 tanto en el grupo cada 8 semanas como cada 12 semanas) y anemia (n=2 en el grupo cada 12 semanas). Cabe destacar que se informó de un caso de embolia pulmonar en el estudio de mantenimiento.

Entre los pacientes que recibieron ustekinumab hubo dos muertes antes de la semana 44 (muerte súbita atribuida a hemorragia por várices esofágicas y muerte por síndrome agudo de dificultad respiratoria aguda) y una muerte después de la semana 44 (un paciente con insuficiencia cardíaca tuvo un paro cardíaco). Hubo 7 casos de cáncer (un caso de cáncer de próstata, colon, papilar renal y recto y tres casos de piel no melanoma) y 1 de 319 pacientes que recibieron placebo (cáncer testicular). Cuatro pacientes que recibieron ustekinumab presentaron posibles infecciones oportunistas.

Por lo que respecta a los abandonos del tratamiento por EA, en el estudio de mantenimiento, se notificaron en 5 (2,8%), 9 (5,2%) y 20 (11,4%) pacientes en los grupos ustekinumab cada 8 semanas, cada 12 semanas y placebo, respectivamente. La CU fue el EA de este tipo notificado con mayor frecuencia, en 15 (8,6%) pacientes en el grupo placebo, 4 (2,3%) en el grupo cada 12 semanas y ninguno en el grupo cada 8 semanas.

En relación a la inmunogenicidad, en el estudio de inducción 18 pacientes (2,2%) fueron positivos para los anticuerpos contra ustekinumab, siendo neutralizantes en el 26,7% de los casos. En el estudio de mantenimiento, fueron 39 (5,7%) los pacientes que desarrollaron anticuerpos contra ustekinumab, siendo neutralizantes en el 28,2% de los pacientes. Durante el estudio de mantenimiento, ninguno de los pacientes que dieron positivo para los anticuerpos contra ustekinumab hasta la semana 44 notificó una reacción en el lugar de inyección.

### DISCUSIÓN

El tratamiento de la CU tiene como objetivo la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica, entendida como una resolución de la sintomatología incluyendo, si es posible, la curación de la mucosa.

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 $\kappa$  totalmente humano que inhibe la bioactividad de la IL-12 y la IL-23 y está indicado para el tratamiento de la CU activa de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos [8,9].

La eficacia y seguridad de ustekinumab en CU moderada – grave se estudió en 2 ensayos clínicos fase 3 frente a placebo (estudio en inducción y estudio en mantenimiento) que incluyeron 961 pacientes y demostraron que ustekinumab es más eficaz que placebo tanto en la inducción de la remisión como en el mantenimiento de la misma en pacientes con CU moderada – grave, según las variables estudiadas como la remisión clínica (variable principal), la respuesta clínica o la curación endoscópica, entre otras.

En el estudio de inducción, ustekinumab fue más eficaz que placebo en inducción de la remisión clínica, curación endoscópica o respuesta clínica, así como en otras variables secundarias estudiadas, tanto en el grupo de pacientes que recibió la dosis fija de 130 mg IV como en el grupo de pacientes que recibió la dosis similar a 6 mg/kg IV. Además, este hecho se observó tanto en pacientes sin fallo previo a biológico (anti-TNF y/o vedolizumab), como en pacientes con fallo previo a biológico (anti-TNF y/o vedolizumab). Del mismo modo, en el estudio de mantenimiento, ustekinumab fue más eficaz que placebo en el mantenimiento de la remisión clínica, así como en las principales variables secundarias tales como mantenimiento de la respuesta clínica, curación endoscópica, remisión clínica sin

corticoides y remisión clínica mantenida, así como en otras variables secundarias. Esto se observó tanto para la dosis de 90 mg SC cada 8 semanas como para la dosis de 90mg SC cada 12 semanas, tanto en pacientes sin fallo previo a biológico como en pacientes con fallo previo a anti-TNF y/o vedolizumab, para la mayoría de las variables estudiadas. No obstante, en pacientes con falta de respuesta tanto a anti-TNF como a vedolizumab no se alcanzó significación estadística ni en la variable principal ni en las principales variables secundarias, aunque el número de pacientes en este subgrupo fue inferior. Por otro lado, se debe tener en cuenta que en el estudio de mantenimiento se incluyeron los pacientes con respuesta en la semana 8 o 16, tanto aquellos que en inducción habían recibido la dosis fija de 130 mg IV como los que recibieron la dosis similar a 6 mg/kg IV ( $\leq 55$  kg: 260 mg; 55-85 kg: 390 mg;  $>85$ kg: 520 mg), cuantitativamente superior, siendo esta la que se ha reflejado finalmente en la ficha técnica del producto y, por tanto, la que se utiliza en vida real [8-10].

Cabe mencionar que, aunque las variables principales del estudio no se ajustan a la directriz actual de la Unión Europea que recomienda que la remisión clínica y la remisión endoscópica sean las variables principales, este trabajo se diseñó antes de la entrada en vigor de la citada directriz [12] y la curación endoscópica se incluye como una de las principales variables secundarias y la remisión sintomática como variable secundaria ordinaria.

No existen comparaciones directas entre ustekinumab y otras alternativas terapéuticas comparables para el tratamiento de la CU, ya sean anti-TNF, vedolizumab o tofacitinib, lo cual dificulta el posicionamiento del fármaco.

En 2019 se publicó una evaluación de la European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) cuyo objetivo fue comparar indirectamente la eficacia y seguridad de ustekinumab con adalimumab, infliximab, golimumab, vedolizumab y tofacitinib en pacientes adultos con CU moderada a gravemente activa que hubieran tenido una respuesta inadecuada, una pérdida de respuesta o fueran intolerantes al tratamiento convencional o con biológicos o tuvieran contraindicaciones. Los resultados de este metaanálisis en red sugieren que en pacientes sin fallo previo a biológico, los pacientes que recibieron ustekinumab 6 mg/kg para la inducción seguidos de ustekinumab 90mg tenían probabilidades estadísticamente significativas más altas de lograr una respuesta clínica, remisión clínica y curación de la mucosa después de un año de tratamiento en comparación con placebo, golimumab y adalimumab. Además, aunque se observó una diferencia en la respuesta clínica favorable a ustekinumab, no la hubo en remisión clínica y curación de la mucosa entre pacientes tratados con ustekinumab y aquellos tratados con infliximab o tofacitinib. Tampoco se observó ninguna diferencia entre pacientes tratados con ustekinumab en comparación con vedolizumab. Por otro lado, en pacientes con fallo previo a biológico no se encontraron diferencias en términos de respuesta clínica o remisión clínica entre ustekinumab y cualquier tratamiento activo, aunque los valores SUCRA (*surface under the cumulative ranking*) sugirieron que ustekinumab 6 mg/kg IV seguido de 90 mg SC cada 8 semanas es más eficaz que otros tratamientos activos. No obstante, son resultados que deben tomarse con mucha cautela debido a las limitaciones del estudio. Además, en este grupo de pacientes no se pudo analizar la curación de la mucosa al carecer de los datos necesarios [13].

Aunque el tratamiento con ustekinumab no se aborda en las últimas guías europeas de 2017 [4], sí se hace referencia a este medicamento en las actualizaciones de 2020 tanto de la guía de práctica clínica del manejo de la CU moderada - grave de la *American Gastroenterological Association* [6], como en la actualización de la guía GETECCU para el tratamiento de la CU [7].

En ambas guías, en pacientes ambulatorios, se recomienda la utilización de infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, tofacitinib o ustekinumab frente a no tratamiento. En el paciente con brote moderado de CU, la guía GETECCU recomienda ustekinumab en inducción de la remisión, tanto en CU corticodependiente como corticorresistente, así como en el mantenimiento de la remisión, apuntando que actualmente es difícil definir su posición en los esquemas de tratamiento, dado que no se dispone de estudios comparativos con vedolizumab ni con anti-TNF y, además, la experiencia observacional directa es escasa [7].

Por lo que respecta al perfil de seguridad de ustekinumab en CU, en los estudios pivotaes las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones y las alteraciones gastrointestinales, mostrando un perfil de seguridad similar al de las otras alternativas biológicas disponibles, además de baja inmunogenicidad. .

La posología variable utilizada en fase de mantenimiento, cada 12 u 8 semanas por vía subcutánea, puede ser más ventajosa que otros medicamentos biológicos utilizados en CU al permitir adaptar la dosis a la situación clínica del paciente.

## CONCLUSIÓN

Ustekinumab está indicado para el tratamiento de la CU activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos.

La eficacia y seguridad de ustekinumab en la inducción y el mantenimiento de la remisión en CU moderada – grave se ha estudiado únicamente frente a placebo, siendo ustekinumab más eficaz que placebo tanto en la inducción como en el mantenimiento de la remisión clínica, respuesta clínica o curación endoscópica, entre otras. Esta respuesta se observó en pacientes sin fallo previo a biológico, así como en pacientes que habían experimentado fallo previo a anti-TNF y/o vedolizumab, aunque la respuesta fue más modesta en estos. Por otro lado, ustekinumab en CU moderada – grave mostró un perfil de seguridad similar a otros fármacos biológicos indicados en esta enfermedad.

No existen comparaciones directas de ustekinumab frente a las alternativas terapéuticas existentes para tratar la CU, ya sean anti-TNF, vedolizumab o tofacitinib, por lo que no es posible establecer claramente una diferencia entre ellos. Así, ustekinumab podría considerarse una opción de tratamiento en pacientes adultos con enfermedad activa, moderada - grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico o presenten contraindicaciones a estos tratamientos.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido resolución de financiación para la indicación de STELARA® en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, restringida a pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional y a un fármaco biológico anti-TNFa o cuando presenten contraindicaciones médicas a ambos tratamientos”*

*La elección entre STELARA® y las alternativas existentes, deberá basarse en criterios de eficiencia.*

## REFERENCIAS

1. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017; 389 (10080): 1756-70.
2. 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 (3): 343-356.e3.
3. 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.
4. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 1 de julio de 2017; 11 (7): 769-84.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Ficha Técnica Stelara®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/108494005/FT\\_108494005.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/108494005/FT_108494005.pdf)
9. European Medicines Agency. Stelara: EPAR - Public Assessment Report.
10. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johans J, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2019; 381(13): 1201-14.
11. Panaccione R, Danese S, Sandborn WJ, O'Brien CD, Zhou Y, Zhang H, et al. Ustekinumab is effective and safe for ulcerative colitis through 2 years of maintenance therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 52(11-12): 1658-75.
12. European Medicines Agency. Guideline on the Development of New Medicinal Products for the Treatment of Crohn's Disease. CHMP/EWP/18463/2006 Rev.1. 2018. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000375.jsp&mid=WC0b01ac0580032ec6%5Cpapers2://publication/uuid/A052211A-E2B5-4084-9C22-29E99945A3C7](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000375.jsp&mid=WC0b01ac0580032ec6%5Cpapers2://publication/uuid/A052211A-E2B5-4084-9C22-29E99945A3C7)
13. Ministry of Health of the Republic of Croatia (MIZ Croatia), Agency for Health Technology Assessment and Tariff System (AOTMiT) and Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV). Relative effectiveness assessment of pharmaceutical technologies. Ustekinumab for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis (UC) who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic, or have medical contraindications to such therapies. EUnetHTA Project ID: PTJA07. 2019. Disponible en: <https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/10/PTJA07-Final-assessment-report-v1.0.pdf>

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

**Comunidad Autónoma de Canarias**

**Virginia Bosó Ribelles.** Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital General Universitari de Castelló.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Patología Digestiva, la Sociedad Española de Gastroenterología, el Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa y el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REValMed.

**Tabla 1. Resumen de resultados de eficacia del estudio UNIFI-I: Inducción.**

	Placebo IV		Ustekinumab 130 mg IV			Ustekinumab ≈6 mg/kg IV		
	N	%	N	%	p <sup>1</sup>	N	%	p <sup>1</sup>
<b>VARIABLE PRINCIPAL</b>								
<b>Remisión clínica<sup>2,3</sup></b>	17 / 319	5,3	50 / 320	15,6	<0,001	50 / 322	15,5	<0,001
– <i>Pacientes sin fallo previo a biológico<sup>4</sup></i>	15 / 158	9,5	31 / 156	19,9	0,009	29 / 156	18,6	0,022
– <i>Pacientes con fallo previo a biológico<sup>5</sup></i>	2 / 161	1,2	19 / 164	11,6	<0,001	21 / 166	12,7	<0,001
<i>Fallo previo a anti-TNF<sup>6</sup></i>	2 / 159	1,3	18 / 162	11,1	<0,001	21 / 164	12,8	<0,001
<i>Fallo previo a anti-TNF y vedolizumab</i>	0 / 47	-	6 / 55	10,9	0,019	6 / 58	10,3	0,033
<b>PRINCIPALES VARIABLES SECUNDARIAS</b>								
<b>Curación endoscópica de la mucosa<sup>7,8</sup></b>	44 / 319	13,8	84 / 320	26,3	<0,001	87 / 322	27,0	<0,001
<i>Pacientes sin fallo previo a biológico<sup>4</sup></i>	33 / 158	20,9	54 / 156	34,6	0,006	52 / 156	33,3	0,014
<i>Pacientes con fallo previo a biológico<sup>5</sup></i>	11 / 161	6,8	30 / 164	18,3	0,002	35 / 166	21,1	<0,001
<i>Fallo previo a anti-TNF<sup>6</sup></i>	11 / 159	6,9	29 / 162	17,9	0,003	35 / 164	21,3	<0,001
<i>Fallo previo a anti-TNF y vedolizumab</i>	5 / 47	10,6	8 / 55	14,5	0,537	12 / 58	20,7	0,271
<b>Respuesta clínica<sup>9,10</sup></b>	100 / 319	31,3	164 / 320	51,3	<0,001	199 / 322	61,8	<0,001
<i>Pacientes sin fallo previo a biológico<sup>4</sup></i>	56 / 158	35,4	90 / 156	57,7	<0,001	104 / 156	66,7	<0,001
<i>Pacientes con fallo previo a biológico<sup>5</sup></i>	44 / 161	27,3	74 / 164	45,1	<0,001	95 / 166	57,2	<0,001
<i>Fallo previo a anti-TNF<sup>6</sup></i>	43 / 159	27,0	73 / 162	45,1	<0,001	94 / 164	57,3	<0,001
<i>Fallo previo a anti-TNF y vedolizumab</i>	13 / 47	27,7	22 / 55	40,0	0,171	30 / 58	51,7	0,036
<b>OTRAS VARIABLES</b>								
<b>Curación histo-endoscópica de la mucosa<sup>11,12</sup></b>	28 / 316	8,9	64 / 316	20,3	<0,001	58 / 315	18,4	<0,001
<i>Fallo previo a anti-TNF<sup>6</sup></i>	6 / 159	3,8	21 / 159	13,2	0,002	22 / 164	13,4	0,002
<i>Fallo previo a anti-TNF y vedolizumab</i>	3 / 47	6,4	6 / 54	11,1	0,393	6 / 58	10,3	0,598

IV: intravenoso; ≈6mg/kg: ≤55 kg: 260 mg; 55-85 kg: 390 mg; >85kg: 520 mg.

<sup>1</sup>Cochran-Mantel-Haenszel test

<sup>2</sup>Índice de Mayo ≤2, con ninguna puntuación individual >1.

<sup>3</sup>Se consideró que no estaban en remisión clínica aquellos pacientes que: tuvieron un cambio prohibido en la medicación concomitante para la CU o una ostomía o colectomía previa a la semana 8 y aquellos para los cuales no se dispuso de datos para los 4 ítems del índice de Mayo.

<sup>4</sup>Pacientes naïve a biológicos o que no han experimentado fallo al tratamiento.

<sup>5</sup>Pacientes que han experimentado fallo al tratamiento con anti-TNF y/o vedolizumab.

<sup>6</sup>Pacientes con fallo previo a al menos un anti-TNF, independientemente del uso de vedolizumab.

<sup>7</sup>Subpuntuación endoscópica de Mayo de 0 o 1.

<sup>8</sup>Se consideró que no tuvieron curación endoscópica los pacientes que tuvieron un cambio prohibido en la medicación concomitante para la CU o una ostomía o colectomía previa a la semana 8 y aquellos pacientes para los que no se dispuso de datos en la semana 8.

<sup>9</sup>Disminución ≥30% y ≥3 puntos en el índice de Mayo, con una disminución en el subpunto de sangrado rectal ≥1 o que éste sea de 0 o 1.

<sup>10</sup>Se consideró que no tuvieron respuesta clínica los pacientes que tuvieron un cambio prohibido en la medicación concomitante para la CU o una ostomía o colectomía previa a la semana 8 y aquellos pacientes para los que no se dispuso de datos para los 4 ítems del índice de Mayo en la semana 8.

<sup>11</sup>Combinación de la curación endoscópica y curación histológica (definida como infiltración de neutrófilos en <5% de las criptas, no destrucción de las criptas y no erosiones, ulceraciones o granulación de tejido)

<sup>12</sup>Se excluyen los pacientes cuya curación de la mucosa no se puede determinar en la semana 8 por biopsia no evaluable. Se considera que no tienen curación histo-endoscópica aquellos pacientes con un cambio de la medicación concomitante para la UC prohibido, ostomía o colectomía antes de la semana 8, además de aquellos para los que faltaron datos para la evaluación.

**Tabla 2. Resumen de resultados de eficacia del estudio UNIFI-M: Mantenimiento.**

	Placebo SC		Ustekinumab SC 90 mg cada 12 semanas			Ustekinumab SC 90 mg cada 8 semanas		
	N	%	N	%	p <sup>1</sup>	N	%	p <sup>1</sup>
<b>VARIABLE PRINCIPAL</b>								
<b>Remisión clínica<sup>2</sup></b>	42 / 175	24	66 / 172	38,4	<0,01	77 / 176	43,8	<0,001
<i>Sin fallo previo a biológico<sup>3</sup></i>	27 / 87	31,0	50 / 102	49,0	<0,05	41 / 85	48,2	<0,05
<i>Con fallo previo a biológico<sup>4</sup></i>	15 / 88	17,0	16 / 70	22,9	<0,05	36 / 91	39,6	<0,001
<i>Fallo previo a anti-TNF<sup>5</sup></i>	15 / 87	17,2	16 / 70	22,9	<0,05	35 / 90	38,9	<0,001
<i>Fallo previo a anti-TNF y vedolizumab</i>	4 / 27	14,8	5 / 22	22,7	NS	7 / 21	33,3	NS
<b>PRINCIPALES VARIABLES SECUNDARIAS</b>								
<b>Mantenimiento de la respuesta clínica<sup>6</sup></b>	78 / 175	44,6	117 / 172	68,0	<0,001	125 / 176	71,0	<0,001
<i>Sin fallo previo a biológico<sup>3</sup></i>	44 / 87	50,6	78 / 102	76,5	<0,001	66 / 85	77,6	<0,001
<i>Con fallo previo a biológico<sup>4</sup></i>	34 / 88	38,6	39 / 70	55,7	<0,05	59 / 91	64,8	<0,001
<i>Fallo previo a anti-TNF<sup>5</sup></i>	34 / 87	39,1	39 / 70	55,7	<0,05	58 / 90	64,4	<0,001
<i>Fallo previo a anti-TNF y vedolizumab</i>	11 / 27	40,7	11 / 22	50,0	NS	14 / 21	66,7	NS
<b>Curación endoscópica<sup>7</sup></b>	50 / 175	28,6	75 / 172	43,6	<0,01	90 / 176	51,1	<0,001
<i>Sin fallo previo a biológico<sup>3</sup></i>	30 / 87	34,5	57 / 102	55,9	<0,05	49 / 85	57,6	<0,05
<i>Con fallo previo a biológico<sup>4</sup></i>	20 / 88	22,7	18 / 70	25,7	NS	41 / 91	45,1	<0,001
<i>Fallo previo a anti-TNF<sup>5</sup></i>	20 / 87	23,0	18 / 70	25,7	NS	40 / 90	44,4	<0,001
<i>Fallo previo a anti-TNF y vedolizumab</i>	7 / 27	25,9	6 / 22	27,3	NS	8 / 21	38,1	NS
<b>Remisión clínica sin corticoides</b>	41 / 175	23,4	65 / 172	37,8	<0,01	74 / 176	42,0	<0,001
<i>Sin fallo previo a biológico<sup>3</sup></i>	27 / 87	31,0	49 / 102	48,0	<0,05	40 / 85	47,1	<0,05
<i>Con fallo previo a biológico<sup>4</sup></i>	14 / 88	15,9	16 / 70	22,9	<0,05	34 / 91	37,4	<0,001
<i>Fallo previo a anti-TNF<sup>5</sup></i>	14 / 87	16,1	16 / 70	22,9	<0,05	33 / 90	36,7	<0,001
<i>Fallo previo a anti-TNF y vedolizumab</i>	4 / 27	14,8	5 / 22	22,7	NS	7 / 21	33,3	NS
<b>Remisión clínica mantenida<sup>8</sup></b>	17 / 45	37,8	26 / 49	65,0	<0,05	22 / 38	57,9	NS
<i>Sin fallo previo a biológico<sup>3</sup></i>	9 / 25	36,0	23 / 32	71,9	<0,05	12 / 18	66,7	NS
<i>Con fallo previo a biológico<sup>4</sup></i>	8 / 20	40,0	3 / 8	37,5	NS	10 / 20	50,0	NS
<i>Fallo previo a anti-TNF<sup>5</sup></i>	8 / 19	42,1	3 / 8	37,3	NS	10 / 20	50,0	NS
<i>Fallo previo a anti-TNF y vedolizumab</i>	2 / 4	50,0	1 / 3	33,3	NS	3 / 7	42,9	NS
<b>OTRAS VARIABLES</b>								
<b>Curación histo-endoscópica de la mucosa<sup>9</sup></b>	41 / 170	24,1	66 / 170	38,8	0,002	79 / 172	45,9	<0,001

NS: no significativo. SC: subcutáneo; ≈6mg/kg: ≤55 kg: 260 mg; 55-85 kg: 390 mg; >85kg: 520 mg.  
<sup>1</sup>Cochran-Mantel-Haenszel test.  
<sup>2</sup>Índice de Mayo ≤2, con ninguna puntuación individual >1.  
<sup>3</sup>Pacientes naïve a biológicos o que no han experimentado fallo al tratamiento.  
<sup>4</sup>Pacientes que han experimentado fallo al tratamiento con anti-TNF y/o vedolizumab.  
<sup>5</sup>Pacientes con fallo previo a al menos un anti-TNF, independientemente del uso de vedolizumab.  
<sup>6</sup>Disminución ≥30% y ≥3 puntos en el índice de Mayo, con una disminución en el subpunto de sangrado rectal ≥1 o que éste sea de 0 o 1.  
<sup>7</sup>Subpuntuación endoscópica de Mayo de 0 – 1.  
<sup>8</sup>El denominador es el número de sujetos en remisión clínica al empezar el estudio de mantenimiento.  
<sup>9</sup>Comprende tanto la curación endoscópica como la histológica.