

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-421/VI/22122025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de guselkumab (Tremfya®) para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de la respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico

Fecha de publicación: 22 de diciembre de 2025

Índice

Índice	1
Introducción	1
Guselkumab (Tremfya®) (44)	4
Farmacología (44)	4
Eficacia (44,47,48)	4
Seguridad (44,47,48)	10
Discusión	13
Conclusión	22
Grupo de expertos	24
Anexo	25
Referencias	34

Introducción

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) crónica caracterizada por una inflamación de la mucosa y submucosa intestinales. Casi siempre afecta al recto y puede extenderse de forma proximal, continua y homogénea, afectando a otras porciones del colon (desde proctitis y proctosigmoiditis, hasta colitis izquierda e incluso pancolitis). Se caracteriza por períodos de inflamación activa alternando con otros períodos de remisión o quiescencia, que no implican curación de la enfermedad.

La prevalencia de la EII ha ido aumentando globalmente con variaciones geográficas. El número de personas afectadas en el mundo se incrementó de 3,7 millones en 1990 a 6,8 millones en el 2017. La incidencia y la prevalencia de la enfermedad de Crohn (EC) y de la CU parece ser más baja en Asia y en Oriente Medio; sin embargo, en algunos países recientemente industrializados de África, Asia y Sudamérica la incidencia ha ido aumentando, argumentándose en su red causal, factores asociados a la industrialización, el modo de vida y las dietas occidentales. A nivel nacional el estudio

EpidemIBD refleja un total de 3.611 casos incidentes de EII diagnosticados durante 2017 en 108 hospitales que cubren a más de 22 millones de habitantes adultos (alrededor del 50% de la población española). La incidencia acumulada general (casos/100.000 personas-año) durante el primer año de seguimiento fue de 8,1 para CU y fue mayor en el norte de España (Asturias y Navarra) (1–6).

No se conoce con exactitud la etiología de la EII y su patogénesis. Su origen parece basarse en una combinación de susceptibilidad genética, factores medioambientales y de factores inherentes al sistema inmunológico y el microbioma intestinal. La predisposición genética es mayor para la EC que para la CU. Otros factores asociados son la edad (con dos franjas etarias con mayor incidencia: de 15 a 30 años y de 50 a 80 años), el sexo (en el caso de la CU, con una ligera mayor incidencia en hombres), la raza (con una mayor incidencia en blancos caucásicos) y ciertas infecciones como gastroenteritis previas (7–11).

Las manifestaciones clínicas habituales de la CU son diarrea acompañada de emisión de restos hemáticos, dolor abdominal de tipo cólico, urgencia, tenesmo e incluso incontinencia rectal, además de otras manifestaciones variadas como astenia, ferropenia, anemia, fiebre y pérdida de peso. La CU se asocia a manifestaciones extraintestinales articulares, dermatológicas u oculares. Los pacientes con afectación distal pueden tener estreñimiento con emisión frecuente de moco y sangre. Los síntomas suelen aparecer de forma gradual y van aumentando a lo largo de las semanas. Los síntomas de esta enfermedad se asocian a una disminución significativa de la calidad de vida, impacto en productividad escolar y laboral y un aumento de los costes sociosanitarios (12,13).

Aunque dependiendo de la escala empleada la graduación de la gravedad de la CU puede variar, en la práctica clínica habitual se considera:

- moderada cuando el paciente tiene deposiciones frecuentes (4 a 6 al día), deposiciones con restos de sangre, anemia leve en la clasificación de la OMS (hemoglobina > 10 g/dL), dolor abdominal de intensidad moderada, sin (o con mínimos) signos de toxicidad sistémica, con mantenimiento de una adecuada nutrición y sin pérdida de peso.
- grave cuando el paciente tiene deposiciones sanguinolentas frecuentemente (6 o más deposiciones al día) con cólicos abdominales intensos, evidencia de toxicidad sistémica (por ejemplo, fiebre, taquicardia, anemia con hemoglobina < 10g/dL y/o elevación de PCR y otros reactantes de fase aguda) e incluso pérdida de peso y malnutrición.

La clasificación de Montreal es una forma objetiva de estratificar la actividad clínica y la afectación topográfica de la CU, basada en la frecuencia y gravedad de la diarrea, la presencia de síntomas sistémicos y alteraciones de las pruebas de laboratorio. También se puede emplear el sistema de puntuación de la clasificación de Mayo, con puntuaciones desde 0 hasta 12 donde los valores más altos se corresponden con las formas más graves (14,15).

Desde el estudio de Truelove y Witts en 1955, en el que se incorpora un índice basado en parámetros clínicos de evaluación endoscópica, 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. Una de las escalas más utilizadas en los ensayos clínicos 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), índice de Seo, índice de Lichtiger, así como el índice Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) en población pediátrica (16–22).

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. El control adecuado de la

inflamación de la mucosa, además, requiere una disminución del desarrollo de lesiones malignas a largo plazo. Es importante reducir las necesidades de corticoides durante la inducción y mantenimiento de la remisión y minimizar la necesidad de una colectomía; así como lograr un incremento en la calidad de vida, con una integración adecuada de los pacientes en su medio laboral y social, ya que la CU afecta principalmente a adultos entre los 30-40 años y se asocia con múltiples síntomas físicos con gran impacto psicosocial, que influyen directamente en los costes sanitarios (23).

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. 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) (24–31).

Los agentes biológicos del tipo anti-factor de necrosis tumoral α (anti-TNF- α) como infliximab (vía intravenosa o subcutánea) o adalimumab o golimumab (uso subcutáneo) se usan también en los casos moderados-graves. Como alternativas a los anti-TNF- α se utilizan otros medicamentos biológicos y medicamentos inmunomoduladores. Los anticuerpos anti-integrinas (vedolizumab), o anti-IL-12-23 (ustekinumab), y los inhibidores de la familia de quinasas Janus (JAK, por sus siglas en inglés) como tofacitinib, filgotinib o upadacitinib se utilizan en el tratamiento de pacientes con CU refractaria al tratamiento convencional, o a un medicamento biológico. En los últimos años también se han aprobado ozanimod y etrasimod que son moduladores de receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P) y los anticuerpos monoclonales dirigidos a la interleucina 23 (IL-23), mirikizumab, risankizumab y guselkumab (32–44).

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 (29).

En pacientes que requieren tratamiento biológico para inducir la remisión, se suele utilizar el mismo tratamiento para mantenerla, aunque en ocasiones puede haber pérdida de respuesta que puede requerir intensificación de dosis o el cambio a otro biológico o iJAK. En el tratamiento de inducción el objetivo es lograr la remisión (clínica y endoscópica) libre de glucocorticoides. Las recomendaciones de las sociedades científicas tienen en cuenta, tanto para la terapia de inducción como para la de mantenimiento de la remisión, los factores asociados de cada paciente, como la coexistencia de otras patologías inflamatorias de estirpe autoinmune, el riesgo de EA y el uso de otros tratamientos concomitantes, además de las preferencias del paciente (45).

En el tratamiento de mantenimiento el objetivo es mantener la remisión (clínica y endoscópica) libre de glucocorticoides y prevenir la recidiva (clínica y endoscópica). Los pacientes en remisión clínica son seguidos periódicamente con controles médicos y cuando se produce una recaída, si han respondido previamente a un medicamento biológico o a moduladores del S1P, se comprueba la situación clínico-analítico-endoscópica y se ajusta su dosis o se cambia a otro de la misma o de diferente clase. Las preferencias en el cambio varían en función de la historia evolutiva del paciente, la respuesta previa durante el tratamiento activo, el nivel del fármaco empleado, la presencia de anticuerpos anti-fármaco y la disponibilidad de alternativas, entre otros. En la actualidad, existe un número importante de pacientes con CU moderada a grave que no responden (en mayor medida a terapia anti-TNF- α), o que experimentan una pérdida de respuesta (tras haber logrado la respuesta inicial) o que son intolerantes a las terapias disponibles. Es por ello que existe una necesidad de nuevos tratamientos eficaces y con seguridad aceptable, que puedan ser utilizados como segunda o tercera línea de tratamiento en estos casos (45,46).

Hasta la fecha, los fármacos aprobados en la UE para el tratamiento sistémico de la CU activa de moderada a grave en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada, han perdido respuesta, o han sido intolerantes al tratamiento

convencional o a un fármaco biológico y que se consideran el estándar de tratamiento en la práctica clínica se resumen en la tabla A1 del anexo.

Guselkumab (Tremfya®) (44)

Guselkumab (Tremfya®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de la respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico. Esta es la indicación objeto de este informe, además, guselkumab tiene otras indicaciones autorizadas hasta la fecha en la UE:

- Guselkumab está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico.
- Guselkumab está indicado solo o en combinación con metotrexato (MTX), para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a un tratamiento previo con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME).
- Guselkumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con EC activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de la respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico.

La dosis de inducción recomendada es de 200 mg administrados por perfusión intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8 o 400 mg administrados mediante inyección subcutánea en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Tras completar la pauta de dosis de inducción, la dosis de mantenimiento recomendada a partir de la semana 16 es de 100 mg administrados mediante inyección subcutánea cada 8 semanas (c8s). Como alternativa, para los pacientes que no muestren un beneficio terapéutico adecuado al tratamiento de inducción según el criterio clínico, se puede considerar una dosis de mantenimiento de 200 mg administrada mediante inyección subcutánea a partir de la semana 12 y posteriormente cada 4 semanas (c4s).

Los inmunomoduladores y/o corticosteroides pueden mantenerse durante el tratamiento con guselkumab. En los pacientes que han respondido al tratamiento con guselkumab, los corticosteroides pueden reducirse o suspenderse de acuerdo con la práctica clínica habitual. Debe considerarse la interrupción del tratamiento en aquellos pacientes que no hayan mostrado evidencia de beneficio terapéutico tras 24 semanas de tratamiento.

Farmacología (44)

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 λ humano que se une de manera específica y con alta afinidad a la IL-23, una citocina implicada en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Al unirse a la IL-23, guselkumab impide su interacción con el receptor de IL-23 en la superficie celular, inhibiendo así la señalización celular dependiente de IL-23 y la liberación de citocinas proinflamatorias. Este mecanismo de acción es relevante en condiciones como la psoriasis en placas, la artritis psoriásica, la CU y la EC, donde las concentraciones de IL-23 están elevadas en los tejidos afectados. Además, guselkumab ha demostrado in vitro su capacidad para bloquear la IL-23 y su unión al receptor Fc-gamma 1 (CD64) en células mieloides, que son una fuente predominante de IL-23 en el tejido inflamado, neutralizando así la IL-23 en el origen celular de la inflamación.

Eficacia (44,47,48)

El programa de desarrollo clínico de guselkumab para CU se llevó a cabo bajo un único protocolo, el CTO1959UCO3001 (en adelante, QUASAR) que incluyó un estudio fase 2b, QUASAR IS-1 estudio de búsqueda de dosis en la fase de inducción que ayudó a seleccionar la dosis para los estudios fase 3 y los dos estudios fase 3, QUASAR IS-2 (estudio de inducción) y QUASAR M (estudio de mantenimiento). En conjunto, estos estudios aportan al menos 1 año (≥ 56 semanas;

al menos 12 semanas de inducción intravenosa y 44 semanas de mantenimiento subcutáneo) de experiencia de tratamiento con guselkumab. El diseño de los estudios del protocolo QUASAR se encuentra en la figura A1 del anexo.

Los pacientes que completaron las evaluaciones de seguridad y eficacia en la semana 44 de mantenimiento (M-44) del estudio QUASAR M y que podían beneficiarse de la continuación en el estudio, tuvieron la oportunidad de participar en el estudio de extensión a largo plazo (LTE). El estudio de LTE proporcionará 4 años adicionales de tratamiento para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento de mantenimiento a largo plazo.

QUASAR IS-1

El estudio QUASAR IS-1 (IS-1, en adelante) es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de búsqueda de dosis (fase 2b) en inducción, incluido en el programa QUASAR. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 utilizando una aleatorización por bloques permutados, estratificada según el estado de fracaso a terapias avanzadas (Sí/No), la región (Europa del este, Asia o resto del Mundo) y el uso concomitante de corticosteroides al inicio (Sí/No) a recibir guselkumab 200 mg IV o 400 mg IV o placebo IV dado por perfusión en semanas 0, 4 y 8. El objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de dosis intravenosas de guselkumab como tratamiento de inducción en CU moderada-grave, así como evaluar la relación dosis-respuesta de guselkumab y orientar la selección de la dosis de inducción para el estudio de Inducción de fase 3, QUASAR IS-2.

Se incluyeron pacientes adultos con CU moderada-grave (población con criterios similares a los de los estudios fase 3 del programa QUASAR: mMayo 5–9, RBS ≥ 1 , ES ≥ 2), con historia de respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a terapias convencionales o avanzadas. La variable primaria del estudio fue la respuesta clínica a las 12 semanas (definida según criterios preestablecidos basados en la puntuación de Mayo modificada). Se evaluaron además otras variables secundarias clínicas, endoscópicas, histológicas, sintomáticas y resultados reportados por el paciente.

Los pacientes que alcanzaron respuesta clínica durante el IS-1 fueron elegibles para entrar en el QUASAR M. Los pacientes asignados inicialmente a placebo que no alcanzaron respuesta clínica en la semana 12 de inducción (I-12) pasaron a recibir guselkumab y recibieron 3 dosis de guselkumab 200 mg IV en las semanas I-12, I-16 e I-20. Los pacientes asignados inicialmente a guselkumab que no alcanzaron respuesta clínica en la semana I-12 recibieron 3 dosis de guselkumab 200 mg SC en las semanas I-12, I-16 e I-20.

En la semana I-12, la respuesta clínica, variable primaria del estudio, se alcanzó en el 61,4% de los pacientes tratados con guselkumab 200 mg IV y en el 60,7% de los tratados con guselkumab 400 mg IV, frente al 27,6% en el grupo placebo. Ambas dosis de guselkumab mostraron una diferencia estadísticamente significativa y clínicamente relevante frente a placebo ($p < 0,001$), confirmando la actividad del fármaco en la inducción de respuesta clínica en pacientes con CU moderada-grave.

Además de la variable primaria, guselkumab mostró beneficios consistentes en múltiples variables secundarias a la semana 12. La remisión clínica se alcanzó en el 25,7% de los pacientes con 200 mg y en el 25,2% con 400 mg, frente al 9,5% con placebo. La remisión sintomática fue del 49,5% y 47,7% en los brazos de 200 y 400 mg, respectivamente, comparado con un 20,0% en placebo. En cuanto a los criterios endoscópicos, la mejora endoscópica se observó en el 30,7% con 200 mg y en el 30,8% con 400 mg, frente al 12,4% en placebo. Finalmente, la mejora histo-endoscópica se logró en el 20,8% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 27,1% de los tratados con 400 mg, en comparación con el 8,6% en el grupo placebo. Entre los no respondedores en la semana 12 (S-12) que continuaron seguimiento, alrededor del 50–54% de los pacientes tratados con guselkumab (según la dosis) alcanzaron respuesta clínica a la semana 24. Los resultados de eficacia del estudio IS-1 vienen recogidos en la tabla A2 del anexo.

El estudio mostró superioridad de guselkumab (ambas dosis IV) sobre placebo para la respuesta clínica a las 12 semanas; las tasas de remisión clínica y otras variables objetivas (endoscopia / histología) también fueron superiores en los brazos que recibieron guselkumab. No se observó un beneficio clínico adicional con la dosis IV de 400 mg respecto a la de 200 mg en las variables principal y secundarias clave, lo que motivó la selección de 200 mg IV para el estudio de fase 3.

QUASAR IS-2

El estudio QUASAR IS-2 (IS-2, en adelante), es un ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de guselkumab en pacientes adultos con CU activa de moderada a grave.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 3:2 a recibir guselkumab 200 mg IV o placebo IV en las semanas 0, 4 y 8. La aleatorización se realizó utilizando bloques permutados y se estratificó según si habían fracasado o no a terapias avanzadas (ADT), la región geográfica y el uso concomitante de corticosteroides al inicio del estudio. El estudio se inició el 26 de septiembre de 2019 y la fecha de corte de datos fue el 12 de enero de 2023.

Aquellos que no respondieron clínicamente en la semana 12 recibieron guselkumab 200 mg SC o IV según el grupo inicial. Los respondedores ingresaron al estudio de mantenimiento. La población del estudio incluyó 701 pacientes, con una edad media de 39 años. El 43,1% eran mujeres y el 56,9% hombres. La mayoría eran de raza caucásica (72,5%) y el 20,3% eran de raza asiática. La duración media de la enfermedad fue de 5,31 años, con una puntuación de Mayo modificada media de 6,9. El 64,5% tenía enfermedad severa según la puntuación de Mayo.

El objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia de guselkumab como terapia de inducción en términos de remisión clínica en la semana 12, definida por un subíndice de frecuencia de heces de 0 o 1, un subíndice de sangrado rectal de 0, y un subíndice de endoscopia de 0 o 1 sin friabilidad presente. Los objetivos secundarios incluyeron la remisión sintomática, la curación endoscópica, la respuesta clínica, la remisión del IBDQ, la curación mucosa histológica-endoscópica, la evaluación de la fatiga, la remisión sintomática en semanas tempranas y la normalización endoscópica, todos evaluados en la semana 12. La elección de estos objetivos se basó en la necesidad de evaluar tanto la eficacia clínica como la mejora en la calidad de vida de los pacientes.

Las variables secundarias clave del estudio incluyeron: remisión sintomática en la semana 12, definida por un subíndice de frecuencia de heces de 0 o 1 y un subíndice de sangrado rectal de 0; curación endoscópica en la semana 12, definida por un subíndice de endoscopia de 0 o 1 sin friabilidad; respuesta clínica en la semana 12, definida por una disminución de la puntuación de Mayo modificada en al menos un 30% y 2 puntos, con una disminución del subíndice de sangrado rectal de al menos 1 punto o un subíndice de 0 o 1; remisión del IBDQ, definida por una puntuación total del IBDQ de al menos 170; y otras medidas de evaluación de la fatiga y normalización endoscópica. Los resultados de eficacia del estudio IS-2 se encuentran en la figura A2 y en tabla A2 del anexo.

El estudio IS-2 incluyó a pacientes adultos (≥ 18 años) con CU activa de moderada a grave, definida por una puntuación Mayo modificada entre 4 y 9 en el momento basal. Todos los pacientes debían presentar un subíndice de sangrado rectal ≥ 1 y un subíndice endoscópico ≥ 2 . Se requería además un historial de respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a al menos un tratamiento previo, ya fuera terapia convencional (corticoides, inmunomoduladores) o agentes biológicos/avanzados. Los pacientes debían contar con un diagnóstico documentado de CU establecido por criterios clínicos y endoscópicos.

Se excluyeron los pacientes con colitis extensa severa o colitis limitada únicamente al recto (≤ 20 cm del colon), así como aquellos con presencia de un estoma o antecedentes de fístula. No fueron elegibles los pacientes con necesidad de cirugía urgente por complicaciones graves, como sangrado gastrointestinal activo, peritonitis, obstrucción intestinal o absceso intraabdominal/pancreático. También se excluyeron quienes presentaban una obstrucción sintomática del colon o del intestino delgado, una resección colónica extensa previa, antecedentes de displasia mucosa colónica o la presencia de pólipos adenomatosos no resecados. Adicionalmente, no se permitió la inclusión de pacientes con diagnósticos alternativos o superpuestos, como colitis indeterminada, colitis microscópica, colitis isquémica o EC.

Los subgrupos preespecificados incluyeron pacientes según si habían fracasado o no a ADT, región geográfica y uso de corticosteroides. Estas estratificaciones permitieron evaluar la eficacia del tratamiento en diferentes contextos clínicos y geográficos.

El análisis principal se realizó en la población por intención de tratar (ITT), que incluyó a todos los pacientes aleatorizados con una puntuación de Mayo modificada de 5 a 9 que recibieron al menos una dosis del tratamiento. Se utilizaron estadísticas descriptivas para resumir variables continuas y pruebas adecuadas para datos categóricos, como pruebas de chi-cuadrado y regresión logística, para comparar proporciones de pacientes que alcanzaron los puntos finales seleccionados.

Los resultados de la variable principal mostraron que el 22,6% de los pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg IV alcanzaron la remisión clínica en la semana I-12, en comparación con el 7,9% en el grupo de placebo. La diferencia ajustada en el tratamiento fue del 14,9% con un IC del 95% (9,9%-19,9%), y un valor p de <0,001, lo que indica que era estadísticamente significativo. Estos resultados sugerían que guselkumab es significativamente más eficaz que el placebo para inducir la remisión clínica en pacientes con CU activa de moderada a grave.

En cuanto a las variables secundarias, en la semana I-12, la remisión sintomática se alcanzó en el 49,9% de los pacientes tratados con guselkumab, en comparación con el 20,7% en el grupo placebo, lo que supuso una diferencia ajustada del 29,4% (IC 95%: 22,8–36,0; p < 0,001). En esa misma visita, la curación endoscópica se observó en el 26,8% de los pacientes del grupo activo frente al 11,1% en placebo (diferencia ajustada del 16,0%; IC 95%: 10,5–21,4; p < 0,001), y la respuesta clínica en el 61,5% frente al 27,9%, con una diferencia ajustada del 33,8% (IC 95%: 26,9–40,7; p < 0,001).

Mejorías sintomáticas precoces se detectaron ya en fases tempranas: a la semana I-4, el 22,6% de los pacientes alcanzó la remisión sintomática con guselkumab frente al 12,9% en placebo (diferencia ajustada 9,9%; IC 95%: 4,4–15,4; p < 0,001), mientras que a la semana I-2 la diferencia no fue estadísticamente significativa (12,1% vs 9,3%; diferencia ajustada 3,0%; IC 95%: -1,5 a 7,5; p = 0,210).

Otros resultados relevantes a la semana I-12 incluyen la remisión del IBDQ, alcanzada por el 51,3% de los pacientes tratados frente al 29,6% con placebo (diferencia ajustada 21,9%; IC 95%: 14,9–29,0; p < 0,001), y la curación mucosa histológica-endoscópica, lograda en el 23,5% frente al 7,5% en placebo (diferencia ajustada 16,2%; IC 95%: 11,1–21,2; p < 0,001). Asimismo, un 41,1% de los pacientes tratados con guselkumab mostró respuesta en la escala de evaluación de la fatiga, comparado con el 21,4% en placebo (diferencia ajustada 19,8%; IC 95%: 13,1–26,4; p < 0,001). La normalización endoscópica fue alcanzada en el 15,0% frente al 5,0% en placebo (diferencia ajustada 10,1%; IC 95%: 5,9–14,3; p nominal < 0,001).

En cuanto a las variables histológicas, a la semana I-12 la curación histológica se alcanzó en el 44,9% de los pacientes tratados con guselkumab frente al 21,4% con placebo, y la remisión histológica en el 39,9% frente al 18,6%, con diferencias significativas en ambos casos (p < 0,001). Finalmente, la curación mucosa histológica-endoscópica profunda se logró en el 13,5% de los pacientes del grupo activo frente al 3,9% en placebo (p < 0,001).

QUASAR M

El estudio QUASAR M es un ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, randomizado, doble ciego, paralelo y controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia de guselkumab como terapia de mantenimiento en pacientes adultos con CU activa de moderada a grave. Los pacientes del estudio fueron aquellos que lograron una respuesta clínica en la semana 12 o 24 de los estudios de inducción previos (IS-1 e IS-2).

Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 a recibir:

- Guselkumab 200 mg SC cada 4 semanas (c4s): Los pacientes recibieron guselkumab 200 mg SC c4s desde la semana M-0 hasta la semana M-44. En cada visita, los pacientes recibieron 2 inyecciones de 100 mg de guselkumab.
- Guselkumab 100 mg SC cada 8 semanas (c8s): Los pacientes recibieron guselkumab 100 mg SC cada 8 semanas desde la semana M-4 hasta la semana M-44. Para mantener el enmascaramiento, los pacientes recibieron 1

inyección subcutánea de placebo + 1 inyección de 100 mg de guselkumab, o 2 inyecciones subcutáneas de placebo en visitas alternas.

- Placebo: Los pacientes recibieron placebo SC cada 4 semanas desde la semana M-0 hasta la semana M-44. Para mantener el enmascaramiento, los pacientes recibieron 2 inyecciones de placebo en cada visita.

Además, los respondedores a la inducción con guselkumab a las 24 semanas y los respondedores a la inducción con placebo en la semana I-12 del IS-1 o IS-2 ingresaron en el QUASAR-M, pero no fueron aleatorizados. Los pacientes continuaron con la intervención asignada hasta la semana M-44.

Durante el QUASAR-M, los pacientes que presentaron un brote clínico entre la semana M-4 y la semana M-32 (inclusive) se sometieron a una endoscopia para evaluar la pérdida de respuesta clínica según la puntuación de Mayo modificada. Una vez confirmada la pérdida de respuesta clínica, el participante era elegible para un ajuste de dosis enmascarado. Un participante que cumpliera los criterios de brote clínico en más de una ocasión no se sometió a una segunda evaluación de pérdida de respuesta clínica y se suspendió la administración de la intervención del estudio.

Los pacientes aleatorizados en el QUASAR-M que cumplieron criterios predefinidos de pérdida de respuesta clínica eran elegibles para recibir un ajuste de dosis único enmascarado a guselkumab 200 mg SC c4s (es decir, guselkumab 100 mg SC c8s → guselkumab 200 mg SC c4s, o placebo SC → guselkumab 200 mg SC c4s), comenzando en una visita programada entre la semana M-8 y la semana M-32. Cabe señalar que los pacientes aleatorizados a guselkumab 200 mg SC c4s recibieron un ajuste de dosis simulado (es decir, 200 mg SC c4s → 200 mg SC c4s). Los pacientes no aleatorizados no eran elegibles para ajuste de dosis.

Para los pacientes que recibían corticoides orales al inicio del QUASAR M, el investigador debía iniciar la reducción gradual (tapering) de la dosis diaria de corticoides en la semana M-0. La reducción gradual de la dosis diaria de corticoides podía pausarse en pacientes que cumplieran criterios de brote clínico. Otras terapias médicas específicas para CU (p. ej., compuestos orales de 5-ASA, 6-MP, AZA o MTX) debían mantenerse en dosis estables hasta la semana M-44 (sin iniciar o aumentar la dosis), a menos que el juicio del investigador indicara lo contrario.

El estudio tuvo una N=568 pacientes e incluyó a adultos de 18 años o más con diagnóstico de CU activa de moderada a grave. Los pacientes debían haber alcanzado una respuesta clínica en la semana 12 o 24 en los estudios de inducción previos (IS-1 o IS-2). Además, se exigía que los pacientes presentaran una puntuación Mayo modificada entre 5 y 9 en la línea basal de inducción, lo que aseguraba una población con actividad clínica suficiente para evaluar la eficacia del tratamiento en fase de mantenimiento.

Se excluyeron los pacientes con colitis extensa severa o con enfermedad limitada únicamente al recto o a un segmento colónico menor de 20 cm. También quedaron fuera aquellos con estoma presente o antecedentes de fístula. No fueron elegibles los pacientes con necesidad de cirugía urgente por complicaciones graves, tales como sangrado gastrointestinal activo, peritonitis, obstrucción intestinal, o abscesos intraabdominales o pancreáticos. Asimismo, se excluyeron los pacientes con obstrucción de colon o del intestino delgado sintomática, así como aquellos con resección colónica extensa previa. Quedaron fuera los pacientes con antecedentes de displasia mucosa colónica o la presencia de pólipos colónicos adenomatosos no resecados. Finalmente, se excluyeron los casos con diagnósticos alternativos o superpuestos, como colitis indeterminada, colitis microscópica, colitis isquémica o EC, para garantizar la homogeneidad de la población estudiada.

Los pacientes se estratificaron en los siguientes subgrupos, fracaso o no a ADT, el estado clínico basal, la dosis de inducción de guselkumab recibida, los umbrales de biomarcadores inflamatorios, y el peso corporal basal. Las estratificaciones se realizaron por estado de remisión clínica en la línea basal del mantenimiento, uso concomitante de corticosteroides en la línea basal del mantenimiento, y tratamiento de inducción recibido.

La población del estudio incluyó un 54,8% de hombres y un 45,2% de mujeres, con una edad media de 39 años. La mayoría de los pacientes eran de Europa del este, Asia, y el resto del mundo. El 69,6% de los pacientes tenía una enfermedad severa según puntuación de Mayo modificada. El 62,7% tenía niveles elevados de CRP y el 89,5% tenía niveles elevados de calprotectina fecal. Aproximadamente el 40% de los pacientes estaban recibiendo corticosteroides orales al inicio del estudio de mantenimiento.

El objetivo principal del estudio QUASAR M es evaluar la eficacia de los regímenes de mantenimiento de guselkumab en lograr la remisión clínica en la semana M-44 en pacientes con CU activa de moderada a grave que respondieron a la inducción con guselkumab IV. Los objetivos secundarios incluyen evaluar el impacto de guselkumab en la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL), los resultados económicos de salud, y los cambios en biomarcadores inflamatorios como la proteína C-reactiva (CRP) y la calprotectina fecal.

La variable principal del estudio QUASAR M fue la remisión clínica en la semana M-44. La remisión clínica se define como un subíndice de frecuencia de heces de 0 o 1, un subíndice de sangrado rectal de 0, y un subíndice de endoscopia de 0 o 1 sin friabilidad presente en la endoscopia.

Las variables secundarias clave del estudio QUASAR M incluyen: remisión sintomática en la semana M-44, curación endoscópica en la semana M-44, remisión clínica libre de corticosteroides en la semana M-44, mantenimiento de la respuesta clínica en la semana M-44, curación mucosa histológica-endoscópica en la semana M-44, remisión del IBDQ en la semana M-44, evaluación de la fatiga en la semana M-44, mantenimiento de la remisión clínica en la semana M-44, y normalización endoscópica en la semana M-44.

Los resultados de la variable principal, remisión clínica en la semana M-44, mostraron que el 50,0% de los pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg SC c4s alcanzaron la remisión clínica, comparado con el 45,2% en el grupo de guselkumab 100 mg SC c8s y el 18,9% en el grupo placebo. La diferencia en la tasa de remisión clínica entre los grupos de tratamiento con guselkumab y el grupo placebo fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$ para ambos grupos de guselkumab). Estos resultados indican que guselkumab es significativamente más eficaz que el placebo para lograr la remisión clínica en pacientes con CU activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada o han perdido la respuesta a tratamientos previos.

Los resultados de las variables secundarias clave mostraron que el grupo de guselkumab 200 mg SC c4s tuvo tasas de éxito significativamente mayores en todas las variables en comparación con el grupo placebo. La remisión sintomática se logró en el 68,9% de los pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg SC c4s, en comparación con el 37,4% en el grupo placebo ($p < 0.001$). La curación endoscópica se observó en el 51,6% de los pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg SC c4s, frente al 18,9% en el grupo placebo ($p < 0.001$). Estos resultados refuerzan la eficacia de guselkumab en múltiples aspectos del tratamiento de la CU. Los resultados de eficacia del estudio QUASAR M se encuentran en la figura A3 y en la tabla A3 del anexo.

En el análisis de variables secundarias adicionales, guselkumab mostró una eficacia superior a placebo en parámetros histológicos, endoscópicos y de calidad de vida. La curación histológica, definida como una puntuación de Geboes ≤ 3 , se alcanzó en el 64,2% de los pacientes tratados con guselkumab 200 mg SC c4s, frente al 30,5% en el grupo placebo ($p < 0,001$). De forma consistente, la remisión histológica, definida como una puntuación de Geboes ≤ 2 , se observó en el 60,5% frente al 26,8% de los pacientes en placebo ($p < 0,001$). La curación mucosa histológica-endoscópica, entendida como la consecución conjunta de curación histológica y endoscópica, se logró en el 46,8% de los pacientes en tratamiento activo, frente al 15,8% de los que recibieron placebo ($p < 0,001$). Por su parte, la normalización endoscópica, definida como una subpuntuación endoscópica de 0, se alcanzó en el 33,7% de los pacientes del grupo guselkumab, frente al 15,3% del grupo placebo ($p < 0,001$). Finalmente, en el ámbito de los resultados reportados por los pacientes, la evaluación de la fatiga, definida como una mejoría ≥ 7 puntos respecto al valor basal en el cuestionario PROMIS-Fatigue Short Form 7a, se obtuvo en el 43,2% de los pacientes con guselkumab frente al 29,5% de los que recibieron placebo ($p < 0,01$).

Seguridad (44,47,48)

La seguridad de guselkumab 200 mg IV en inducción y de guselkumab 200 mg o 100 mg SC en mantenimiento en pacientes adultos con CU activa de moderada a grave, se evaluó en el programa QUASAR que incluía 3 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos y multicéntricos, realizados bajo un protocolo único. El conjunto de análisis de seguridad incluyó a todos los pacientes aleatorizados con una puntuación Mayo modificada basal de 5 a 9 que recibieron al menos una dosis (parcial o completa) de la intervención del estudio. Estos estudios aportan información sobre 56 semanas de experiencia con guselkumab (12 semanas de inducción intravenosa + 44 semanas de mantenimiento subcutáneo). La extensión a largo plazo del estudio QUASAR-M está en curso a fecha de realización de este informe.

En el período de inducción controlado con placebo (semana 0 a semana 12), el conjunto de análisis de seguridad incluyó a 1014 pacientes. La duración promedio del seguimiento fue de 12 semanas, con una exposición promedio de 2,9 administraciones de guselkumab. El conjunto de análisis de seguridad de la fase de mantenimiento incluyó 568 pacientes que fueron seguidos desde la semana M-0 hasta aproximadamente un año, con un análisis primario de seguridad durante el período de mantenimiento de 44 semanas. La duración promedio del tratamiento con guselkumab fue de 46 semanas, con una exposición total al medicamento que varió entre 700 mg y 3400 mg, dependiendo del régimen de dosificación (100 mg SC c8s o 200 mg SC c4s). La mediana de la duración del tratamiento fue de 44,7 semanas para el grupo de 100 mg y de 47,2 semanas para el grupo de 200 mg.

En los estudios clínicos con guselkumab en CU se notificaron diversos EA, en su mayoría de intensidad leve a moderada. En los estudios de inducción (IS-1 e IS-2) la proporción de pacientes que experimentaron al menos un EA fue similar entre guselkumab y placebo. Con la dosis de guselkumab 200mg IV el 48,5% de los pacientes notificaron ≥ 1 EA, el 51,4% con la dosis de guselkumab 400 mg IV y el 52,2% en el grupo placebo. Con la dosis de 200 mg IV, el porcentaje de EA fueron 31% leves, 14,9% moderados, el 2,5% de grado ≥ 3 y 2,5% fueron considerados eventos adversos graves (SAE por sus siglas en inglés). Con la dosis de 400mg IV, el porcentaje de EA fueron 27,1% leves, 20,6% moderados, el 3,7% de grado ≥ 3 y 2,8% fueron considerados SAE. En el brazo con placebo el porcentaje de EA fueron 27% leves, 18,7% moderados, el 6,5% de grado ≥ 3 y 6,8% fueron considerados SAE.

En el estudio IS-1, la frecuencia de EA fue en general comparable entre los brazos, aunque con variaciones según el tipo de manifestación clínica. En infecciones, la incidencia fue del 10,5% en el brazo placebo (P), frente al 14,9% en guselkumab 200 mg IV (G-200mg IV) y al 8,4% en guselkumab 400 mg IV (G-400mg IV), con COVID-19 como evento más frecuente en todos los grupos (3,8% en P, 5,9% en G-200mg IV y 1,9% en G-400mg IV), acompañado de nasofaringitis en P (1,9%) y de periodontitis en G-200mg IV (2,0%). Los trastornos gastrointestinales fueron más frecuentes en P (18,1%) frente a 8,9% en G-200mg IV y 11,2% en G-400mg IV; en este caso predominó la CU en P (5,7%) y en G-400mg IV (3,7%), mientras que en G-200mg IV destacaron el dolor abdominal (4,0%) y la diarrea (3,0%). En los trastornos hematológicos y linfáticos, P presentó un 14,3% (anemia 9,5% y linfopenia 4,8%), frente a 8,9% en G-200mg IV (anemia 6,9%) y 10,3% en G-400mg IV (anemia 7,5%). En alteraciones de laboratorio, P alcanzó un 7,6% (descenso de hemoglobina 2,9%), frente a 4,0% en G-200mg IV (elevaciones de AST y ALT 2,0% cada una) y 10,3% en G-400mg IV (elevación de ALT y descenso de neutrófilos 1,9% cada uno).

En los trastornos cutáneos, la frecuencia fue de 7,6% en P (erupción 1,9%), 6,9% en G-200mg IV (prurito y erupción pruriginosa en conjunto 3,0%) y 6,5% en G-400 IV. Los musculoesqueléticos fueron más frecuentes en P (10,5%, mialgia 2,9% y artralgia 1,9%) que en G-200mg IV (4,0%, artralgia 2,0%) y G-400mg IV (7,5%, artralgia 3,7%). En el sistema nervioso, la incidencia fue de 10,5% en P (cefalea 6,7%), frente a 4,0% en G-200mg IV (cefalea 3,0%) y 7,5% en G-400mg IV (cefalea 5,6%). En trastornos vasculares se notificó hipertensión en 2,9% de P, 1,0% de G-200mg IV y 2,8% de G-400mg IV. En cuanto a neoplasias benignas, malignas o no especificadas, se reportó un caso en cada brazo (hemangioma cutáneo en P y adenomas de colon en ambos brazos de guselkumab). Finalmente, en trastornos hepatobiliares se notificaron dos casos en G-200mg IV, sin que se observaran en los brazos de P ni de G-400mg IV.

En el estudio IS-2, la incidencia de infecciones fue muy similar entre los brazos: 15,4% en P frente a 15,7% en G-200mg IV. En ambos grupos, la COVID-19 fue el evento más común (4,3% en P y 5,0% en G-200mg IV), acompañada de nasofaringitis (2,5% en P y 1,2% en G-200mg IV), mientras que influenza apareció solo en el brazo G-200mg IV (1,2%). Los trastornos gastrointestinales fueron más frecuentes en P (17,5%, CU 8,2% y náusea 2,5%) que en G-200mg IV (10,9%, CU 2,4% y náusea 1,2%). En los trastornos cutáneos, P notificó un 3,9% (erupción 1,4%) frente al 8,6% en G-200mg IV (erupción 2,1% y prurito 2,1%). Los trastornos hematológicos fueron también más frecuentes en P (9,6%, con anemia + IDA 7,5% y linfopenia 1,4%) en comparación con un 5,9% de anemia en G-200mg IV. En pruebas de laboratorio, P presentó un 5,4% (hemoglobina reducida 1,4%) frente a un 8,1% en G-200mg IV (hemoglobina reducida 2,1% y leucocitos bajos 1,7%).

Los trastornos musculoesqueléticos se notificaron en un 3,2% de P (artralgia 2,1%) y un 4,5% de G-200mg IV (artralgia 1,4%). En el sistema nervioso, la incidencia fue 4,6% en P (cefalea 2,9%) y 5,9% en G-200mg IV (cefalea 3,1%). Los trastornos generales fueron similares (3,6% en P con fiebre 1,1% y 3,8% en G-200mg IV con fiebre 1,7%). En trastornos vasculares, P reportó 1,1% (hipertensión 0,7%) frente a 1,7% en G-200mg IV (todo hipertensión). En el área cardíaca, P alcanzó un 1,1% (tres EA, incluido un paro cardíaco) frente al 0,7% en G-200mg IV (tres EA: dos infartos y una fibrilación auricular). En hepatobiliares, la incidencia fue 0,4% en P (un caso) y 0,7% en G-200mg IV (tres casos). En neoplasias, 0,4% en P y 0,7% en G-200mg IV. Además, se reportó un embarazo no atribuible al fármaco.

En el estudio QUASAR M, tras la re-aleatorización en la semana M-0, al menos un EA se notificó en el 68,2% de los pacientes en P, en el 64,5% con guselkumab 100 mg SC c8s (G-100mg SC) y en el 70,0% con guselkumab 200 mg SC c4s (G-200mg SC). En cuanto a la intensidad, en G-100mg SC los eventos fueron 32,8% leves, 26,3% moderados, 5,4% $\geq$ grado 3 y 2,7% graves; en G-200mg SC fueron 38,4% leves, 28,4% moderados, 3,2% $\geq$ grado 3 y 6,3% graves; mientras que en P fueron 29,7% leves, 35,9% moderados, 2,6% $\geq$ grado 3 y 0,5% graves. Las infecciones fueron similares: 32,8% en P (COVID-19 14,1% e infecciones respiratorias altas 4,2%), 31,7% en G-100mg SC (COVID-19 12,9% e infecciones respiratorias 3,2%) y 31,1% en G-200mg SC (COVID-19 9,5% e infecciones respiratorias 6,8%). Los trastornos gastrointestinales fueron más frecuentes en P (37,0%, CU 29,7% y dolor abdominal 2,1%) que en G-100mg SC (24,7%, CU 9,1% y dolor abdominal 2,7%) y G-200mg SC (25,8%, CU 13,2% y dolor abdominal 3,7%). Los trastornos musculoesqueléticos se notificaron en 11,5% de P (artralgia 6,8%, dolor lumbar 2,6%), 14,0% en G-100mg SC (artralgia 4,3%, dolor lumbar 4,3%) y 15,3% en G-200mg SC (artralgia 7,9%, dolor lumbar 1,1%). Los trastornos generales fueron 8,3% en P (fiebre 2,6%, fatiga 3,1%), 7,0% en G-100mg SC (fiebre 3,8%) y 16,8% en G-200mg SC (fiebre 4,7%, reacciones locales 3,7%). Los trastornos cutáneos fueron más frecuentes en G-200mg SC (11,6%, erupción 2,1% y prurito 2,1%) frente a 5,9% en G-100mg SC (erupción 1,6%, prurito 1,1%) y 5,7% en P (erupción 1,0%). En el sistema nervioso, P presentó 7,8% (cefalea 6,3%), G-100mg SC un 7,0% (cefalea 3,8%) y G-200mg SC un 8,9% (cefalea 4,2%). Los trastornos sanguíneos fueron 6,8% en P (anemia 2,6%), 6,5% en G-100mg SC (anemia 2,2%) y 7,9% en G-200mg SC (anemia 3,2%). En trastornos psiquiátricos, P reportó 2,1%, G-100mg SC 6,5% (depresión 2,7%) y G-200mg SC 3,7%. Los trastornos vasculares fueron 3,6% en P (hipertensión 2,1%), 2,2% en G-100mg SC (hipertensión 1,6%) y 4,2% en G-200mg SC (hipertensión 2,1%). En neoplasias, P alcanzó un 2,6%, frente a 0,5% en G-100mg SC y 2,1% en G-200mg SC. Finalmente, en trastornos hepatobiliares la incidencia fue de 0,5% en P, 2,7% en G-100mg SC y 1,1% en G-200mg SC.

La proporción de pacientes con uno o más SAE fue numéricamente mayor en el brazo placebo en comparación con los brazos de guselkumab durante los estudios IS-1 e IS-2. Concretamente, se notificaron SAE en el 2,5% de los pacientes tratados con G-200mg IV, en el 2,8% de los tratados con G-400 mg IV y en el 6,8% de los pacientes del grupo placebo. Los SAE reportados en más de 2 pacientes en los dos grupos de guselkumab fueron CU (n=7) y anemia (n=3). Los SAE se reportaron principalmente a nivel gastrointestinal, con 8 pacientes (1,5%) en el grupo de guselkumab 200 mg, 1 paciente (0,9%) en el grupo de 400 mg y 20 pacientes (5,2%) en el grupo placebo.

Durante el periodo de mantenimiento hasta la semana M-44, se observó un valor numéricamente mayor en el grupo de G-200mg SC frente al grupo placebo. Concretamente, los SAE se notificaron en el 6,3% de los pacientes en el grupo de G-200 mg SC c4s, en el 2,7% en el grupo de G-100 mg SC c8s y en el 0,5% en el grupo placebo SC. En la fase de

mantenimiento también los trastornos digestivos fueron los SAE que más se repitieron, con 2 pacientes (1,1%) en el grupo de 200 mg, 2 pacientes (1,1%) en el grupo de 100 mg y 1 paciente (0,5%) en el grupo placebo. En el grupo de guselkumab 200 mg SC, los SAE notificados no mostraron un patrón definido y la mayoría fueron considerados por el investigador como no relacionados con la intervención en estudio. Ningún término preferente se notificó en más de un paciente tratado con guselkumab, excepto CU (n=2) y ansiedad (n=2). Además, varios de los términos preferentes reportados (incluyendo insuficiencia respiratoria postoperatoria, fractura costal, cataratas, hernia umbilical, hernia incisional y hernia incisional incarcerada) carecían de plausibilidad biológica para establecer una relación causal con el mecanismo de acción de guselkumab.

Durante el período de inducción controlado con placebo en los estudios IS-1 y IS-2, la proporción de pacientes que experimentaron EA que llevaron a la discontinuación fueron: en el grupo de guselkumab 200 mg IV, el 1,5% de los pacientes discontinuaron debido a EA, mientras que no se reportaron discontinuaciones en el grupo de G-400 mg IV. En el grupo de placebo, el 3,6% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a EA, siendo la CU el evento adverso más común que llevó a la discontinuación. En el estudio de mantenimiento, las discontinuaciones debido a EA hasta la semana M-44 fueron del 2,6% en el grupo de G-200 mg SC c4s y del 3,8% en el grupo de G-100 mg SC c8s. En comparación, el 6,8% de los pacientes en el grupo de placebo discontinuaron debido a EA, nuevamente con la CU como el evento adverso más común que llevó a la discontinuación.

No se reportaron muertes en el estudio IS-1. En el estudio IS-2, se notificaron 3 muertes: Una en el grupo de 200 mg IV, ocurrida en el día 7 del estudio, debida a un infarto agudo de miocardio fatal en una participante con factores de riesgo cardiovascular preexistentes (diabetes mellitus, hiperlipidemia, historial de tabaquismo prolongado y cardiopatía coronaria). El investigador consideró el evento de infarto agudo de miocardio como grave en intensidad, pero no relacionado con la intervención del estudio. Dos muertes ocurrieron en el grupo placebo (términos reportados: causas naturales y paro cardíaco). Durante el estudio de mantenimiento QUASAR, no se reportaron muertes hasta la semana M-44.

Respecto a los eventos adversos de especial interés (AESI, por sus siglas en inglés) en el estudio IS-1, hasta la visita final de seguridad, se notificó un evento adverso no grave de carcinoma basocelular en el día 15 en el grupo de guselkumab 200 mg IV. En el estudio IS-2, se notificaron dos casos en el grupo de G-200 mg IV: un carcinoma escamoso en el día 23 y un carcinoma basocelular en el día 32 ambas con tratamiento concomitante con corticoides.

En el QUASAR M tres pacientes presentaron un total de cuatro neoplasias de piel no melanoma. Todos ellos pertenecían al grupo placebo aleatorizado. Además, se notificaron tres casos de cáncer de mama: dos en el grupo placebo (uno aleatorizado y otro no aleatorizado) y uno en placebo aleatorizado tras recibir guselkumab en inducción. El caso asociado a guselkumab consistió en un evento no grave de cáncer de mama diagnosticado en el día 129, considerado de intensidad moderada y no relacionado con el tratamiento, pero que llevó a la interrupción definitiva del estudio en esa paciente. Se notificó también un caso de carcinoma de células renales perteneciente al grupo de G-200 mg SC c4s (no aleatorizado). El evento se consideró grave, de intensidad moderada y no relacionado con el tratamiento. Por último, un participante en el grupo de G-200 mg SC c4s desarrolló un adenocarcinoma de recto. El investigador consideró el adenocarcinoma como grave y potencialmente relacionado con el tratamiento del estudio.

La inmunogenicidad del guselkumab fue evaluada, mostrando que aproximadamente el 12% de los pacientes desarrollaron anticuerpos antifármaco, de los cuales el 16% fueron neutralizantes. Sin embargo, estos anticuerpos no se asociaron con una menor eficacia del tratamiento ni con un aumento en las reacciones en el lugar de inyección.

En cuanto a las poblaciones especiales, los datos disponibles son limitados, pero se pueden destacar algunos hallazgos. En la población mayor de 65 años, se observó que la incidencia de eventos adversos fue similar a la de la población general, aunque con una tendencia a una mayor frecuencia de infecciones. En los estudios, los pacientes mayores de 65 años presentaron una incidencia de infecciones del 22,5% en el grupo tratado con guselkumab, en comparación con el 9,5% en el grupo placebo. Para la población pediátrica, no se dispone de datos específicos en los estudios de CU, ya

que el medicamento está indicado para pacientes adultos. En cuanto a las embarazadas y lactantes, no se reportaron casos de exposición significativa al guselkumab durante el embarazo en los estudios de CU, y no se identificaron preocupaciones de seguridad específicas.

En pacientes con insuficiencia hepática o renal, no se observaron diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos en comparación con la población general. Sin embargo, se recomienda precaución en estos pacientes debido a la posibilidad de elevación de transaminasas. Finalmente, en pacientes con comorbilidades cardiovasculares, se reportaron algunos eventos de MACE (eventos cardiovasculares adversos mayores), aunque estos fueron infrecuentes y generalmente asociados a factores de riesgo preexistentes. En general, la seguridad de guselkumab en poblaciones especiales parece ser consistente con la observada en la población general, aunque se recomienda un monitoreo cuidadoso en pacientes con condiciones médicas subyacentes.

En los estudios clínicos de guselkumab, se observaron varias alteraciones bioquímicas, siendo las más destacadas las elevaciones de las transaminasas (ALT y AST) y la disminución del recuento de neutrófilos. En los estudios del programa QUASAR se reportaron elevaciones de las transaminasas durante el período de inducción controlado con placebo, se notificaron elevaciones de ALT y AST ≥ 3 veces el límite superior de normalidad (LSN) en menos del 1% de los pacientes que recibieron guselkumab. En el período de mantenimiento, las elevaciones de ALT y/o AST ≥ 3 veces el LSN, se notificaron en el 2,7% de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y en el 2,6% de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s, en comparación con el 1,9% de los pacientes del grupo de placebo.

En el análisis actualizado hasta el 31 de enero de 2024, incluyendo la extensión a largo plazo, no se identificaron nuevas señales de seguridad. Las infecciones graves fueron poco frecuentes y, salvo neumonía (3 casos) y apendicitis (2 casos), no mostraron un patrón ni llevaron a suspensión del tratamiento. No se registraron casos de tuberculosis activa ni infecciones oportunistas. La CU fue el evento adverso más común que llevó a la discontinuación del tratamiento. No se reportaron muertes en pacientes tratados con guselkumab; el único fallecimiento ocurrió en un paciente que recibió placebo. Se notificaron MACE en dos pacientes tratados con guselkumab (síndrome coronario agudo y accidente cerebrovascular trombótico), ambos con factores de riesgo previos, y en dos del grupo placebo. Los tromboembolismos venosos se registraron en dos pacientes, ambos con antecedentes de eventos previos. No se observaron reacciones anafilácticas, trastornos hepáticos clínicamente relevantes ni nuevos problemas de seguridad en relación con embarazos.

Discusión

Guselkumab ha demostrado en su programa QUASAR, que cuenta con un estudio fase 2b y dos estudios pivotaes fase 3, un efecto estadísticamente significativo y clínicamente relevante en comparación con placebo para lograr la remisión clínica de la CU, tanto en la fase de inducción como en la de mantenimiento, por lo que ha sido autorizado por la UE para el tratamiento de pacientes adultos con CU activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de la respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico (44).

Actualmente, las opciones de tratamiento para la CU incluyen medicamentos que contienen 5-ASA, corticosteroides, inmunomoduladores como la azatioprina y la 6-mercaptopurina, y terapias avanzadas como agentes biológicos y pequeñas moléculas. Sin embargo, estos tratamientos tienen limitaciones significativas. Los corticosteroides son efectivos para la inducción de la remisión, pero no son adecuados para el mantenimiento debido a su toxicidad acumulativa y falta de eficacia a largo plazo. Los inmunomoduladores son de acción lenta y no inducen remisión en casos de CU moderada a grave. Las terapias avanzadas se consideran cuando los tratamientos convencionales fallan, pero aproximadamente un tercio de los pacientes no responden inicialmente a estas terapias, y un 10% adicional pierde la respuesta con el tiempo (24,26,27).

El estudio fase IIb IS-1 fue un estudio de búsqueda de dosis que ayudó a seleccionar la dosis para los estudios fase III. En el estudio IS-2, un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se evaluó la eficacia y seguridad de guselkumab en pacientes adultos con CU activa de moderada a grave. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir guselkumab 200 mg por vía intravenosa o placebo en las semanas 0, 4 y 8. El objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia de guselkumab como terapia de inducción en términos de remisión clínica en la semana 12. Los resultados mostraron que el 22,6% de los pacientes en el grupo de guselkumab alcanzaron la remisión clínica en comparación con el 7,9% en el grupo de placebo, con una diferencia ajustada en el tratamiento del 14,9% y un valor p de <0,001, siendo, por tanto, estadísticamente significativo (44,48).

Durante el estudio IS-2, se realizaron varias enmiendas al protocolo. Se modificó la población de análisis principal para incluir solo a los pacientes aleatorizados con una puntuación de Mayo modificada de 5 a 9 en la línea de base de inducción. Además, se aumentó el objetivo de inscripción del programa y se añadieron los principales puntos finales secundarios de remisión del IBDQ y evaluación de la fatiga al IS-2 y QUASAR M. Estas modificaciones fueron relevantes para asegurar que la población de estudio reflejara adecuadamente la gravedad de la enfermedad y para evaluar de manera más completa los resultados secundarios clave. Los pacientes que no respondieron clínicamente a la semana I-12 recibieron dosis adicionales de guselkumab 200 mg SC en las semanas I-12, I-16 e I-20. Esta modificación en la dosis se realizó para evaluar la respuesta clínica continua en aquellos que no habían respondido inicialmente al tratamiento de inducción. Los pacientes que inicialmente fueron aleatorizados a placebo y no respondieron clínicamente a la semana I-12 cruzaron a guselkumab y recibieron 3 dosis de guselkumab 200 mg IV en las semanas I-12, I-16 e I-20. Estas modificaciones en la dosis fueron necesarias para evaluar la eficacia del tratamiento en diferentes subgrupos de respuesta y no se consideraron que comprometieran la integridad del estudio (44).

En el estudio QUASAR M, un ensayo clínico de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo diseñado para evaluar la eficacia de guselkumab como terapia de mantenimiento, los pacientes que lograron una respuesta clínica en la semana 12 o 24 de los estudios de inducción previos fueron aleatorizados para recibir guselkumab 200 mg SC c4s, guselkumab 100 mg SC c8s, o placebo SC. El objetivo principal fue evaluar la eficacia de los regímenes de mantenimiento de guselkumab en lograr la remisión clínica en la semana M-44. Los resultados mostraron que el 50,0% de los pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg SC c4s alcanzaron la remisión clínica y el 45,2% en el grupo de guselkumab 100mg c8s comparado con el 18,9% en el grupo placebo ($p < 0,001$), el resultado fue estadísticamente significativo (44,48).

Durante el estudio QUASAR M, se realizaron varias enmiendas al protocolo. Una enmienda significativa fue la modificación de la población de análisis principal para incluir solo a los pacientes aleatorizados con una puntuación de Mayo modificada de 5 a 9 en la línea de base de inducción, en lugar del rango original de 4 a 9. Esta modificación se realizó para abordar una consulta regulatoria y asegurar que la población de estudio reflejara mejor a los pacientes con CU de moderada a grave. Además, se eliminó la región como variable de estratificación en todos los análisis de eficacia. Las modificaciones fueron consideradas necesarias para mejorar la precisión y relevancia de los resultados del estudio. En el estudio QUASAR M, se permitió un ajuste de dosis para los pacientes que experimentaron una pérdida de respuesta clínica. Los pacientes que fueron aleatorizados a guselkumab 100 mg SC c8s y cumplieron con los criterios de pérdida de respuesta clínica pudieron recibir un ajuste de dosis a guselkumab 200 mg SC c4s. El ajuste de dosis se realizó para maximizar la eficacia del tratamiento en aquellos que no respondieron adecuadamente a la dosis inicial. Los pacientes que recibieron placebo y experimentaron una pérdida de respuesta también fueron elegibles para un ajuste de dosis a guselkumab 200 mg SC c4s. Estas modificaciones de dosis fueron implementadas para optimizar los resultados clínicos y asegurar que los pacientes recibieran el tratamiento más efectivo posible (44).

Para valorar la seguridad de guselkumab se han tenido en cuenta los estudios del programa QUASAR para el tratamiento de la CU. En el período de inducción controlado con placebo, la proporción de pacientes que experimentaron EA que llevaron a la discontinuación del agente de estudio fue baja. En el grupo de guselkumab 200

mg IV, el 1,5% de los pacientes discontinuaron debido a EA, mientras que, en el grupo de placebo, el 3,6% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a EA, siendo la CU el EA más común que llevó a la discontinuación. En el estudio de mantenimiento, las discontinuaciones debido a EA hasta la semana M-44 fueron del 2,6% en el grupo de guselkumab 200 mg SC c4s y del 3,8% en el grupo de guselkumab 100 mg SC c8s, en comparación con el 6,8% de los pacientes en el grupo de placebo. Los EA más comunes asociados con el tratamiento con guselkumab incluyen infecciones de las vías respiratorias, elevación de transaminasas, disminución del recuento de neutrófilos, reacciones en el lugar de inyección, cefalea, diarrea, erupción cutánea y artralgia (44,48).

Existen incertidumbres y limitaciones en la evidencia presentada hasta la fecha de guselkumab en esta indicación. La población incluida en el análisis principal del QUASAR M estaba formada únicamente por pacientes que habían respondido a la inducción con guselkumab (respondedores a las 12 semanas). Esto implica que los resultados de eficacia en mantenimiento reflejan un grupo seleccionado y pueden sobreestimarse si se aplican a la población general de inicio de tratamiento (es decir, si todos los pacientes entraran en mantenimiento, los resultados podrían ser distintos), por tanto, los resultados deben interpretarse teniendo en cuenta este contexto. El periodo publicado cubrió hasta 44 semanas de mantenimiento (56 semanas totales incluyendo inducción); el seguimiento posterior a ese punto es limitado, el LTE está en curso, por lo que existen incertidumbres sobre la eficacia sostenida y, sobre todo, la seguridad (eventos raros o acumulativos) a más largo plazo.

Aunque el programa incluyó pacientes con fracaso o intolerancia a tratamientos previos, estaba prohibido el uso previo de inhibidores IL12/23 (ustekinumab) e inhibidores IL23 (mirikizumab, risankizumab), por lo que la evidencia no incorpora pacientes que han fracasado específicamente a estos fármacos; además, mientras se desarrollaron los estudios del protocolo QUASAR, se aprobaron nuevas terapias y los pacientes refractarios a esas terapias no están representados. Por tanto, la aplicabilidad a pacientes que han fallado a estas terapias o la aplicabilidad a poblaciones muy distintas (por comorbilidades, edad avanzada, etc.) es incierta.

En general la seguridad fue favorable, pero hay algunos puntos que generan incertidumbre: en los estudios hubo EA como MACE, VTE o ciertos tumores que ocurrieron en muy pocos pacientes. Se reportaron neoplasias (p. ej. algunos carcinomas cutáneos, cáncer de mama, adenocarcinoma rectal) en el programa QUASAR; la mayoría fueron consideradas no relacionadas por el investigador, pero como los números eran pequeños, la capacidad para atribuir causalidad es limitada y exige seguimiento post-comercialización y en extensiones a largo plazo. Para el caso de MACE se considera un riesgo potencial importante en el PRM y se monitorea a través de actividades rutinarias y adicionales de farmacovigilancia. Gran parte de los recuentos de infecciones en los ensayos estuvieron marcados por la COVID-19, que fue el evento infeccioso más común. La presencia de la pandemia puede haber modulado la incidencia y la comparabilidad de infecciones con otros ensayos realizados en otras épocas, lo que crea una dificultad al interpretar el perfil infeccioso relativo del fármaco. La incidencia de anticuerpos anti-guselkumab y neutralizantes fue baja y sin impacto aparente en eficacia o seguridad en los ensayos, pero la experiencia a largo plazo y en poblaciones con tratamientos concomitantes intensos (o interrupciones/re-exposiciones) aún genera incertidumbres. Otro aspecto a destacar como incertidumbre es la escasa información de seguridad disponible para la población mayor de 65 años (44).

Para esta indicación, tratamiento de pacientes adultos con CU activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de la respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico, existen múltiples comparadores relevantes, fundamentalmente agentes biológicos y otros tratamientos con mecanismos de acción diferenciados. Aunque no se dispone de comparaciones directas entre guselkumab y estos tratamientos, resulta fundamental considerar la evidencia disponible para cada uno de ellos a fin de contextualizar su posicionamiento terapéutico.

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 dirigido contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Su eficacia se estableció en los ensayos pivotaes ACT 1 y ACT 2, estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y

controlados con placebo, que incluyeron un total de 728 pacientes tratados con infliximab 5 o 10 mg/kg frente a placebo. En el estudio ACT 1, la respuesta clínica en la semana 8 se alcanzó en 69% de los pacientes tratados con infliximab frente al 37% con placebo ($p<0,001$), y la remisión clínica se observó en el 39% frente al 15%, respectivamente. En el estudio ACT 2, los resultados fueron consistentes (64% vs 29% en respuesta clínica y 34% vs 6% en remisión; $p<0,001$). El perfil de seguridad reflejó un mayor riesgo de infecciones, reacciones a la infusión y desarrollo de anticuerpos anti-fármaco (32).

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 anti-TNF- α . Su eficacia fue demostrada en los ensayos ULTRA 1 y ULTRA 2, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. En ULTRA 1, que incluyó 390 pacientes, la remisión clínica a la semana 8 se alcanzó en el 18,5% de los pacientes tratados con adalimumab frente al 9,2% con placebo ($p=0,031$). En ULTRA 2, con 494 pacientes, los resultados fueron aún más robustos en la semana 52, con una respuesta clínica sostenida en el 17,3% de adalimumab vs 8,5% en placebo ($p=0,02$), y remisión clínica en el 17,3% vs 8,5%, respectivamente. El perfil de seguridad fue consistente con el de otros anti-TNF, predominando infecciones leves o moderadas, reacciones locales en el punto de inyección y aparición ocasional de anticuerpos anti-adalimumab. Adalimumab se administra por vía subcutánea (33).

Golimumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 anti-TNF- α . Su eficacia se estableció en el programa PURSUIT, compuesto por los estudios de inducción (PURSUIT-Induction) y de mantenimiento (PURSUIT-Maintenance), ambos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. En PURSUIT-Induction, los pacientes recibieron golimumab subcutáneo en diferentes regímenes de inducción, destacando los esquemas 200 mg $\rightarrow$ 100 mg y 400 mg $\rightarrow$ 200 mg. A la semana 6, la respuesta clínica se alcanzó en 51,0% y 54,9% de los pacientes, respectivamente, frente al 30,3% en el brazo placebo ($p<0,0001$). En el estudio de mantenimiento PURSUIT-Maintenance, los pacientes respondedores a la inducción fueron re-aleatorizados a placebo, golimumab 50 mg o golimumab 100 mg cada 4 semanas. A la semana 54, la respuesta clínica mantenida se observó en 47,0% (50 mg) y 49,7% (100 mg), frente al 31,2% con placebo ($p=0,010$ y $p<0,001$, respectivamente). Golimumab se administra por vía subcutánea (34).

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1) dirigido específicamente contra la integrina $\alpha 4\beta 7$. El estudio principal para la CU es el estudio pivotal C13006 (GEMINI I), fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, vedolizumab demostró su eficacia tanto en inducción como en mantenimiento. En la fase de inducción (6 semanas, 374 pacientes), la remisión clínica se alcanzó en 16,9% de los pacientes tratados con vedolizumab frente al 5,4% con placebo ($p=0,001$). En la fase de mantenimiento (52 semanas, 373 pacientes respondedores a la inducción), la remisión clínica fue del 41,8% con vedolizumab cada 8 semanas y del 44,8% cada 4 semanas, comparado con el 15,9% con placebo ($p<0,001$ en ambos casos). El perfil de seguridad está caracterizado por una baja incidencia de infecciones sistémicas graves. Los eventos adversos más frecuentes incluyen cefalea, nasofaringitis, artralgia y reacciones en el lugar de infusión, generalmente leves o moderadas. Las infecciones graves, como neumonía o sepsis, fueron infrecuentes y comparables al placebo, sin evidencia de un aumento de riesgo de neoplasias ni eventos neurológicos graves (35).

Tofacitinib es un inhibidor oral de las quinasas Janus (JAK1 y JAK3 principalmente), que modula la señalización de citocinas proinflamatorias implicadas en la respuesta inmunitaria y la inflamación. En los estudios de inducción OCTAVE Induction 1 y OCTAVE Induction 2, fase 3, aleatorizados y controlados con placebo, la remisión clínica a la semana 8 se alcanzó en 18,5% y 16,6% de los pacientes tratados con tofacitinib 10 mg BID, respectivamente, frente al 8,2% y 3,6% en los grupos placebo ($p=0,0070$ y $p<0,001$). En el estudio de mantenimiento OCTAVE Sustain, la remisión clínica a la semana 52 fue del 34,3% con 5 mg BID y 40,6% con 10 mg BID, frente al 11,1% con placebo ($p<0,001$ para ambos). El perfil de seguridad reporta un mayor riesgo de infecciones, especialmente herpes zóster, en comparación con placebo y otros biológicos. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes que estaban tomando tofacitinib 10 mg dos veces al día en los estudios de inducción fueron dolor de cabeza, nasofaringitis, náuseas y artralgia. Se han descrito infecciones graves (principalmente neumonía y herpes zóster diseminado), así como un incremento en la incidencia de eventos tromboembólicos y cardiovasculares en poblaciones de riesgo (37).

Upadacitinib es un inhibidor selectivo de JAK1 que reduce la señalización mediada por citocinas implicadas en la inflamación. Se investigó para esta indicación en el estudio de inducción U-ACHIEVE Induction, fase 3, aleatorizado y

controlado con placebo, la remisión clínica a la semana 8 se alcanzó en 26,1% de los pacientes tratados con upadacitinib 45 mg una vez al día frente al 4,8% con placebo ($p<0,001$). En el estudio de mantenimiento U-ACHIEVE Maintenance (M14-234 Substudy 3), la remisión clínica a la semana 52 fue del 42,3% con 15 mg y 51,7% con 30 mg, frente al 12,1% con placebo ($p<0,001$ para ambas comparaciones). Mostró un perfil de seguridad marcado por infecciones leves, elevación de CPK y acné como eventos frecuentes. El riesgo de herpes zóster fue dosis-dependiente, especialmente en pacientes mayores o tratados con la dosis de 30 mg. Los eventos adversos graves fueron infrecuentes y las discontinuaciones menores que con placebo lo que respalda un perfil de seguridad aceptable en esta indicación.(39). Además, los datos de eficacia y seguridad de upadacitinib correspondientes a un análisis intermedio, muestran que el perfil beneficio-riesgo de upadacitinib en pacientes con colitis ulcerosa activa de moderada a grave es favorable durante 3 años de tratamiento (49).

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une a la subunidad p40 común de las interleucinas IL-12 e IL-23, bloqueando su señalización. Se investigó en el estudio UNIFI Induction (CNT01275UCO3001), fase 3, aleatorizado y controlado con placebo, la remisión clínica a la semana 8 se alcanzó en 15,5% y 15,6% de los pacientes tratados con ustekinumab (~6 mg/kg y 130 mg, respectivamente) frente al 5,3% con placebo ($p<0,001$). En la fase de mantenimiento del mismo programa, la remisión clínica a la semana 44 fue del 38,4% (cada 12 semanas) y 43,8% (cada 8 semanas), frente al 24,0% con placebo ($p=0,002$ y $p<0,001$, respectivamente). El perfil de seguridad de ustekinumab en CU activa de moderada a grave se considera favorable y coherente con su mecanismo de acción. Los eventos adversos más comunes fueron nasofaringitis, cefalea y artralgia, con una incidencia de infecciones similar al placebo y una baja frecuencia de infecciones graves. Las discontinuaciones y eventos adversos graves fueron infrecuentes y comparables al grupo control, sin señales nuevas de seguridad relevantes ni incremento en neoplasias o eventos cardiovasculares mayores (36).

Filgotinib es un inhibidor selectivo de JAK1 que interfiere en la transducción de señales de citocinas inflamatorias dependientes de esta vía. Se investigó en el estudio de fase 3 SELECTION (GS-US-418-3898), aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, la remisión EBS (endoscopia/sangrado/frecuencia de heces) a la semana 10 fue del 26,1% para filgotinib 200 mg frente al 15,3% con placebo ($p=0,0157$) en la cohorte A, y del 11,5% frente al 4,2% ($p=0,013$) en la cohorte B. En la fase de mantenimiento (semana 58), la remisión EBS se alcanzó en 37,2% con filgotinib 200 mg frente al 11,2% con placebo ($p<0,0001$). El perfil de seguridad de filgotinib en CU moderada a grave muestra una tolerabilidad global buena y consistente con otros inhibidores de JAK1. Los eventos adversos más frecuentes fueron nasofaringitis, cefalea y elevación de CPK, generalmente leves o moderados. La incidencia de infecciones graves fue baja (<2%), sin aumento relevante de eventos tromboembólicos, MACE ni neoplasias. Las discontinuaciones por efectos adversos fueron infrecuentes y similares al placebo, lo que respalda un perfil de seguridad manejable en esta indicación (38).

Ozanimod es un modulador selectivo de los receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P1 y S1P5) que reduce la migración de linfocitos desde los ganglios linfáticos. Se investigó en el estudio pivotal TRUE NORTH (RPC01-3101), fase 3, aleatorizado y controlado con placebo, la remisión clínica a la semana 10 fue del 18,4% con ozanimod 1 mg frente al 6,0% con placebo ($p<0,0001$). En la fase de mantenimiento, la remisión clínica a la semana 52 se alcanzó en 37,0% de los pacientes tratados con ozanimod frente al 18,5% con placebo ($p<0,0001$). Ozanimod mostró un perfil de seguridad caracterizado por nasofaringitis, elevación de enzimas hepáticas y linfopenia reversible. Se han descrito casos aislados de bradicardia al inicio del tratamiento y un pequeño aumento en el riesgo de infecciones por herpes zóster y alteraciones hepáticas. Los eventos adversos graves y las discontinuaciones fueron poco frecuentes, y el riesgo de malignidad a largo plazo sigue siendo objeto de seguimiento. En general, presenta un perfil de seguridad conocido y controlable con monitorización clínica y analítica (40).

Etrasimod es un modulador selectivo de los receptores S1P1, S1P4 y S1P5 que limita la salida de linfocitos de los órganos linfoides al torrente circulatorio. Se investigó en el estudio pivotal ELEVATE UC 52 (APD334-301), fase 3, aleatorizado y controlado con placebo, la remisión clínica se alcanzó en 27,0% de los pacientes tratados con etrasimod 2 mg frente al 7,4% con placebo a la semana 12 ($p<0,001$) y en 32,1% frente al 6,7% a la semana 52 ($p<0,001$). En el estudio ELEVATE UC 12 (APD334-302), los resultados fueron consistentes, con 24,8% frente a 15,2% ($p=0,026$) en la semana 12. Etrasimod

presentó efectos adversos principalmente leves, siendo los más frecuentes linfopenia (11 %) y cefalea (7 %). Se observó una mayor incidencia de infecciones y bradicardia transitoria al inicio del tratamiento, relacionada con su mecanismo de acción sobre los receptores SIP. Las discontinuaciones fueron infrecuentes, aunque se reportaron algunos casos por colitis o alteraciones cardíacas leves. En general, el fármaco mostró un perfil de seguridad manejable, con especial precaución en pacientes de edad avanzada o con comorbilidad cardiovascular (41).

Mirikizumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado que se une selectivamente a la subunidad p19 de la interleucina IL-23, bloqueando su actividad proinflamatoria. Se investigó en el estudio de inducción LUCENT-1 (I6T-MC-AMAN), fase 3, aleatorizado y controlado con placebo, la remisión clínica a la semana 12 se alcanzó en una proporción significativamente superior con mirikizumab 300 mg ($p=0,00006$), con una diferencia de riesgo del 11,1% frente a placebo. En el estudio de mantenimiento LUCENT-2 (I6T-MC-AMBG), la remisión clínica a la semana 40 fue también significativamente superior con mirikizumab (diferencia de riesgo 23,2%; $p<0,001$). El perfil de seguridad de mirikizumab se caracteriza principalmente por infecciones leves, como nasofaringitis y otras infecciones respiratorias, así como reacciones en el lugar de inyección y cefalea, generalmente de intensidad leve a moderada. Los eventos adversos graves fueron menos frecuentes que con placebo, y las discontinuaciones por efectos adversos fueron poco comunes. En población mayor, se observó una mayor incidencia de cataratas y herpes zóster, acorde con la edad. En conjunto, mirikizumab fue bien tolerado, sin señales nuevas de toxicidad hepática ni renal (42).

Risankizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la subunidad p19 de la interleucina 23 (IL-23), indicado para el tratamiento de la CU activa de moderada a grave en pacientes con respuesta inadecuada o pérdida de respuesta a terapias previas. Risankizumab demostró en dos ensayos clínicos pivotaes fase 3 INSPIRE (ensayo de inducción) y COMMAND (ensayo de mantenimiento) un efecto estadísticamente significativo y clínicamente relevante en comparación con el placebo para lograr la remisión clínica de la CU, tanto en la fase de inducción como en la de mantenimiento. Los porcentajes de remisión clínica con risankizumab fueron 20,3% para risankizumab 1.200 mg intravenoso en inducción y 40,2% y 37,6% para risankizumab 180 mg y 360 mg, respectivamente en la semana 52 del mantenimiento. La diferencia (delta) entre los valores de los grupos tratados con risankizumab y placebo fue de 14% en remisión y 16,3% y 14,2% en mantenimiento. El perfil de seguridad de risankizumab fue favorable, con cefalea, nasofaringitis y reacciones en el lugar de inyección como efectos adversos más comunes, en su mayoría leves o moderados. La incidencia de infecciones graves fue baja y similar a la del placebo, y no se registraron eventos cardiovasculares mayores (MACE). Las discontinuaciones fueron poco frecuentes y, en general, asociadas a la CU en el grupo placebo. No se identificaron nuevos riesgos en mayores de 65 años ni señales relevantes de toxicidad hepática o renal (43).

En el análisis de los estudios de guselkumab y los otros medicamentos, se observa que las variables principales utilizadas para evaluar la eficacia en el tratamiento de la CU activa de moderada a grave son similares en su enfoque, pero presentan diferencias en su definición específica. Para guselkumab, la variable principal en el estudio QUASAR IS-2 fue la remisión clínica en la semana 12, definida por un subíndice de frecuencia de heces de 0 o 1, un subíndice de sangrado rectal de 0, y un subíndice de endoscopia de 0 o 1 sin friabilidad presente. La variable principal en el QUASAR M fue la remisión clínica en la semana 44, definida como subpuntuación de frecuencia de deposiciones de Mayo de 0 o 1, sin aumento respecto al valor basal de la inducción; subpuntuación de sangrado rectal de 0; y subpuntuación endoscópica de 0 o 1, sin presencia de friabilidad en la endoscopia.

Otros comparadores también utilizaron la remisión clínica como variable principal, pero con ligeras variaciones en la definición. Por ejemplo, el estudio GEMINI I de vedolizumab utilizó la proporción de pacientes en remisión clínica a las 52 semanas como variable principal, mientras que el estudio A3921094 de tofacitinib definió la remisión clínica por una puntuación total de Mayo de 2 puntos o menos, sin que ninguna subpuntuación individual excediera 1 punto. Estas diferencias en la definición de la remisión clínica pueden representar una limitación al comparar directamente los resultados de eficacia entre los estudios, ya que las variaciones en los criterios de evaluación pueden influir en la interpretación de los resultados.

Los estudios de guselkumab y otros medicamentos comparten similitudes en su diseño, como ser ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Sin embargo, existen diferencias en la duración de los estudios y las dosis utilizadas. El estudio QUASAR M tuvo una duración de 44 semanas para la fase de mantenimiento, mientras que otros valoraban a las 46, a las 52 o a las 58 semanas la remisión clínica en la fase de mantenimiento. Estas diferencias en el diseño pueden influir en la interpretación de los resultados y la comparación de la eficacia a largo plazo.

Las poblaciones de los estudios de guselkumab y otros medicamentos son similares en términos de criterios de inclusión, como pacientes adultos con CU activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada a tratamientos previos. Sin embargo, existen diferencias en las características demográficas y basales. Las diferencias en las poblaciones pueden tener implicaciones en los resultados, ya que factores como la edad, el sexo, la comorbilidad y el número de fallos a tratamientos previos, pueden influir en la respuesta al tratamiento.

Guselkumab y sus comparadores presentan perfiles de EA que varían en tipo y frecuencia. Guselkumab se asocia comúnmente con infecciones de las vías respiratorias, elevación de transaminasas, disminución del recuento de neutrófilos y reacciones en el lugar de inyección. Además de tener unos EA diferentes, los porcentajes de aparición de cada uno de ellos también varía entre los distintos comparadores.

En los estudios clínicos del programa QUASAR, los pacientes incluidos presentaban una exposición significativa a tratamientos previos tanto convencionales como avanzados, lo que refleja una población con CU de difícil control. En la fase de inducción, aproximadamente el 88% de los participantes había recibido tratamientos convencionales como corticosteroides, azatioprina o 6-mercaptopurina, en muchos casos en combinación. En cuanto a terapias avanzadas, alrededor del 40% de los pacientes habían sido previamente tratados con al menos un agente biológico o con el inhibidor de JAK tofacitinib. Dentro de este subgrupo, los antagonistas del TNF fueron los más frecuentes (36%), seguidos por vedolizumab (8%) y tofacitinib (5%).

En el estudio de mantenimiento, la proporción de pacientes con exposición previa a terapias avanzadas se mantuvo en niveles similares, en torno al 40%, frente a un 60% sin tratamientos avanzados previos. Esta distribución permitió analizar la eficacia de guselkumab en distintos perfiles de pacientes, mostrando que mantiene beneficios clínicos relevantes tanto en pacientes naïve como en aquellos con fallo a tratamientos biológicos o inhibidores de JAK, aunque con respuestas más marcadas en los primeros.

Aunque los estudios IS-2 y QUASAR M han demostrado eficacia en la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica hasta la semana 44, se observó una ligera disminución de la respuesta sintomática a lo largo del tiempo. Para determinar si esta tendencia es temporal o persistente, se espera que los resultados finales del estudio de mantenimiento QUASAR se proporcionen en el futuro. Estos datos adicionales serán cruciales para evaluar la durabilidad del efecto terapéutico de Guselkumab y su impacto a largo plazo en la gestión de la CU.

En el programa QUASAR, la tasa de remisión clínica con guselkumab fue superior en los pacientes sin exposición previa a terapias avanzadas (naïve), alcanzando cifras cercanas al 30% en inducción, frente a aproximadamente 15% en aquellos con fallo a biológicos o JAK. Otra limitación es la falta de datos en ciertos subgrupos de pacientes, como aquellos que han fallado en inhibidores de JAK distintos de tofacitinib. Aunque se ha aceptado la extrapolación de los resultados de tofacitinib a otros inhibidores de JAK, la evidencia directa en estos subgrupos es limitada, lo que podría afectar la generalización de los resultados a toda la clase de medicamentos. Además, el número de pacientes en la subcategoría de intolerancia fue reducido, lo que limita la capacidad de evaluar completamente la eficacia de guselkumab en este grupo.

Aun así, incluso en el grupo con exposición previa, guselkumab mostró una diferencia estadísticamente significativa frente a placebo, lo que indica un efecto sostenido en subpoblaciones difíciles de tratar. Un 24% de los pacientes había fallado a dos o más tratamientos avanzados, este subgrupo mantuvo cierta respuesta al guselkumab, aunque con

menor magnitud que los pacientes con un solo fallo previo, lo que sugiere una eficacia parcial incluso en casos refractarios.

Se han encontrado en la bibliografía numerosos meta-análisis y revisiones sistemáticas entre los distintos comparadores, sin embargo, se han valorado únicamente aquellos que recogen los estudios con guselkumab, ya que es el fármaco objeto de este informe, todos ellos, publicados en el año 2025.

Este primer meta-análisis en red tuvo como objetivo evaluar la eficacia relativa de las terapias biológicas y las pequeñas moléculas para el mantenimiento de la remisión en la CU (CU), teniendo en cuenta las diferencias de diseño entre los ensayos clínicos aleatorizados. Se incluyeron 28 estudios con un total de más de 10 000 pacientes, diferenciando entre estudios con re - randomización y estudios “treat - through”. Los resultados mostraron que upadacitinib 30 mg se clasificó en primer lugar para la remisión clínica, (RR 0,52; IC 95% 0,44–0,61; p - score 0,99) y para la mejoría endoscópica (RR 0,43; IC 95% 0,35–0,52; p - score 0,99) en estudios re - randomizados, mientras que etrasimod 2 mg y vedolizumab destacaron en estudios de mantenimiento continuo y en remisión endoscópica, respectivamente. En términos de remisión libre de corticoides, guselkumab obtuvo el mejor ranking (RR 0,40; IC 95% 0,28–0,55; p - score 0,95). Los autores concluyeron que upadacitinib y etrasimod son los tratamientos más consistentes en eficacia de mantenimiento, aunque destacan la heterogeneidad de los diseños como una limitación clave al comparar entre fármacos (50).

Otro meta-análisis en red incluyó 36 ensayos clínicos de fase 3 con un total de 14 270 pacientes con CU moderada o grave, comparando la eficacia de terapias biológicas y pequeñas moléculas tanto en la inducción como en el mantenimiento de la remisión. El objetivo primario fue la mejoría endoscópica ($MES \leq 1$), con análisis adicionales de remisión clínica e histológica.(51). Los resultados mostraron que upadacitinib fue primero del ranking para inducir la remisión clínica (99.6%) y en la mejoría endoscópica (99.2%), seguido de risankizumab (91.4%) y (82.3%), respectivamente. En mantenimiento, para mejoría endoscópica lo fue upadacitinib (98.6%) seguido de filgotinib (79.2%). En términos de histología, risankizumab (89.4%) lo fue en inducción seguido por guselkumab (88.3%), mientras que upadacitinib (93.1%) ocupó ese puesto en la fase de mantenimiento, seguido de guselkumab ((89.5%)). Los autores destacan que las terapias anti-IL-23 (risankizumab y guselkumab) emergen como opciones prometedoras y podrían acercarse en eficacia a los inhibidores de JAK, aunque la falta de comparaciones directas sigue siendo una limitación importante

Por último, en este meta-análisis en red se evaluó la eficacia comparada de las terapias farmacológicas (biológicos y pequeñas moléculas) para inducir y mantener la remisión en la CU moderada o grave. Se analizaron 22 estudios con 7 683 pacientes, seleccionados bajo criterios PRISMA-NMA y registrados en PROSPERO. Los resultados mostraron que upadacitinib ocupó el primer lugar en el ranking para inducir remisión clínica (99,1 %), respuesta clínica (97,4 %) y mejoría endoscópica (99,3 %), seguido de infliximab y guselkumab. En mantenimiento, upadacitinib volvió a ocupar el primer lugar en el ranking en remisión clínica (95,6 %) y endoscópica (99,5 %), mientras que tofacitinib lo fue en remisión libre de corticoides (92,4 %). Los autores concluyen que las pequeñas moléculas y los inhibidores selectivos de IL-23 representan alternativas prometedoras a los biológicos tradicionales, aunque recalcan la necesidad de estudios comparativos directos y evidencia del mundo real para confirmar estos hallazgos (52).

Teniendo en cuenta la experiencia de uso y la evidencia sobre los tratamientos para CU, así como a la existencia de biosimilares, las principales guías de práctica clínica recomiendan los anti-TNF y los iJAK en pacientes con respuesta insuficiente o intolerantes al tratamiento convencional (5-ASA, glucocorticoides e inmunomoduladores) (27). Sin embargo, estas guías no se han actualizado con los fármacos más recientemente autorizados como los dirigidos a IL-23.

Las guías Americanas del Colegio de Gastroenterología (ACG) tienen una actualización del año 2025, sitúan el manejo de la CU moderada-a-grave con el siguiente grado de recomendación: los corticoides sistémicos se mantienen como la herramienta de inducción rápida de remisión pero no deben emplearse para mantenimiento, y cuando la respuesta a tratamientos convencionales es insuficiente la guía respalda el uso de ozanimod, etrasimod, ustekinumab, guselkumab, risankizumab, mirikizumab, vedolizumab, adalimumab, golimumab, tofacitinib y ustekinumab al mismo nivel de recomendación (Strong recommendation and moderate quality of evidence) e infliximab y upadacitinib conel nivel de

recomendación de "Strong recommendation, high quality of evidence" para la inducción. Para el mantenimiento sitúa a todas las opciones con mismo nivel de recomendación (Strong recommendation and moderate quality of evidence), insistiendo en continuar con la terapia que consiguió la respuesta inicial y en evitar tratamientos con evidencia limitada para mantenimiento. La ACG enfatiza la necesidad de individualizar la elección terapéutica en función de la gravedad, comorbilidades y perfil de seguridad, y subraya la limitación de la evidencia por la falta de comparaciones directas entre muchas opciones, lo que hace imprescindible el juicio clínico en la selección entre anti-TNF, vedolizumab, JAKi y las nuevas clases (24).

La Asociación Americana Gastroenterológica (AGA), tiene una "living guideline" que recomienda iniciar pacientes con CU moderada-a-grave con un tratamiento avanzado o inmunomodulador (evitando un enfoque estricto de "step-up" tras fallo a 5-ASA), y clasifica por eficacia los agentes disponibles, colocando entre los de mayor eficacia a infliximab, vedolizumab, ozanimod, etrasimod, upadacitinib, risankizumab y guselkumab, con recomendaciones para mantener la misma terapia que indujo respuesta en la fase de mantenimiento. La AGA, por ser "living", incorpora de forma iterativa evidencias nuevas y aporta recomendaciones prácticas sobre posicionamiento (por ejemplo, priorizar agentes con mayor probabilidad de remisión en pacientes sin exposición previa a terapia avanzada), pero también señala la escasez de comparaciones directas y la necesidad de ajustar la elección según riesgo/beneficio individual (46).

En conjunto, ambas guías americanas convergen en varios puntos relevantes para pacientes con CU activa que hayan tenido respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a terapia convencional o biológica: 1) hay un arsenal amplio y vigente de comparadores válidos (anti-TNF: infliximab, adalimumab, golimumab; anti-integrina: vedolizumab; JAKi: tofacitinib, upadacitinib; SIP moduladores: ozanimod, etrasimod; inhibidores de IL-23: risankizumab, mirikizumab, guselkumab), 2) la elección debe basarse en eficacia demostrada, rapidez de respuesta, perfil de seguridad y antecedentes terapéuticos del paciente (por ejemplo, fallo previo a anti-TNF o JAK), y 3) dado que faltan ensayos *head to head*, las comparaciones indirectas y el juicio clínico son esenciales para posicionar un fármaco frente a otro. Tanto ACG como AGA recomiendan continuar con la terapia que indujo respuesta para el mantenimiento y evitar el uso crónico de corticoides, y ambas guías subrayan que los nuevos inhibidores de IL-23 son opciones razonables dentro del abanico de terapias avanzadas, si bien la evidencia directa frente a otras clases todavía es limitada (24,46).

Las guías europeas ECCO de tratamiento sistémico de la CU son del 2022, fueron elaboradas por la European Crohn's and Colitis Organisation con metodología sistemática y GRADE para valorar la evidencia disponible y formular recomendaciones prácticas sobre el tratamiento médico de la CU. Tras revisiones sistemáticas y síntesis de ensayos clínicos, las guías recomiendan un enfoque escalonado pero flexible en pacientes con actividad moderada-grave: los corticoides sistémicos siguen indicados para inducción rápida de remisión pero no para mantenimiento, mientras que para inducción y mantenimiento en pacientes que han fracasado a terapias convencionales se respaldan con fuerza variable los biológicos y las moléculas pequeñas — entre ellos los anti-TNF (infliximab, adalimumab, golimumab), vedolizumab, ustekinumab y tofacitinib —y se sugiere considerar otras alternativas según evidencia disponible y perfil de seguridad del paciente. ECCO subraya la importancia de individualizar la elección (historial de exposición previa a biológicos, comorbilidades, rapidez requerida de respuesta) y advierte sobre la heterogeneidad de los ensayos y la limitada evidencia de comparaciones directas entre muchas de las opciones, por lo que recomienda aplicar juicio clínico junto a la evidencia GRADE (27).

La guía GADECCU 2022 es una adaptación que actualiza la guía GETECCU 2020 mediante revisión sistemática y panel de expertos para ofrecer recomendaciones prácticas; el documento presenta recomendaciones clasificadas por nivel de evidencia y grado de recomendación para distintas situaciones clínicas de la CU. En pacientes con CU moderada-grave que han tenido respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a la terapia convencional o a un biológico, las guías respaldan el uso de las terapias avanzadas disponibles, incluyendo anti-TNF, vedolizumab, ustekinumab, inhibidores de JAK y los moduladores SIP u otras moléculas aprobadas, y recomienda mantener la misma terapia que haya inducido la respuesta para el periodo de mantenimiento; la guía detalla además consideraciones sobre

elección según comorbilidades, necesidad de respuesta rápida, riesgo de infecciones y perfil de seguridad, y añade una sección específica sobre las moléculas más recientes que estaban entrando en práctica clínica en 2022. GADECCU enfatiza asimismo la necesidad de personalizar la estrategia en pacientes con fracaso previo a múltiples líneas (por ejemplo, fallo a anti-TNF o a JAK), y aconseja basar la selección en la evidencia disponible, la experiencia clínica y la valoración individual del riesgo/beneficio (26).

Respecto a los inhibidores de JAK, es importante tener en cuenta las advertencias de seguridad de la EMA emitidas tras la publicación de los resultados del ensayo clínico ORAL Surveillance, que mostraron un incremento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) y de neoplasias malignas (excluyendo cáncer de piel no melanoma), en pacientes tratados con tofacitinib, con artritis reumatoide activa moderada o grave, de 50 años o más, y que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular, en comparación con los tratados con fármacos biológicos anti-TNF. De este estudio de tofacitinib (ORAL Surveillance) y de los datos preliminares de un estudio observacional con baricitinib frente a anti-TNF (I4V-MC-B023 (B023), y tras la evaluación del PRAC de todos los inhibidores JAK indicados en enfermedades inflamatorias, incluyendo evaluación de los datos mecanicistas actualmente disponibles, junto con el conocimiento actual de los perfiles de seguridad de estos principios activos, el PRAC consideró los principales eventos de seguridad observados durante el tratamiento con tofacitinib en el estudio ORAL Surveillance como efectos generales de clase de los inhibidores de la JAK, en enfermedades inflamatorias. Esta opinión también fue apoyada por el grupo de expertos. Así pues, la EMA recomienda que en 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, se utilicen los iJAK únicamente cuando no se disponga de las alternativas terapéuticas adecuadas. En pacientes que presentan factores de riesgo de tromboembolismo venoso distintos de los mencionados anteriormente, se realizará una especial vigilancia (53,54).

Conclusión

Guselkumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CU activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, presentan pérdida de la respuesta o son intolerantes al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico.

En el estudio QUASAR IS-2, guselkumab mostró una eficacia estadísticamente significativa en la inducción de la remisión clínica en la semana 12, con un 22,6% de los pacientes alcanzando la remisión clínica en comparación con el 7,9% en el grupo de placebo. La remisión sintomática fue del 49,9% en el grupo de guselkumab, en comparación con el 20,7% en el grupo de placebo. En el estudio de mantenimiento QUASAR M, el objetivo principal fue evaluar la eficacia de los regímenes de mantenimiento de guselkumab en lograr la remisión clínica en la semana M-44. Los resultados mostraron que el 50,0% de los pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg SC cada cuatro semanas alcanzaron la remisión clínica y el 45,2% en el grupo de guselkumab 100mg cada ocho semanas comparado con el 18,9% en el grupo placebo ($p < 0,001$). Estos resultados muestran una mejora estadísticamente significativa de guselkumab frente a placebo para inducir y mantener la remisión clínica en pacientes con CU activa de moderada a grave.

En términos de seguridad, guselkumab se asoció comúnmente con infecciones de las vías respiratorias (8%), elevación de transaminasas (3,4% a 4,1% dependiendo de la dosis), disminución del recuento de neutrófilos (0,9%) y reacciones en el lugar de inyección (7,9%). La mayoría de los eventos adversos fueron leves y transitorios, y no requirieron la interrupción del tratamiento. La inmunogenicidad del guselkumab fue evaluada, mostrando que aproximadamente el 12% de los pacientes desarrollaron anticuerpos antifármaco, de los cuales el 16% fueron neutralizantes, sin afectar la eficacia del tratamiento.

Guselkumab mostró una eficacia comparable a los resultados de otros tratamientos según la evidencia disponible en los ensayos pivotaes de estos fármacos y en los metaanálisis que incluyeron tanto guselkumab como algunos de sus comparadores. La remisión clínica fue la variable principal en la mayoría de los estudios pivotaes de los comparadores,

sin embargo, la variabilidad en su definición y la falta de datos en ciertas subpoblaciones limitan la comparación directa de los resultados de eficacia entre los distintos estudios.

La eficacia en la inducción y mantenimiento de la remisión clínica, así como en el resto de variables secundarias clave analizadas, junto con su perfil de seguridad favorable, posicionan a guselkumab como una opción terapéutica al mismo nivel que sus comparadores (infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, tofacitinib, filgotinib, upadacitinib, etrasimod, ozanimod, ustekinumab, mirikizumab, risankizumab) para pacientes con CU activa de moderada a grave que no han respondido a tratamientos convencionales o biológicos. La decisión sobre el tratamiento para los pacientes debe individualizarse, teniendo en cuenta los beneficios y riesgos, los datos procedentes de estudios comparativos entre las opciones terapéuticas disponibles así como las recomendaciones de seguridad de la EMA en cuanto al uso de Inhibidores de JAK y la mayor evidencia y experiencia acumulada en torno a los medicamentos anti-TNF- α . Esto implica considerar los factores de riesgo, las características individuales y/o comorbilidades de cada paciente. El posicionamiento más actualizado de los diferentes tratamientos farmacológicos para esta patología se encuentra en el IPT más recientemente publicado sobre colitis ulcerosa.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de las alternativas la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), el Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU), Asociación española de gastroenterología (AEG), Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de reumatología (SER), Consejo General de Colegios Farmacéuticos (CGCF), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Fundación Española de Reumatología (FER), la Sociedad Española de reumatología (SER), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Confederación de Crohn y Colitis Ulcerosa de España (ACCU), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), Liga Reumatológica Española (LIRE) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Figura A1. Diseño de los estudios del programa QUASAR (IS-1, IS-2 y M)

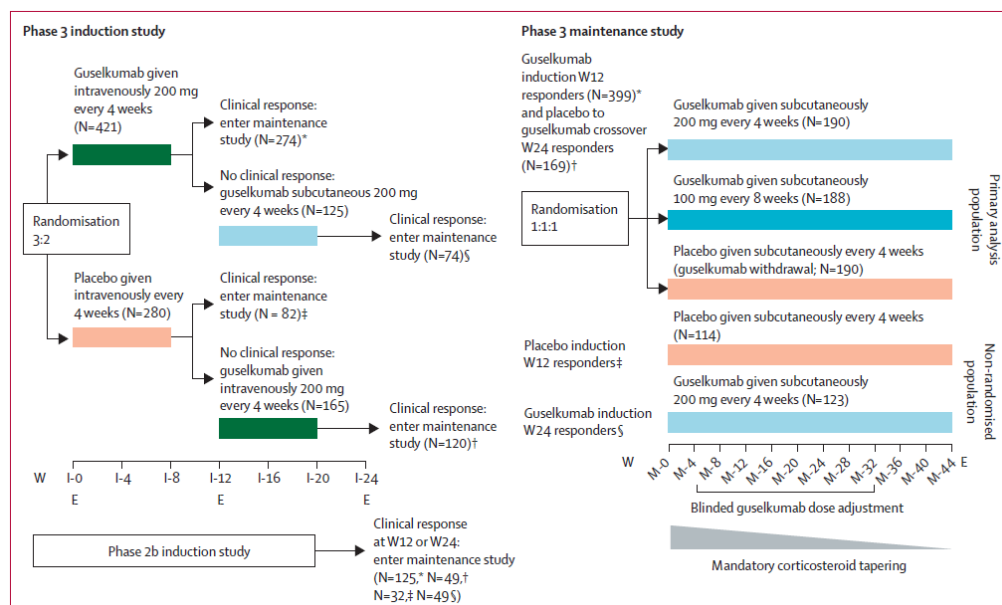


Figura A2. Gráficas de las variables primarias, secundarias clave e histológicas en la semana 12 de inducción en el estudio de inducción de fase 3, QUASAR IS-2 (población del análisis primario).

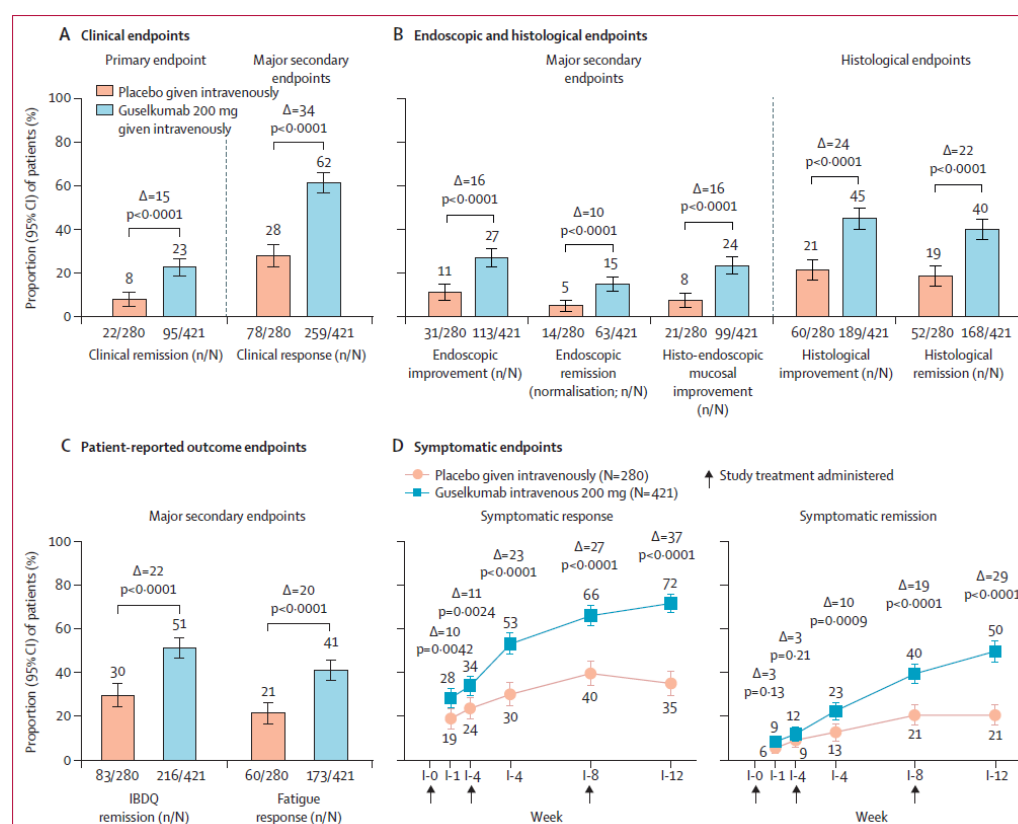


Figura A3. Gráficas de las variables primarias, secundarias clave e histológicas en la semana 44 de mantenimiento en el estudio de mantenimiento de fase 3, QUASAR M (población del análisis primario, que incluye únicamente a los pacientes aleatorizados y tratados).

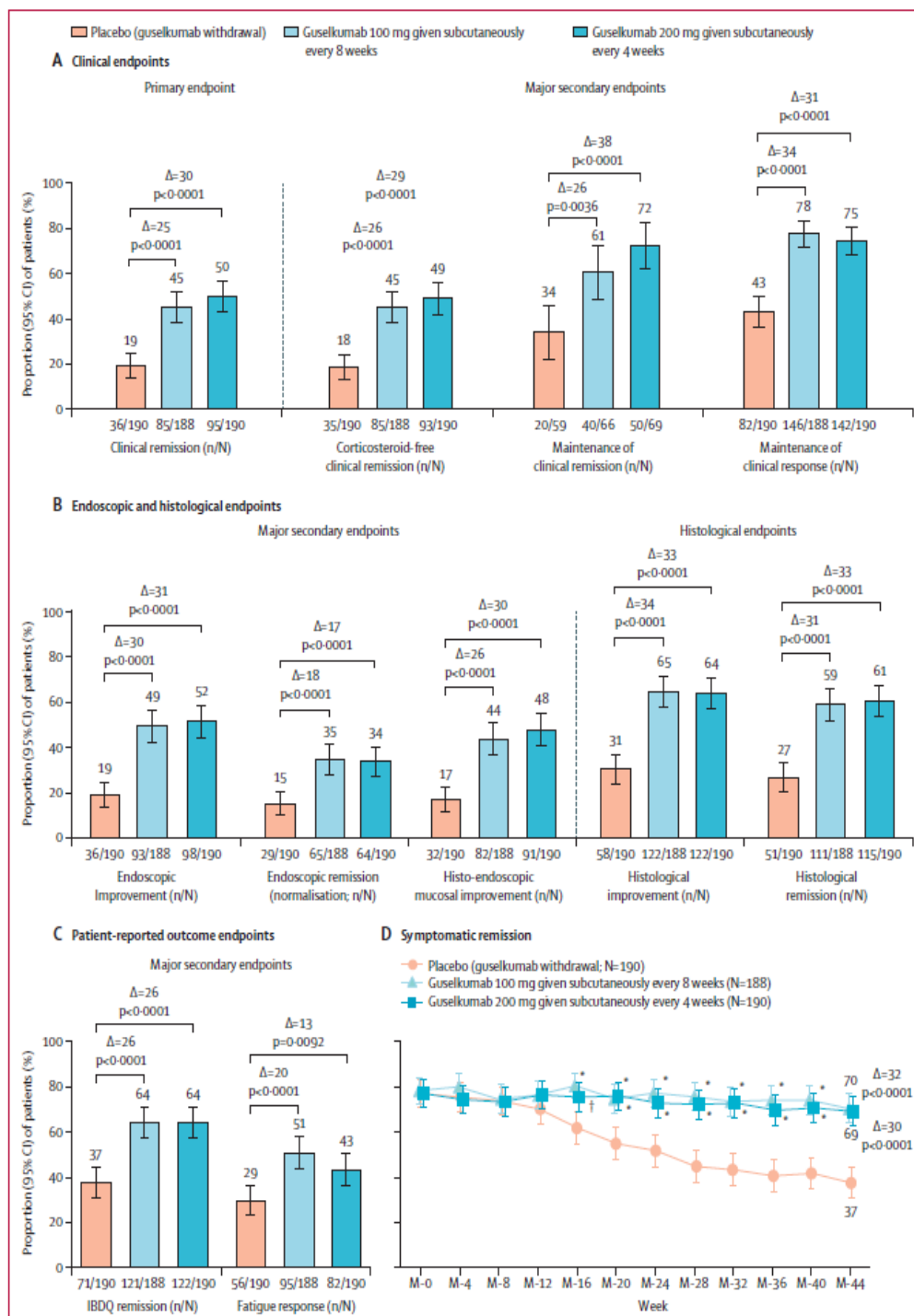


Tabla A1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	Infliximab (55)	Adalimumab (56)	Golimumab (57)	Vedolizumab (58)	Tofacitinib (59)	Upadacitinib (60)	Ustekinumab (61)	Filgotinib (62)	Ozanimod (63)	Etrasimod (64)	Mirikizumab (65)	Risankizumab (66)	Guselkumab (47)
Presentación	Solución para perfusión. Solución inyetable en jeringa precargada y en pluma	Solución inyetable en jeringa y en pluma precargada..	Solución inyetable en pluma precargada.	Solución para perfusión Solución inyetable en jeringa precargada y en pluma	Comprimidos recubiertos con película.	Comprimidos de liberación prolongada.	Concentrado para solución para perfusión y solución inyetable en pluma o jeringa precargada.	Comprimidos recubiertos con película.	Cápsulas duras.	Comprimidos recubiertos con película.	Solución para perfusión. JPluma precargada.	Solución inyetable en pluma y en jeringa precargadas y en cartucho Concentrado para solución para perfusión.	Solución inyetable (inyectable) Solución inyetable en pluma precargada (inyectable), (PushPen)
Posología	5 mg/kg administrados 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.	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 80mg en la semana 2 (administrada mediante 2 inyecciones de 40 mg en un día).	Peso corporal inferior a 80 kg: dosis inicial de 200mg, seguido de 100mg en la semana 2. Luego 50mg en la semana 6 y posteriormente cada 4 semanas. Peso ≥ a 80 kg: dosis inicial de 200 mg seguido de 100 mg en la semana 2, y luego 100 mg cada 4 semanas.	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.	La dosis recomendada es de 10 mg administrados dos veces al día por vía oral para la inducción durante 8 semanas. En los pacientes que no alcancen un beneficio terapéutico adecuado en la semana 8, la dosis de inducción de 10 mg dos veces al día se puede extender durante 8 semanas adicionales. La dosis recomendada para el tratamiento de mantenimiento es tofacitinib 5 mg administrados por vía oral dos veces al día.	Dosis de inducción: 45 mg una vez al día durante 8 semanas. Dosis de mantenimiento: 15 mg o 30 mg una vez al día en función de la situación clínica de cada paciente. Se debe usar la dosis efectiva más baja para mantener la respuesta.	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.	200 mg una vez al día.	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.	2 mg una vez al día.	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 por inyección subcutánea cada 4 semanas después de completar la dosis de inducción. Se puede administrar como dos jeringas precargadas o plumas precargadas de 100 mg cada una, o como una jeringa precargada o pluma precargada de 200 mg.	La dosis de inducción recomendada es de 200 mg administrados por perfusión intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Tras completar la pauta de dosis de inducción, la dosis de mantenimiento recomendada a partir de la semana 16 es de 100 mg administrados mediante inyección subcutánea cada 8 semanas (c8s). Como alternativa, para los pacientes que no muestren un beneficio terapéutico adecuado al tratamiento de inducción según el criterio clínico, se puede considerar una dosis de mantenimiento de 200 mg administrada mediante inyección subcutánea a partir de la semana 12 y posteriormente cada 4 semanas (c4s)	La dosis de inducción recomendada es de 200 mg administrados por perfusión intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Tras completar la pauta de dosis de inducción, la dosis de mantenimiento recomendada a partir de la semana 16 es de 100 mg administrados mediante inyección subcutánea cada 8 semanas (c8s). Como alternativa, para los pacientes que no muestren un beneficio terapéutico adecuado al tratamiento de inducción según el criterio clínico, se puede considerar una dosis de mantenimiento de 200 mg administrada mediante inyección subcutánea a partir de la semana 12 y posteriormente cada 4 semanas (c4s)

Indicación aprobada en FT o no	Tratamiento de la CU 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.	Tratamiento de la CU 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 presenten intolerancia o contraindicaciones a dichos tratamientos.	Tratamiento de la CU 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.	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 con un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNFα).	Tratamiento de pacientes adultos con CU 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.	Tratamiento de la CU activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico.	Tratamiento de la CU activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos.	Tratamiento de la CU activa, de moderada a grave con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico.	Tratamiento de la CU 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.	Tratamiento de pacientes a partir de 16 años de edad con CU (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.	Tratamiento de la CU 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 fármaco biológico.	Tratamiento de pacientes adultos con CU activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, han perdido respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un fármaco biológico.	Tratamiento de pacientes adultos con CU activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de la respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico
Efectos adversos	Muy frecuentes: - Infección del tracto respiratorio superior - Cefalea Frecuentes: - Infección vírica (por ejemplo, influenza, infección por virus herpes) - Infecciones bacterianas (por ejemplo, septicemia, celulitis, abscesos) - Reacción relacionada con la perfusión Poco frecuentes: - Tuberculosis - Reacción anafiláctica Raras: - Linfoma	Frecuentes:Infecciones (incluyendo nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis)- Reacciones en el lugar de inyección (eritema, picores, hemorragia, dolor o hinchazón)- Cefalea-Dolor musculoesquelético-Infecciones graves (incluyendo sepsis, infecciones oportunistas y tuberculosis)- Reactivación del VHB- Tumores (incluyendo leucemia, linfoma y	Muy frecuentes: - Infección del tracto respiratorio superior (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis) Frecuentes: - Infecciones bacterianas (como celulitis) - Infección del tracto respiratorio inferior (como neumonía) - Infecciones víricas (como influenza y herpes) - Reacciones alérgicas (broncoespasmo, hipersensibilidad, urticaria) Poco frecuentes:	Frecuentes: - Nasofaringitis - Cefalea - Náuseas - Artralgia - Infección del tracto respiratorio superior - Bronquitis - Gripe - Sinusitis Muy raras: - Reacción anafiláctica - Shock anafiláctico	Frecuentes: - Cefalea - Infecciones del tracto respiratorio superior - Infecciones virales del tracto respiratorio superior - Diarrea - Náuseas - Hipertensión Poco frecuentes: - Herpes zóster - Neumonía	Muy frecuentes: - Infecciones del tracto respiratorio superior Frecuentes: - Aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) en sangre - Aumento de la alanina transaminasa (ALT) - Aumento de la aspartato transaminasa (AST) - Neutropenia - Herpes zóster - Anemia - Hipercolesterolemia	Frecuentes: - Nasofaringitis - Cefalea - Mareo - Dolor orofaríngeo - Diarrea - Náuseas - Vómitos - Prurito Raras: - Reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxia, angioedema)	Frecuentes: - Infección del tracto urinario (ITU) - Infección del tracto respiratorio superior (ITRS) - Linfopenia - Mareos - Náuseas - Fósforo en sangre disminuido Poco frecuentes: - Herpes zóster - Neumonía	Muy frecuentes: - Nasofaringitis - Linfopenia Frecuentes: - Alanina-amino transferasa elevada - Gamma-glutamilo transferasa elevada - Cefalea - Bradicardia - Hipertensión Raras: - Leucoencefalopatía multifocal progresiva	Muy frecuentes: - Linfopenia Frecuentes: Infección urinaria Infección del tracto respiratorio inferior Neutropenia Hipercolesterolemia Cefalea Mareo Alteración visual Bradicardia Hipertensión Enzimas hepáticas aumentadas Poco frecuentes: Edema macular Bloqueo aurículo-ventricular	Muy frecuentes: - Reacciones en el lugar de inyección Frecuentes: - Infecciones del tracto respiratorio superior - Cefalea - Artralgia - Erupción cutánea Poco frecuentes: - Herpes zóster - Reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la perfusión - Aumento de la alanina aminotransferasa - Aumento de la	Muy frecuentes: - Infecciones de las vías respiratorias altas Frecuentes: - Infecciones por tiña - Cefalea - Prurito - Erupción - Eczema - Fatiga - Reacciones en el lugar de inyección	Frecuentes: - Infecciones de las vías respiratorias - Cefalea - Diarrea - Erupción cutánea - Artralgia - Transaminasas elevadas Poco frecuentes: - Infección por Herpes simple - Gastroenteritis

		linfoma hepatoesplénico de células T)- Reacciones hematológicas graves (incluyendo pancitopenia y anemia aplásica)	- Sepsis que incluye shock séptico Raras: - Linfoma - Reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (que incluye reacción anafiláctica)								aspartato aminotransferasa		
Conveniencia	Administración intravenosa o subcutánea	Administración subcutánea	Administración subcutánea	Primeras dosis por vía intravenosa	Vía oral	Vía Oral	Primeras dosis por vía intravenosa	Vía Oral	Vía oral	Vía oral	Indución IV y mantenimiento SC	Indución IV y mantenimiento SC	Indución IV y mantenimiento SC

Tabla A2. Resultados de eficacia de los ensayos QUASAR de inducción (IS-1 e IS-2)

	QUASAR IS-1 (fase 2b)			QUASAR IS-2 (fase 3)		
	Placebo IV	Guselkumab 200 mg IV	p-value	Placebo IV	Guselkumab 200 mg IV	p-value
N	105	101	-	280	421	-
Variable principal fase 3: Remisión clínica semana I-12 (puntuación Mayo adaptada)	10 (9,5%)	26 (25,7)	p<0,01	22 (7,9%)	95 (22,6%)	p<0,001
Variables secundarias fase 3						
b. Remisión Sintomática semana I-12	21 (20,0%)	50 (49,5%)	p<0,001	58 (20,7%)	210 (49,9%)	p<0,001
c. Curación endoscópica (mejoría) I-12	13 (12,4%)	31 (30,7%)	P<0,01	31 (11,1%)	113 (26,8%)	P<0,001
d. Respuesta Clínica semana I-12	29 (27,6%)	62 (61,4%)	P<0,001	78 (27,9%)	259 (61,5%)	P<0,001
Remisión de los síntomas semana I-4	5 (4,8%)	18 (17,8%)	P<0,01	36 (12,9%)	95 (22,6%)	P<0,001
e. Remisión IBDQ semana I-12	28 (26,7%)	53 (52,5%)	P<0,001	83 (29,6%)	216 (51,3%)	P<0,001
f. Curación histo-endoscópica de la mucosa semana I-12	9 (8,6%)	21 (20,8%)	P<0,05	21 (7,5%)	99 (23,5%)	P<0,001
g. Escala puntuación de fatiga semana I-12	31 (29,5%)	45 (44,6%)	P<0,05	60 (21,4%)	173 (41,1%)	P<0,001

Remisión sintomática semana I-2	4 (3,8%)	10 (9,9%)	-	26 (9,3%)	51 (12,1%)	-
h. Normalización endoscópica semana I-12	7 (6,7%)	18 (17,8%)	P<0,05	14 (5,0%)	63 (15,0%)	P<0,001

Los valores de p se basaron en la prueba de chi-cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel. Nota: Incluye únicamente a los pacientes con una puntuación de Mayo modificada de 5 a 9 en la línea base de inducción.

Para IS-1, únicamente el criterio de valoración primario, respuesta clínica en la Semana I-12, estuvo controlado por multiplicidad; todos los demás valores de p son nominales.

Para IS-2, los criterios de valoración primario y secundarios principales estuvieron controlados por multiplicidad; los valores de p reportados para la normalización endoscópica y otros criterios clave en la Semana I-12 son nominales.

a. Remisión clínica = subpuntuación de frecuencia de deposiciones en la escala de Mayo de 0 o 1 y sin incremento respecto al valor basal de inducción, subpuntuación de sangrado rectal de 0, y subpuntuación endoscópica de 0 o 1 sin presencia de friabilidad en la endoscopia.

b. Remisión sintomática = subpuntuación de frecuencia de deposiciones de 0 o 1 y sin incremento respecto al valor basal de inducción, y subpuntuación de sangrado rectal de 0.

c. Curación endoscópica (mejoría) = subpuntuación endoscópica de 0 o 1 sin presencia de friabilidad en la endoscopia.

d. Respuesta clínica = disminución respecto al valor basal de inducción en la puntuación Mayo modificada de $\geq 30\%$ y ≥ 2 puntos, junto con una disminución de ≥ 1 punto en la subpuntuación de sangrado rectal desde el basal, o bien una subpuntuación de sangrado rectal de 0 o 1.

e. Remisión del IBDQ = puntuación total del cuestionario de enfermedad inflamatoria intestinal (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) ≥ 170 .

f. Curación mucosa histo-endoscópica (mejoría) = alcanzar de manera combinada curación histológica y curación endoscópica.

g. Puntuación de fatiga = mejora de ≥ 7 puntos respecto al basal en el cuestionario PROMIS-Fatigue Short Form 7a.

h. Normalización endoscópica (remisión) = subpuntuación endoscópica de 0.

Tabla A3. Resultados de eficacia del ensayo fase 3 de mantenimiento QUASAR-M en la semana M-44.

Variable evaluada	Placebo s.c. N=190	Guselkumab 100 mg s.c. c/8s N=188	Guselkumab 200 mg s.c. c/4s N=190	P value
Variable principal: Remisión clínica (Mayo adaptada)	36 (18,9%)	85 (45.2%)	95 (50.0%)	p< 0,001
Variables secundarias de interés				
b. Remisión sintomática	71 (37.4%)	132 (70.2%)	131 (68.9%)	P<0,001
c. Curación endoscópica (mejoría)	36 (18.9%)	93 (49.5%)	98 (51.6%)	P<0,001
d. Remisión clínica libre de corticoides	35 (18.4%)	85 (45.2%)	93 (48.9%)	P<0,001
e. Mantenimiento de la respuesta clínica	82 (43.2%)	146 (77.7%)	142 (74.7%)	P<0,001
f. Curación mucosa histo-endoscópica (mejoría)	32 (16.8%)	82 (43.6%)	91 (47.9%)	P<0,001
g. Remisión del IBDQ	71 (37.4%)	121 (64.4%)	122 (64.2%)	P<0,001
h. Puntuación de fatiga	56 (29.5%)	95 (50.5%)	82 (43.2%)	P<0,001 (100mg) P<0,01(200mg)
i. Mantenimiento de la remisión clínica	20/59 (33.9%)	40/66 (60.6%)	50/69 (72.5%)	P<0,01 (100mg) P<0,001(200mg)
j. Normalización endoscópica (remisión)	29 (15.3%)	65 (34.6%)	64 (33.7%)	P<0,001
Los valores de p se basaron en la prueba de chi-cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel. Nota: Incluye únicamente a los pacientes con una puntuación Mayo modificada entre 5 y 9 en el valor basal de inducción. a. Remisión clínica = subpuntuación de frecuencia de deposiciones en la escala de Mayo de 0 o 1 y sin incremento respecto al valor basal de inducción, subpuntuación de sangrado rectal de 0, y subpuntuación endoscópica de 0 o 1 sin presencia de friabilidad en la endoscopia.				

- b. Remisión sintomática = subpuntuación de frecuencia de deposiciones de 0 o 1 y sin incremento respecto al valor basal de inducción, y subpuntuación de sangrado rectal de 0.
- c. Curación endoscópica (mejoría) = subpuntuación endoscópica de 0 o 1 sin presencia de friabilidad en la endoscopia.
- d. Remisión clínica libre de corticoides = remisión clínica sin uso de corticoides durante ≥ 8 semanas previas a la evaluación.
- e. Mantenimiento de la respuesta clínica = respuesta clínica en la semana M-44 entre los pacientes que estaban en respuesta clínica en el valor basal de mantenimiento. La respuesta clínica se define como una disminución $\geq 30\%$ y ≥ 2 puntos en la puntuación Mayo modificada respecto al basal de inducción, junto con una reducción ≥ 1 punto en la subpuntuación de sangrado rectal o bien una subpuntuación absoluta de sangrado rectal de 0 o 1.
- f. Curación mucosa histo-endoscópica (mejoría) = alcanzar de manera combinada curación histológica y endoscópica.
- g. Remisión del IBDQ = puntuación total del cuestionario de enfermedad inflamatoria intestinal (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) ≥ 170 .
- h. Puntuación de fatiga = mejora ≥ 7 puntos respecto al basal de inducción en el cuestionario PROMIS-Fatigue Short Form 7a.
- i. Mantenimiento de la remisión clínica = remisión clínica entre los pacientes que estaban en remisión clínica en el valor basal de mantenimiento.
- j. Normalización endoscópica (remisión) = subpuntuación endoscópica de 0.

Referencias

1. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EV. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* [Internet]. junio de 2017 [citado 16 de septiembre de 2025];15(6):857-63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5429988/>
2. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 21 de octubre de 2019 [citado 16 de septiembre de 2025];5(1):17-30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7026709/>
3. Agrawal M, Christensen HS, Bøggsted M, Colombel JF, Jess T, Allin KH. The rising burden of inflammatory bowel disease in Denmark over two decades: a nationwide cohort study. *Gastroenterology* [Internet]. diciembre de 2022 [citado 16 de septiembre de 2025];163(6):1547-1554.e5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9691534/>
4. Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, et al. Incidence and Phenotype of Inflammatory Bowel Disease Based on Results From the Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiology Study. *Gastroenterology* [Internet]. 1 de julio de 2013 [citado 16 de septiembre de 2025];145(1):158-165.e2. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508513005003>
5. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, et al. The Prevalence and Geographic Distribution of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 1 de diciembre de 2007 [citado 16 de septiembre de 2025];5(12):1424-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S154235650700715X>
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* [Internet]. 29 de junio de 2021 [citado 16 de septiembre de 2025];10(13):2885. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8268420/>
7. Cho JH, Brant SR. Recent Insights Into the Genetics of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* [Internet]. mayo de 2011 [citado 16 de septiembre de 2025];140(6):1704-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4947143/>
8. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology* [Internet]. 1 de enero de 1991 [citado 16 de septiembre de 2025];100(1):143-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001650859190594B>
9. Porter CK, Tribble DR, Aliaga PA, Halvorson HA, Riddle MS. Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. septiembre de 2008;135(3):781-6.
10. Gradel KO, Nielsen HL, Schønheyder HC, Ejlersen T, Kristensen B, Nielsen H. Increased Short- and Long-Term Risk of Inflammatory Bowel Disease After *Salmonella* or *Campylobacter* Gastroenteritis. *Gastroenterology* [Internet]. 1 de agosto de 2009 [citado 16 de septiembre de 2025];137(2):495-501. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508509005241>
11. Mayberry JF, Judd D, Smart H, Rhodes J, Calcraft B, Morris JS. Crohn's disease in Jewish people--an epidemiological study in south-east Wales. *Digestion*. 1986;35(4):237-40.
12. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*. septiembre de 2005;19 Suppl A:5A-36A.
13. Gros B, Kaplan GG. Ulcerative Colitis in Adults: A Review. *JAMA*. 12 de septiembre de 2023;330(10):951-65.
14. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* [Internet]. junio de 2006 [citado 16 de septiembre de 2025];55(6):749-53. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1856208/>
15. Coated Oral 5-Aminosalicylic Acid Therapy for Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis | *New England Journal of Medicine* [Internet]. [citado 16 de septiembre de 2025]. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM198712243172603?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

16. Truelove SC, Richards WCD. Biopsy Studies in Ulcerative Colitis. *Br Med J* [Internet]. 9 de junio de 1956 [citado 13 de octubre de 2025];1(4979):1315-1322.2. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1980058/>
17. Samaan MA, Mosli MH, Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens GR, Dubcenco E, et al. A systematic review of the measurement of endoscopic healing in ulcerative colitis clinical trials: recommendations and implications for future research. *Inflamm Bowel Dis*. agosto de 2014;20(8):1465-71.
18. 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 - Mosli, MH - 2017 | Cochrane Library. [citado 13 de octubre de 2025]; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011256.pub2/full>
19. 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* [Internet]. marzo de 2016 [citado 13 de octubre de 2025];10(3):286-95. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4957474/>
20. 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*. agosto de 1992;87(8):971-6.
21. Cyclosporine in Severe Ulcerative Colitis Refractory to Steroid Therapy | *New England Journal of Medicine* [Internet]. [citado 13 de octubre de 2025]. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199406303302601?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov
22. 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* [Internet]. 1 de agosto de 2007 [citado 13 de octubre de 2025];133(2):423-32. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508507010116>
23. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis [Internet]. [citado 13 de octubre de 2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-ulcerative-colitis-revision-1_en.pdf
24. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Barnes EL, Long MD. ACG Clinical Guideline Update: Ulcerative Colitis in Adults. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG* [Internet]. junio de 2025 [citado 7 de octubre de 2025];120(6):1187. Disponible en: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2025/06000/acg_clinical_guideline_update__ulcerative_colitis.13.aspx
25. 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*. abril de 2020;158(5):1450-61.
26. Fuxman C, Sicilia B, Linares ME, García-López S, González Sueyro R, González-Lamac Y, et al. Guía GADECCU 2022 para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Adaptación y actualización de la Guía GETECCU 2020. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 1 de marzo de 2023 [citado 7 de octubre de 2025];46:S1-56. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570523000146>
27. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 28 de enero de 2022;16(1):2-17.
28. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. diciembre de 2019;68(Suppl 3):s1-106.
29. De Vries LCS, Wildenberg ME, De Jonge WJ, D'Haens GR. The Future of Janus Kinase Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 1 de julio de 2017;11(7):885-93.
30. 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*. enero de 2018;47(2):162-75.
31. D'Amico F, Magro F, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Positioning Filgotinib in the Treatment Algorithm of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 24 de junio de 2022;16(5):835-44.
32. Remicade, infliximab [Internet]. [citado 7 de octubre de 2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/remicade-h-c-240-ii-0150-epar-assessment-report-variation_en.pdf
33. Humira, adalimumab [Internet]. [citado 7 de octubre de 2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/humira-h-c-481-ii-0082-epar-assessment-report-variation_en.pdf

34. Simponi, INN-golimumab [Internet]. [citado 7 de octubre de 2025]. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/simponi-h-c-992-ii-0039-epar-assessment-report-variation_en.pdf
35. Entyvio, INN-vedolizumab [Internet]. [citado 7 de octubre de 2025]. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/entyvio-epar-public-assessment-report_en.pdf
36. Stelara, INN-ustekinumab [Internet]. [citado 7 de octubre de 2025]. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/stelara-h-c-958-ii-0071-epar-assessment-report-variation_en.pdf
37. Xeljanz, INN-tofacitinib [Internet]. [citado 7 de octubre de 2025]. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xeljanz-h-c-4214-x-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf
38. Jyseleca, INN-filgotinib [Internet]. [citado 7 de octubre de 2025]. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jyseleca-h-c-005113-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en.pdf
39. Rinvoq, INN-upadacitinib [Internet]. [citado 7 de octubre de 2025]. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-x-12-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf
40. Zeposia, INN-ozanimod [Internet]. [citado 7 de octubre de 2025]. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zeposia-h-c-4835-ii-0002-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
41. Velsipity, INN-etrasimod [Internet]. [citado 7 de octubre de 2025]. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/velsipity-epar-public-assessment-report_en.pdf
42. Omvoh, INN-mirikizumab [Internet]. [citado 7 de octubre de 2025]. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/omvoh-epar-public-assessment-report_en.pdf
43. Skyrizi, INN-risankizumab [Internet]. [citado 7 de octubre de 2025]. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/skyrizi-h-c-004759-x-0043-g-epar-assessment-report_en.pdf
44. Tremfya, EPAR EMA/95032/2025 Corr.1 [Internet]. [citado 15 de septiembre de 2025]. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tremfya-h-c-004271-x-0043-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
45. Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis. *Lancet Lond Engl*. 12 de agosto de 2023;402(10401):571-84.
46. Singh S, Allegretti JR, Siddique SM, Terdiman JP. AGA Technical Review on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. abril de 2020;158(5):1465-1496.e17.
47. Tremfya, Ficha Técnica [Internet]. [citado 15 de septiembre de 2025]. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_es.pdf
48. Peyrin-Biroulet L, Allegretti JR, Rubin DT, Bressler B, Germinaro M, Huang KH (Gary), et al. Guselkumab in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: QUASAR Phase 2b Induction Study. *Gastroenterology* [Internet]. 1 de diciembre de 2023 [citado 29 de septiembre de 2025];165(6):1443-57. Disponible en:
[https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(23\)04963-6/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(23)04963-6/fulltext)
49. - Panaccione R, et al. Long-term efficacy and safety of upadacitinib in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: an interim analysis of the phase 3 U-ACTIVATE long-term extension study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2025; doi:10.1016/S2468-1253(25)00017-2.
50. Barberio B, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Network Meta-Analysis: Efficacy of Biological Therapies and Small Molecules as Maintenance Therapy in Ulcerative Colitis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2025 [citado 29 de septiembre de 2025];62(1):4-21. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apt.70209>
51. Shehab M, Alrashed F, Alsayegh A, Aldallal U, Ma C, Narula N, et al. Comparative Efficacy of Biologics and Small Molecule in Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. febrero de 2025;23(2):250-62.

52. Khan AU, Ali M, Wahab MA. Comparative efficacy of pharmacologic interventions in ulcerative colitis: a network meta analysis. *Inflammopharmacology* [Internet]. 1 de mayo de 2025 [citado 29 de septiembre de 2025];33(5):2679-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10787-025-01723-z>
53. Gisbert JP, Chaparro M. Primary Failure to an Anti-TNF Agent in Inflammatory Bowel Disease: Switch (to a Second Anti-TNF Agent) or Swap (for Another Mechanism of Action)? *J Clin Med* [Internet]. 15 de noviembre de 2021 [citado 16 de octubre de 2025];10(22):5318. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8625924/>
54. Janus kinase inhibitors (JAKi) - referral | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2022 [citado 17 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki>
55. :: CIMA :: FICHA TECNICA REMICADE 100 MG POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 7 de octubre de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99116001/FT_99116001.html
56. :: CIMA :: FICHA TECNICA HUMIRA 80 MG SOLUCION INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA [Internet]. [citado 7 de octubre de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/103256021/FT_103256021.html
57. :: CIMA :: FICHA TECNICA SIMPONI 100 MG SOLUCION INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA [Internet]. [citado 17 de octubre de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/109546005/FT_109546005.html
58. :: CIMA :: FICHA TECNICA ENTYVIO 108 MG SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA [Internet]. [citado 17 de octubre de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114923002/FT_114923002.html
59. :: CIMA :: FICHA TECNICA XELJANZ 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 17 de octubre de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171178003/FT_1171178003.html
60. :: CIMA :: FICHA TECNICA RINVOQ 15 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA [Internet]. [citado 17 de octubre de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191404001/FT_1191404001.html
61. :: CIMA :: FICHA TECNICA STELARA 45 mg SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA [Internet]. [citado 17 de octubre de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08494003/FT_08494003.html
62. :: CIMA :: FICHA TECNICA JYSELECA 200 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 17 de octubre de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201480003/FT_1201480003.html
63. :: CIMA :: FICHA TECNICA ZEPOSIA 0,23 MG/0,46 MG CAPSULAS DURAS [Internet]. [citado 17 de octubre de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201442001/FT_1201442001.html
64. :: CIMA :: FICHA TECNICA VELSIPITY 2 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 17 de octubre de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231790001/FT_1231790001.html
65. :: CIMA :: FICHA TECNICA OMVOH 100 MG SOLUCION INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA [Internet]. [citado 17 de octubre de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231736004/FT_1231736004.html
66. :: CIMA :: FICHA TECNICA SKYRIZI 75 MG SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA [Internet]. [citado 17 de octubre de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191361001/FT_1191361%20001.html