



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 045-DETS-IETSI-2026
EFICACIA Y SEGURIDAD DE UPADACITINIB PARA EL
TRATAMIENTO DE ADULTOS CON ENFERMEDAD DE CROHN
ACTIVA, MODERADA A SEVERA, INFLAMATORIA, CON FALLA AL
TRATAMIENTO CONVENCIONAL, FALLA Y/O INTOLERANCIA A LA
TERAPIA ANTI-TNF DISPONIBLE EN ESSALUD Y USTEKINUMAB**

Documento elaborado según Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD



Firmado digitalmente por
SOLIS RICRA Jenner Ivan FAU
20131257750 soft
Motivo: Soy el autor del documento.
Fecha: 01.10.2026 17:13:57-0500

Setiembre, 2026



Firmado digitalmente por
GOMEZ MORALES Juana FAU
20131257750 soft
Motivo: Soy el autor del documento.
Fecha: 01.10.2026 16:46:13-0500



Firmado digitalmente por
SOTO BARBA Marco Miguel FAU
20131257750 soft
Motivo: Soy el autor del documento.
Fecha: 01.10.2026 17:43:36-0500



EQUIPO REDACTOR

1. Marco Miguel Soto Barba, gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Jenner Iván Solís Ricra, subgerente de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
3. Juana Gómez Morales, directora de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
4. Equipo Técnico Evaluador y Revisor de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.

CONSULTORES CLÍNICOS

- Claudia Cecilia Mori Torres, médico especialista en Gastroenterología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren de EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y la consultora clínica manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología sanitaria en evaluación.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud–EsSalud.

CITACIÓN

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - EsSalud. Eficacia y seguridad de upadacitinib como tratamiento de adultos con enfermedad de Crohn activa, moderada a severa, inflamatoria, con falla al tratamiento convencional, falla y/o intolerancia a la terapia anti-TNF disponible en EsSalud y ustekinumab. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 045-DETS-IETSI-2026. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2026.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025, se ha elaborado el presente dictamen que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de upadacitinib en adultos con enfermedad de Crohn activa, moderada a severa, inflamatoria, con falla al tratamiento convencional, falla y/o intolerancia a la terapia anti-TNF disponible en EsSalud y ustekinumab.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, la Dra. Claudia Cecilia Mori Torres, médica gastroenteróloga del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, envió al IETSI la solicitud de autorización de uso de upadacitinib no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO (población, intervención, comparador, desenlaces), se llevó a cabo una reunión con la Dra. Claudia Cecilia Mori Torres, médica gastroenteróloga, y el equipo técnico del IETSI. Así, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con el especialista

Población	Adultos con enfermedad de Crohn activa, moderada a severa ¹ , inflamatoria ² , con falla ³ al tratamiento convencional ⁴ , falla y/o intolerancia a la terapia anti-TNF disponible en ESSALUD ⁵ y ustekinumab
Intervención	Upadacitinib ⁶ vía oral
Comparador	Mejor tratamiento de soporte ⁷
Desenlaces	Eficacia • Remisión clínica⁸ • Respuesta endoscópica⁹ • Calidad de vida¹⁰ • Frecuencia de complicaciones (e.g. estenosis, fístulas, masas) • Mortalidad Seguridad • Eventos adversos¹¹

¹ Definido según valoración clínica que incluya la evaluación de dolor abdominal, frecuencia y consistencia de deposiciones o mediante el uso de escalas (CDAI >220).

² Caracterizado por presentar inflamación transmural sin formación de fístulas.

³ Ausencia de respuesta primaria, falla secundaria o intolerancia.

⁴ Corticoesteroides y/o inmunomoduladores.

⁵ Infliximab y adalimumab.

⁶ En la fase de inducción se administra 45mg una vez al día durante 12 semanas. En la fase de mantenimiento se considera un rango entre 15 a 30mg una vez al día de acuerdo a cada paciente. Pacientes de 65 años y mayores deben de recibir 15mg como dosis de mantenimiento.

⁷ Continuar con el uso de ustekinumab y/o corticoesteroides.

⁸ Evaluado según valoración clínica que incluya la ausencia síntomas o mediante el uso de escalas (ejem. CDAI <150).

⁹ Evaluado con índices endoscópicos (ejem. SES-CD).

¹⁰ Evaluado con cuestionarios (ejem. IBDQ).

¹¹ Con énfasis en eventos adversos serios, cardiovasculares e infecciosos.

II. ASPECTOS GENERALES

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal caracterizada por ser crónica y presentar inflamación transmural en cualquier localización del tracto gastrointestinal (Torres, Mehandru, Colombel, & Peyrin-Biroulet, 2017). A nivel mundial, la prevalencia de la EC en adultos se aproxima a 84.1 casos por cada 100 000 personas (IC 95 % 73.7 a 94.6) (Heydari et al., 2025). En Perú, no se ha reportado la prevalencia de la EC.

La patogenia de la EC se considera multifactorial, siendo el principal mecanismo fisiopatológico la activación desregulada de los linfocitos T, con particular activación persistente de los Th1 y Th17. Consecuentemente, la secreción incrementada de citoquinas como la interleucina 12 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) estimulan la respuesta inflamatoria y provocan lesiones tisulares. Estas se manifiestan en inflamación transmural afectando cualquier parte del tracto gastrointestinal, desde la boca hasta la zona perianal (Gajendran, Loganathan, Catinella, & Hashash, 2018; Roda et al., 2020).

Según la clasificación de Montreal, la EC presenta tres fenotipos clínicos característicos, el patrón no estenosante y no fistulizante (B1) el estenosante (B2) y el fistulizante (B3) (Satsangi, Silverberg, Vermeire, & Colombel, 2006). El primero, también denominado inflamatorio o luminal, se caracteriza por presentar inflamación que compromete la mucosa o de forma transmural sin complicaciones estructurales como estenosis o fístulas (Satsangi et al., 2006); y corresponde al contexto clínico de interés para el presente dictamen. Se estima que entre el 56 % y el 81 % de los pacientes afectados por la EC presentan el patrón inflamatorio durante el diagnóstico (Peyrin-Biroulet, Loftus, Colombel, & Sandborn, 2010). Sin embargo, más de la mitad de estos casos pueden presentar complicaciones como fístulas, abscesos o estenosis a los 20 años de transcurrida la enfermedad (Thia, Sandborn, Harmsen, Zinsmeister, & Loftus, 2010). El patrón inflamatorio se caracteriza por presentar diferencias en el curso de la patología. Esto incluye una enfermedad con menor riesgo quirúrgico (Wewer et al., 2026), menor frecuencia de síntomas extraintestinales y de síntomas intestinales inflamatorios (Fan et al., 2023). Respecto a la respuesta terapéutica, la evidencia sugiere una mayor respuesta sostenida a tratamientos como los anti-TNF para el fenotipo inflamatorio en comparación de los fenotipos estenosante y fistulizante (Ding, Hart, & De Cruz, 2016).

El objetivo del tratamiento es alcanzar la remisión clínica y endoscópica sin la ocurrencia de eventos adversos significativos. El tratamiento debe de considerar un esquema continuo para inducir la remisión clínica y, luego, mantener la respuesta o remisión acompañado de mejoría en la calidad de vida (Lichtenstein et al., 2018). En la práctica

clínica, la actividad de la EC se evalúa considerando la combinación de síntomas clínicos, como el dolor abdominal y la frecuencia de deposiciones, y los hallazgos obtenidos mediante la evaluación endoscópica (Lichtenstein et al., 2025).

Uno de los instrumentos utilizados para evaluar la actividad de la EC es el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CAI, por sus siglas en inglés). Este es un índice compuesto que considera la suma de ocho variables¹ ponderadas recolectadas durante 7 días consecutivos y cuyo puntaje oscila entre 0 a 600. Se han establecido puntos de corte para definir la remisión clínica (< 150), así como la actividad leve a moderada (150-220), moderada a severa (220-450) y severa/fulminante (> 450) (Peyrin-Biroulet et al., 2016; Sandborn et al., 2002).

En el ámbito regulatorio, se describe una tendencia hacia la incorporación de desenlaces reportados por los pacientes (PRO, por sus siglas en inglés) para evaluar los signos y síntomas de la enfermedad. En este contexto, la EMA ha priorizado el uso de los PRO junto con medidas objetivas por encima del puntaje del CAI. Como es el caso de la frecuencia de deposiciones líquidas² (SF, por sus siglas en inglés) y el dolor abdominal, este último es habitualmente evaluado con el puntaje de dolor abdominal (APS, por sus siglas en inglés). La evaluación conjunta de SF y APS, ambos considerados como componentes clínicos del CAI, se denomina PRO-2 y simplifica la evaluación clínica a dos aspectos directamente reportados por el paciente. Su uso como desenlace en ensayos clínicos de EC ha sido respaldado por el consenso CORE-IBD (Ma et al., 2022) y se ha observado que la combinación de ambos componentes se correlaciona con aspectos ligados a la calidad de vida (Sandborn et al., 2022).

Por su parte, la FDA, aunque inicialmente adoptó un enfoque similar, actualmente recomienda el uso del CAI para evaluar los aspectos clínicos junto a medidas objetivas como los hallazgos endoscópicos (European Medicines Agency (EMA), 2018; Lichtenstein et al., 2025; The United States Food and Drug Administration (FDA), 2022). Para evaluar la actividad endoscópica, puede emplearse el *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease* (SES-CD); el cual considera el tamaño de las úlceras, la superficie ulcerada, la superficie afectada y la presencia de estenosis en cinco segmentos intestinales (Buchner, Farraye, & Iacucci, 2024). El puntaje total oscila entre 0 y 56, y puede interpretarse como remisión endoscópica (0–2), actividad leve (3–6), moderada (7–15) o severa (>15) (Moskovitz, Daperno, & Assche, 2007). Este índice permite valorar desenlaces como la respuesta y la remisión endoscópica (Ma et al., 2022).

Además de estos aspectos a valorar, otros relevantes para los pacientes como la calidad de vida y la fatiga, pueden evaluarse mediante instrumentos específicos. Entre estos,

¹ Número de deposiciones líquidas/blandas, suma de puntajes diarios del dolor abdominal, suma de puntajes diarios de bienestar general, número de complicaciones extraintestinales, uso de antidiarreicos, masa abdominal, diferencia entre hematocrito esperado y observado, y porcentaje por debajo del peso corporal ideal.

² Característica que se correlaciona con deposiciones de causa inflamatoria, reduciendo las deposiciones líquidas por otras causas.

se encuentran el cuestionario de enfermedad inflamatoria intestinal (IBDQ, por sus siglas en inglés) y la evaluación funcional de la terapia para enfermedades crónicas–fatiga (FACIT-Fatigue, por sus siglas en inglés), respectivamente. El IBDQ es un cuestionario específico de la enfermedad, autoadministrado, compuesto por 32 ítems evaluados con una escala Likert distribuidos en cuatro categorías (síntomas intestinales, síntomas sistémicos, función social y función emocional). El puntaje se distribuye en un rango de 32 a 224; un puntaje alto corresponde a una mejor calidad de vida (Irvine et al., 1994). Por su parte, el FACIT-Fatigue se construyó para pacientes con dolor oncológico y otras patologías crónicas. Se trata de un cuestionario que contiene 13 preguntas relacionadas a la fatiga evaluadas con un sistema Likert. El puntaje se encuentra en el rango de 0 a 52 puntos; un puntaje elevado se correlaciona con menor fatiga (Chandran, Bhella, Schentag, & Gladman, 2007).

El tratamiento de la EC se basa habitualmente en la severidad de la enfermedad. Esta puede estar definida por índices como el CDAI o resultar de una combinación de síntomas clínicos, marcadores inflamatorios elevados y actividad de la enfermedad (evaluaciones radiológicas o endoscópicas) (Lichtenstein et al., 2025). En pacientes con enfermedad moderada a severa, el manejo farmacológico comprende el uso de corticoides y terapias avanzadas (terapias biológicas y moléculas pequeñas), entre las que se incluyen los antagonistas del TNF (infliximab, adalimumab y certolizumab pegol), los inhibidores de integrinas (vedolizumab), las terapias dirigidas contra interleucinas (ustekinumab, risankizumab, mirikizumab y guselkumab) y los inhibidores de JAK (upadacitinib). La selección de la terapia considera factores relacionados con las características y actividad de la enfermedad, la exposición o respuesta a tratamientos previos, el perfil de seguridad, las características y preferencias del paciente, así como la disponibilidad y el acceso a las diferentes alternativas terapéuticas (Adamina et al., 2024; Lichtenstein et al., 2018; Scott et al., 2025).

En EsSalud, actualmente no se dispone de una alternativa terapéutica para los adultos con enfermedad de Crohn activa, moderada a severa, inflamatoria, con falla al tratamiento convencional, falla y/o intolerancia a la terapia anti-TNF disponible en ESSALUD y ustekinumab. En estos casos, la mejor terapia de soporte consiste en continuar con el uso de ustekinumab y/o corticoesteroides³. En este contexto, los especialistas clínicos de EsSalud consideran que el uso de upadacitinib podría proporcionar mejores resultados clínicos en términos de remisión clínica⁴, remisión endoscópica⁵ y mejoría en la calidad de vida. Por ello, y dada su ausencia en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) y el Petitorio Farmacológico de EsSalud, se solicita la evaluación de upadacitinib para este grupo de pacientes.

³ Según lo declarado por el médico especialista solicitante durante la reunión de la validación de pregunta PICO.

⁴ Hace referencia al control o ausencia de los síntomas asociados a la EC. Suele ser evaluado con sistemas de puntaje (Pierre, Vieujean, Peyrin-Biroulet, Meuwis, & Louis, 2023).

⁵ Habitualmente hace referencia al término “curación de la mucosa”, entendido como la ausencia de afectación de la mucosa verificado por una examinación endoscópica (Bossuyt, Louis, Mary, Vermeire, & Bouhnik, 2018).

Upadacitinib es un inhibidor de la familia Janus quinasa (JAK) que actúa modulando la vía de señalización intracelular de citocinas y factores de crecimiento. De esta forma previene la fosforilación y activación de las proteínas STAT, modulando la actividad intracelular (Mohamed, Bhatnagar, Parmentier, Nakasato, & Wung, 2024). Esta tecnología sanitaria cuenta con autorización de comercialización asignada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) desde el año 2019 como tratamiento de adultos con enfermedad de Crohn moderado a severo que tienen una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más bloqueadores TNF (The United States Food and Drug Administration, 2026). Por otro lado, cuenta con autorización por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) desde el año 2019 como tratamiento de adultos con enfermedad de Crohn activo moderado a severo quienes tienen una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerantes a la terapia convencional o agentes biológicos (European Medicines Agency, 2026).

En Perú, upadacitinib cuenta con siete registros sanitarios vigente (Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas, 2026a), los detalles se describen en la Tabla 2. Según la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), upadacitinib se encuentra indicado para el tratamiento de adultos con EC activa de moderada a grave con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico. Respecto a las precauciones de uso relevantes, se ha descrito la asociación con infecciones serias, malignidad y trombosis (Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas, 2026b).

Tabla 2. Listado de registros sanitarios vigentes de upadacitinib autorizados por la DIGEMID

Nombre	Registro Sanitario*	Titular del registro	Presentación†
RINVOQ	EE08811	ABBVIE SAS, SUCURSAL DEL PERU	15 mg
RINVOQ	EE10700	ABBVIE SAS, SUCURSAL DEL PERU	30 mg
RINVOQ	EE12263	ABBVIE SAS, SUCURSAL DEL PERU	45 mg
RINVOQ®	EE13387	ABBVIE SAS, SUCURSAL DEL PERU	15 mg
UPANIB 45	EE14901	SEVEN PHARMA S.A.C.	45 mg
UPANIB 30	EE14903	SEVEN PHARMA S.A.C.	30 mg
UPANIB 15	EE15020	SEVEN PHARMA S.A.C.	15 mg

*Registro sanitario extraído de la página web de “Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos”: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/> (fecha de consulta: 5 de agosto de 2026).

†Todos corresponden a la presentación de tableta de liberación prolongada.

Según la ficha técnica de DIGEMID, upadacitinib debe administrarse vía oral. Para la fase de inducción, debe de considerarse usar 45 mg una vez al día durante 12 semanas; mientras que para la fase de mantenimiento se debe considerar 15 mg o 30 mg una vez al día en función de la situación clínica de cada paciente. Para los pacientes de 65 años o mayores, la dosis de mantenimiento indicada es de 15 mg una vez al día (Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas, 2026b). En la Tabla 3 se presenta el costo estimado del uso de upadacitinib.

Tabla 3. Costos estimados del tratamiento con upadacitinib para la fase de inducción y de mantenimiento.

Tratamiento	Presentación	Precio por Unidad	Dosis recomendada	Costo total
Upadacitinib® (RINVOQ)	15 mg Tableta	S/ 157.50 ^a	Fase de inducción ^b	S/ 39,690 ^{c,d}
			Fase de mantenimiento ^e	S/ 44,100 – S/ 88,200 ^{d,f}
Monto por el uso de upadacitinib				S/ 83,790 – S/ 127,890

^a Por cada tableta de 15 mg. Precio consultado el 11 de marzo de 2026 en el sistema ESSALUD-SAP, código 010350232.

^b Según ficha técnica de DIGEMID, se administra 45 mg diarios durante 12 semanas.

^c Monto calculado considerando la administración de 3 tabletas diarias de 15 mg. Por lo tanto, será necesario el uso de 252 tabletas durante las 12 semanas.

^d El monto se obtuvo luego de multiplicar el número de unidades necesarias por el precio unitario.

^e Según ficha técnica de DIGEMID, se administra 15 mg o 30 mg diarios de acuerdo a la condición clínica del paciente.

^f Monto calculado considerando la administración de 1 a 2 tabletas de 15 mg diarios. Se consideró un horizonte temporal de un año de 52 semanas. Por lo tanto, el costo estimado corresponde al empleo de 280 (dosis de 15 mg/día) a 560 tabletas (dosis de 30 mg/día) durante las 40 semanas restantes para completar un año.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad del upadacitinib en adultos con enfermedad de Crohn activa, moderada a severa, inflamatoria, con falla al tratamiento convencional, falla y/o intolerancia a la terapia anti-TNF disponible en EsSalud y ustekinumab.

III. METODOLOGÍA

La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficas de PubMed, Cochrane Library y LILACS. Además, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertinentes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de la práctica clínica (GPC) que incluyeron a las siguientes instituciones: el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, la *Canada's Drug Agency (CAD-AMC)*, el *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, el *Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)*, el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), la Biblioteca Regional de Información en Salud (BRISA), el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), la Dirección General de Modernización del Sector Salud de México (anteriormente CENETEC), la Comisión Nacional para la Incorporación de Tecnologías en el Sistema Unificado de Salud en Brasil (CONITEC), la Comisión Nacional de Evaluación de

Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica en Argentina (CONETEC), la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, la *Therapeutic Goods Administration (TGA)*, la Organización Mundial de la Salud (OMS); y páginas web de sociedades especializadas en enfermedades inflamatorias intestinales, tales como *American Gastroenterological Association (AGA)*, *American College of Gastroenterology (ACG)*, *Canadian Association of Gastroenterology (CAG)*, *European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)*, *British Society of Gastroenterology (BSG)* y *World Gastroenterology Organisation (WGO)*. Finalmente, se realizó una búsqueda en el repositorio de *Trip Database* para recopilar GPC y ETS; y en la página web de registros de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados.

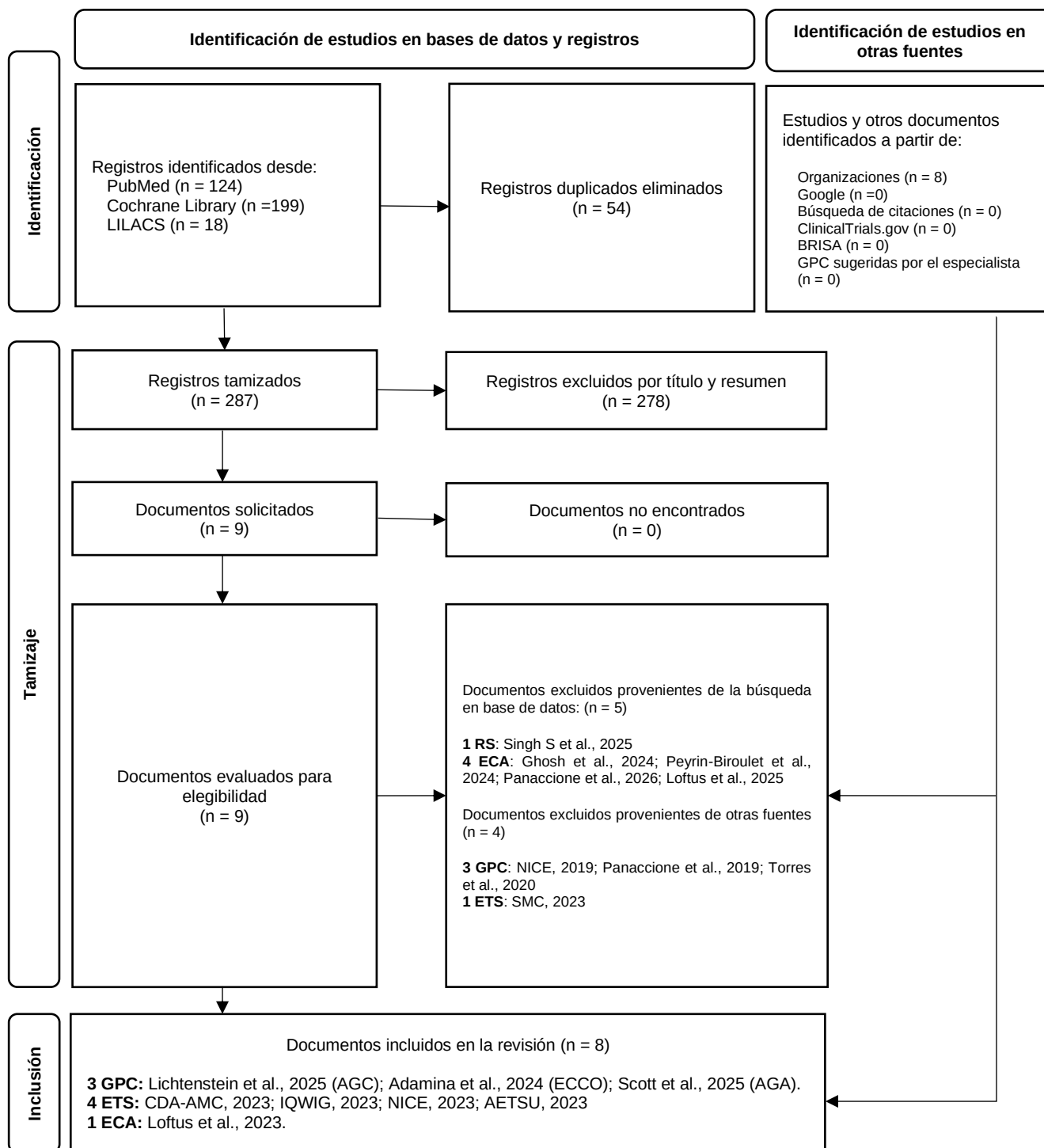
De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, que compararon el uso de upadacitinib versus el mejor tratamiento de soporte en la población de interés. De persistir la ausencia de evidencia, se optó por seleccionar ensayos clínicos (EC) que hayan considerado como población a aquellos adultos EC, activa, moderada a severa con un perfil de refractariedad terapéutica similar al del interés. Asimismo, en cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas, asimismo, que brinden recomendaciones para la población específica de la PICO.

Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) para una revisión manual por título y resumen. La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, dos evaluadores realizaron la revisión y selección por título y resumen de los registros de manera independiente. Todo conflicto en esta fase fue revisado y finalmente acordado por los evaluadores para determinar la inclusión o exclusión del documento. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen se presenta en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1). Las estrategias de búsqueda, específicas para cada una de las bases de datos empleadas, se describen a detalle en las Tablas 1, 2 y 3 del material suplementario.

Se realizó un análisis crítico de la calidad metodológicas de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud. Para las guías de práctica clínica (GPC), se utilizaron los dominios 3 y 6 de la herramienta *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE-II); y para los ECA, la herramienta *Risk of Bias* (RoB) de Cochrane. Además, se consideraron conceptos epidemiológicos y estadísticos que van más allá del alcance de las herramientas previamente mencionadas.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



ACG: American College of Gastroenterology; AETSU: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay; AGA: American Gastroenterological Association; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; CDA-AMC: Canada's Drug Agency; ECA: ensayo clínico aleatorizado; ECCO: The European Crohn's and Colitis Organisation; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; GPC: guía de práctica clínica; IQWIG: Institute for Quality and Efficiency in Health Care; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; RS: revisión sistemática; SMC: Scottish Medicines Consortium. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71

Luego del proceso de selección, se incluyó tres GPC (Lichtenstein et al., 2025; Scott et al., 2025; Torres et al., 2020), cuatro ETS (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay, 2023; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH, 2024; Institute for Quality and Efficiency in Health Care - IQWiG, 2023; National Institute for Health and Care Excellence - NICE, 2023; Scottish Medicines Consortium, 2023), y una publicación relacionada a los ensayos pivotaes U-EXCEL, U-EXCEED y U-ENDURE (Loftus, Panés, et al., 2023). Estos estudios clínicos corresponden a la evaluación de upadacitinib en comparación con placebo en dos fases, la fase de inducción (U-EXCEL y U-EXCEED) y la fase de mantenimiento (U-ENDURE). Además, sustentaron la aprobación de comercialización de upadacitinib y presentaron resultados de interés en base a adultos con EC activa, moderada a severa, con un perfil de refractariedad que incluye falla al tratamiento convencional y/o al tratamiento biológico.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC elaborada por la AGA elaborada en el año 2025 se enfocó en el manejo farmacológico de EC activa moderada a severa en adultos (Scott et al., 2025). Esta guía se caracterizó por ser dinámica, es decir, permitió la actualización de las recomendaciones basándose en la disponibilidad de nueva evidencia. Para esto, se basó en ECA, MA, y MA en red elaborados específicamente para la guía. La AGA generó las recomendaciones siguiendo el sistema de *Grading of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE). Respecto al uso de upadacitinib en pacientes adultos con EC moderada a severa la GPC formuló dos recomendaciones que se presentan a continuación.

En pacientes adultos ambulatorios con EC de actividad moderada a grave, la AGA recomendó el uso de infliximab, adalimumab, ustekinumab, risankizumab, mirikizumab, guselkumab o upadacitinib en lugar de ningún tratamiento (recomendación fuerte⁶; certeza de la evidencia de moderada⁷ a alta⁸). A esta recomendación, la AGA agregó que, en los Estados Unidos, la FDA recomienda reservar el uso de inhibidores de JAK para pacientes que no responden o son intolerantes a la terapia con antagonistas del TNF. Para esta recomendación, la guía evaluó la evidencia sobre upadacitinib proveniente de dos publicaciones que reportaron los resultados de los tres ensayos pivotaes (U-EXCEL, U-EXCEED y U-ENDURE) y un ECA fase II, todos controlados con placebo (Loftus, Panés, et al., 2023; Sandborn et al., 2020). Los desenlaces evaluados fueron la inducción de la remisión clínica y el mantenimiento de la remisión clínica con upadacitinib a dosis de 15 mg y 30 mg. La certeza de la evidencia fue moderada para ambos desenlaces debido a imprecisión; para la inducción, debido a que el límite inferior del efecto absoluto cruzó el umbral de diferencia clínicamente importante establecido

⁶ La recomendación puede ser seguida por todos o casi todos los pacientes. La individualización de la decisión terapéutica puede no ser necesaria.

⁷ Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente diferente.

⁸ Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios.

por la guía, y para el mantenimiento, debido a que no se alcanzó el tamaño óptimo de información.

Adicionalmente, en pacientes adultos ambulatorios con EC activa moderada a severa que previamente han sido expuestos a 1 o más terapias avanzadas, particularmente antagonistas TNF, el AGA sugirió el uso de medicamentos con mayor eficacia (como upadacitinib) o eficacia intermedia, en lugar de eficacia baja (vedolizumab o certolizumab pegol) (recomendación condicional, certeza de la evidencia baja a moderada). Para esta recomendación, la AGA empleó como evidencia tres ensayos (U-EXCEL, U-EXCEED y CELEST) de inducción de upadacitinib (Loftus, Panés, et al., 2023; Sandborn et al., 2020); que fueron analizados mediante los MA en red que se desarrolló para la guía (Singh et al., 2025).

En el análisis de beneficios de la primera recomendación, la AGA señaló que, según el metaanálisis que realizaron para el efecto de upadacitinib en comparación con el placebo, se cumplió con cruzar el umbral de diferencia mínimamente importante de un beneficio moderado previamente definido como un 10 % (Singh, Proctor, Scott, Falck-Ytter, & Feuerstein, 2021). Por otro lado, respecto al análisis de daños, la GPC señaló que a pesar de que los eventos adversos (EA) asociados a las terapias avanzadas incluyen infecciones graves y neoplasias, existen pocos estudios comparativos de seguridad entre los inhibidores de JAK.

Para la segunda recomendación, dirigida a pacientes previamente expuestos a una o más terapias avanzadas, la AGA consideró la eficacia comparativa de las distintas terapias a partir del MA en red que acompañó a la GPC. Para este análisis, se estableció una diferencia clínicamente importante de 5 % para determinar un mayor beneficio de una terapia frente a otra. Estas comparaciones sustentaron la clasificación de upadacitinib entre las terapias de mayor eficacia; sin embargo, algunas de las comparaciones entre tratamientos activos que sustentaron su posicionamiento presentaron baja certeza de la evidencia (Singh et al., 2025). A esto, los autores agregaron que los inhibidores de JAK pueden presentar un perfil de riesgo único en comparación con otras terapias. Esto basado en los datos identificados a partir de tofacitinib, otro inhibidor de JAK, los cuales mostraron un posible aumento del riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores y eventos trombo-embólicos venosos, así como de neoplasias. Aunque no está claro si estos riesgos se aplican a otros inhibidores de JAK y a otras poblaciones de pacientes, la guía consideró como razonable el uso de estos fármacos con precaución en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

En el análisis crítico se consideraron los siguientes aspectos. Primero, ambas recomendaciones presentan limitaciones de aplicabilidad respecto a la población de interés del presente dictamen. La primera recomendación se dirigió a una población más amplia que no consideró específicamente el perfil de refractariedad de interés para la

presente evaluación. Si bien la evidencia que sustentó esta recomendación incluyó pacientes con falla previa a terapias biológicas, la recomendación no se restringió a pacientes con falla o intolerancia a antagonistas del TNF y falla a ustekinumab. Este aspecto resulta relevante dado que la respuesta al tratamiento puede diferir según el número de terapias biológicas con falta de respuesta previa. Como se ha reportado en un análisis post hoc de los ensayos pivotaes de upadacitinib, en el que se observaron mayores tasas de remisión clínica, respuesta endoscópica y remisión endoscópica en pacientes con falla a un menor número de terapias biológicas (Peyrin-Biroulet et al., 2024). Por su parte, la segunda recomendación se dirigió a pacientes previamente expuestos a una o más terapias avanzadas, particularmente antagonistas del TNF. Si bien esta población incluye pacientes con el perfil de refractariedad de interés, también incluye pacientes con diferente número de terapias avanzadas previamente recibidas, aspecto que, como se señaló previamente, puede influir en la respuesta al tratamiento. Asimismo, la recomendación consideró la comparación entre terapias avanzadas, mientras que la PICO del presente dictamen estableció como comparador el mejor tratamiento de soporte, definido como la continuación de ustekinumab, pese a la falla al tratamiento, y/o corticoesteroides. Por estos motivos, el presente dictamen considera esta recomendación como complementaria. Segundo, si bien las recomendaciones fueron desarrolladas empleando la metodología GRADE, no se reportaron con suficiente detalle los métodos utilizados para alcanzar el consenso ni los resultados del proceso de deliberación. En particular, no se describe cómo las consideraciones evaluadas durante dicho proceso se tradujeron en la dirección y fuerza de las recomendaciones, lo que limita la transparencia del reporte de la GPC. Tercero, aunque la AGA consideró los beneficios y daños de las terapias evaluadas, la valoración de la certeza de la evidencia se centró en desenlaces de eficacia y no se realizó de manera equivalente para los desenlaces de seguridad. Por tanto, existe menor claridad respecto a la certeza de la evidencia que sustentó el componente de daños en el balance beneficio-riesgo. Cuarto, los autores plantearon una revisión de la evidencia cada 6 meses para, de identificar nueva evidencia, actualizar las recomendaciones. Finalmente, la AGA financió la elaboración de la guía. Si bien los participantes declararon sus conflictos de interés, no se describió cómo estos fueron manejados durante el proceso de formulación de las recomendaciones.

La GPC de la ECCO del 2024 es una actualización de la versión del 2020 y abordó el manejo médico de la EC (Adamina et al., 2024). Para esto, la ECCO incluyó la evidencia de forma jerárquica, priorizando revisiones sistemáticas de alta calidad y metaanálisis de ensayos clínicos en lugar de ensayos clínicos individuales o estudios observacionales. Para la generación de las recomendaciones se consideró el sistema GRADE. Respecto al uso de upadacitinib en EC moderada a severa la GPC formuló dos recomendaciones, una enfocada en la inducción de la remisión y la otra en el mantenimiento de remisión. Entre los desenlaces que fueron de interés para el presente dictamen, la GPC consideró a los desenlaces de remisión clínica y eventos adversos serios como críticos tanto para inducción como el mantenimiento de remisión.

La ECCO recomendó upadacitinib como terapia de inducción en EC moderada a severa (recomendación fuerte; certeza de la evidencia alta). Asimismo, recomendó upadacitinib como terapia de mantenimiento en EC moderada a severa (recomendación fuerte; certeza de la evidencia moderada). La guía presentó tablas de evidencia para la fase de inducción y mantenimiento, en las cuales la certeza de la evidencia para los desenlaces evaluados varió entre moderada y alta, en base a los ensayos pivotaes (Loftus, Panés, et al., 2023).

Para contextualizar la recomendación, la ECCO analizó los resultados de la fase de inducción del ECA pivotal e identificó proporciones significativamente mayores de pacientes tratados con upadacitinib que alcanzaron desenlaces como respuesta clínica, remisión sin corticoides y remisión endoscópica en comparación con el placebo. Por otro lado, en la fase de mantenimiento se identificó un beneficio en términos de la respuesta clínica, la remisión clínica sin corticoides, y la calidad de vida. La guía enfatizó que todos los resultados de eficacia fueron numéricamente superiores en el grupo que recibió dosis más altas de terapia de mantenimiento, aunque, remarcaron que este aspecto debe valorarse teniendo en cuenta consideraciones de seguridad y costos. Respecto a los eventos de seguridad en ambas fases, la incidencia global de EA fue similar entre los pacientes expuestos a upadacitinib y los expuestos a placebo.

El análisis crítico de la GPC mostró lo siguiente. En primer lugar, la población a la que se dirigieron las recomendaciones tuvo un alcance mayor que la población de interés del presente dictamen. Si bien los ensayos utilizados como evidencia para formular ambas recomendaciones incluyeron a pacientes con falla previa a terapias biológicas, el perfil de refractariedad de la población de la presente evaluación consistió en la falla a tres terapias biológicas, dos antagonistas del TNF y ustekinumab. Esta consideración resulta relevante debido a que un análisis post hoc de los ensayos pivotaes de upadacitinib mostró que los pacientes con falla a un menor número de terapias biológicas alcanzaron mayores tasas de remisión clínica, respuesta endoscópica y remisión endoscópica (Peyrin-Biroulet et al., 2024). En conjunto, estos aspectos limitan la aplicabilidad de las recomendaciones a la población de interés del presente dictamen. Segundo, la GPC presentó los resultados de eficacia y seguridad de los ensayos pivotaes que sustentaron las recomendaciones. Sin embargo, no explicitó cómo el balance entre los beneficios y riesgos del tratamiento influyó en la formulación y fuerza de las recomendaciones. Tercero, la GPC señaló que el documento será actualizado de manera regular, aunque no especificó el intervalo previsto para su actualización. Finalmente, respecto a los conflictos de intereses, si bien se reportó todo conflicto de interés de los participantes con el formulario de ICMJE, mismos que se encuentran disponibles de forma pública, la GPC no explicitó cómo se manejaron los conflictos de interés en el proceso de formulación de las recomendaciones.

La GPC elaborada por la ACG abordó las características clínicas, la historia natural, diagnóstico e intervenciones terapéuticas en relación a la EC (Lichtenstein et al., 2025).

La metodología empleada para valorar la gradación de las recomendaciones fue el sistema de GRADE. La ACG prefirió el uso de meta-análisis o revisiones sistemáticas, seguidos de ensayos clínicos y estudios observacionales tipo cohorte retrospectivo. En caso no fuera posible aplicar el sistema GRADE, se procedió a generar recomendaciones basadas en opinión de expertos.

La ACG recomendó el uso de upadacitinib para la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn de moderada a grave que han estado expuestos previamente a agentes anti-TNF (recomendación fuerte, certeza de la evidencia moderada). No se identificó en la publicación ninguna tabla o perfil de evidencia asociada a esta recomendación.

En la discusión de la recomendación, la ACG comentó los resultados de los ensayos U-EXCEL, U-EXCEED y U-ENDURE, señalando que en estos upadacitinib se mostró superior al placebo en los desenlaces de remisión clínica y respuesta endoscópica, así como, en la mejoría de la calidad de vida. Respecto a la seguridad, la GPC señaló las preocupaciones sobre los inhibidores de JAK a partir del ensayo ORAL SURVEILLANCE (Ytterberg et al., 2022), realizado con tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más y factores de riesgo cardiovascular, cuyos resultados mostraron un mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores frente a inhibidores anti-TNF. La ACG señaló que partir de estos hallazgos las agencias reguladoras establecieron que los inhibidores JAK debían utilizarse después de la exposición a terapia anti-TNF. Además, la GPC señaló que en un subanálisis del ensayo ORAL SURVEILLANCE en el que se estratificó por edad y estado de fumador, los menores de 65 años que no fumaban no presentaban este riesgo aumentado de eventos cardiovasculares mayores. (Kristensen et al., 2023). Asimismo, la GPC comentó que una revisión sistemática que evaluó el uso de upadacitinib en EC, reportó que los EA serios se presentaron en el 6 % de la muestra, sin diferencias entre upadacitinib y placebo (Niu et al., 2024). Considerando esta evidencia y los riesgos asociados a la EC no controlada, la ACG concluyó que upadacitinib debe considerarse como una opción terapéutica eficaz para pacientes con EC refractarios.

El análisis crítico de se consideraron los siguientes aspectos. En primer lugar, la recomendación responde parcialmente a la pregunta de interés del presente dictamen debido a que considera a pacientes con exposición previa solo a anti-TNF. Esto dirige la recomendación a un grupo amplio que puede tener exposición a uno o varios anti-TNF, y que también han o no recibido otro tipo de terapias. Esto es relevante dado que se describen diferentes significativas entre aquellos que han presentado respuesta inadecuada a una línea de biológicos y quienes fallaron a dos o más de estas terapias. Por ejemplo, pacientes con EC que han fallado a una menor cantidad de medicamentos biológicos presentan tasas más altas de remisión clínica, respuesta endoscópica y remisión endoscópica (Peyrin-Biroulet et al., 2024). En segundo lugar, aunque la GPC presentó en su discusión de la recomendación información sobre los ensayos pivotaes

U-EXCEL, U-EXCEED y U-ENDURE, no explicitó el cuerpo de evidencia considerado para formular la recomendación. Asimismo, pese a declarar el uso de la metodología GRADE, no se identificó cómo se valoró la certeza de la evidencia ni cómo esta valoración contribuyó a la formulación y gradación de la recomendación. Esta falta de claridad también se observa en la evaluación de la seguridad, para la cual la guía consideró los resultados del ensayo ORAL SURVEILLANCE, realizado con otro inhibidor de JAK y en una población distinta a la de interés, sin precisar cómo esta evidencia indirecta fue incorporada en la valoración de la evidencia y en la formulación de la recomendación. Tercero, la GPC declaró la posibilidad futuras actualizaciones, sin embargo, no especificó un periodo para su actualización. Finalmente, aunque se presentaron las declaraciones individuales de conflictos de interés de los autores, no se identificó información sobre cómo estos fueron gestionados durante el proceso de formulación de las recomendaciones.

La ETS elaborada por el IQWiG en el año 2023 concluyó que no se identificó evidencia adecuada para evaluar el beneficio adicional del uso de upadacitinib en adultos con EC moderado a severo y con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerantes a la terapia convencional o a la terapia biológica (antagonistas TNF o inhibidores de integrina o inhibidores de interleucinas) (Institute for Quality and Efficiency in Health Care - IQWiG, 2023). La solicitud de la evaluación consideró como comparador a los antagonistas de TNF, inhibidores de integrina o inhibidores de interleucina. Las fuentes revisadas no revelaron estudios que comparen upadacitinib y el comparador planteado.

La ETS elaborada por NICE en el año 2023 recomendó la incorporación de upadacitinib en adultos con EC moderada a severa si la enfermedad no ha respondido adecuadamente o se ha perdido respuesta a tratamientos biológicos previos, o no hayan tolerado un tratamiento biológico previo o los inhibidores de TNF estén contraindicados (National Institute for Health and Care Excellence - NICE, 2023). Para llegar a esta decisión, NICE evaluó los estudios pivotaes U-EXCEL, U-EXCEED y U-ENDURE. El comité evaluador de NICE señaló que, en la población con falla previa a tratamientos biológicos, los resultados de los ensayos U-EXCEL y U-EXCEED, mostraron significancia estadística en la remisión clínica y la respuesta endoscópica de usar upadacitinib 45 mg en comparación con placebo a las 12 semanas de la fase de inducción. Asimismo, señalaron que la fase de mantenimiento reveló una mejoría en la remisión clínica y una respuesta endoscópica con una dosis de 15 mg y 30 mg comparado con placebo a las 52 semanas. De forma adicional, un MA en red elaborado por la agencia mostró que el uso de upadacitinib es más efectivo que ustekinumab y vedolizumab en relación de la remisión clínica. Además, respecto a los EA serios, los resultados fueron comparables entre brazos y las diferencias mostraron intervalos de confianza (IC) que incluyeron el valor de no efecto. Por otro lado, la comparación de costos basados en casos consideró como comparadores a vedolizumab y ustekinumab. Al respecto, NICE concluyó que upadacitinib generaba costos similares o menores a los de ustekinumab y vedolizumab.

La ETS elaborada por CAD-AMC (anteriormente denominada CATDH) en el año 2024 recomendó la incorporación de upadacitinib para pacientes adultos con EC moderada a severa, activa, que no toleran la terapia convencional o terapias biológicas (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH, 2024). Para llegar a esta decisión, CAD-AMC consideró como evidencia los estudios pivotaes U-EXCEL, U-EXCEED y U-ENDURE, señalando que estos mostraron principalmente efecto en la remisión clínica, respuesta endoscópica, remisión endoscópica y mejoría en la calidad de vida en la fase de inducción a las 12 semanas. Asimismo, la agencia señaló que en la fase de mantenimiento se observó mejoría significativa en los mismos desenlaces. Respecto al perfil de seguridad, la incidencia de EA, EA serios y la discontinuación por EA fueron similares entre brazos de tratamiento. La agencia señaló que la comparación entre los EA serios entre los brazos mostró una diferencia pequeña o nula. Por otro lado, el análisis costo-utilidad consideró como comparador el uso de adalimumab, infliximab, vedolizumab, ustekinumab, risankizumab y terapia convencional, concluyendo que upadacitinib es una intervención no costo efectiva.

La ETS elaborada por AETSU en el año 2023 evaluó el uso de upadacitinib en pacientes con EC activa moderada a grave en comparación con el tratamiento convencional, tratamiento con anti-TNF o placebo, La ETS concluyó que se observó un beneficio del uso de upadacitinib para la remisión clínica y la respuesta endoscópica (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay, 2023). Para llegar a esta conclusión, AETSU consideró a los tres estudios pivotaes U-EXCEL, U-EXCEED y U-ENDURE, a partir de los cuales consideró que para la fase de inducción se observó mejoría en la remisión clínica definida con CDAI y la respuesta endoscópica. En la fase de mantenimiento, destacaron la remisión clínica y la respuesta endoscópica. Los datos de seguridad mostraron que el EA más frecuente fue la exacerbación de la EC, y que no se observó que exista una mayor ocurrencia de eventos relacionados a la discontinuación del tratamiento o que sean significativos para el balance riesgo-beneficio. AETSU no evaluó aspectos económicos.

Se incluyeron tres ECA reportados en una misma publicación (Loftus, Panés, et al., 2023). Los ensayos U-EXCEL y U-EXCEED evaluaron upadacitinib como tratamiento de inducción, mientras que U-ENDURE evaluó el tratamiento de mantenimiento en participantes que alcanzaron respuesta clínica tras recibir upadacitinib durante la fase de inducción. A continuación, se describen las principales características y resultados de estos estudios.

U-EXCEL y U-EXCEED fueron ECA de fase III, multicéntricos, controlados con placebo y doble ciego que evaluaron la eficacia y seguridad de upadacitinib como tratamiento de inducción durante 12 semanas. En ambos estudios los participantes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir upadacitinib 45 mg (tabletas de liberación prolongada) o placebo una vez al día.

Ambos estudios incluyeron adultos entre 18 y 75 años⁹, con diagnóstico confirmado de EC de al menos 3 meses y severidad de moderada a severa, definida como un promedio diario de ≥ 4 deposiciones muy blandas o líquidas¹⁰ o un puntaje de dolor abdominal ≥ 2 , junto con un puntaje SES-CD ≥ 6 (≥ 4 en participantes con enfermedad ileal aislada) excluyendo el componente relacionado al estrechamiento. U-EXCEL incluyó participantes con respuesta inadecuada o intolerancia a una o más terapias convencionales¹¹ o biológicas¹², mientras que U-EXCEED, incluyó solo participantes con respuesta inadecuada o intolerancia a una o más terapias biológicas¹³. Se excluyeron a participantes con EC con complicaciones¹⁴, ostomía o bolsa ileo-anal, con algún diagnóstico concurrente que interfiriera con la absorción intestinal y que hubieran tenido una cirugía de resección intestinal en los 3 meses antes de la evaluación basal o antecedente de más de 3 resecciones intestinales. También se excluyó a aquellos con diagnóstico concurrente de colitis ulcerativa o colitis indeterminada, y a aquellos que hubieran recibido antibióticos¹⁵, aminosalicilatos orales¹⁵, corticoides¹⁶ y metotrexato¹⁷, nutrición parenteral o enteral exclusiva, alguna vacuna activa, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetil o talidomida, azatioprina o 6-mercaptopurina, AINES (excepto aquellas tópicas o baja dosis relacionadas a la cardio protección) y aquellas con un efecto fuerte en el citocromo P450. Por otro lado, se excluyó a los que hubieran recibido tratamientos biológicos¹⁸ o agente en investigación y aquellos con exposición previa a un inhibidor de JAK¹⁹.

Adicionalmente, U-EXCEED incluyó un periodo de inducción de un solo brazo y etiqueta abierta. Una vez completado el enrolamiento del periodo de inducción doble ciego y controlado con placebo, 129 participantes adicionales fueron enrolados en este periodo para recibir upadacitinib 45 mg una vez al día durante 12 semanas. Los datos de estos participantes no formaron parte del análisis principal de eficacia. En el presente dictamen se consideraron únicamente los resultados del periodo de inducción aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.

La aleatorización fue estratificada en base al uso de glucocorticoides (sí/no), severidad del compromiso endoscópico (SES-CD < 15 o ≥ 15), y el número de fallas a terapias biológicas²⁰ (0, 1 y > 1 para U-EXCEL y 1 o > 1 para U-EXCEED). Los participantes,

⁹ También se consideró a aquellos con la edad mínima de adultez de acuerdo a las regulaciones locales.

¹⁰ Evaluado con el *Bristol Stool Chart*.

¹¹ Esteroides con acción local orales, corticoesteroides oral o intravenoso, inmunosupresores. Se permitió el uso de metotrexato vía oral, pero las administraciones consideradas como antecedente fueron subcutánea o intramuscular.

¹² Infliximab, adalimumab, certolizumab, vedolizumab, ustekinumab.

¹³ Mismos biológicos considerados que en U-EXCEL.

¹⁴ Esto incluyó la presencia de abscesos, estenosis, colitis fulminante, megacolon toxico, y otra manifestación que requiera cirugía.

¹⁵ Aquellos que no hayan estado recibiendo dosis estables de estos medicamentos durante al menos 14 días antes de la visita basal; o hayan interrumpido estos medicamentos en un plazo de 14 días previo a la visita basal.

¹⁶ Aquellos que no hayan estado bajo el tratamiento actual durante al menos 14 días antes de la visita basal y no hayan mantenido una dosis estable durante al menos 7 días antes de la visita basal.

¹⁷ Aquellos que no hayan seguido el tratamiento actual durante ≥ 42 días antes del valor basal, y no hayan mantenido una dosis estable durante ≥ 28 días antes del valor basal.

¹⁸ Adalimumab, certolizumab, golimumab, infliximab, natalizumab, vedolizumab, y ustekinumab.

¹⁹ Pacientes que han recibido algún inhibidor de JAK previo al estudio puede ser enrolado si no han presentado respuesta inadecuada o pérdida de respuesta.

²⁰ El estudio definió como falla a terapia a la respuesta inadecuada o la presencia de eventos adversos inaceptable.

investigadores y el personal de la empresa patrocinadora, permanecieron cegados a la asignación de los grupos. Se consideró que la formulación y el empaquetado de las intervenciones sean iguales para mantener el cegamiento. Se planteó el uso de un comité de monitoreo de data externo compuesto por personas independientes que revisara los datos no cegados de seguridad en el transcurso del estudio. Además, unos comités independientes de médicos especialistas en adjudicación cardiovascular evaluaron los EA relacionados de forma cegada. El cegamiento solo fue roto en caso de emergencia por razones de seguridad del participante.

Los participantes que recibían corticoesteroides orales al ingresar al estudio mantuvieron una dosis estable durante las primeras 4 semanas del tratamiento de inducción, tras lo cual se inició una reducción protocolizada hasta su discontinuación. No se permitió el uso concomitante de terapias biológicas ni de otros inmunosupresores, excepto metotrexato o glucocorticoides. Los participantes que requirieron tratamiento de rescate fueron considerados no respondedores para los desenlaces de eficacia desde su inicio, pero continuaron en las evaluaciones de seguridad.

Los autores estimaron un tamaño de muestra de 501 participantes para U-EXCEL y 495 para U-EXCEED considerando una potencia estadística del 95 %, nivel de significancia de 0.05 y una diferencia mínima de 15 puntos porcentuales entre los grupos para los desenlaces de remisión clínica (evaluado con SF/APS y CDAI) y respuesta endoscópica a la semana 12.

Los desenlaces primarios fueron la remisión clínica y respuesta endoscópica evaluados en la semana 12 de inducción. La remisión clínica se definió como un puntaje del CDAI < 150, siguiendo los lineamientos de la FDA. Además, en base a los lineamientos de la EMA, los ensayos definieron alternativamente la remisión clínica como la frecuencia diaria promedio de deposiciones líquidas o muy suaves ≤ 2.8 y un promedio diario de APS ≤ 1 , sin empeoramiento respecto a la evaluación basal. La respuesta endoscópica fue definida como la disminución del SES-CD > 50 %²¹ desde la evaluación basal por un evaluador centralizado. Los desenlaces secundarios de interés incluyeron el cambio respecto al puntaje basal en la fatiga evaluado con FACTI-Fatigue, la calidad de vida con el instrumento IBDQ, y la resolución de manifestaciones extraintestinales²². Respecto a los desenlaces de seguridad, los eventos cardiovasculares, tromboembólicos y gastrointestinales fueron evaluados por un comité de adjudicación independiente.

Los desenlaces clínicos, como la remisión clínica, se evaluaron mediante diarios electrónicos completados diariamente por los participantes, evaluaciones de los

²¹ Para aquellos con un puntaje basal de 4, se consideró como respuesta una reducción de al menos 2 puntos.

²² Se incluyó las siguientes 16 características clínicas: artropatía periférica, artropatía axial, epiescleritis, uveítis, iritis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, síndrome de Sweet, úlceras orales aftosas, colangitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune, tromboembolismo venoso, enfermedad pulmonar crónica obstructiva, bronquiectasias, nefrolitiasis, y anemia.

investigadores y datos de laboratorio. Los desenlaces endoscópicos fueron evaluados de forma centralizada por gastroenterólogos calificados, quienes permanecieron cegados a la asignación del tratamiento y a información que pudiera identificar al participante, el centro de investigación o el momento de realización de la endoscopia. Para determinar la elegibilidad, la evaluación endoscópica fue realizada por dos lectores centrales, con adjudicación en caso de discrepancia, mientras que la evaluación de la semana 12 fue realizada por un único lector central.

Ambos estudios realizaron los análisis de eficacia en la población por intención a tratar modificada (mITT), que se compuso por todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de upadacitinib o placebo. El análisis de las variables categóricas se dio empleando el modelo de Cochran–Mantel–Haenszel con ajuste para las variables de estratificación aleatorizada. Mientras que, para los desenlaces continuos se empleó un modelo de efectos mixtos y medidas repetidas. Para el control de multiplicidad, los ensayos emplearon un modelo jerárquico, seguido del procedimiento de Holm²³, manteniendo el error tipo I global en 0.05 para los desenlaces primarios y secundarios clave. Respecto al manejo de los datos incompletos, para los desenlaces dicotómicos consideraron el método de imputación del no-respondedor mientras que se incorporó el modelo de medidas repetidas de efectos mixtos para manejar los datos incompletos debido al periodo de pandemia por COVID-19. Se establecieron análisis de sensibilidad de los desenlaces primarios incluyendo los datos imputados.

Se aleatorizaron 526 participantes en U-EXCEL (176 a placebo y 350 a upadacitinib) y 495 en U-EXCEED (171 a placebo y 324 a upadacitinib). Durante la fase de inducción, discontinuaron el tratamiento el 11,9 % y 6,3 % de los participantes asignados a placebo y upadacitinib, respectivamente, en U-EXCEL, y el 12,9 % y 10,2 %, respectivamente, en U-EXCEED.

Las características basales estuvieron, en general, balanceadas entre los grupos de tratamiento. En U-EXCEL el 54.6 % (287/526) de los participantes había presentado falla solo a la terapia convencional y el 45.4 % (239/526) a la terapia biológica; entre estos últimos, el 32 % (77/239) había presentado falla a ≥ 3 terapias biológicas previas. En este subgrupo, aproximadamente el 97 % había presentado falla previa a un anti-TNF y el 40.5 % a ustekinumab. En U-EXCEED todos los participantes habían presentado respuesta inadecuada o intolerancia a terapia biológica y el 31 % (154/495) presentó falla a 3 o más terapias biológicas previas; aproximadamente el 95 % había presentado falla previa a un anti-TNF y entre estos, el 35.3 % a ustekinumab. De forma adicional, se identificó a partir de una publicación relacionados a los ensayos pivotaes el porcentaje de participantes que presentaba el componente fistulizante (Colombel et

²³ El procedimiento de Holm ordena los valores p observados de menor a mayor y los compara secuencialmente con los umbrales $\alpha/(m-i+1)$, donde m es el número total de hipótesis e i la posición del valor p ordenado. La evaluación comienza con el menor valor p y continúa mientras se satisfaga el criterio correspondiente; cuando un valor p no satisface dicho criterio, este y todos los valores p mayores se consideran no estadísticamente significativos.

al., 2025). A partir de este, el equipo metodológico de IETSI calculó que el 14 % (143/1021) de la muestra de las fases de inducción presentaron fístulas.

A continuación, se presentan los resultados de los desenlaces primarios y secundarios de U-EXCEL y U-EXCEED de interés para el presente dictamen.

La remisión clínica definida con el puntaje CDAI a las 12 semanas se alcanzó en U-EXCEL en el 49.5 % (173/350) y 29.1 % (51/176) de los participantes de upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente (RR: 1.71; IC 95 %: 1.32 a 2.20)²⁴. En U-EXCEED, las proporciones fueron de 38.9 % (126/324) y 21.1 % (36/171), respectivamente (RR: 1.85; IC 95 %: 1.34 a 2.55)²⁵. Para la remisión clínica definida con la SF/APS a las 12 semanas, el 50.7 % (177/350) y el 22.2 % (39/176) de los grupos upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente, alcanzaron remisión (RR: 2.28; IC 95 %: 1.70 a 3.07)²⁶ en U-EXCEL. En U-EXCEED, las proporciones fueron 39.8 % (129/324) y 14 % (24/171), respectivamente (RR: 2.84; IC 95 %: 1.91 a 4.21)²⁷. En cuanto a la respuesta endoscópica a las 12 semanas se alcanzó en U-EXCEL en el 45.5 % (159/350) y 13.1 % (23/176) de los grupos de upadacitinib 45mg y placebo, respectivamente (RR: 3.48; IC 95 %: 2.33 a 5.18)²⁸. Para U-EXCEED, las proporciones fueron de 34.6 % (112/324) y 3.5 % (6/171), respectivamente (RR: 9.85; IC 95 %: 4.43 a 21.93)²⁹.

En cuanto los desenlaces secundarios de interés, en U-EXCEL, el cambio promedio desde el basal del puntaje de FACIT-Fatigue a las 12 semanas, estimado mediante media de mínimos cuadrados, fue de 11.3 puntos (IC 95 %: 10.0 a 12.5) con upadacitinib 45 mg y 5 puntos con placebo (IC 95 %: 3.2 a 6.8), con una diferencia entre grupos de 6.3 puntos (IC 95 %: 4.2 a 8.3; $p < 0.001$) a favor de upadacitinib. En U-EXCEED, los cambios fueron de 11.4 (IC 95 %: 10.1 a 12.8) y 3.9 puntos (IC 95 %: 2.0 a 5.8), respectivamente, con una diferencia promedio de 7.5 puntos (IC 95 %: 5.2 a 9.8; $p < 0.001$) a favor de upadacitinib.

Para el puntaje de IBDQ, en U-EXCEL, el cambio desde el basal, estimado mediante medias de mínimos cuadrados, fue de 46.3 puntos (IC 95 %: 42.5 a 50.0) con upadacitinib y 24.4 (IC 95 %: 19.0 a 29.8) puntos con placebo, con una diferencia entre grupos de 21.8 puntos (IC 95%: 15.6 a 28.1; $p < 0.001$) a favor de upadacitinib. En U-EXCEED, los cambios fueron de 46.0 (IC 95 %: 41.7 a 50.2) y 21.6 (IC 95 %: 15.7 a 27.6) puntos, respectivamente, con una diferencia de 24.3 (IC 95 %: 17.2 a 31.5; $p < 0.001$) puntos a favor de upadacitinib.

²⁴ Cálculo realizado por el equipo metodológico del IETSI en STATA utilizando el comando *csi 173 51 177 125*.

²⁵ Cálculo realizado por el equipo metodológico del IETSI en STATA utilizando el comando *csi 126 36 198 135*.

²⁶ Cálculo realizado por el equipo metodológico del IETSI en STATA utilizando el comando *csi 177 39 173 137*.

²⁷ Cálculo realizado por el equipo metodológico del IETSI en STATA utilizando el comando *csi 129 24 195 147*.

²⁸ Cálculo realizado por el equipo metodológico del IETSI en STATA utilizando el comando *csi 159 23 191 153*.

²⁹ Cálculo realizado por el equipo metodológico del IETSI en STATA utilizando el comando *csi 112 6 212 165*.

Los resultados correspondientes a la remisión clínica, la respuesta endoscópica, FACIT-Fatigue e IBDQ fueron estadísticamente significativos de acuerdo con el procedimiento jerárquico preespecificado para el control de la multiplicidad.

Respecto a la resolución de las manifestaciones extraintestinales, en U-EXCEL se reportó en el 28.5 % (43/151) de upadacitinib 45 mg y en el 20.9 % (16/78) de placebo (RR: 1.39; IC 95 %: 0.84 a 2.30)³⁰. En U-EXCEED, las proporciones fueron 32.8 % (43/131) y 21.7 % (13/60), respectivamente (RR: 1.51; IC 95 %: 0.88 a 2.59)³¹.

En relación con el perfil de seguridad durante las 12 semanas de inducción, en U-EXCEL se reportaron EA en el 62.6 % (219/350) del grupo upadacitinib 45 mg y en el 58.5 % (103/176) del grupo placebo (RR: 1.07; IC 95 %: 0.92 a 1.24)³². En U-EXCEED, las proporciones fueron 68.2 % (221/324) y 65.5 % (112/171), respectivamente (RR: 1.04; IC 95 %: 0.91 a 1.19)³³.

La frecuencia de EA serios en U-EXCEL fue del 6.9 % en el grupo upadacitinib 45 mg (24/350) y 6.8 % en el grupo placebo (12/176) (RR: 1.01; IC 95 %: 0.52 a 1.96)³⁴. En U-EXCEED, las proporciones fueron 9.3 % (30/324) y 9.9 % (17/171), respectivamente (RR: 0.93; IC 95 %: 0.53 a 1.64)³⁵. Los EA severos fueron del 8.9 % (31/350) y 8.5 % (15/176), respectivamente (RR: 1.04; IC 95 %: 0.58 a 1.87)³⁶, en U-EXCEL. En U-EXCEED fueron del 8.6 % (28/324) y 11.7 % (20/171), respectivamente (RR: 0.74; IC 95 %: 0.43 a 1.27)³⁷. Sobre los EA que causaran discontinuación, en U-EXCEL, el grupo upadacitinib presentó un 4.3 % (15/350) y el grupo placebo un 5.7 % (10/176) (RR: 0.75; IC 95 %: 0.35 a 1.64)³⁸. En U-EXCEED la frecuencia fue de 5.6 % (18/324) y de 4.1 % (7/171), respectivamente (RR: 1.36; IC 95 %: 0.58 a 3.19)³⁹. No se reportaron EA que ocasionaran la muerte en ninguno de los grupos de estudio de U-EXCEL, mientras que en U-EXCEED se reportó una muerte en el grupo de upadacitinib.

Respecto a los EA considerados de interés por los ensayos, las infecciones serias se reportaron en el 1.1 % del grupo upadacitinib 45mg (4/350) y en el 1.7 % de placebo (3/176); en U-EXCEED, las proporciones fueron 2.8 % (9/324) y 1.8 % (3/171), respectivamente. No se reportaron eventos trombóticos ni cáncer de algún tipo, en ninguno de los grupos de ambos estudios. Se reportó un caso de perforación gastrointestinal en el grupo de upadacitinib de U-EXCEED y ninguno en U-EXCEL.

³⁰ Estimado por el equipo de IETSI en Stata usando el comando *csi 43 16 108 62*

³¹ Estimado por el equipo de IETSI en Stata usando el comando *csi 43 13 88 47*

³² Estimado por el equipo de IETSI en Stata usando el comando *csi 219 103 131 73*

³³ Estimado por el equipo de IETSI en Stata usando el comando *csi 221 112 103 59*

³⁴ Estimado por el equipo de IETSI en Stata usando el comando *csi 24 12 326 164*

³⁵ Estimado por el equipo de IETSI en Stata usando el comando *csi 30 17 294 154*

³⁶ Estimado por el equipo de IETSI en Stata usando el comando *csi 31 15 319 161*

³⁷ Estimado por el equipo de IETSI en Stata usando el comando *csi 28 20 296 151*

³⁸ Estimado por el equipo de IETSI en Stata usando el comando *csi 15 10 335 166*

³⁹ Estimado por el equipo de IETSI en Stata usando el comando *csi 18 7 306 164*

Adicionalmente, considerando el perfil de refractariedad de la población de interés para el presente dictamen, el equipo metodológico del IETSI realizó metaanálisis de los resultados de U-EXCEL y U-EXCEED correspondientes al subgrupo de participantes con falla previa a ustekinumab dentro de aquellos que habían presentado falla a al menos una terapia biológica (Material Suplementario). En este subgrupo, upadacitinib 45 mg se asoció con una mayor probabilidad de alcanzar remisión clínica según CDAI (RR: 2.47; IC 95 %: 1.36 a 4.48; $I^2 = 0\%$), remisión clínica según SF/APS (RR: 3.50; IC 95 %: 1.83 a 6.70; $I^2 = 0\%$) y respuesta endoscópica (RR: 5.97; IC 95 %: 1.79 a 19.96; $I^2 = 25\%$) en comparación con placebo⁴⁰.

Tras completar la fase de inducción en U-EXCEL y U-EXCEED, los participantes que alcanzaron respuesta clínica⁴¹ luego de recibir upadacitinib 45 mg podían ingresar a U-ENDURE, un ECA de fase III, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, que evaluó la eficacia y seguridad de upadacitinib como tratamiento de mantenimiento durante 52 semanas. Los participantes de U-ENDURE procedieron de tres fuentes: i) los respondedores a upadacitinib 45 mg durante las fases de inducción doble ciego de U-EXCEL y U-EXCEED; ii) los participantes de los grupos placebo o upadacitinib 45 mg de U-EXCEL y U-EXCEED que no respondieron durante la inducción inicial y alcanzaron respuesta tras recibir upadacitinib durante un periodo de tratamiento extendido de 12 semanas; y iii) los respondedores de una fase de inducción abierta de un solo brazo de U-EXCEED, en la que se administró upadacitinib 45 mg durante 12 semanas.

Los participantes de U-ENDURE fueron aleatorizados en una proporción de 1:1:1 para los brazos de upadacitinib en tabletas de liberación prolongada de 15 mg, 30 mg o placebo una vez al día, considerando estratificación de acuerdo al estado de falla al tratamiento biológico (si/no), estado de remisión clínica basado en síntomas clínicos (si/no), estado de la respuesta endoscópica (si/no), y termino del tratamiento de inducción (si/no). El estudio fue cegado para los participantes, investigadores y para el patrocinador. Los mecanismos se mantuvieron como fueron planteados en la fase de inducción.

El cálculo de tamaño de muestra empleado para el ensayo U-ENDURE estableció el reclutamiento de 501 participantes. Se consideró una potencia estadística del 90 % y un nivel de significancia de 0.025 para detectar una diferencia de 17 puntos porcentuales en los dos desenlaces primarios, remisión clínica (evaluado con SP/APS y CDAI) y respuesta endoscópica, evaluados a la semana 12.

⁴⁰ Metaanálisis realizado por el equipo metodológico del IETSI a partir de la información reportada en el material suplementario de la publicación de Loftus et al., 2023. El número de participantes con falla previa a ustekinumab en cada grupo de tratamiento se obtuvo de la Tabla S1 del material suplementario, mientras que el número de eventos fue reconstruido a partir de los porcentajes reportados en los análisis por subgrupos de las Figuras S3 correspondientes a U-EXCEL y U-EXCEED.

⁴¹ Pacientes que alcanzaron la respuesta clínica a la semana 12 ($\geq 30\%$ de disminución en las deposiciones muy blancas o líquidas promedio y/o el puntaje de dolor abdominal diario promedio, estos no pueden ser mayores que los datos basales) a las 12 semanas.

Los desenlaces primarios fueron remisión clínica y la respuesta endoscópica en la semana 52 de mantenimiento, evaluados empleando la misma definición operacional que en U-EXCEL y U-EXCEED. Sobre los desenlaces secundarios, U-ENDURE consideró los mismos desenlaces evaluados en los estudios de inducción y, adicionalmente, incluyó la remisión profunda⁴² y el mantenimiento de la remisión clínica según el puntaje CDAI. Para la semana 52, los puntajes endoscópicos fueron determinados por un único lector central.

Los análisis de eficacia se realizaron en la población mITT, conformada por los primeros 502 pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de upadacitinib o placebo. Esta población mITT estuvo conformada por 165 participantes asignados a placebo, 169 a upadacitinib 15 mg y 168 a upadacitinib 30 mg. El manejo de datos incompletos siguió los mismos procedimientos que los empleados en los estudios de inducción. Para controlar la multiplicidad, se empleó un procedimiento gráfico jerárquico preespecificado. Para cada dosis de upadacitinib frente a placebo, los dos desenlaces primarios (remisión clínica y la respuesta endoscópica) se evaluaron inicialmente con un nivel de significancia bilateral de 0.025 cada uno. Si ambos alcanzaban significancia estadística, el nivel de significancia se transfería secuencialmente entre los desenlaces secundarios clave de acuerdo con ponderaciones preespecificadas. Los desenlaces incluidos en el último grupo de hipótesis, entre ellos los cambios desde el valor basal en FACIT-F e IBDQ, fueron evaluados mediante el procedimiento de Holm.

En U-ENDURE, se aleatorizaron 165 a placebo, 169 a upadacitinib 15 mg y 168 a upadacitinib 30 mg. Durante el transcurso del ensayo, el 10.9 % (n = 18) de placebo, el 13.6 % (n = 23) de upadacitinib 15 mg y el 11.9 % (n = 20) de upadacitinib 30 mg discontinuaron el tratamiento. Los motivos incluyeron eventos adversos, retiro del consentimiento, pérdida de seguimiento, falta de eficacia y otros motivos. Además, el 61.8 % (n = 102), el 34.3 % (n = 58), y el 25.6 % (n = 43) recibió tratamiento de rescate, respectivamente. El 27.3 % (n = 45) de placebo, el 52.1 % (n = 88) de upadacitinib 15 mg y el 62.5 % (n = 105) de upadacitinib 30 mg completaron el tratamiento.

Respecto a las características basales estuvieron, en general, balanceadas entre los grupos. Respecto al perfil de refractariedad, el 75 % (377/502) presentó falla a ≥ 1 terapia biológica. De estos, el 35 % (132/377) tuvo falla a ≥ 3 terapias biológicas previas, lo que correspondió al 26.3 % de la población total del estudio. De forma adicional, se identificó a partir de una publicación relacionados a los ensayos pivotaes el porcentaje de participantes que presentaba el componente fistulizante (Colombel et al., 2025). A partir de este, el equipo metodológico de IETSI que el 20 % (98/502) en la fase de mantenimiento presentaron fístulas.

A la semana 52, la remisión clínica según CDAI se alcanzó en el 37.3 % (63/169) del grupo upadacitinib 15 mg y en el 47.6 % (80/168) de quienes recibieron upadacitinib 30

⁴² Definida como la presencia simultánea de remisión clínica según CDAI y remisión endoscópica.

mg, en comparación con el 15.1 % (25/165) del grupo placebo (RR: 2.46; IC 95 %: 1.63 a 3.71 para upadacitinib 15 mg vs. placebo⁴³; y RR: 3.14; IC 95 %: 2.11 a 4.66 para upadacitinib 30 mg vs. placebo⁴⁴). Asimismo, la remisión clínica según SF/APS se alcanzó en el 35.5 % (60/169), 46.4 % (78/168) y 14.4 % (24/165), de upadacitinib a 15 mg, upadacitinib a 30 mg y placebo, respectivamente (RR: 2.44; IC 95 %: 1.60 a 3.72 para upadacitinib 15 mg vs. placebo⁴⁵; y RR: 3.19; IC 95 %: 2.13 a 4.78 para upadacitinib 30 mg vs. placebo⁴⁶). Finalmente, la respuesta endoscópica a las 52 semanas se alcanzó en el 27.6% (47/169) y 40.1% (67/168) de los grupos upadacitinib 15 mg y 30 mg, respectivamente, frente al 7.3 % (12/165) de placebo, respectivamente (RR: 3.82; IC 95 %: 2.11 a 6.94 para upadacitinib 15 mg vs. placebo⁴⁷; y RR: 5.48; IC 95 %: 3.08 a 9.75 para upadacitinib 30 mg vs. placebo⁴⁸).

En cuanto los desenlaces secundarios, el cambio medio desde el valor basal en el puntaje FACIT-Fatigue a la semana 52, fue de 12 puntos (IC 95 %: 9.4 a 14.7) en con placebo, y 14.3 puntos (IC 95 %: 12.2 a 16.4) con upadacitinib 15 mg y 16.1 puntos (IC 95 %: 14.1 a 18.1) con upadacitinib 30 mg. La diferencia de medias de mínimos cuadrados frente a placebo fue de 2.3 puntos (IC95 %: -0.6 a 5.2; valor de p reportado narrativamente como no significativo) para upadacitinib 15 mg y de 4.1 puntos (IC 95 %: 1.3 a 6.9; p = 0.004⁴⁹) con upadacitinib 30 mg. Según lo reportado por el estudio, únicamente la comparación con upadacitinib 30 mg alcanzó significancia estadística dentro del procedimiento preespecificado de control de multiplicidad. Para el IBDQ, el cambio medio desde el valor basal fue de 46.4 puntos (IC 95 %: 38.5 a 54.3) con placebo, 59.3 puntos (IC 95 %: 52.9 a 65.6) con upadacitinib 15 mg y 64.5 puntos (IC 95 %: 58.3 a 70.7) con upadacitinib 30 mg. Las diferencias de medias de mínimos cuadrados frente a placebo fueron de 12.9 puntos (IC 95 %: 4.3 a 21.4; p = 0.003⁵⁰) y 18.1 puntos (IC 95 %: 9.8 a 26.4; p < 0.001) para upadacitinib 15 mg y 30 mg, respectivamente. Según lo reportado por el estudio, ambas comparaciones alcanzaron significancia estadística dentro del procedimiento preespecificado de control de multiplicidad.

Sobre la resolución de las manifestaciones extraintestinales se observó que esta se alcanzó en el 24.6 % (15/61) de upadacitinib 15 mg y en el 35.6 % (26/73) de upadacitinib 30 mg, frente al 15.2 % (10/66) del placebo (RR: 1.62; IC 95 %: 0.79 a 3.34; p = 0.18 para upadacitinib 15 mg vs. placebo⁵¹; y RR: 2.35; IC 95 %: 1.23 a 4.50; p = 0.006 para upadacitinib vs. placebo⁵²).

⁴³ Cálculo realizado por el equipo metodológico del IETSI en STATA utilizando el comando *csi 63 25 106 140*.

⁴⁴ Cálculo realizado por el equipo metodológico del IETSI en STATA utilizando el comando *csi 80 25 88 140*.

⁴⁵ Cálculo realizado por el equipo metodológico del IETSI en STATA utilizando el comando *csi 60 24 109 141*.

⁴⁶ Cálculo realizado por el equipo metodológico del IETSI en STATA utilizando el comando *csi 78 24 90 141*.

⁴⁷ Cálculo realizado por el equipo metodológico del IETSI en STATA utilizando el comando *csi 47 12 122 153*.

⁴⁸ Cálculo realizado por el equipo metodológico del IETSI en STATA utilizando el comando *csi 67 12 101 153*.

⁴⁹ Corresponde al valor p nominal reportado por la publicación.

⁵⁰ Corresponde al valor p nominal reportado por la publicación.

⁵¹ Cálculo realizado por el equipo metodológico del IETSI en STATA utilizando el comando *csi 15 10 46 56*.

⁵² Cálculo realizado por el equipo metodológico del IETSI en STATA utilizando el comando *csi 26 10 47 56*.

Para el análisis de seguridad se consideró la población de participantes que recibió al menos una dosis del tratamiento asignado, conformada por 673 participantes: 223 asignados a placebo, 221 a upadacitinib 15 mg y 229 a upadacitinib 30 mg. Durante las 52 semanas la frecuencia de EA fue 74.7 % (165/221) en upadacitinib 15 mg, 76.9 % (176/221) en upadacitinib 30 mg y de 75.8 % (169/223) en placebo. La frecuencia de EA serios fue del 11.8 % en el grupo upadacitinib 15 mg (26/221), 10.5 % en el grupo upadacitinib 30 mg (24/229) y 13.9 % en el grupo placebo (31/223). Para los EA severos la frecuencia fue del 12.7 % (28/221), 8.7 % (20/229) y 10.8 % (24/223), respectivamente. No se reportaron EA que ocasionaran la muerte.

El equipo metodológico de IETSI calculó los riesgos relativos para EA totales⁵³, EA serios⁵⁴ y EA severos⁵⁵, así como EA que causaran discontinuación⁵⁶ para la comparación upadacitinib 15 mg vs. placebo. Similarmente, para la comparación upadacitinib 30 mg vs. placebo se calculó las diferencias relativas para EA totales⁵⁷, EA serios⁵⁸, EA severos⁵⁹ y EA que causaran discontinuación⁶⁰. No se observó diferencias entre los grupos para ninguna de las dosis.

Respecto a los EA considerados de interés por el ensayo, el 3.2 % presentó infecciones serias con upadacitinib 15 mg (7/221), el 4.8 % con upadacitinib 30 mg (11/229) y el 4 % con placebo (9/223). No se reportaron eventos cardiovasculares adjudicados en ninguno de los grupos. Se reportó un caso de perforación gastrointestinal en cada grupo y un evento trombótico en el grupo de upadacitinib 30 mg. En general, no se observaron diferencias en las frecuencias de EA considerados de interés a excepción de los desórdenes hepáticos⁶¹ para el grupo upadacitinib 30 mg vs. placebo.

El análisis crítico de los tres ensayos clínicos consideró los siguientes puntos:

Primero, se identificaron limitaciones de aplicabilidad relacionadas con la población incluida en los estudios. El perfil de refractariedad de la población de interés de la presente evaluación se caracterizó por falla previa a terapia convencional, dos anti-TNF y ustekinumab. Si bien U-EXCEL y U-EXCEED incluyeron participantes con antecedentes que se aproximan a este perfil, el 22.6 % falló a 3 o más terapias biológicas y, entre aquellos con falla a al menos una terapia biológica, se incluyeron participantes con falla previa a ustekinumab y, mayoritariamente, a algún anti-TNF. Sin embargo, estas características fueron reportadas por separado, por lo que no fue posible determinar cuántos participantes habían presentado específicamente falla a los dos anti-TNF y a ustekinumab. Esto resulta relevante, ya que un análisis post hoc de estos

⁵³ El RR estimado fue de 0.99 (IC95%: 0.89 a 1.10). El cálculo realizado en STATA utilizó el comando `csi 165 169 56 54`.

⁵⁴ El RR estimado fue de 1.18 (IC95%: 0.71 a 1.97). El cálculo realizado en STATA utilizó el comando `csi 28 24 193 199`.

⁵⁵ El RR estimado fue de 0.85 (IC95%: 0.52 a 1.38). El cálculo realizado en STATA utilizó el comando `csi 26 31 195 192`.

⁵⁶ El RR estimado fue de 2.02 (IC95%: 0.88 a 4.62). El cálculo realizado en STATA utilizó el comando `csi 16 8 205 215`.

⁵⁷ El RR estimado fue de 1.01 (IC95%: 0.92 a 1.12). El cálculo realizado en STATA utilizó el comando `csi 176 169 53 54`.

⁵⁸ El RR estimado fue de 0.81 (IC95%: 0.46 a 1.43). El cálculo realizado en STATA utilizó el comando `csi 20 24 209 199`.

⁵⁹ El RR estimado fue de 0.75 (IC95%: 0.46 a 1.24). El cálculo realizado en STATA utilizó el comando `csi 24 31 205 192`.

⁶⁰ El RR estimado fue de 1.58 (IC95%: 0.67 a 3.74). El cálculo realizado en STATA utilizó el comando `csi 13 8 216 215`.

⁶¹ El RR estimado fue de 5.36 (IC95%: 1.20 a 23.89). El cálculo realizado en STATA utilizó el comando `csi 11 2 218 221`.

misimos ensayos mostró que la respuesta a upadacitinib varió según el número y el tipo de terapias biológicas previamente fallidas, aunque sin observarse un patrón consistente entre los diferentes desenlaces (Peyrin-Biroulet et al., 2024). Ante esta limitación, el equipo metodológico del IETSI realizó un metaanálisis de U-EXCEL y U-EXCEED en el subgrupo de participantes con falla previa a ustekinumab entre aquellos con falla a al menos una terapia biológica. Este análisis permitió una mayor aproximación al perfil de refractariedad de interés, aunque tampoco permitió determinar la falla previa a los dos anti-TNF. Esta limitación también estuvo presente en U-ENDURE, donde el 26.3 % de los participantes incluidos en el análisis primario había fallado a tres o más terapias biológicas, sin que pudiera identificarse el patrón específico de refractariedad de interés. Asimismo, los ensayos no se restringieron al fenotipo inflamatorio de interés para la presente evaluación, sino que incluyeron participantes con enfermedad fistulizante, quienes representaron el 14 % de los pacientes de U-EXCEL y U-EXCEED. Esto resulta relevante dado que se han descrito diferencias en el pronóstico y la respuesta terapéutica entre la enfermedad predominantemente inflamatoria y la fistulizante (Ding et al., 2016; Fan et al., 2023; Wewer et al., 2026), lo que genera incertidumbre sobre la magnitud del efecto esperado específicamente en la población con fenotipo predominantemente inflamatorio. En consecuencia, existe incertidumbre sobre el grado en que la magnitud de los efectos observados en los ensayos puede extrapolarse a la población con el perfil de refractariedad y fenotipo clínico de interés.

Segundo, se identificaron limitaciones de aplicabilidad relacionadas con el comparador. U-EXCEL y U-EXCEED compararon upadacitinib con placebo y no permitieron el uso concomitante de terapias biológicas, mientras que el mejor tratamiento de soporte definido en la presente evaluación contempla la continuación de ustekinumab y/o corticoides. No obstante, los ensayos permitieron el uso concomitante de corticoides, con reducción protocolizada de la dosis a partir de la semana 4. Por tanto, esta diferencia limita, aunque de forma parcial, la aplicabilidad de los resultados.

Tercero, respecto al potencial sesgo de desgaste y al manejo de los datos incompletos, en U-EXCEL, la proporción de participantes que discontinuó el tratamiento fue mayor con placebo que con upadacitinib (11.9 % vs. 6.3 %), aunque el número absoluto de discontinuaciones fue similar (21 y 22 participantes, respectivamente). Para los desenlaces dicotómicos como remisión clínica y respuesta endoscópica, los datos faltantes fueron manejados principalmente mediante imputación de no respondedor. Dado que la proporción de discontinuaciones fue mayor con placebo, la imputación de los datos faltantes como no respuesta podría haber afectado diferencialmente la comparación entre los grupos. Sin embargo, no es posible determinar la magnitud ni la dirección de este posible efecto. Además, en U-ENDURE, el tratamiento de rescate fue requerido por el 61.8 % de los participantes asignados a placebo, frente al 34.3 % y 25.6 % de aquellos asignados a upadacitinib 15 mg y 30 mg, respectivamente. Según la metodología del ensayo, los participantes que recibieron tratamiento de rescate fueron

considerados no respondedores para los desenlaces dicotómicos. Por otro lado, para los desenlaces, incluidos FACIT-Fatigue e IBDQ, se utilizaron modelos de efectos mixtos para medidas repetidas, cuyas estimaciones dependen del supuesto de que los datos faltantes sean explicables a partir de la información observada. Aunque se preespecificaron análisis de sensibilidad para evaluar desviaciones de este supuesto, sus resultados no fueron reportados, lo que limita la evaluación de la robustez de estas estimaciones.

Cuarto, en cuanto a la evaluación de la respuesta endoscópica, si bien las endoscopias empleadas para determinar la elegibilidad fueron evaluadas de manera independiente por dos lectores centrales y, ante discrepancias, por un tercer adjudicador, la evaluación de los desenlaces endoscópicos en la semana 12 y la semana 52, fue realizada por un único lector central. Dado que el SES-CD incluye componentes cuya valoración es dependiente del evaluador (Buchner et al., 2024), la ausencia de una segunda lectura limita la evaluación de la reproducibilidad de estas mediciones. No obstante, el lector central permaneció cegado a la asignación del tratamiento, lo que reduce la posibilidad de errores de medición diferenciales entre los grupos.

Quinto, la imprecisión de los resultados de los estudios de inducción fue más evidente en los metaanálisis realizados por el equipo metodológico del IETSI para el subgrupo de participantes con falla previa a ustekinumab entre aquellos con falla a al menos una terapia biológica. Este subgrupo resulta de particular interés por aproximarse al perfil de refractariedad de la población de la presente evaluación. Aunque los intervalos de confianza excluyeron el valor de no efecto, fueron amplios para la remisión clínica según CDAI y SF/APS y, especialmente, para la respuesta endoscópica, lo que genera incertidumbre sobre la magnitud de los efectos. Esta imprecisión es esperable debido al reducido número de participantes en estos subgrupos.

Finalmente, para el desenlace FACIT-Fatigue, el equipo metodológico del IETSI consideró el umbral de 9 puntos propuesto por Loftus et al., 2023 como “meaningful within-patient change” (MWPC) para contextualizar la magnitud de los cambios observados (Loftus, Ananthakrishnan, et al., 2023). Durante la inducción, los cambios medios ajustados desde el basal con upadacitinib fueron de 11.3 puntos en U-EXCEL y 11.4 puntos en U-EXCEED, superando dicho umbral en ambos estudios, mientras que con placebo fueron de 5.0 y 3.9 puntos, respectivamente. Durante el mantenimiento, los cambios medios fueron de 12.0 puntos con placebo, 14.3 puntos con upadacitinib 15 mg y 16.1 puntos con upadacitinib 30 mg, por lo que los tres grupos superaron el umbral de 9 puntos. Sin embargo, únicamente la dosis de 30 mg mostró una diferencia estadísticamente significativa frente a placebo dentro del procedimiento preespecificado de control de multiplicidad. La comparación de estos cambios medios con el umbral de 9 puntos permite contextualizar la magnitud promedio del cambio observado en cada grupo. Sin embargo, dado que este umbral representa un cambio clínicamente significativo dentro del paciente (MWPC), su interpretación se circunscribe a los cambios

desde el basal y no a las diferencias medias entre los grupos, para las cuales se requeriría una DMI o DCMI. Asimismo, que el cambio medio de un grupo supere los 9 puntos no permite determinar la proporción de participantes que alcanzó individualmente el MWPC. Para el IBDQ, un incremento ≥ 16 puntos ha sido utilizado como criterio de mejoría clínicamente significativa (Sands et al., 2018); y referido como diferencia mínimamente importante en una revisión sistemática (Timmer et al., 2011). Sin embargo, este umbral se ha aplicado al cambio desde el basal para definir respuesta a nivel del participante. Por otro lado, Hlavaty et al., 2006 estimaron que un incremento de aproximadamente 22 puntos en el IBDQ correspondía a una reducción ≥ 70 puntos en el CDAI y evaluaron este valor como punto de corte para identificar dicha respuesta clínica (Hlavaty et al., 2006). Por tanto, los umbrales identificados permiten contextualizar cambios o definir respuesta a nivel del participante, pero no establecer si las diferencias medias entre upadacitinib y placebo en el IBDQ fueron clínicamente importantes.

Para la interpretación de la evidencia identificada, resulta importante considerar que la población de interés del presente dictamen corresponde a un escenario clínico de alta refractariedad, definido por falla o intolerancia al tratamiento convencional, a los dos antagonistas del TNF disponibles en EsSalud y a ustekinumab. Este perfil de refractariedad es más específico que el considerado en las GPC y ETS identificadas, cuyas recomendaciones y decisiones estuvieron dirigidas, en general, a poblaciones más amplias con EC moderada a severa y exposición o falla previa a terapias biológicas. Asimismo, las GPC y ETS identificadas sustentaron sus recomendaciones y decisiones principalmente en los ensayos pivotaes U-EXCEL, U-EXCEED y U-ENDURE, que constituyen también el principal cuerpo de evidencia evaluado en el presente dictamen. En estos ensayos, el 22.6 % de los participantes de los estudios de inducción y el 26.3 % de los participantes incluidos en el análisis primario del estudio de mantenimiento habían presentado falla a tres o más terapias biológicas, sin que fuera posible determinar cuántos habían fallado específicamente a los dos antagonistas del TNF y a ustekinumab. Además, los estudios no se restringieron al fenotipo inflamatorio, aunque este fue predominante.

A pesar de las limitaciones de aplicabilidad, los ensayos mostraron consistentemente mayores tasas de remisión clínica y respuesta endoscópica con upadacitinib frente a placebo durante las fases de inducción y mantenimiento. Asimismo, se observaron mejoras en los desenlaces reportados por los pacientes evaluados mediante IBDQ y FACIT-Fatigue. Para FACIT-Fatigue, durante la inducción los cambios medios desde el basal con upadacitinib superaron el umbral de MWPC de 9 puntos (Loftus, Ananthakrishnan, et al., 2023), mientras que con placebo permanecieron por debajo de este valor. Durante el mantenimiento, los cambios medios superaron este umbral en los tres grupos, aunque únicamente la comparación de upadacitinib 30 mg frente a placebo alcanzó significancia estadística dentro del procedimiento preespecificado de control de multiplicidad. Para el IBDQ, los umbrales identificados en la literatura corresponden

principalmente a cambios desde el basal o criterios de respuesta (Hlavaty et al., 2006; Sands et al., 2018; Timmer et al., 2011) y no permiten establecer si las diferencias medias entre los grupos fueron clínicamente importantes. En general, no se identificaron diferencias relevantes en la mayoría de los desenlaces de seguridad evaluados.

Adicionalmente, se identificó el estudio de extensión a largo plazo de U-ENDURE, actualmente en curso y planificado para 240 semanas adicionales a las 52 semanas de la fase de mantenimiento (Loftus, et al., 2025). Los resultados publicados correspondientes a las primeras 48 semanas de esta extensión mostraron el mantenimiento de los resultados clínicos y endoscópicos, sin identificarse nuevas señales de seguridad. Este estudio no fue considerado como parte del cuerpo de evidencia del presente dictamen, dado que los participantes que continuaron con placebo no fueron incluidos en los análisis reportados. No obstante, sus resultados aportan información adicional sobre los resultados clínicos y la seguridad observados durante el tratamiento prolongado con upadacitinib.

En conjunto, a pesar de las limitaciones descritas, la evidencia mostró beneficios de upadacitinib en desenlaces de eficacia, sin identificarse diferencias relevantes en la mayoría de los desenlaces de seguridad evaluados, lo que sugiere un balance entre beneficios y riesgos favorable a la tecnología.

De esta forma, se consideraron los aspectos: i) En el contexto de EsSalud, actualmente los adultos con enfermedad de Crohn activa, moderada a severa, inflamatoria, con falla al tratamiento convencional, falla y/o intolerancia a la terapia anti-TNF disponible en ESSALUD y ustekinumab, reciben como mejor tratamiento de soporte regímenes de ustekinumab y/o corticoesteroides; ii) Para esta población existe una necesidad terapéutica no cubierta, debido a la ausencia de una nueva línea de tratamiento disponible en EsSalud tras la falla a las alternativas previamente mencionadas; iii) Las GPC evaluadas recomiendan el uso de upadacitinib en adultos con EC moderada a severa, aunque las poblaciones a las que se dirigieron estas recomendaciones presentan perfiles de refractariedad más amplios que el definido en la población de interés del presente dictamen; iv) La mayoría de las ETS incluidas recomendaron la incorporación de upadacitinib en sus respectivos sistemas de salud, principalmente sobre la base de los resultados de eficacia y seguridad de los ensayos pivotaes; v) No se identificaron ECA, RS de ECA, ni estudios observacionales comparativos que respondieran de forma directa a la pregunta de interés del presente dictamen. Sin embargo, se incluyeron como evidencia primaria los ECA U-EXCEL, U-EXCEED y U-ENDURE, que compararon upadacitinib con placebo e incluyeron participantes con antecedentes de falla a terapias biológicas que se aproximan al perfil de refractariedad de interés; vi) En U-EXCEL y U-EXCEED, upadacitinib mostró beneficios sobre la remisión clínica y la respuesta endoscópica frente a placebo. Estos resultados fueron consistentes en los análisis realizados en participantes con falla previa a terapias biológicas y en aquellos con falla previa a ustekinumab entre quienes habían fallado a

al menos una terapia biológica, aunque las estimaciones en este último subgrupo presentaron mayor imprecisión. De manera similar, en U-ENDURE, upadacitinib mostró beneficios sobre la remisión clínica y la respuesta endoscópica durante la fase de mantenimiento. Para los desenlaces reportados por los pacientes, los umbrales identificados para FACIT-Fatigue e IBDQ no permiten determinar si las diferencias medias entre los grupos fueron clínicamente importantes; vii) El perfil de seguridad de upadacitinib se considera aceptable, con una baja frecuencia de eventos adversos serios, muerte, y otros eventos adversos de interés como las infecciones y los eventos cardiovasculares; viii) Si bien la evidencia presenta limitaciones de aplicabilidad respecto al perfil de refractariedad y el fenotipo clínico definidos en la pregunta de interés, en conjunto, la evidencia disponible muestra un balance entre beneficios y riesgos favorable al uso de upadacitinib durante las fases de inducción y mantenimiento en la población de interés del presente dictamen.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de upadacitinib para adultos con enfermedad de Crohn activa, moderada a severa, inflamatoria, con falla al tratamiento convencional, falla y/o intolerancia a la terapia anti-TNF disponible en EsSalud y ustekinumab, según lo establecido en el Anexo N.º 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Asimismo, la continuación de aprobación de uso estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adamina, M., Minozzi, S., Warusavitarne, J., Buskens, C. J., Chaparro, M., Verstockt, B., ... Myreliid, P. (2024). ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, 18(10), 1556–1582. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjae089>
- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay. (2023). Upadacitinib para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa moderada a severa.
- Bossuyt, P., Louis, E., Mary, J.-Y., Vermeire, S., & Bouhnik, Y. (2018). Defining Endoscopic Remission in Ileocolonic Crohn's Disease: Let's Start from Scratch. *Journal of Crohn's and Colitis*, 12(10), 1245–1248. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy097>
- Buchner, A. M., Farraye, F. A., & Iacucci, M. (2024). AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Scoring Systems in Inflammatory Bowel Disease: Commentary. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 22(11), 2188–2196. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.06.048>
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH. (2024). Upadacitinib (Rinvoq).
- Chandran, V., Bhella, S., Schentag, C., & Gladman, D. D. (2007). Functional

- Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale is valid in patients with psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 66(7), 936–939. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.065763>
- Colombel, J.-F. F., Lacerda, A. P., Irving, P. M., Panaccione, R., Reinisch, W., Rieder, F., ... Powell, N. (2025). Efficacy and Safety of Upadacitinib for Perianal Fistulizing Crohn's Disease: A Post Hoc Analysis of 3 Phase 3 Trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 23(6), 1019–1029. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.08.032>
- Ding, N. S., Hart, A., & De Cruz, P. (2016). Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease – algorithm for practical management. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 43(1), 30–51. <https://doi.org/10.1111/apt.13445>
- Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. (2026a). Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. Retrieved from <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>
- Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. (2026b). Consulta Fichas Técnicas de Especialidades Farmacéuticas. Retrieved from <https://www.digemid.minsa.gob.pe/fichasTecnicas/>
- European Medicines Agency. (2026). Rinvoq - upadacitinib. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rinvoq>
- European Medicines Agency (EMA). (2018). Clinical investigation of medicinal products for the management of Crohn's disease - Scientific guideline. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-management-crohns-disease-scientific-guideline>
- Fan, Y., Zhang, L., Omidakhsh, N., Bohn, R. L., Thompson, J. S., Brodovicz, K. G., & Deepak, P. (2023). Patients With Stricturing or Penetrating Crohn's Disease Phenotypes Report High Disease Burden and Treatment Needs. *Inflammatory Bowel Diseases*, 29(6), 914–922. <https://doi.org/10.1093/ibd/izac162>
- Gajendran, M., Loganathan, P., Catinella, A. P., & Hashash, J. G. (2018). A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month*, 64(2), 20–57. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.07.001>
- Ghosh, S., Feagan, B. G., Parra, S., Lopes, S., Steinlauf, A., Kakuta, Y., ... Louis, E. (2024). Impact of Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy on Health-related Quality of Life , Fatigue , and Work Productivity in Patients with Moderately-to-severely Active Crohn ' s Disease, (June), 1804–1818.
- Heydari, K., Rahnavard, M. A., Ghahramani, S., Hoseini, A., Alizadeh-Navaei, R., Rafati, S., ... Moghadam, S. (2025). Global prevalence and incidence of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*, 18(2), 132–146. <https://doi.org/10.22037/ghfbb.v18i2.3105>
- Hlavaty, T., Persoons, P., Vermeire, S., Ferrante, M., Pierik, M., Van Assche, G., & Rutgeerts, P. (2006). Evaluation of short-term responsiveness and cutoff values of inflammatory bowel disease questionnaire in Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 12(3), 199–204. <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000217768.75519.32>
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care - IQWiG. (2023). Upadacitinib (Crohn's disease) - Project: A23-38.
- Irvine, E. J., Feagan, B., Rochon, J., Archambault, A., Fedorak, R. N., Groll, A., ... McDonald, J. W. . (1994). Quality of life: A valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 106(2),

287–296. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(94\)90585-1](https://doi.org/10.1016/0016-5085(94)90585-1)

- Kristensen, L. E., Danese, S., Yndestad, A., Wang, C., Nagy, E., Modesto, I., ... Benda, B. (2023). Identification of two tofacitinib subpopulations with different relative risk versus TNF inhibitors: an analysis of the open label, randomised controlled study ORAL Surveillance. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(7), 901–910. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223715>
- Lichtenstein, G. R., Loftus, E. V., Afzali, A., Long, M. D., Barnes, E. L., Isaacs, K. L., & Ha, C. Y. (2025). ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *American Journal of Gastroenterology*, 120(6), 1225–1264. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000003465>
- Lichtenstein, G. R., Loftus, E. V., Isaacs, K. L., Regueiro, M. D., Gerson, L. B., & Sands, B. E. (2018). ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *American Journal of Gastroenterology*, 113(4), 481–517. <https://doi.org/10.1038/ajg.2018.27>
- Loftus, E. V., D'Haens, G., Louis, E., Regueiro, M., Jairath, V., Magro, F., ... Blumenstein, I. (2025). Efficacy and safety of upadacitinib maintenance therapy in patients with moderately to severely active Crohn's disease: 2-year results from the U-ENDURE Long-Term Extension study. *Journal of Crohn's and Colitis*, 19(8). <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaf138>
- Loftus, E. V., Panés, J., Lacerda, A. P., Peyrin-Biroulet, L., D'Haens, G., Panaccione, R., ... Colombel, J.-F. (2023). Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*, 388(21), 1966–1980. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212728>
- Loftus, E. V., Ananthakrishnan, A. N., Lee, W.-J., Gonzalez, Y. S., Fitzgerald, K. A., Wallace, K., ... Danese, S. (2023). Content Validity and Psychometric Evaluation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue (FACIT–Fatigue) in Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *PharmacoEconomics - Open*, 7(5), 823–840. <https://doi.org/10.1007/s41669-023-00419-w>
- Ma, C., Hanzel, J., Panaccione, R., Sandborn, W. J., D'Haens, G. R., Ahuja, V., ... Jairath, V. (2022). CORE-IBD: A Multidisciplinary International Consensus Initiative to Develop a Core Outcome Set for Randomized Controlled Trials in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 163(4), 950–964. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.06.068>
- Mohamed, M. F., Bhatnagar, S., Parmentier, J. M., Nakasato, P., & Wung, P. (2024). Upadacitinib: Mechanism of action, clinical, and translational science. *Clinical and Translational Science*, 17(1). <https://doi.org/10.1111/cts.13688>
- Moskovitz, D. N., Daperno, M., & Assche, G. A. (2007). Defining and validating cut-offs for the Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease. *Gastroenterology*, 132, S1097.
- National Institute for Health and Care Excellence - NICE. (2023). Upadacitinib for previously treated moderately to severely active Crohn's disease.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2019). Crohn's disease: management. Retrieved from <https://www.nice.org.uk/guidance/ng129/resources/crohns-disease-management-pdf-66141667282885>
- Niu, C., Zhang, J., Napel, M., Boppana, L. K. T., Anas, H., Jadhav, N., ... Okolo, P. I. (2024). Systematic Review with Meta-analysis: Efficacy and Safety of Upadacitinib in Managing Moderate-to-Severe Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Clinical*

- Drug Investigation*, 44(6), 371–385. <https://doi.org/10.1007/s40261-024-01364-0>
- Panaccione, R., Regueiro, M., Lee, S. D., Atreya, R., Pedersen, G., Broide, E., ... Panés, J. (2025). Upadacitinib Maintenance Therapy in Crohn's Disease: Final Results From the Randomized Phase 3 U-ENDURE Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 24(3), 772–783. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2025.07.028>
- Panaccione, R., Steinhart, A. H., Bressler, B., Khanna, R., Marshall, J. K., Targownik, L., ... Bernstein, C. N. (2019). Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Luminal Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(9), 1680–1713. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.02.043>
- Peyrin-Biroulet, L., Loftus, E. V., Colombel, J.-F., & Sandborn, W. J. (2010). The Natural History of Adult Crohn's Disease in Population-Based Cohorts. *American Journal of Gastroenterology*, 105(2), 289–297. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.579>
- Peyrin-Biroulet, L., Panaccione, R., Louis, E., Atreya, R., Rubin, D. T., Lindsay, J. O., ... Schreiber, S. (2024). Upadacitinib Achieves Clinical and Endoscopic Outcomes in Crohn's Disease Regardless of Prior Biologic Exposure. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 22(10), 2096–2106. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.02.026>
- Peyrin-Biroulet, L., Panés, J., Sandborn, W. J., Vermeire, S., Danese, S., Feagan, B. G., ... Rycroft, B. (2016). Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 14(3), 348-354.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.06.001>
- Pierre, N., Vieujean, S., Peyrin-Biroulet, L., Meuwis, M.-A., & Louis, E. (2023). Defining Biological Remission in Crohn's Disease: Interest, Challenges and Future Directions. *Journal of Crohn's and Colitis*, 17(10), 1698–1702. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad086>
- Roda, G., Chien Ng, S., Kotze, P. G., Argollo, M., Panaccione, R., Spinelli, A., ... Danese, S. (2020). Crohn's disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 22. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0156-2>
- Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Hanauer, S. B., Lochs, H., Löfberg, R., Modigliani, R., ... Sutherland, L. R. (2002). A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 122(2), 512–530. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.31072>
- Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Loftus, E. V., Peyrin-Biroulet, L., Van Assche, G., D'Haens, G., ... Panes, J. (2020). Efficacy and Safety of Upadacitinib in a Randomized Trial of Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*, 158(8), 2123-2138.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.047>
- Sandborn, W. J., Lewis, J. D., Panes, J., Loftus, E. V., D'Haens, G., Yu, Z., ... Feagan, B. G. (2022). Association Between Proposed Definitions of Clinical Remission/Response and Well-Being in Patients With Crohn's Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 16(3), 444–451. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab161>
- Sands, B. E., Han, C., Gasink, C., Jacobstein, D., Szapary, P., Gao, L.-L., ... Feagan, B. G. (2018). The Effects of Ustekinumab on Health-related Quality of Life in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 12(8), 883–895. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy055>
- Satsangi, J., Silverberg, M. S., Vermeire, S., & Colombel, J.-F. (2006). The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, 55(6), 749.1-753. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.082909>
- Scott, F. I., Ananthakrishnan, A. N., Click, B., Agrawal, M., Syal, G., Haydek, J. P., ...

- Singh, S. (2025). AGA Living Clinical Practice Guideline on the Pharmacologic Management of Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *Gastroenterology*, 169(7), 1397–1448. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2025.09.038>
- Scottish Medicines Consortium. (2023). Scottish Medicines Consortium: upadacitinib (Rinvoq). Retrieved from <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/upadacitinib-rinvoq-abb-smc2575/#:~:text=Indication%3A,such therapies are not advisable.>
- Singh, S., Murad, M. H. H., Yuan, Y., Ananthakrishnan, A. N., Click, B., Syal, G., ... Scott, F. I. (2025). Comparative Efficacy of Advanced Therapies for Management of Moderate-to-Severe Crohn's Disease: 2025 AGA Evidence Synthesis. *Gastroenterology*, 169(7), 1516–1536. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2025.08.032>
- Singh, S., Proctor, D., Scott, F. I., Falck-Ytter, Y., & Feuerstein, J. D. (2021). AGA Technical Review on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. *Gastroenterology*, 160(7), 2512-2556.e9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.04.023>
- The United States Food and Drug Administration. (2026). RINVOQ® (upadacitinib) extended-release tablets, for oral use. Retrieved from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2026/218347Orig1s008,211675Orig1s034lbl.pdf
- The United States Food and Drug Administration (FDA). (2022). Crohn's Disease: Developing Drugs for Treatment. Retrieved from <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/crohns-disease-developing-drugs-treatment>
- Thia, K. T., Sandborn, W. J., Harmsen, W. S., Zinsmeister, A. R., & Loftus, E. V. (2010). Risk Factors Associated With Progression to Intestinal Complications of Crohn's Disease in a Population-Based Cohort. *Gastroenterology*, 139(4), 1147–1155. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.070>
- Timmer, A., Preiss, J. C., Motschall, E., Rücker, G., Jantschek, G., & Moser, G. (2011). Psychological interventions for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006913.pub2>
- Torres, J., Bonovas, S., Doherty, G., Kucharzik, T., Gisbert, J. P., Raine, T., ... Fiorino, G. (2020). ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, 14(1), 4–22. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz180>
- Torres, J., Mehandru, S., Colombel, J.-F., & Peyrin-Biroulet, L. (2017). Crohn's disease. *The Lancet*, 389(10080), 1741–1755. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31711-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31711-1)
- Wewer, M. D., Lophaven, S., Lakatos, P. L., Gonczi, L., Salupere, R., Kievit, H. A. L., ... Burisch, J. (2026). Long-Term Disease Course of Crohn's Disease in a Prospective European Population-Based Inception Cohort: An Epi-IBD Cohort Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 24(6), 1675–1687. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2025.10.022>
- Ytterberg, S. R., Bhatt, D. L., Mikuls, T. R., Koch, G. G., Fleischmann, R., Rivas, J. L., ... Connell, C. A. (2022). Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*, 386(4), 316–326. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927>

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir upadacitinib debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante¹ al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/ condición de salud	Adultos con enfermedad de Crohn activa, moderada a severa, inflamatoria, con falla al tratamiento convencional, falla y/o intolerancia a la terapia anti-TNF disponible en EsSalud y ustekinumab
Grupo etario	18 años o más
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	6 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento²	Se debe acreditar con documentos de la historia clínica todos los siguientes criterios: 1. Diagnóstico de Enfermedad de Crohn 2. Severidad de la enfermedad clasificada como moderada a severa evaluada con el sistema de puntaje CDAI³ > 220 3. Compromiso inflamatorio en mucosa o de forma transmural sin la presencia de fístulas 4. Falla⁴ y/o intolerancia⁵ al tratamiento previo con ustekinumab 5. No presentar contraindicación de uso según la FT de DIGEMID⁶
Presentar la siguiente información² en los reportes de seguimiento utilizando el Anexo N° 7	Se debe enviar un informe a los seis meses adjuntando la siguiente información: 1. Evolución del cuadro clínico del paciente. 2. Estado de remisión de la enfermedad (monitoreo del puntaje según la escala CDAI) 3. Pruebas de laboratorio (hemograma, PCR, VSG y exámenes de heces, según corresponda). 4. Informes de endoscopia, colonoscopia y otro estudio endoscópico, según corresponda. 5. Presencia de complicaciones y su frecuencia: • Nuevas fístulas (si/no) • Nuevas masas (si/no) • Nuevas perforaciones (si/no) • Nuevas cirugías (si/no) Los profesionales que brindan servicios de salud al paciente deben identificar, notificar y registrar en la historia clínica todas las sospechas de reacciones adversas al medicamento, de presentarse, a fin de que el Comité de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de la IPRESS pueda realizar la evaluación de causalidad correspondiente⁷, en concordancia con lo establecido en el apartado "Seguridad del producto farmacéutico" del Anexo N.º 7.

Criterios para la suspensión del medicamento	• Reacciones adversas serias, de corresponder • Infecciones graves • Sospecha de tromboembolismo venoso • No se ha identificado un beneficio terapéutico tras 24 semanas de administración como fase de inducción
---	--

¹ El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de gastroenterología.

² El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información, dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

³ Por sus siglas en inglés de Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn. Este es un índice compuesto que considera la suma de ocho variables ponderadas recolectadas durante 7 días consecutivos y cuyo puntaje oscila entre 0 a 600. Estas variables son: Número de deposiciones líquidas/blandas, suma de puntajes diarios del dolor abdominal, suma de puntajes diarios de bienestar general, presencia de complicaciones o manifestaciones extraintestinales, uso de antidiarreicos, presencia de masa abdominal, diferencia entre hematocrito esperado y observado, y porcentaje por debajo del peso corporal ideal. Se han establecido puntos de corte para definir la remisión clínica (<150), así como la actividad leve a moderada (150 - 220), moderada a severa (220 - 450) y severa/fulminante (CDAI > 450) (Peyrin-Biroulet et al., 2016; Sandborn et al., 2002).

⁴ La falla al tratamiento incluye i) Falla primaria: Definida como la ausencia de remisión clínica (no alcanzar un puntaje de CDAI<150) tras inicio de la terapia de inducción; y ii) falla secundaria: definida como la pérdida de respuesta terapéutica tras haber alcanzado la remisión clínica, puede darse durante la fase de inducción o mantenimiento.

⁵ La intolerancia se define como la presencia de eventos adversos que ameriten la discontinuación del tratamiento según la ficha técnica aprobada por DIGEMID.

⁶ Se considera a los siguientes: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes descritos en la ficha técnica (FT), tuberculosis activa o infecciones graves activas, insuficiencia hepática grave, y embarazo.

⁷ Según lo establecido en la Directiva N.º 006-GG-ESSALUD-2026 "Disposiciones para regular el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia en el Seguro Social de Salud - ESSALUD" aprobada por Resolución de Gerencia General N.º 556-GG-ESSALUD-2026.

DIGEMID: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 9 de Abril de 2026		Resultado
Estrategia	#1	"Inflammatory Bowel Diseases"[Mesh] OR "Crohn*" [tiab] OR "inflammatory bowel disease*" [tiab] or IBD [tiab] OR "Granulomatous Enteritis" [tiab] OR "Granulomatous Colitis" [tiab]	158,722
	#2	"upadacitinib" [Supplementary Concept] OR ABT-494 [tiab] OR Rinvoq [tiab] OR "upadacitinib" [tiab]	1990
	#3	(Systematic Review [sb] OR Systematic Review [tiab] OR Meta-Analysis [pt] OR Meta-Analys* [tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev" [ta] OR Metaanalysis [tiab] OR Metanalysis [tiab] OR (MEDLINE [tiab] AND Cochrane [tiab]) OR Guideline [pt] OR Practice Guideline [pt] OR Guideline* [ti] OR Guide Line* [tiab] OR Consensus [tiab] OR Recommendation* [ti] OR Randomized Controlled Trial [pt] OR Random* [ti] OR Controlled Trial* [tiab] OR Control Trial* [tiab] OR Technology Assessment, Biomedical [Mesh] OR Technology Assessment [tiab] OR Technology Appraisal [tiab] OR HTA [tiab] OR Overview [ti] OR (Review [ti] AND Literature [ti]))	2,126,907
	#1 AND #2 AND #3		124

Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en The Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 9 de abril de 2026		Resultado
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Inflammatory Bowel Diseases] explode all trees	5272
	#2	(Crohn):ti,ab,kw or ("inflammatory bowel disease"):ti,ab,kw or (IBD):ti,ab,kw or ("granulomatous enteritis"):ti,ab,kw or (granulomatous colitis):ti,ab,kw	10,578
	#3	#1 OR #2	12,378
	#4	upadacitinib:ti,ab,kw	1012
	#5	ABT-494:ti,ab,kw	98
	#6	Rinvoq:ti,ab,kw	13
	#7	#4 OR #5 OR #6	1036
	#8	#3 AND #7	199

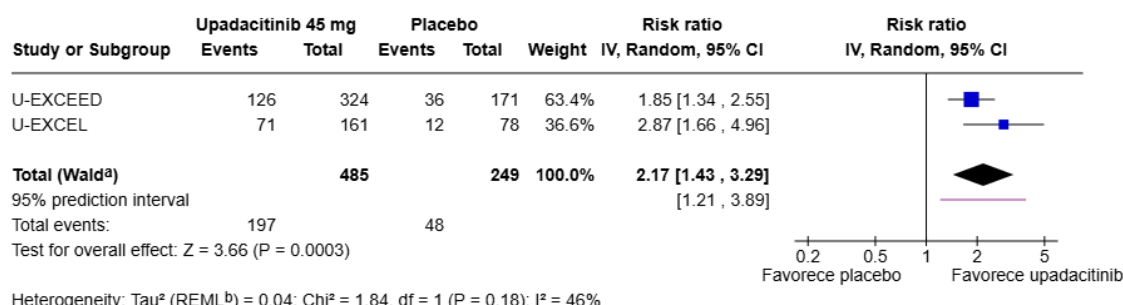
Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 9 de abril de 2026		Resultado
Estrategia	#1	(mh:"Enfermedades Inflamatorias Intestinales" OR tw:Crohn* OR tw:"inflammatory bowel disease" OR tw:IBD) AND (tw:upadacitinib OR tw:ABT-494 OR tw:Rinvoq)	18

Tabla 4. Motivos de exclusión de los documentos revisados a texto completo

Autor (año)	Título	Razón de exclusión
Guías de práctica clínica		
(National Institute for Health and Care Excellence (NICE)., 2019)	<i>Crohn's disease: management</i>	No brinda recomendaciones para upadacitinib
(Panaccione et al., 2019)	<i>Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Luminal Crohn's Disease</i>	No brinda recomendaciones para upadacitinib
(Torres et al., 2020)	<i>ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment</i>	Versión antigua; la versión actualizada se incluyó en el presente dictamen
Evaluaciones de tecnologías sanitaria		
(Scottish Medicines Consortium, 2023)	Upadacitinib (Rinvoq)	El texto completo no se encuentra disponible
Revisiones sistemáticas		
(Singh et al., 2025)	<i>Comparative Efficacy of Advanced Therapies for Management of Moderate-to-Severe Crohn's Disease: 2025 AGA Evidence Synthesis.</i>	Realizan una comparación indirecta o metaanálisis
Ensayos clínicos		
(Ghosh et al., 2024)	<i>Impact of upadacitinib induction and maintenance therapy on health-related quality of life, fatigue, and work productivity in patients with moderately-to-severely active Crohn's disease</i>	Objetivo diferente (evalúa otros aspectos relacionados a la calidad de vida).
(Peyrin-Biroulet et al., 2024)	<i>Upadacitinib Achieves Clinical and Endoscopic Outcomes in Crohn's Disease Regardless of Prior Biologic Exposure</i>	Objetivo diferente (estudio post hoc que disgrega los resultados en base al estado de refractariedad).
(Panaccione et al., 2025)	<i>Upadacitinib Maintenance Therapy in Crohn's Disease: final Results From the Randomized Phase 3 U-ENDURE Study</i>	Población diferente (incluye a la población completa evaluada en los ensayos pivotaes que congrega la población por intención a tratar y los brazos adicionales).
(Loftus, et al., 2025)	<i>Efficacy and safety of upadacitinib maintenance therapy in patients with moderately to severely active Crohn's disease: 2-year results from the U-ENDURE Long-Term Extension study.</i>	Comparador diferente (presenta resultados de la fase de extensión del estudio U-ENDURE de los brazos que recibieron upadacitinib 15 y 30mg, sin brazo control).

Material suplementario 5. Meta análisis y forest plot para la remisión clínica según CDAI en pacientes con falla a ≥ 1 tratamiento biológico

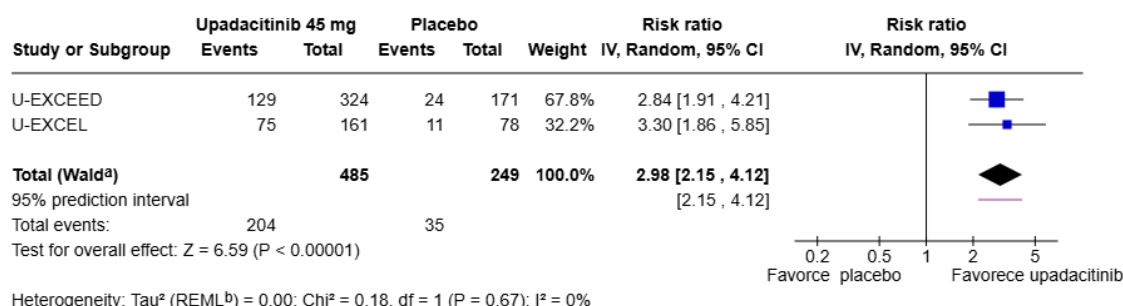


Footnotes

^aCI calculated by Wald-type method.

^bTau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

Material suplementario 6. Meta análisis y forest plot para la remisión clínica según SF/APS en pacientes con falla a ≥ 1 tratamiento biológico

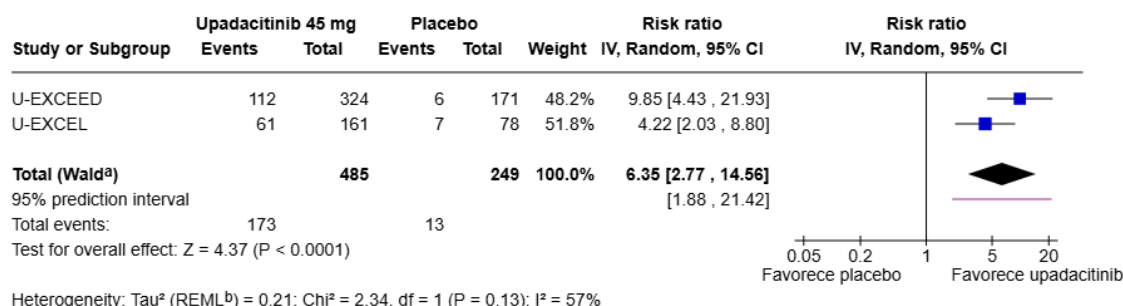


Footnotes

^aCI calculated by Wald-type method.

^bTau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

Material suplementario 7. Meta análisis y forest plot para la respuesta endoscópica según SES-CD en pacientes con falla a ≥ 1 tratamiento biológico

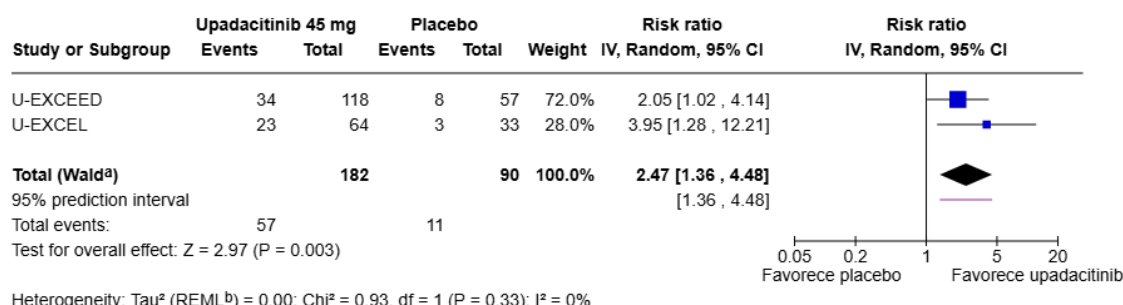


Footnotes

^aCI calculated by Wald-type method.

^bTau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

Material suplementario 8. Meta análisis y forest plot para la remisión clínica según CDAI en pacientes con falla a ≥ 1 tratamiento biológico y falla a ustekinumab

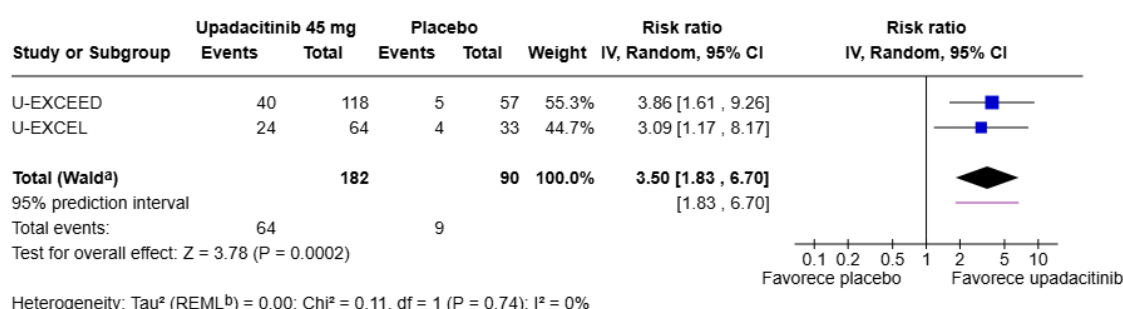


Footnotes

^aCI calculated by Wald-type method.

^b Tau^2 calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

Material suplementario 9. Meta análisis y forest plot para la remisión clínica según SF/APS en pacientes con falla a ≥ 1 tratamiento biológico y falla a ustekinumab

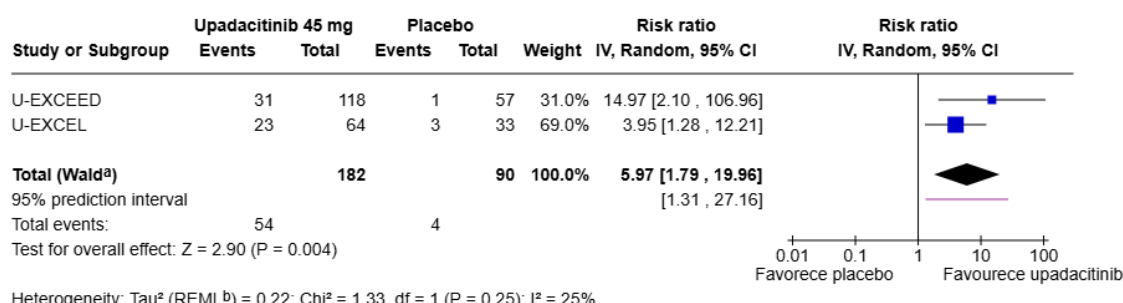


Footnotes

^aCI calculated by Wald-type method.

^b Tau^2 calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

Material suplementario 10. Meta análisis y forest plot para la respuesta endoscópica según SES-CD en pacientes con falla a ≥ 1 tratamiento biológico y falla a ustekinumab



Footnotes

^aCI calculated by Wald-type method.

^b Tau^2 calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.