

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-266/V1/23042024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de risankizumab (Skyrizi®) para el tratamiento de pacientes adultos con EC activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, han perdido respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico

Fecha de publicación: 23 de Abril de 2024

Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) es una Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) en la que se puede ver afectada cualquier parte del tracto gastrointestinal, si bien su localización más frecuente es el íleon y el colon. Es una patología crónica que cursa con brotes de actividad en los que se experimentan síntomas, y fases de remisión de la enfermedad donde los síntomas disminuyen o desaparecen. El fenotipo de la enfermedad se describe mediante la clasificación de Montreal que categoriza a los pacientes con EC de acuerdo con su edad al momento del diagnóstico, la localización y el patrón de la enfermedad (1). La utilización de la puntuación de daño de Lemann podría representar mejor el daño intestinal acumulado a lo largo del tiempo (2, 3). Sin embargo, hasta la fecha no existe un estándar de referencia para medir la carga integral de la enfermedad en la práctica clínica.

Los síntomas más frecuentes son diarrea sanguinolenta, dolor abdominal, fatiga, urgencia defecatoria, fistulas, falta de apetito, pérdida de peso y anemia debido al sangrado intestinal (4). Los pacientes pueden también presentar un riesgo incrementado de fracturas, y tromboembolismo; y manifestaciones extraintestinales como artritis, colangitis esclerosante primaria, complicaciones hepáticas, complicaciones renales, oculares o cutáneas como el eritema nodoso y el pioderma gangrenoso, así como un riesgo incrementado de desarrollo de cáncer de colon que se relaciona en EC colónica o colangitis esclerosante primaria, con una afectación extensa y un tiempo de evolución de la enfermedad prolongado.

La etiología precisa se desconoce, aunque se considera que estarían implicados una combinación de factores genéticos, medioambientales, la microbiota y el sistema inmunitario. Este último tiene un papel clave en la patogénesis de la enfermedad, observándose a nivel de la mucosa intestinal una respuesta inmune alterada activándose distintos mecanismos inmunológicos que producen el daño tisular inflamatorio (5). La EC, afecta principalmente a adultos entre los 30-40 años y se asocia con múltiples síntomas físicos con gran impacto psicosocial y laboral.

Según una revisión sistemática de la prevalencia mundial de la EC (con datos desde 1990 hasta 2016) (6), la incidencia para Europa occidental se estima en valores de incidencia mínimos y máximos de 1,85 y 10,5 por 100 000 personas-año, respectivamente; y valores de prevalencia mínimos y máximos de 28,2 y 322,0 por cada 100 000 personas, respectivamente. En España, los últimos datos de incidencia de la EC a nivel nacional se publicaron en un estudio prospectivo basado en datos de población adulta diagnosticada con EII (3611 pacientes incidentes) durante el año

2017. La tasa de incidencia durante el primer año de seguimiento para EC en población adulta fue de 7,4 pacientes/100 000 personas-año (7). Según los datos publicados de prevalencia en España, recogidos en un estudio epidemiológico transversal en EII, se ha estimado que la prevalencia de la EC en población adulta es de 0,39 % (8). Además, según los datos actualizados del Registro de Atención Especializada del Conjunto Mínimo de Datos (RAE-CMBD) del Ministerio de Sanidad, la tasa de incidencia ajustada de hospitalización anual oscila entre 13,5-15,8/100 000 habitantes-año durante el período 2016-2020, y el porcentaje de hospitalizaciones por EC con respecto al total de hospitalizaciones estuvo en un rango del 0,156-160 % (9).

La terapéutica actual para el abordaje de la EC depende de varios factores como el debut, la localización, la gravedad y el patrón evolutivo, que incluye frecuencia de recaídas, evolución individual, respuesta a tratamientos previos, efectos secundarios de tratamientos previos y manifestaciones extraintestinales. Sin embargo, al tratarse de una enfermedad crónica, no se dispone de un tratamiento con capacidad de curar definitivamente la enfermedad. Según las principales guías de práctica clínica, entre las que se encuentran la Organización Europea para el tratamiento de la EC y la Colitis Ulcerosa (CU) (ECCO, por sus siglas en inglés, *European Crohn's and Colitis Organisation*) (10, 11), el Colegio Americano de Gastroenterología (ACG, por sus siglas en inglés, *American College of Gastroenterology*) (12), la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA, por sus siglas en inglés, *American Gastroenterological Association Institute*) (13) y la Sociedad Británica de Gastroenterología (14), se dispone de diferentes tratamientos para alcanzar el control de la sintomatología clínica por inflamación activa (inducción de remisión clínica tanto a nivel sintomático como endoscópico) pero también el mantenimiento de la remisión clínica a largo plazo. Otros objetivos del tratamiento farmacológico incluyen: minimizar la pérdida de respuesta del paciente evitando nuevos brotes; así como mejorar los resultados reportados por el paciente (PRO, por sus siglas en inglés, *Patient Reported Outcomes*), y evitar las complicaciones extraintestinales y secundarias como cáncer colorectal (15). Además, es importante reducir las necesidades de corticoides durante la inducción y mantenimiento de la remisión, y minimizar la necesidad de una colectomía (16, 17, 18, 19).

En general, la evidencia clínica de mejoría debe ser evidente dentro de las 2 a 4 primeras semanas de tratamiento, recomendándose la evaluación de la respuesta en un plazo máximo de 10 a 16 semanas. Los pacientes que logran la remisión clínica deben ser considerados para el tratamiento de mantenimiento.

La respuesta clínica al tratamiento se suele evaluar con medidas de actividad de la enfermedad como el Índice de la Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI, por sus siglas en inglés, *Crohn's Disease Activity Index*) (20, 21), así como los índices para la evaluación de la remisión endoscópica, en particular, el Índice de Gravedad de la Enfermedad de Crohn (CDEIS, por sus siglas en inglés, *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*), o el Índice Endoscópico Simple para la EC (SES-CD, por sus siglas en inglés, *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*) (22, 23), en combinación con biomarcadores de inflamación (como la Proteína C Reactiva (PCR) y/o la Calprotectina Fecal (CF)) (24), y signos y síntomas informados por el paciente (PRO) (25) que se utilizan para documentar el proceso inflamatorio y la actividad de la enfermedad. Estos índices, además proporcionan una medida de la cicatrización endoscópica de la mucosa. En paralelo, se suele proponer la evaluación de la inflamación de la mucosa por endoscopia o estudios de imagen usando escalas validadas (26).

El tratamiento de la inducción de remisión de la enfermedad se pueden utilizar medicamentos antiinflamatorios como aminosalicilatos (5-ASA), así como el uso de corticoides tópicos, orales o parenterales. Los inmunomoduladores del tipo de las tiopurinas, como azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP) (en ocasiones también se utilizan en combinación con esteroides), y otros como metotrexato, la ciclosporina, el tacrolimus o el micofenolato de mofetilo, se utilizan en EC grave-moderada, cuando el paciente no responde a corticoides. Desde hace algunos años se han autorizado distintos antagonistas de citocinas, que se usan en monoterapia o en combinación con los inmunomoduladores clásicos. Se trata de los antagonistas del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) (como infliximab, o adalimumab), inhibidores de la integrina $\alpha 4\beta 7$ de linfocitos humanos como vedolizumab (27), inhibidores de las Interleuquinas (IL)-12 e IL-23 como ustekizumab (28), o únicamente inhibidores de IL-23, como es el

medicamento objeto de evaluación en este IPT, risankizumab. Además, existe una nueva clase de medicamentos, los inhibidores de quinasas Janus (JAK), y dentro de éstos, upadacitinib tiene la indicación para el tratamiento de la EC. Estos medicamentos se utilizan en pacientes refractarios, pacientes que no responden adecuadamente a ciclos completos de los tratamientos convencionales, no los toleran o tienen contraindicaciones médicas específicas a dicho tratamiento; y los inhibidores de integrinas e IL también para pacientes refractarios al tratamiento con un medicamento biológico o de forma específica frente a anti-TNF- α . Por el momento, existe evidencia limitada del tratamiento combinado con distintos biológicos (29), ya que se necesitan más estudios que permitan identificar los subgrupos de pacientes que pudieran requerir o beneficiarse de este enfoque combinado. Ver Tabla 1 del Anexo, sobre las características diferenciales comparadas de las distintas opciones terapéuticas.

En determinadas ocasiones es necesario un control completo de la inflamación o de la resolución de las complicaciones como estenosis, perforaciones, fístulas y abscesos, e infecciones de las heridas, para ello se requiere de una resección quirúrgica de los tramos afectados que no responden al tratamiento farmacológico. Además, se suele recomendar el tratamiento combinado farmacológico. Las guías realizan recomendaciones en función de si trata de fístulas simples o complejas. En fístulas simples, se recomienda el tratamiento con antibióticos como ciprofloxacino y metronidazol y/o el uso de seton; y en fístulas complejas, el uso de seton, y el tratamiento con antibióticos en combinación con anti-TNF- α (y/o AZA/6-MP)(30). Además, está disponible una terapia celular con células mesenquimales alogénicas para el tratamiento de las fístulas perianales (31).

En paralelo, se recomienda evitar el consumo de Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs), y dietas pobres en residuos como lactosa y fibra, para disminuir la sensación de distensión y gas. Además, se recomienda evitar el consumo de tabaco y las situaciones estresantes (32). El tratamiento del dolor deberá de realizarse con paracetamol. En niños, se recomienda como primera opción de tratamiento, la nutrición enteral (33).

En la actualidad, existe un número significativo de pacientes con EC moderada-grave que no responden (en mayor medida a terapia anti-TNF- α), o que experimentan una pérdida de respuesta secundaria (tras haber logrado la respuesta inicial), o que son intolerantes a las terapias disponibles (34, 35, 36, 37, 38). Es por ello que existe una necesidad de nuevos tratamientos eficaces y con seguridad aceptable, que puedan ser utilizados como segunda o tercera línea de tratamiento en estos casos.

Risankizumab (Skyrizi®)

Risankizumab (Skyrizi®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con EC activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, han perdido respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico (39, 40, 41).

Risankizumab es un Anticuerpo Monoclonal (AcMo) humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1) producido en células de Ovario de Hámster Chino por tecnología del ADN recombinante.

La autorización de la indicación de risankizumab en EC está asociada a una extensión de línea con dos presentaciones: risankizumab 600 mg es un concentrado para solución para perfusión indicado en la fase de inducción y risankizumab 360 mg es una solución inyectable en cartucho indicada en la fase de mantenimiento. La dosis recomendada es de 600 mg administrados mediante perfusión intravenosa (IV) en la semana 0, semana 4 y semana 8 (dosis de inducción) (39), seguida de 360 mg mediante inyección subcutánea (SC) en la semana 12 y, a partir de entonces, cada 8 semanas (dosis de mantenimiento). Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan mostrado un beneficio terapéutico en la semana 24. Los pacientes se podrán autoinyectar subcutáneamente el medicamento tras haber recibido formación sobre la técnica con un inyector corporal (42), tras haber leído las "Instrucciones de uso" del prospecto antes de la administración (40).

En pacientes \geq de 65 años, no se requiere un ajuste de dosis pero la información es limitada. No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal o hepática aunque no se espera que estas afecciones tengan un impacto en la farmacocinética que pudiera requerir un ajuste de dosis. No se ha establecido la eficacia y seguridad en la población pediátrica. En pacientes con sobrepeso no se requiere un ajuste de dosis. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de risanzikuzmab en combinación con medicamentos inmunosupresores, incluidos medicamentos biológicos. No hay datos suficientes del uso de risankizumab en mujeres embarazadas, pero como medida de precaución, es preferible evitar su uso durante el embarazo. No se puede descartar la excreción de risankizumab en leche materna, ni así el posible el riesgo en lactantes, por lo que se debe decidir si es necesario interrumpir el tratamiento con risankizumab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño, y el beneficio del tratamiento para la madre. En humanos no se ha evaluado la fertilidad, y los datos en animales no sugieren efectos perjudiciales.

Risankizumab puede aumentar el riesgo de infección, por lo que el tratamiento con el mismo, no se puede iniciar en pacientes con cualquier infección activa clínicamente importante, y en pacientes con infección crónica o recurrente o factores de riesgo debe utilizarse con precaución. Se debe descartar infección con TB antes e iniciar el tratamiento. Se recomienda revisar el calendario de vacunación previa al inicio del tratamiento, y esperar al menos 4 semanas antes de iniciar tratamiento con risankizumab en el caso de haber recibido vacunas de organismos vivos. Además, si aparece una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir el tratamiento.

Risankizumab dispone de autorizaciones previas en sus indicaciones para el tratamiento de la psoriasis en placas (de moderada a grave en adultos que sean candidatos a tratamiento sistémico), y en el tratamiento de la artritis psoriásica activa (en monoterapia o en combinación con metotrexato, en adultos que han tenido una respuesta inadecuada, o que han sido intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad)(43).

Farmacología

Risankizumab es un AcMo humanizado IgG1, que se une selectivamente y con alta afinidad a la subunidad p19 de la IL-23 humana, sin unirse y sin afectar a la cascada de IL-12, e inhibe su interacción con el complejo receptor IL-23 (44, 45). La IL-23 es una citoquina que participa en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Al impedir la unión de la IL-23 a su receptor, risankizumab inhibe la señalización celular dependiente de IL-23, y la liberación de citoquinas proinflamatorias (46, 47).

Eficacia

El programa de desarrollo clínico de risankizumab para el tratamiento de pacientes con EC activa de moderada a grave, \geq 16 años se basa fundamentalmente en dos estudios de inducción de fase III principales (*M15-991*, *MOTIVATE*, y *M16-006*, *ADVANCE*) (48) y un estudio de mantenimiento de fase III principal (*M16-000*, *FORTIFY*, sub-estudio 1) (49, 50), todos ellos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo.

Además, se han tenido en cuenta datos de otros estudios, como de soporte. El sub-estudio 2 de *M16-006* es también un estudio de mantenimiento de 52 semanas, aleatorizado, en curso que tiene el objetivo de evaluar dos métodos de aumento de dosis para sujetos con pérdida de respuesta durante el tratamiento de mantenimiento. El sub-estudio 3 de *M16-006* es un estudio de extensión abierto en curso, que tiene el objetivo de recopilar datos de seguridad a largo plazo.

Por otro lado, cabe mencionar que, para cumplir con los requisitos reglamentarios regionales, cada estudio principal se asoció con dos protocolos: un protocolo en los Estados Unidos (EE. UU.) y un protocolo para fuera de los EE. UU. Estos protocolos fueron idénticos en el diseño del estudio y se analizaron en la misma población, y sólo los criterios de

valoración co-primarios fueron diferentes. En particular, en cuanto a la variable de remisión clínica, en EE.UU. se utilizó el criterio basado en CDAI, y en Europa, la remisión se basó en PROs.

La eficacia y seguridad de risankizumab se ha evaluado en 1419 pacientes con EC. Los pacientes incluidos tenían ≥ 16 años y una puntuación en el índice de actividad de la EC (CDAI) de 220 a 450, una Frecuencia de Deposiciones (FD) diaria media ≥ 4 , y/o una puntuación de Dolor Abdominal (DA) diaria media ≥ 2 , y una puntuación en el SES-CD ≥ 6 , o ≥ 4 en el caso de enfermedad ileal aislada, excluida la presencia de un componente de estenosis y confirmado por un revisor central. Cabe destacar que con la enmienda 5 del protocolo para el estudio *MOTIVATE* y la enmienda 4 del protocolo global para el estudio *ADVANCE*, los sujetos con un SES-CD más bajo también fueron incluidos en el estudio, aunque esta población con un menor grado de enfermedad endoscópica activa fue considerada exploratoria. Un SES-CD más bajo se definió como un SES-CD de 3 a 5 para enfermedad colónica o ileocolónica o 3 para enfermedad ileal aislada.

Se prohibió el inicio, el aumento o la disminución de la dosis de medicamentos concomitantes para EC (es decir, aminosalicilatos, esteroides orales de acción local, corticosteroides sistémicos o inmunomoduladores) durante los estudios de inducción y mantenimiento. Los sujetos que iniciaron con nuevos corticosteroides o excedieron su dosis inicial de los mismos se imputaron como no respondedores para los criterios de valoración co-primarios.

Se realizaron dos estudios de inducción IV de 12 semanas (*MOTIVATE*, y *ADVANCE*), que incluyeron un periodo de extensión de 12 semanas para los pacientes que no alcanzaron una respuesta clínica de FD/DA (una reducción $\geq 30\%$ en la FD y/o una reducción $\geq 30\%$ en el DA y ambos casos no peores que las puntuaciones basales) en la semana 12. Ver Figura 1 del Anexo, Esquema de los estudios de inducción.

Los sujetos que lograron una respuesta clínica en la semana 12 o la semana 24 de los períodos de inducción fueron elegibles para ingresar en el estudio de mantenimiento, *FORTIFY*. El estudio *FORTIFY* incluye un grupo de retirada en el que participaron pacientes con una respuesta clínica de FD/DA con el tratamiento de inducción IV, lo cual supone un tratamiento de 64 semanas después de iniciar la dosis de inducción. Los sujetos sin respuesta clínica en la semana 24, así como todos los sujetos que terminaron el estudio antes de tiempo (incluidos los sujetos que eran elegibles para el período de inducción 2 de 24 semanas, ciego pero que no participaron en él), interrumpieron el tratamiento y tuvieron un seguimiento de alrededor de 140 días desde la última dosis recibida, para obtener información sobre cualquier Evento Adverso (EA) nuevo o en curso.

En los estudios de inducción, para el protocolo de fuera de EE.UU., la remisión clínica fue la proporción de sujetos con remisión FD/DA (evaluado como la proporción de sujetos con una puntuación media diaria de FD de 2,8 sin ser peor que al estado basal, y una media diaria de DA ≤ 1 sin ser peor que al estado basal) en la semana 12. En el protocolo de dentro de EE.UU., se evaluó la proporción de sujetos con remisión clínica de CDAI en la semana 12 (proporción de sujetos con CDAI < 150). En ambos casos, además, se analizó la proporción de sujetos con respuesta endoscópica en la semana 12 (proporción de sujetos con una disminución en SES-CD $> 50\%$ desde el valor inicial, o para sujetos con enfermedad ileal aislada, un SES-CD inicial de 4, y al menos una reducción de 2 puntos desde el inicio, evaluado por un comité central).

Los criterios de valoración secundarios representan parámetros clínicamente significativos, incluidas las mediciones de las mejoras en la inflamación de la mucosa, la respuesta endoscópica, la remisión endoscópica, la endoscopia sin úlceras, y la calidad de vida. Las variables secundarias fueron corregidas por multiplicidad usando un modelo jerárquico secuencial, y en las diez últimas variables secundarias se realizó el método de corrección de la multiplicidad de Bonferroni-Holm. En particular, en el protocolo de fuera de EE.UU., las variables secundarias fueron: proporción de sujetos con remisión clínica y respuesta clínica CDAI en la semana 12; remisión clínica en la semana 4; la proporción de sujetos con remisión clínica FD/DA en la semana 4; cambio medio desde el inicio de la inducción en la evaluación de mejoría de la fatiga mediante la escala de evaluación funcional del tratamiento de las enfermedades crónicas-fatiga (FACIT-Fatiga) (51) en la semana 12; cambio medio desde el inicio de la inducción en la puntuación total del

cuestionario de enfermedad inflamatoria intestinal (IBDQ, por sus siglas en inglés, *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) (52) en la semana 12; proporción de sujetos con respuesta clínica mejorada de FD/DA y respuesta endoscópica en la semana 12; proporción de sujetos con remisión endoscópica en la semana 12; proporción de sujetos con respuesta clínica mejorada de FD/DA en la semana 4; proporción de sujetos con endoscopia sin úlcera en la semana 12; respuesta clínica FD/DA mejorada en la semana 12; proporción de sujetos con resolución de manifestaciones extraintestinales en la semana 12, en sujetos con cualquier manifestación extraintestinal al inicio; proporción de sujetos con hospitalización relacionada con EC hasta la semana 12; proporción de sujetos sin fístulas de drenaje en la semana 12 en sujetos con fístulas de drenaje al inicio; cambio desde el inicio en el productividad laboral y deterioro de la actividad en la EC (WPAI-CD, por sus siglas en inglés, *Work Productivity and Activity Impairment-Crohn's Disease*) (53) en la semana 12; cambio con respecto al valor inicial en la puntuación del componente físico del cuestionario abreviado de salud de 36 ítems (SF-36, por sus siglas en inglés, *Short Form Health Survey*) (54) en la semana 12.

En el estudio de mantenimiento, se mantuvo la variable co-primaria, de proporción de sujetos que alcanzaron la remisión clínica (según FD/DA en el protocolo de fuera de EE.UU., y según CDAI en el protocolo de EE.UU.) y respuesta endoscópica a las 52 semanas. La mayoría de los criterios de valoración secundarios clave en la semana 52 o antes de esa fecha fueron similares a los de los estudios de inducción, con un orden de clasificación diferente a nivel de corrección por multiplicidad. No hubo criterio de valoración para la evaluación de fístula o resolución de manifestaciones extraintestinales. Sin embargo, hubo cuatro nuevos criterios de valoración basados en FD/DA, (en particular, proporción de sujetos que mantuvieron la remisión clínica FD/DA en la semana 52, proporción de sujetos en remisión clínica FD/DA libre de corticoesteroides en la semana 52, proporción de sujetos en remisión clínica FD/DA y respuesta endoscópica en la semana 52, y remisión profunda FD/DA en la semana 52). También se realizaron evaluaciones de la tasa ajustada de hospitalizaciones relacionadas con la EC desde la semana 0 hasta la 52.

A efectos de los análisis de eficacia, la población donde se realizaron los análisis en los estudios de inducción y de mantenimiento, fue la población incluida y aleatorizada (ITT, por sus siglas en inglés, *Intention To Treat*), y se evaluó la superioridad del tratamiento con risankizumab frente a placebo.

Estudios de inducción, *MOTIVATE* y *ADVANCE*.

En los estudios *MOTIVATE* y *ADVANCE* (48), los pacientes fueron aleatorizados para recibir 600 mg de risankizumab (dosis recomendada), 1200 mg de risankizumab o placebo en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. En *MOTIVATE*, los pacientes fueron aleatorizados en una ratio, 1:1:1, en *ADVANCE*, en una ratio 2:2:1. En *MOTIVATE*, 569 pacientes fueron evaluados, 191 recibieron risankizumab 600 mg, 191 risankizumab 1200 mg, y 187 placebo. En *ADVANCE*, 850 fueron evaluados, 336 recibieron risankizumab 600 mg, 339 risankizumab 1200 mg y 175 recibieron placebo. La aleatorización al inicio se estratificó por el número de productos biológicos previos a los que habían fallado, el uso de esteroides al inicio y el SES-CD al inicio (original versus inferior).

Todos los pacientes en *MOTIVATE* habían tenido una respuesta inadecuada a un tratamiento biológico previo. De ellos, el 52,9 % habían experimentado más de un fallo, habiendo en todos los grupos, pacientes que habían experimentado fallos hasta a 5 medicamentos previos. Los medicamentos anteriores relacionados con la EC informados con mayor frecuencia en *MOTIVATE* fueron adalimumab (71,4 %) e infliximab (65,2 %), azatioprina (57,5 %), mesalazina (40,1 %), vedolizumab (33,7 %), prednisona (29,5 %), ustekinumab (20,4 %), metotrexato (19,9 %), budesonida (17,2 %), y prednisolona (15,6 %).

En *ADVANCE*, el 57,7 % de los pacientes había tenido una respuesta inadecuada o tenía intolerancia al tratamiento con uno o más medicamentos biológicos (el 28,1 % presentó fallo a un tratamiento biológico previo, y el 29,6 % experimentó más de un fallo) y el 42,2 % había tenido una respuesta inadecuada o tenía intolerancia a los tratamientos convencionales distintos a medicamentos biológicos (sin fracaso a biológico previo), lo cual incluye

aminosalicilatos, esteroides orales (como budesonida, beclometasona), corticosteroides sistémicos (prednisona o equivalente) e inmunomoduladores. Entre los pacientes sin respuesta inadecuada a biológico previo, el 87 % (314/359) no había recibido un tratamiento biológico previo y el 13 % restante había recibido un tratamiento biológico previamente, pero nunca había tenido una respuesta inadecuada ni intolerancia. En *ADVANCE*, los medicamentos utilizados con mayor frecuencia antes del inicio del tratamiento fueron: azatioprina (55,6 %), mesalazina (52,0 %), infliximab (44,5 %), adalimumab (40,1 %), budesonida (25,8 %), prednisona (25,6 %), vedolizumab (18,5 %), metotrexato (16,9 %), prednisolona (15,3 %), ustekinumab (14,2 %), metilprednisolona (12,8 %).

Los datos demográficos iniciales estuvieron equilibrados entre los distintos grupos de tratamiento y dosis, y en los distintos estudios de inducción (*MOTIVATE* y *ADVANCE*, respectivamente). Lo mismo ocurrió entre los subgrupos de pacientes del estudio *ADVANCE* con o sin fracaso a tratamiento biológico previo. En general, la mitad de la población eran mujeres (48,5 % y 45,9 %) y la otra mitad hombres (51,5 % y 54,1 %), la mayoría de los sujetos eran blancos (88,9 % y 75,2 %), no Hispanos o Latinos (91,2 % y 95,9 %), tenían entre 18 y < 40 años (mediana de 38 y 34 años), y tenían un peso normal según el Índice De Masa Corporal (IMC) (mediana de 24,38 y 23,04) (en *MOTIVATE* y *ADVANCE*, respectivamente). La ubicación más común de EC por SES-CD fue en la región ileo-colónica con 46,9 % de los pacientes en ambos estudios. En *MOTIVATE* y *ADVANCE*, aproximadamente el 34 % y 30 %, y el 23 % y 24 % de los sujetos recibían corticosteroides y/o inmunomoduladores concomitantes al inicio de cada estudio, respectivamente.

En ambos estudios de inducción, el porcentaje de cumplimiento del tratamiento durante el periodo de inducción fue elevado (> 97,9 % en ambos) y comparable en los diferentes brazos de tratamiento. Durante el primer período de inducción de 12 semanas, un menor porcentaje de sujetos en los brazos de tratamiento con risankizumab 600 mg y risankizumab 1200 mg en comparación con el placebo interrumpieron el tratamiento en estudio (1,9 %, 2,9 % y 10,1 % respectivamente en el estudio *MOTIVATE*; y 2,1 %, 1,6 % y 12,1 % en *ADVANCE*). La razón más frecuente para la interrupción del tratamiento en todos los brazos de tratamiento fue un EA (2,1 % en la población total de ambos estudios), siendo los datos numéricamente mayores en el brazo placebo, en comparación con cualquiera de los brazos de risankizumab 600 mg o 1200 mg (en *MOTIVATE*, 4,3 % frente a 0-2 %; y en *ADVANCE*, 7 % frente a 1,1-0,8 % respectivamente). El EA notificado con más frecuencia que condujo a la suspensión fue la propia EC, lo que sugiere una falta de eficacia del tratamiento en estos sujetos (2,9 % con placebo, 0,5 % con risankizumab 600 mg, y 1,0 % con risankizumab 1200 mg en *MOTIVATE*; y 1,6 % con placebo, 0 % con risankizumab 600 mg y 0,3 % con risankizumab 1200 mg en *ADVANCE*).

Se realizaron varias enmiendas en los protocolos de ambos estudios de inducción (7 enmiendas en *MOTIVATE*, y 6 en *ADVANCE*); pero tras su evaluación por el Comité de Evaluación de Medicamentos Humanos de la EMA (CHMP, por sus siglas en inglés, *Committee for Medicinal Products for Human Use*), se concluyó que estas desviaciones del protocolo inicial no tuvieron un impacto en los resultados de los estudios.

En la semana 12, una proporción mayor de pacientes tratados con risankizumab alcanzó la variable compuesta que evaluaba tanto la mejoría de la remisión clínica de FD/DA (o en base a CDAI para EE.UU.) como la mejoría de la respuesta endoscópica en la semana 12 en comparación con placebo de forma estadísticamente significativa. La mejoría de la respuesta clínica de FD/DA (y en CDAI), y la remisión clínica fueron significativas ya en la semana 4 en los pacientes tratados con risankizumab y siguieron mejorando hasta la semana 12. No sólo las variables co-primarias fueron estadísticamente significativas y superiores en los brazos de pacientes tratados con risankizumab, sino que también se observaron estos resultados en la mayoría de las variables secundarias clave. Ver Tabla 2 del Anexo de Resultados de Eficacia de los estudios de inducción *MOTIVATE* y *ADVANCE*.

En particular, en *MOTIVATE*, el 42,0 % de la población tratada con risankizumab 600 mg, el 40,3 % con risankizumab 1200 mg, y el 19,8 % con placebo presentó remisión clínica según FD/DA (diferencias estadísticamente significativas en ambas dosis frente a placebo, valor de $p < 0,001$); y en *ADVANCE*, el 43,5 % de la población tratada con risankizumab

600 mg, el 41,0 % con risankizumab 1200 mg, y el 21,7 % con placebo (diferencias estadísticamente significativas en ambas dosis frente a placebo, valor de $p < 0.001$).

En general, se obtuvieron resultados numéricamente similares tanto en el brazo de risankizumab 600 mg como en el de risankizumab 1200 mg. Los resultados para la variable de remisión clínica según CDAI (en EE.UU.), en *MOTIVATE* fueron que el 34,6 % de la población tratada con risankizumab 600 mg, el 39,8 % con risankizumab 1200 mg, y el 19,3 % con placebo presentaron remisión clínica (diferencias estadísticamente significativas frente a placebo en ambas dosis, $p < 0.001$). En *ADVANCE*, el 45,2 % de la población tratada con risankizumab 600 mg, el 41,6 % del grupo de risankizumab 1200 mg y el 24,6 % en el grupo de placebo (diferencias estadísticamente significativas frente a placebo en ambas dosis, valor de $p < 0.001$) presentaron remisión clínica. Por último, para la co-variable primaria de respuesta endoscópica, en *MOTIVATE*, con 600 mg de risankizumab, el 28,8 % de la población alcanzó la respuesta, con risankizumab 1200 mg el 34,2 %, y con placebo el 11,2 % (diferencias estadísticamente significativas frente a placebo en ambas dosis, valor de $p < 0,001$). En *ADVANCE*, el 45,2 % de la población tratada con risankizumab 600 mg alcanzó la respuesta, el 41,6 % de los pacientes tratados con 1200 risankizumab, y el 24,6 % de los pacientes con placebo (diferencias estadísticamente significativas frente a placebo en ambas dosis, valor de $p < 0.001$).

En *MOTIVATE* y en *ADVANCE*, en los criterios de valoración secundarios clave (corregidos por multiplicidad y error de tipo I), en el protocolo llevado a cabo fuera de EE.UU., risankizumab presentó un claro efecto de tratamiento sobre el placebo para la resolución de los síntomas clínicos, en el índice IBDQ (en todos los dominios de IBDQ, síntomas intestinales, función sistémica, función emocional y función social), en el índice FACIT-Fatiga, en el índice de la calidad de vida (SF-36), así como en la reducción de la inflamación de la mucosa medida por endoscopia y el número de hospitalizaciones relacionadas con EC hasta las 12 semanas.

Sin embargo, para una serie de parámetros, en particular, la proporción de sujetos con respuesta clínica mejorada de FD/DA en la semana 4 en *MOTIVATE*, la proporción de sujetos con resolución de manifestaciones extraintestinales en la semana 12 en sujetos con cualquier manifestación al inicio (en *MOTIVATE* y en *ADVANCE* con 600 mg), la proporción de sujetos sin fístulas de drenaje en la semana 12 en sujetos con fístulas de drenaje en el inicio (en ambos estudios), el cambio desde el inicio en el índice WPAI-EC (en *MOTIVATE* y en *ADVANCE* con 600 mg), y el deterioro laboral general en la semana 12, la diferencia no fue significativa en la comparación del tratamiento con risankizumab frente a placebo. Para el WPAI-EC se obtuvo una reducción mayor en el deterioro durante el trabajo, el deterioro laboral general y el deterioro de la actividad en *ADVANCE*; y una mayor reducción en el deterioro de la actividad en *MOTIVATE*. Además, el criterio de valoración del cambio desde el inicio en la puntuación resumida del componente físico de la encuesta de salud de formato corto de 36 ítems (SF-36) en la semana 12 no se cumplió para los sujetos tratados con la dosis de 600 mg de risankizumab en *MOTIVATE*.

Otros análisis auxiliares, han demostrado una disminución en marcadores como la CF y la PCR desde la semana 4 que continuó hasta la semana 12 en los grupos de tratamiento con risankizumab frente a placebo; tanto en el estudio *MOTIVATE* como en *ADVANCE*.

Resultados de subgrupos

Los sujetos que no lograron una respuesta clínica en la semana 12 entraron en un período exploratorio de re-inducción doble ciego de 12 semanas. En esta población (tanto de *MOTIVATE* como de *ADVANCE*), que recibió un tratamiento de inducción de 24 semanas, en la evaluación de la proporción de pacientes que alcanzó respuesta clínica FD/DA se observó una tendencia a la mejora de los síntomas medida por en este parámetro, en el grupo de risankizumab (que en función de la dosis y estudio variaba de 61,5 a 86,7 %), pero, no se pueden extraer conclusiones firmes, porque se trata de un análisis exploratorio. Lo mismo ocurrió en pacientes que no tenían al estado basal un índice SES-CD ≥ 6 (≥ 4).

En *ADVANCE*, la población sin fracaso anterior a un biológico también incluyó sujetos que recibieron terapia biológica en el pasado pero que suspendieron la terapia por razones distintas al fracaso o pérdida de respuesta (p. ej., cambio en la cobertura de reembolso, enfermedad bien controlada). Los datos proporcionados de un análisis de subgrupos *ad-hoc* (que no se han corregido por multiplicidad y error de tipo I) que se llevó a cabo para comparar la eficacia de los sujetos con y sin fracaso anterior a un biológico indican una consistencia en los resultados para los criterios de valoración de la eficacia de la remisión clínica y la respuesta endoscópica en ambos grupos (tanto en la variable de remisión clínica basada en FD/DA como la basada en CDAI), a favor de risankizumab frente a placebo. Además, se obtuvieron resultados numéricamente similares tanto a la dosis de risankizumab 600 mg como risankizumab 1200 mg. Ver Tabla 3 del Anexo con Resultados de Eficacia en la semana 12 en subgrupos de pacientes con o sin fracaso a tratamiento biológico previo en *ADVANCE*.

Selección de la dosis de 600 mg de risankizumab como dosis de inducción

Los criterios de valoración co-primarios en ambos estudios de inducción se cumplieron para las dos dosis de risankizumab (600 mg IV y 1200 mg IV) y no pareció haber ningún beneficio para los pacientes al recibir la dosis más alta. En lo que se refiere a las variables secundarias, la dosis de 1200 mg funciona marginalmente mejor en términos de significación estadística que el placebo para una serie de criterios de valoración en comparación con 600 mg, aunque no hay pruebas claras de un beneficio en términos de eficacia de cualquiera de las dosis sobre la otra (los IC del 95 % se superponen en gran medida y la totalidad de los datos no indica una respuesta a la dosis; además, existe una relación exposición-respuesta plana para los criterios de valoración clínicos relevantes).

Estudio de mantenimiento, *FORTIFY*, sub-estudio 1

El estudio *M16-000*, *FORTIFY* (49, 50), consta de tres sub-estudios. Solo la parte aleatoria del sub-estudio principal 1 *M16-000* se ha utilizado para la autorización del medicamento (también había una parte del estudio sin aleatorizar). La porción aleatoria tenía un diseño de retirada de respondedor reasignado al azar, doble ciego y controlado con placebo.

El estudio de mantenimiento evaluó a 462 pacientes con respuesta clínica de FD/DA a las 12 semanas (o 24 semanas) (el grupo placebo solo hasta la 12 semana) de tratamiento de inducción con risankizumab IV, que venían de los estudios de inducción *ADVANCE* y *MOTIVATE*. Las características basales de la población estuvieron en general bien equilibradas entre los tres brazos de tratamiento. El 48,5 % y el 51,5 % de los pacientes eran mujeres y hombres, respectivamente, la mayoría de los sujetos eran blancos (78,8 %), no Hispanos o Latinos (95,2 %), con un rango de edad que variaba de 18 < 40 años (mediana de 35,5 años) y con un IMC normal (23,46). Además, cabe mencionar que las características clínicas estuvieron balanceadas entre los distintos brazos de tratamiento al inicio de los períodos de inducción y en la semana 0 del sub-estudio 1, período de mantenimiento, sólo se observó un nivel de PCR más elevado en el brazo de risankizumab 360 mg. Al ser una población mixta procedente de los dos estudios de inducción, aproximadamente el 72-75 % de los pacientes había presentado un fracaso previo a tratamiento con biológicos, y el 25-28 % no presentó fracaso anterior a un biológico. De los pacientes con fallo a un tratamiento biológico previo, aproximadamente el 15 % de los pacientes había presentado fallo a ustekinumab (49).

Los pacientes respondedores de los estudios de inducción, (n = 462) fueron aleatorizados 1:1:1 para continuar recibiendo una pauta de mantenimiento de 360 mg de risankizumab SC (dosis recomendada) (n = 157) o, 180 mg de risankizumab SC (n = 141) cada 8 semanas (semana 0, 8, 16, 24, 32, 40 y 48), o para retirarse del tratamiento con risankizumab y recibir placebo por vía SC (n = 164) (también denominado brazo de retirada, o placebo SC) cada 8 semanas hasta 52 semanas (en total, como los pacientes procedían de los estudios de inducción, la duración del tratamiento fue al menos de 64 semanas).

Los sujetos que habían recibido esteroides de forma concomitante, debían iniciar una reducción gradual obligatoria a partir de la semana 0/re-aleatorización. Por otro lado, a partir de la semana 16, los sujetos con pérdida de respuesta fueron elegibles para recibir terapia de rescate de risankizumab en un ensayo abierto: risankizumab 1200 mg IV en

una dosis seguida de una dosis de risankizumab 360 mg SC cada 8 semanas. Se clasificó como no respondedores en los análisis de eficacia, a los pacientes que iniciaron una dosis nueva o aumentaron la dosis de corticoesteroides, o que recibieron terapia de rescate en el período abierto. El número de sujetos que recibieron medicación de rescate fue más elevado en el grupo de retirada/placebo SC (40,2 %) que en los brazos de risankizumab 180 mg (24,2 %), y risankizumab 360 mg (21,3 %). El protocolo sufrió 9 enmiendas, pero ninguna de las mismas tuvo impacto en los resultados.

El cumplimiento medio del tratamiento de mantenimiento entre los sujetos aleatorizados se informó como > 99,0 % en todos los brazos de tratamiento. La razón principal más frecuente de interrupción fue falta de eficacia (mayor en el grupo de retirada/placebo SC), seguido por EA, pérdida de seguimiento, abandono u otro motivo, y otro motivo en general. Ningún sujeto interrumpió el tratamiento debido a COVID-19; un sujeto (brazo risankizumab 360 mg SC) interrumpió el tratamiento debido a restricciones logísticas COVID-19 (< 1 %).

Las variables co-primarias fueron la remisión clínica en la semana 52 y la respuesta endoscópica en la semana 52. Las variables co-primarias también se midieron en los pacientes con y sin fracaso a tratamiento biológico previo. Ver Tabla 4 del Anexo de Resultados de Eficacia del estudio de mantenimiento *FORTIFY*. Tanto en el protocolo realizado fuera de EE.UU. (co-variable de remisión clínica FD/DA junto con respuesta endoscópica), como en el protocolo de EE.UU. (co-variable de remisión clínica basada en CDAI), las diferencias ajustadas fueron estadísticamente significativas para las dos co-variables a la dosis de 360 mg. Sin embargo, la dosis de 180 mg, en el protocolo de fuera de EE.UU. con la co-variable primaria de remisión clínica basada en FD/DA, y la respuesta endoscópica, no pudo demostrar diferencias estadísticamente significativas (valor de $p \leq 0,01$ o $0,001$) en el grupo de risankizumab con respecto a placebo.

En lo que se refiere a las variables secundarias, según el diseño estadístico para controlar la multiplicidad sólo se podrían tener en cuenta si ambas variables co-primarias alcanzaban la significación estadística en ambas dosis. Como esto no ocurrió en la población de fuera de EE.UU., las variables secundarias no han podido ser controladas por error de tipo I, y formalmente no pueden tenerse en cuenta. No obstante, estos resultados se consideran de soporte, y por eso se presentan los valores nominales de los valores de p. En particular, las variables secundarias con resultados endoscópicos han demostrado una dosis-respuesta, con mejores resultados en el brazo de risankizumab 360 mg que en el brazo con risankizumab 180 mg.

En la semana 52, una proporción mayor de pacientes tratados con risankizumab IV/risankizumab 360 mg SC alcanzó una puntuación de CDAI < 150 en comparación con risankizumab IV/risankizumab 180 mg y con risankizumab IV/grupo de retirada o placebo SC (52,2 %, 55,4 %, y 40,9 %, respectivamente, valor de p nominal $\leq 0,01$). El mantenimiento de la remisión clínica FD/DA también fue más elevado en el brazo risankizumab IV/risankizumab 360 mg (69,2 %, 64,1 % y 50,5 %, respectivamente, valor de p nominal $\leq 0,01$). También se observó este efecto dosis-dependiente en la remisión endoscópica, siendo superior en el grupo de tratamiento con risankizumab 360 mg, 39,1 %, del 29,9 % con risankizumab 180 mg, y 12,8 % en el grupo de retirada o placebo SC (valor de p nominal $\leq 0,001$), esta remisión endoscópica además, aumentó en el tiempo, en el brazo risankizumab 360 mg SC, pasó del 28,7 % en la semana 0 al 39,1 % en la semana 52; la proporción en el brazo risankizumab 180 mg SC se mantuvo estable (29,1 % en la semana 0; 29,9 % en la semana 52); la proporción en el brazo de retirada o placebo SC disminuyó (28,4 % en la semana 0; 12,8 % en la semana 52). La proporción de pacientes que alcanzaron la remisión endoscópica sin úlceras en el brazo de risankizumab IV/risankizumab 360 mg SC fue del 30,5 %, de un 24,2 % con risankizumab IV/risankizumab 180 mg y del 10,5 % con risankizumab IV/retirada o placebo SC (valor de p nominal $\leq 0,001$), al igual que en la variable de remisión endoscópica, la mejora con el tiempo se observó también en esta variable. La respuesta clínica mejorada a la semana 52 también presentó unos mayores porcentajes de respuesta en los grupos tratados con risankizumab 360 y 180 mg frente al brazo de retirada o placebo SC (59,5 % y 61,8 % frente a 49,4 %) (valor de p nominal $\leq 0,1$). Por último, las tasas de remisión profunda (remisión clínica FD/DA y remisión endoscópica) en la semana 52 fueron más altas en los pacientes tratados con risankizumab IV/risankizumab 380 mg SC en comparación con los pacientes que recibieron risankizumab IV/risankizumab 180 mg SC y risankizumab IV/retirada o placebo SC (27,7 %, 22,3 % y 9,8 %, respectivamente).

respectivamente) (valor de p nominal < 0,01 y p < 0,001). Ver Tabla 4 del Anexo de Resultados de Eficacia del estudio de mantenimiento *FORTIFY*.

Otros variables secundarias donde las diferencias fueron menos notables, en algunos casos con valores numéricos superiores en la dosis de 180 mg, y donde no se observaron valores de p nominales estadísticamente significativos para la dosis de risankizumab 360 mg SC o la dosis de 180 mg SC frente al brazo de retirada o placebo SC fueron el cambio medio desde el inicio en el estudio de inducción en el índice IBDQ, FACIT-Fatiga, en el componente físico de la escala de calidad de vida SF-36, la remisión clínica FD/DA libre de corticoesteroides durante 90 días en pacientes que habían recibido corticoesteroides al inicio del período de inducción, y la tasa ajustada de hospitalizaciones relacionadas con la EC. No obstante, el aumento/mejora observada en los estudios de inducción en las distintas variables de calidad de vida analizadas (IBDQ, FACIT-Fatiga, SF-36 y WPAI-EC), se mantuvo en los pacientes tratados con risankizumab IV/risankizumab SC en *FORTIFY* hasta la semana 52 (55).

Respecto a los marcadores inflamatorios PCR y CF, los niveles de SES-CD y de IL-22 en suero, disminuyeron en los sujetos en los brazos de tratamiento con risankizumab durante 52 semanas. En los pacientes del brazo de retirada con placebo SC, estos marcadores se mantuvieron igual que en la semana 0 o aumentaron durante 52 semanas.

Se ha observado una fuerte respuesta en el grupo de retirada, placebo SC en algunas variables, con una eficacia prolongada desde la inducción, que fue perdiéndose (en comparación con los brazos de tratamiento) hasta la semana 52. Tanto los perfiles de farmacocinética observados, como los predichos por el modelo farmacocinético poblacional durante el periodo de mantenimiento indicaron exposiciones residuales prolongadas de risankizumab a partir del tratamiento de inducción previo en el brazo de retirada, hasta al menos la semana 16 (41).

Los 91 pacientes que no tuvieron una respuesta clínica de FD/DA 12 semanas después de la inducción con risankizumab en los estudios *ADVANCE* y *MOTIVATE* recibieron una dosis SC de 360 mg de risankizumab en la semana 12 y en la semana 20. De estos pacientes, el 64 % (58/91) alcanzó una respuesta clínica de FD/DA en la semana 24; los 33 pacientes que alcanzaron una respuesta clínica de FD/DA se incluyeron en *FORTIFY* y continuaron recibiendo 360 mg de risankizumab por vía SC cada 8 semanas durante 52 semanas. De estos pacientes, el 55 % (18/33) alcanzó una remisión clínica y el 45 % (15/33) alcanzó una respuesta endoscópica en la semana 52.

Durante el estudio *FORTIFY*, 30 pacientes tuvieron pérdida de respuesta al tratamiento con 360 mg de risankizumab por vía SC y recibieron tratamiento de rescate con risankizumab (1 dosis única de 1 200 mg por vía IV, seguida de 360 mg por vía SC cada 8 semanas). De estos pacientes, el 57 % (17/30) alcanzó una respuesta clínica de FD/DA en la semana 52. Además, el 20 % (6/30) y el 34 % (10/29) de los pacientes alcanzó una remisión clínica y una respuesta endoscópica en la semana 52, respectivamente.

Resultados en subgrupos

En lo que respecta a las diferencias entre las subpoblaciones de pacientes con fracaso previo al tratamiento con biológicos, la diferencia en la tasa de respuestas frente al grupo de retirada, placebo SC, fue superior para la dosis de 360 mg de risankizumab frente a la dosis de 180 mg de en los criterios de valoración co-primarios, con una remisión clínica FD/DA del 14,0 % frente 6,6 %, respectivamente y; respuesta endoscópica 23,4 frente 20,4 %, respectivamente. En el subgrupo sin fracaso previo a biológicos, la diferencia en la tasa de respuesta frente al brazo de retirada o placebo SC en la variable co-primaria de remisión clínica FD/DA fue similar en risankizumab 180 mg, 5,3 % y risankizumab 360 mg, 5,4 %. En la variable co-primaria de respuesta endoscópica, la diferencia en la tasa de respuesta fue mayor para la dosis de risankizumab 180 mg, 36,8 % frente a la dosis de 360 mg, 27,0 %. Ver Tabla 5 del Anexo de Resultados de Eficacia en la semana 52, en subgrupos de pacientes con o sin fracaso a tratamiento biológico previo en el estudio de mantenimiento (*FORTIFY*, subestudio 1).

En lo que se refiere a las diferencias entre los subgrupos de la población de pacientes que recibieron una dosis de 600 mg de risankizumab IV o la dosis de risankizumab 1200 mg: en el grupo de risankizumab 600 mg IV, la diferencia en la

tasa de respuesta frente al brazo de retirada, placebo SC fue superior en el brazo que recibió risankizumab 360 mg SC frente a la dosis de 180 mg SC (datos de remisión clínica FD/DA, 3,2 % frente -1,6 %, respectivamente; datos de respuesta endoscópica, 23 % frente 14,1 %, respectivamente). En el grupo de risankizumab 1200 mg IV, la diferencia en la tasa de respuesta frente al brazo de retirada, placebo SC fue superior en el brazo que recibió risankizumab 360 mg SC frente a la dosis de 180 mg SC (datos de remisión clínica FD/DA, 19,8 % y 14,0 %, respectivamente; datos de respuesta endoscópica, 34,3 % y 25,8 %, respectivamente).

Población pediátrica

Se incluyeron muy pocos adolescentes en los estudios de inducción y de mantenimiento (n = 15 en total, 5 de ellos en los estudios de mantenimiento), y no se puede extraer ninguna conclusión al respecto. Así, la indicación por el momento se limitó a adultos ≥ 18 años pese a que el objetivo inicial fueron pacientes adultos ≥ 16 años.

Seguridad

Los datos de seguridad clínica provienen de 3 conjuntos de análisis primarios: el conjunto de análisis de seguridad del período de los estudios de inducción de 12 semanas controlados con placebo (de los de fase II, *M15-993* de selección de dosis, *M15-989* de extensión abierto, y los de fase III, *M15-991* y *M16-006*), el conjunto de análisis de seguridad del período de mantenimiento de 52 semanas controlado con placebo (*M16-000*, subestudio 1), y el conjunto de análisis de seguridad de todos los tratados. Estos datos se han tratado como conjuntos y también por separado.

El conjunto de análisis de seguridad de todos los tratados, contiene datos de todos los sujetos, tanto los tratados con risankizumab como los tratados con placebo (sin tratamiento previo con risankizumab, hasta la primera dosis de risankizumab), en los estudios de inducción y mantenimiento de fase II y III. Este conjunto de análisis proporciona un mayor tamaño muestral y de exposición para la detección de eventos raros y poco comunes en todo el programa de desarrollo para la EC. Este conjunto de análisis contiene subgrupos para caracterizar aún más la seguridad, incluido el grupo de pacientes tratados con risankizumab IV y el grupo de pacientes tratados con risankizumab SC para caracterizar la seguridad de las vías de administración IV y SC y de las diferentes dosis. También otro subgrupo de pacientes tratados con risankizumab con cualquier dosis y vía de administración.

Los datos del período de mantenimiento fueron tratados por el Titular de Autorización de Comercialización (TAC) como los más relevantes con respecto al perfil de seguridad.

Además de los datos de seguridad procedentes de los ensayos clínicos de desarrollo de risankizumab en EC, se tienen datos de seguridad procedentes de su uso en las indicaciones de psoriasis en placas o artritis psoriásica. Se estima que los datos de exposición posterior a la comercialización de risankizumab son de 87 387 años de tratamiento por paciente acumulados (con fecha de corte de datos el 25 de marzo de 2021).

En el conjunto de análisis de seguridad de todos los pacientes tratados, 1670 sujetos recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio, con 1574 sujetos tratados con risankizumab y 432 sujetos tratados con placebo IV/SC (sin tratamiento previo con risankizumab; 688 sujetos recibieron la dosis de inducción de risankizumab 600 mg IV y 533 sujetos recibieron la dosis de mantenimiento de risankizumab 360 mg SC, incluidos 333 con al menos 6 meses de exposición y 233 con al menos 12 meses de exposición).

En los conjuntos de datos de seguridad, las interrupciones por cualquier motivo fueron mayores en el grupo de placebo. Las razones capturadas por "retirada por el sujeto" no se describieron de otra manera.

En cuanto al análisis de los EA, en el conjunto de seguridad del período de inducción de 12 semanas, hay poca diferencia entre los dos grupos de tratamiento en cuanto a las frecuencias observadas de todos los EA emergentes, EA graves, EA relacionados con el tratamiento, EA graves y EA que llevaron a la suspensión. Todos los tipos de EA ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de placebo, principalmente trastornos gastrointestinales asociados a la

enfermedad subyacente. En el conjunto de seguridad de mantenimiento de 52 semanas, la frecuencia de todos los EA emergentes, fue similar en todos los grupos de tratamiento, con ligeros porcentajes superiores en el grupo de retirada con placebo SC.

En los datos del conjunto de seguridad de todos los pacientes tratados, las frecuencias EA, EA graves, y EA que conducen a la interrupción del medicamento, y las muertes de los grupos de tratamiento con risankizumab SC fueron similares del conjunto de análisis de seguridad del período de mantenimiento de 52 semanas controlado con placebo.

Los EA más frecuentes incluyen aquellos asociados con la enfermedad subyacente (enfermedad de Crohn, anemia y otros trastornos gastrointestinales), así como otros EA ya conocidos de risankizumab en otras indicaciones, como la nasofaringitis (como enfermedad del tracto respiratorio superior), artralgia, y la cefalea. Los EA más frecuentes en el grupo placebo fueron el empeoramiento de la EC, dolor abdominal, náuseas, diarrea y cefalea.

En el conjunto de análisis de seguridad del período de inducción, se observó que entre la frecuencia de EA emergentes se notificó un empeoramiento de la EC en el 14,8 % de los pacientes tratados con placebo IV en comparación con el 3,1 % y el 1,7 % de los grupos de risankizumab 600 mg y 1200 mg IV respectivamente. En el período de mantenimiento se observó que la frecuencia notificada de EA emergentes de la EC fue de 10,6 % y de 11,7 % con 180 mg y 360 mg risankizumab SC, respectivamente, frente al 17 % en el grupo de retirada, placebo SC.

Los EA más frecuentes considerados por los investigadores como relacionados risankizumab fueron generalmente comparables entre los pacientes tratados y los que recibieron placebo en los 3 conjuntos principales de seguridad.

En el conjunto de seguridad de mantenimiento de 52 semanas, se observaron tasas ajustadas más elevadas en el grupo de retirada, placebo SC frente a los grupos de tratamiento con risankizumab, de reacciones en el sitio de la inyección (8 eventos/100 pacientes-año para el grupo de retirada, placebo SC, en comparación con 13,8 eventos/100 pacientes-año para el grupo de risankizumab 360 mg SC), y de eventos hepáticos (4 eventos/100 pacientes-año para el grupo de retirada, placebo SC, en comparación con 9 eventos/100 pacientes-año para el grupo risankizumab 360 mg SC).

EA de especial interés:

- **Muertes:** no se produjo ninguna muerte en los estudios de fase II de EC, y se produjeron un total de 6 muertes en los estudios de fase III de EC, 4 en sujetos tratados con risankizumab y 2 en sujetos tratados con placebo. No se notificaron muertes en el período de mantenimiento. Todas las muertes ocurrieron dentro de los 140 días posteriores a la última dosis de risankizumab. Las muertes en sujetos tratados con risankizumab se debieron a insuficiencia respiratoria aguda (en un sujeto con carcinoma de pulmón de células escamosas), sepsis (en un sujeto con exacerbación de CD fistulizante), muerte súbita cardíaca (en un sujeto con antecedentes de toxicología sanguínea positiva) e insuficiencia respiratoria (en un sujeto con adenocarcinoma de pulmón). Ninguna de las muertes se consideró causada por el tratamiento con risankizumab.
- **Eventos adversos cardiovasculares mayores, MACE** (por sus siglas en inglés, *Major Adverse Cardiovascular Events*): hubo 4 casos de relevancia en pacientes expuestos a risankizumab 180 mg y 1 en el grupo placebo, pero el investigador consideró que el evento no estaba relacionado con el medicamento, y no dio lugar a la suspensión del tratamiento. Los eventos ocurrieron en pacientes con factores de riesgo CV o antecedentes de enfermedad CV. La estimación de las tasas MACE es uno de los objetivos del estudio de cohortes prospectivo a largo plazo en pacientes del mundo real.
- **Infecciones:** las infecciones notificadas con mayor frecuencia en EC incluyeron infección del tracto respiratorio superior (19,7 %), infecciones de la piel (16,1 %) y bronquitis aguda (14,2 %). Las infecciones de las vías respiratorias superiores incluyen infección del tracto respiratorio (viral, bacteriana o no especificada), sinusitis (incluida la aguda), rinitis, nasofaringitis, faringitis (incluyendo viral), amigdalitis, laringitis, traqueítis. En el conjunto

de análisis de seguridad del período de inducción de 12 semanas controlado con placebo, se notificó una frecuencia más baja de EA relacionados con infecciones e infestaciones en los brazos de tratamiento en comparación con el grupo de placebo IV (19,2 % en el grupo de 600 mg IV y 18,3 % en el grupo de 1200 mg, en comparación con los sujetos en el grupo de placebo 24,4 %). Nuevamente, en el conjunto de análisis de seguridad del período de mantenimiento de 52 semanas controlado con placebo, la tasa de EA relacionados con infecciones fue menor en ambos brazos de tratamiento con risankizumab (51,4 eventos/100 pacientes-año para risankizumab 180 mg SC, 57,7 eventos/100 pacientes-año para risankizumab 360 mg SC) en comparación con la tasa en el grupo de retirada (placebo SC) (76,0 eventos/100 pacientes-año).

- **Infecciones oportunistas:** en el conjunto de análisis de seguridad del período de inducción de 12 semanas controlado con placebo, hubo 3 infecciones oportunistas en el grupo de placebo. Hubo una sola infección por CMV (asintomática) en el grupo de risankizumab 1200 mg IV. En el período de mantenimiento, hubo un caso de *Aeromonas* y un caso de infección fúngica oral en los grupos de risankizumab 360 mg SC y 180 mg SC, respectivamente. En el grupo de datos de seguridad total, hubo 3 EA graves de infección oportunista en el grupo de tratamiento con risankizumab: un caso clínicamente asintomático de histoplasmosis diseminada, uno de aspergilosis broncopulmonar que se resolvió después de 62 días y no condujo a la interrupción del medicamento, y un caso de CMV que se resolvió después de 8 días y no condujo a la interrupción del tratamiento) y 1 EA grave en el grupo de placebo IV/SC (sin tratamiento previo con RZB) (sepsis neutropénica).

- **Tuberculosis (TB) y herpes zóster:** la frecuencia de TB activa fue similar en el conjunto de análisis de seguridad del período de inducción de 12 semanas controlado con placebo con un caso de TB activa en el grupo placebo y un segundo caso en el risankizumab 600 mg IV. Hubo un caso adicional de TB activa en el conjunto de análisis de seguridad de todos los tratados después del tratamiento con 600 mg de risankizumab IV durante el período de inducción seguido del tratamiento de mantenimiento con 600 mg de risankizumab SC. Durante el estudio, 72 sujetos con TB latente que fueron tratados con risankizumab y profilaxis de TB no desarrollaron TB activa (seguimiento medio de 1,4 años), y 55 sujetos con TB latente que no recibieron profilaxis durante el estudio no desarrollaron TB activa durante el seguimiento medio del tratamiento de 2,0 años. Las tasas de infección por herpes zóster fueron similares en todos los conjuntos de análisis de seguridad. En el conjunto de análisis de seguridad del período de inducción de 12 semanas controlada con placebo, hubo 1 evento (0,3 %, 1,2 eventos/100 pacientes-año) en el grupo de 600 mg IV, 2 eventos (0,2 %, 0,6 eventos/100 pacientes-año) en el grupo de 1200 mg IV y 1 evento en el grupo placebo (0,2 %, 0,7 eventos/100 pacientes-año). En el conjunto de análisis de seguridad del período de mantenimiento de 52 semanas controlado con placebo, las tasas fueron nuevamente similares. Por último, la tasa de herpes zóster en el grupo de tratamiento con alguna de las dosis de risankizumab fue de 0,8 eventos/100 pacientes-año (12 eventos, conjunto de análisis de seguridad tratados). Ninguno de los eventos condujo a la interrupción del tratamiento.

- **Neoplasias malignas, incluyendo NMSC (cáncer de piel no melanoma, por sus siglas en inglés, *Non-Melanoma Skin Cancer*) y tumores malignos excluyendo NMSC:** la tasa de incidencia de malignidades fue baja en el conjunto de los análisis de seguridad. En el conjunto de análisis de seguridad del período de inducción de 12 semanas, se informó un caso de carcinoma de células escamosas en el día 8 de tratamiento en el brazo de 1200 mg IV que se consideró no relacionado. En el período de mantenimiento de 52 semanas, las tasas fueron similares en todos los brazos de tratamiento sin eventos en el brazo de risankizumab 180 mg, 1 paciente en el brazo de 360 mg SC y 1 sujeto en el brazo de retirada, placebo SC. El sujeto en el brazo de risankizumab 360 mg tenía cáncer de mama positivo para HER2, y el sujeto en el brazo placebo SC tenía carcinoma de células basales; ambos sujetos tenían factores de riesgo. No se consideraron relacionados con el tratamiento. La incidencia acumulada hasta las 252 semana fue estable.

- **Trastornos hepáticos:** durante el conjunto de análisis de seguridad del período de inducción de 12 semanas no hubo pacientes en el grupo de placebo que experimentaron elevaciones de transaminasas hepáticas como ALT y/o

ALT ≥ 3 ULN acompañadas de elevaciones en la bilirrubina total mientras que en los grupos de tratamiento con risankizumab hubo 5 pacientes que experimentaron elevaciones de AST y/o ALT ≥ 3 ULN con TBL $\geq 1,5$ ULN, 4 de los cuales estaban en el grupo de 600 mg IV y 1 en el grupo de 1200 mg. Hubo también 3 pacientes adicionales con elevaciones AST y/o ALT ≥ 3 ULN con TBL ≥ 2 ULN, 2 de los cuales estaban en el grupo de 600 mg IV y 1 en el grupo de 1200 mg. Uno de ellos casos fue un paciente que tomaba de manera concomitante metotrexato e isoniazida (para la profilaxis de la TB), medicamentos que están asociados a la aparición de lesión hepatocelular colestásica. Otro paciente había tomado paracetamol, hidrocodona/acetaminofén, ondansetrón, piperacilina/tazobactam, morfina y proclorperazina para la gastroenteritis, y las elevadas cifras en transaminasas se consideran probablemente relacionada con la toxicidad del paracetamol. Otro caso se presentó en un paciente con antecedentes de esteatosis hepática y azatioprina concomitante. No está claro, si este caso fue consecuencia del tratamiento con risankizumab o no.

No hubo diferencias significativas entre los brazos de risankizumab y el brazo placebo SC en el conjunto de análisis de seguridad del período de mantenimiento de 52 semanas en términos del porcentaje de sujetos con ALT o AST $\geq 3 \times$ ULN o ALT o AST $\geq 5 \times$ ULN.

No hay datos suficientes para concluir una relación causal entre el tratamiento con risankizumab y la hepatotoxicidad.

○ Hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la inyección: no hubo ningún caso de reacción anafiláctica. Las tasas de reacciones de hipersensibilidad fueron similares entre los grupos risankizumab y placebo en el conjunto de análisis de seguridad del período de inducción, pero 3 pacientes suspendieron el tratamiento debido a reacciones relacionadas con la inyección por hipersensibilidad (2 en el grupo de 1200 mg risankizumab IV y 1 en el grupo de risankizumab 600 mg IV). Durante el período de inducción, las tasas de reacciones relacionadas con la inyección fueron similares entre los grupos de risankizumab 600 mg IV, risankizumab 1200 mg IV y placebo IV. Durante el período de mantenimiento de 52 semanas, la tasa de fue de 9,5 eventos/100 pacientes-año, 13,8 eventos/100 pacientes-año y 8,1 eventos/100 pacientes-año, en los brazos de risankizumab 180 mg SC, risankizumab 360 mg SC y brazo de retirada, placebo SC, respectivamente. La tasa en el grupo de cualquier tratamiento con risankizumab SC del conjunto de análisis de seguridad de todos los tratados fue de 9,5 eventos/100 pacientes-año. Las reacciones de hipersensibilidad graves se enumeran como un riesgo potencial importante y es uno de los objetivos de evaluación a largo plazo en un estudio de cohortes prospectivo como parte de las actividades de farmacovigilancia. En el conjunto de análisis de seguridad del período de mantenimiento de 52 semanas controlado con placebo, las tasas de eventos de reacciones de hipersensibilidad fueron similares en los distintos brazos de tratamiento. No se notificaron reacciones de hipersensibilidad graves. La tasa de reacciones de hipersensibilidad graves a cualquier exposición a risankizumab ($< 0,1$ eventos/100 pacientes-año) fue baja. La inmunogenicidad de risankizumab no pareció tener ningún impacto clínicamente relevante en las reacciones de hipersensibilidad, aunque el bajo número de pacientes que experimentaron anticuerpos anti-medicamento impide sacar conclusiones al respecto.

○ Análisis de valores de laboratorio: se observaron disminuciones en el recuento medio de plaquetas en el conjunto de análisis de seguridad de inducción y el de mantenimiento de 52 semanas. Se notificaron aumentos no clínicamente importantes en el colesterol total y en el LDL en sujetos tratados con risankizumab. Existe incertidumbre con respecto al uso en pacientes con niveles basales más elevados o en el límite.

Datos relacionados con el dispositivo de auto-inyección SC

Se observaron resultados de seguridad marcadamente diferentes para los grupos de tratamiento con el dispositivo de auto-inyección en comparación con los grupos con la jeringa precargada (estudio *M19-128*), los eventos relacionados con el dispositivo de administración pasaron de 0,8 % con jeringa precargada al 27 % con una única dosis de 360 mg con el dispositivo de auto-inyección. Se produjo un aumento de 4 veces en la frecuencia de reacciones relacionadas

con el sitio de inyección (del 34,9 % de los pacientes tratados con 360 mg con dispositivo de auto-inyección y del 26,7 % de los pacientes tratados con 180 mg con el dispositivo de auto-inyección en comparación con el 8,7 % de los pacientes tratados con 360 mg en jeringa precargada), en comparación con pacientes del estudio *M19-128* y del estudio de fase III *M16-000* subestudio 1, de mantenimiento. Se reportó un EA con la jeringa precargada y ninguno con el dispositivo de auto-inyección. Todas las reacciones relacionadas con el sitio de inyección fueron de gravedad leve y la mayoría (87/100 [87 %]) de los eventos se resolvieron el día de su aparición. La mayoría de las reacciones relacionadas con el sitio de inyección en el brazo de risankizumab 360 mg con el dispositivo de auto-inyección estaban relacionadas con eritema en el sitio de inyección y/o induración en el sitio de inyección.

Se ha observado que los anticuerpos anti-medicamento han sido dos veces más comunes en el grupo con el dispositivo de auto-inyección de 360 mg (13 %) en comparación con el grupo de la jeringa precargada con 360 mg (6 %). Aunque es cierto que, las incidencias de anticuerpos anti-medicamento emergentes del tratamiento en todos los grupos estuvieron dentro del intervalo observado en estudios previos de fase 1 de dosis única. Hubo diferencias mínimas en la exposición a risankizumab entre los grupos positivos a anticuerpos anti-medicamento y los negativos. Además, la comparación de eventos entre los grupos de tratamiento con el dispositivo de auto-inyección o la jeringa precargada sugiere que la mayor incidencia de anticuerpos anti-medicamento no demostró diferencias en los eventos de seguridad relacionados con el sistema inmunitario (reacciones de hipersensibilidad y reacciones en el sitio de inyección).

Por último, se llevó a cabo un estudio (*F20-282*) sólo con el dispositivo de auto-inyección sin el medicamento, y sólo 1 de 36 sujetos desarrolló un EA que podría estar relacionado con el medicamento, parestesia y calor, y estos síntomas se resolvieron en 14 minutos y no hubo hallazgos ni irritación en la evaluación de la piel a los 15 y 30 minutos después de la extracción.

Seguridad en grupos poblacionales

- **Ancianos:** en el período de inducción de 12 semanas controlado con placebo, la frecuencia y número de todos los de EA es mayor para los brazos de tratamiento que para el placebo IV en los pacientes > 65 años, al contrario que en los otros grupos de edad. El número de pacientes expuestos fue limitado (n = 32 en la dosis de risankizumab 600 mg IV y n = 24 en la dosis de risankizumab 1200 mg IV). Además, sólo un total de 5 sujetos con EC y ≥ 75 años estuvieron expuestos a risankizumab. La mayor parte de los pacientes de edad avanzada que experimentaron EA graves (40 % de los pacientes ≥ 75 y 23,9 % de los pacientes de 65 a 74 años frente al 17 % de los pacientes < 65 años) fue debido al desequilibrio entre los trastornos cardíacos y los trastornos vasculares (estos hallazgos no requieren de una precaución adicional ya que se encuentran dentro de lo esperable debido a la mayor prevalencia de estos eventos en la población de edad avanzada).
- **Adolescentes:** en el grupo de cualquier dosis de risankizumab del conjunto de análisis de seguridad de todos los tratados, los sujetos menores de 18 años tenían una tasa general de EA numéricamente más alta que los sujetos mayores de 18 años. No obstante, el número de pacientes de 16 a 18 años (n = 12 expuestos al menos a una dosis, n = 5 expuestos a 52 semanas) es limitado.
- **Peso, raza, y región geográfica:** con base en la totalidad de los datos presentados, se puede acordar que no se identificaron nuevos hallazgos de seguridad con respecto a estas tres características basales. Cabe señalar que la raza y el peso corporal no mostraron un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de risankizumab, aunque los pacientes negros o afroamericanos están sobrerrepresentados en el conjunto de datos de seguridad (n = 39 en el período de inducción, n = 51 en todos los tratados).
- **Embarazo y lactancia:** 16 mujeres embarazadas estuvieron expuestas durante el programa de desarrollo para la EC. En el momento del análisis, había 6 embarazos en curso. El resultado de los otros 10 embarazos fue 3 nacidos vivos, 2 abortos espontáneos, 1 terminación electiva debido a un defecto fetal (higroma quístico fetal e hidropesía a

las 12 o más semanas de gestación donde el investigador informó que no había factores de riesgo obvios o antecedentes familiares relevantes para este evento), 3 interrupciones electivas (sin defectos fetales) y 1 pérdida durante el seguimiento. No existen más datos de su uso durante el embarazo y la lactancia y para ello, como parte de los estudios post-comercialización el TAC realizará un estudio de cohortes no intervencionista en pacientes embarazadas con EC para comparar los resultados durante el embarazo y la lactancia en pacientes embarazadas con EC tratadas con terapias alternativas.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Los estudios llevados a cabo siguen la directriz de la EMA de “Desarrollo de nuevos medicamentos para el Tratamiento de la EC” (26). Todos los estudios son multicéntricos, y tanto la población americana como la europea están bien representadas, poblaciones donde tanto la incidencia como la prevalencia son muy elevadas (56). Por otro lado, cabe mencionar que el período de registro en el estudio se extendió, con el objetivo e incorporar un 15 % más de sujetos para mitigar el riesgo de visitas perdidas en el contexto de la pandemia COVID-19 lo cual se considera aceptable y de buen criterio en el contexto epidemiológico durante el cual se llevó a cabo el estudio.

Por otro lado, en lo que se refiere a los criterios de valoración co-primarios de remisión clínica utilizando la puntuación tradicional CDAI o los resultados informados por pacientes según FD/DA, y la respuesta endoscópica, se consideran clínicamente relevantes, y están en línea con las nuevas recomendaciones de la guía europea y del grupo de trabajo internacional de las EII (IOIBD, por sus siglas en inglés, *Initiative of the International Organization for the Study of IBD*), STRIDE (por sus siglas en inglés, *Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease*) (15, 57), donde se da mayor protagonismo a los signos y síntomas evaluados por el paciente. El objetivo de respuesta endoscópica es importante ya que determina lo que en realidad está ocurriendo en la mucosa del paciente (15). Todas las variables secundarias analizadas se consideran apropiadas, y se subraya el hecho de haber incluido variables que tienen en cuenta la frecuencia de hospitalizaciones e índices de calidad de vida, ya que es una enfermedad con un gran impacto psicosocial y en la calidad de vida de los pacientes.

Se han encontrado algunas limitaciones en los estudios, que generan incertidumbre sobre la eficacia del tratamiento a largo plazo con risankizumab, en particular:

- Ambos protocolos de inducción y el de mantenimiento sufrieron varias enmiendas antes del cierre de la base de datos, algunas de las cuales se consideran sustanciales. Muchas de estas enmiendas fueron discutidas con la EMA (como, por ejemplo, en lo que se refiere al tamaño muestral, y variables). A pesar de su importancia, no se ha considerado que estas enmiendas hayan tenido un impacto en la interpretación de los resultados de los distintos estudios.

- La formulación SC utilizada en los estudios en fase III no es la que se va a comercializar ya que se va utilizar con otro dispositivo de auto-inyección y frecuencia de administraciones. Lo ideal hubiera sido presentar estudios principales con esta formulación. En el dossier de autorización se han proporcionado estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia (Subestudios 1 y 2 de *M19-128*) de la presentación de 90 mg vía SC (4 inyecciones) y la presentación de 360 mg vía SC (1 inyección) con el dispositivo de auto-inyección. Se demostró la bioequivalencia para AUC, pero no para la C_{max}, aunque se consideró que la falta formal de bioequivalencia para ese parámetro podía ser aceptable, basándose en la cantidad de información disponible sobre farmacocinética y farmacodinamia. Como este fue un estudio de dosis única, tiene un valor limitado en términos de caracterizar la eficacia y seguridad del sistema que se pretende utilizar en la práctica clínica.

- En los estudios realizados no se ha incluido ningún comparador activo. En este sentido cabe mencionar que el TAC dispone de los resultados preliminares del estudio de fase III (*SEQUENCE*), un estudio multicéntrico, aleatorizado, ciego para el evaluador, diseñado para comparar el tratamiento con risankizumab frente ustekinumab de pacientes adultos con EC de moderada a grave que han fallado a un anti-TNF- α (ClinicalTrials.gov Identifier:

NCT04524671, 58) durante 48 semanas. el estudio aún está en curso, ya que los pacientes que han completado el tratamiento con risankizumab hasta la semana 48 continuarán con una fase de extensión hasta 220 semanas. Como variables principales de eficacia (evaluadas de forma secuencial) se ha estudiado el porcentaje de pacientes en alcanzar la remisión clínica CDAI en la semana 24 (en base a una comparación de no inferioridad), y el porcentaje de pacientes que alcanzaba la remisión endoscópica ($SES-CD \leq 4$ y una reducción de ≥ 2 puntos con respecto al valor basal y ninguna subpuntuación > 1 en ninguna variable individual) en la semana 48 (en base a una comparación de superioridad). Aún no se dispone de los resultados publicados del estudio ni de una evaluación formal de los mismos, por lo que, por el momento, es complejo establecer el lugar terapéutico que ocupa este tratamiento en la práctica clínica. Además, el estudio *SEQUENCE* solo ha incluido pacientes con respuesta inadecuada a los antagonistas del TNF- α , por lo que no se puede determinar si los efectos observados se podrán transferir a pacientes que han recibido un tratamiento previo con inhibidores de integrinas o de IL.

- Los datos de eficacia y seguridad de risankizumab a largo plazo en EC aún son limitados (con respecto a la seguridad se tienen más datos ya que es un medicamento que lleva varios años en uso en otras indicaciones), por lo que es necesario obtener más información en estudios post-comercialización adecuados. El perfil de seguridad de risankizumab fue, en general, consistente con su perfil conocido, sin nuevos riesgos de seguridad identificados; no obstante, esos riesgos conocidos deberán de considerarse apropiadamente (en particular, MACE, infecciones, neoplasias, y reacciones graves de hipersensibilidad). El sub-estudio 3 de *M16-006*, es un estudio de extensión abierto en curso, que tiene el objetivo de recopilar datos de seguridad a largo plazo. Se han presentado los datos conjuntos del subestudio 1 y 3 hasta la semana 104, sin embargo, el número de sujetos es pequeño, y se necesitan datos con mayor evidencia del mantenimiento de la eficacia a largo plazo tanto en la co-variable basada en CDAI como en FD/DA (ya que en esta última variable los resultados disponibles no muestran evidencia de mantenimiento de respuesta, pero como se ha mencionado, el tamaño muestral es muy pequeño en este punto). En este sentido, además, la EMA ha solicitado la realización de un estudio post-comercialización de cohortes en la vida real (*P23-654*), para evaluar el perfil de seguridad de risankizumab a largo plazo en una población de pacientes con EC.

- De la misma manera, se considera que los datos disponibles en una población joven, a partir de 16 años, y en pacientes mayores de 65 años no son suficientes y son necesarios más datos (por eso la indicación se ha limitado a adultos ≥ 18 años). En mujeres embarazadas la EMA ha solicitado un estudio post-autorización específico (*P23-653*) para evaluar la eficacia y seguridad en pacientes embarazadas con EC (existe otro estudio en marcha para pacientes con psoriasis) tratados con risankizumab.

Evaluaciones por otros organismos

En Canadá, risankizumab ha sido evaluado por el CADTH (por sus siglas en inglés, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) (59) que recomienda su uso en el tratamiento de adultos con EC activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, intolerancia o dependencia demostrada a los corticosteroides; o una respuesta inadecuada, intolerancia o pérdida de respuesta a inmunomoduladores o terapias biológicas (con ciertas condiciones).

En Europa, en Reino Unido, el NICE (por sus siglas en inglés, *National Institute of Clinical Excellence*) (60) recomienda risankizumab como una opción de tratamiento en pacientes con EC que no han respondido suficientemente bien o han perdido respuesta a un tratamiento biológico previo, o si el tratamiento biológico previo no se tolera bien, o los inhibidores del TNF- α no son adecuados. En Escocia, el SMC (por sus siglas en inglés, *Scottish Medicines Consortium*) (61), ha considerado que risankizumab ofrece una opción de tratamiento adicional (como medicamento de la clase terapéutica de los inhibidores de IL) y su utilización debe de realizarse de acuerdo a su autorización. En Alemania, el IQWiG (por sus siglas en alemán, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)(62), ha indicado que en general, no se han mostrado efectos positivos ni negativos para los resultados relacionados con mortalidad y EA, y no existen datos apropiados para la evaluación de la morbilidad y la calidad de vida. Es por ello que indican que

el beneficio añadido de risankizumab en comparación con los comparadores posibles no está demostrado. El informe del G-BA (por sus siglas en alemán, *Gemeinsamer Bundesausschuss*)(63) indica que en los pacientes que no han recibido terapia biológica previa, no se puede demostrar el beneficio adicional de risankizumab porque no existen datos suficientes. Y en los pacientes que han recibido terapia biológica previa, en base a los resultados del análisis de no inferioridad a 24 semanas en la variable de remisión clínica CDAI del estudio *SEQUENCE* en pacientes con EC que han fallado a un anti-TNF- α , podrían existir indicios de un beneficio adicional menor. En Francia, la HAS (por sus siglas en francés, *Haute Autorité de Santé*) (64) ha presentado una opinión favorable sobre el tratamiento con risankizumab en pacientes adultos con EC activa de moderada a grave adultos en los que un tratamiento convencional (corticoides o inmunosupresores) y al menos un agente anti-TNF α han fracasado (respuesta insuficiente, pérdida de respuesta o intolerancia) o en pacientes que tienen una contraindicación médica para estos tratamientos. HAS ha presentado una opinión desfavorable en pacientes que no han recibido previamente un tratamiento anti-TNF- α .

Valoración del beneficio clínico

Se ha demostrado un efecto estadísticamente significativo y clínicamente relevante de risankizumab frente a placebo en pacientes adultos con EC activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, han perdido respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico.

El beneficio se ha demostrado durante los períodos de inducción de 12 semanas, con las dosis de 600 mg y 1200 mg de risankizumab vía IV, y durante el período de mantenimiento de 52 semanas, a una dosis de 360 mg de risankizumab vía SC en la variable primaria compuesta que ha evaluado tanto la mejoría de la remisión clínica de FD/DA como la mejoría de la respuesta endoscópica en comparación con placebo de forma estadísticamente significativa (variables evaluadas en la población europea). La mayoría de las variables secundarias clave también apoyaron este resultado, pero no se pueden extraer conclusiones al respecto por razones metodológicas de estadística. La dosis de 180 mg de risankizumab SC no ha podido demostrar superioridad frente a placebo en la variable principal.

Los resultados de los análisis de subgrupos entre los pacientes tratados previamente con tratamientos biológicos en comparación con sujetos sin tratamiento previo, no son concluyentes con las diferentes dosis de los períodos de inducción y mantenimiento. Tanto con la dosis de 1200 mg como a la de 600 mg de risankizumab IV se ha observado un efecto dependiente de la dosis y exposición cuando la dosis de mantenimiento ha sido de 360 mg de risankizumab SC, con mejores tasas de respuestas en la mayoría de las variables evaluadas.

No se han identificado nuevos riesgos importantes y no se han notificado diferencias significativas con el perfil de seguridad conocido de risankizumab en otras indicaciones, como la psoriasis en placas o la artritis psoriásica. No se han notificado EA dependientes de la dosis. Los EA más comunes incluyen aquellos asociados con la enfermedad subyacente (EC, anemia y otros trastornos gastrointestinales), así como la nasofaringitis y la cefalea. Los EA más frecuentes considerados por los investigadores como relacionados con el medicamento fueron generalmente comparables entre los pacientes tratados y los que recibieron placebo en los 3 conjuntos principales de seguridad.

De especial interés resulta el abordaje de los posibles casos de reacciones en el sitio de inyección, alteraciones hepáticas, MACE, infecciones del tracto respiratorio, infecciones oportunistas, y neoplasias secundarias. Por el momento existe incertidumbre del uso en determinadas poblaciones, debido a que existen datos limitados en pacientes adolescentes, mayores de 65 años, embarazadas y lactantes y en pacientes de raza negra-afroamericana. Se espera que a través de estudios post-autorización adecuados, puedan obtenerse nuevos datos de seguridad que sean convenientemente evaluados y monitorizados.

La presentación farmacéutica SC que se ha estudiado en fase III con una jeringa precargada, no es la misma que será utilizada de forma comercial, que utiliza un dispositivo de auto-inyección. Lo deseable hubiera sido disponer de estudios principales con esta nueva formulación y dispositivo.

Discusión

La EC es una enfermedad crónica con una manifestación intermitente de la enfermedad, alterna periodos de actividad (brotes) con periodos de curación de la mucosa (inactividad o remisión endoscópica/histológica), con un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y en los sistemas de salud. Risankizumab ha demostrado un beneficio clínicamente relevante frente a placebo en uso a corto plazo a través de los ensayos de inducción, y a largo plazo en el estudio de mantenimiento en el tratamiento de pacientes con EC activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, han perdido respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico.

Los criterios de valoración co-primarios de los 3 estudios se discutieron bajo asesoramiento científico; se aceptaron como reflejo de objetivos clínicamente importantes para la respuesta sintomática, clínica y endoscópica al tratamiento a largo plazo. La variable co-primaria de remisión clínica medida fue diferente en función de si el ensayo clínico se realizó en EE.UU. o en Europa. Durante décadas, el índice CDAI se ha utilizado para definir la actividad de la enfermedad en los ensayos clínicos (65, 66). El CDAI es un índice compuesto de 8 ítems: FD, DA, bienestar general, anemia, hallazgos al examen físico (presencia de fístulas, fisura, fiebre y manifestaciones extraintestinales), presencia de masa abdominal, peso corporal y tratamiento (uso de opiáceos u otros agentes para la diarrea). No es un resultado informado por el paciente (PRO) ni un biomarcador de inflamación. Aunque el CDAI se ha utilizado con éxito para demostrar la eficacia de numerosos medicamentos que ahora son la base del tratamiento de la EC, ha sido criticado por su falta de una fuerte correlación con la inflamación intestinal evaluada en la endoscopia (67, 68). Es por ello, que a nivel regulatorio europeo se han separado las principales características de los síntomas de CDAI en PRO individuales que incluyen solo FD y AD, y que pueden combinarse. Así, estas variables PRO ahora se usan ampliamente junto con una medida endoscópica de la inflamación intestinal (asociada a mejores resultados a largo plazo) como resultados co-primarios para los ensayos clínicos.

Las características demográficas, y de la enfermedad basales fueron similares a las reportadas en otros estudios en EC. Es por ello que la población utilizada en los ensayos, se acepta como representativa de pacientes con EC de moderada a grave que requieren inducción seguida de terapia de mantenimiento según el estado de EC, en el contexto de la indicación propuesta. Entre las dos cohortes de pacientes que se reclutaron para cada uno de los estudios de inducción, aunque existen algunas diferencias, están en consonancia en ambos casos. La diferencia más importante entre las dos cohortes está en las diferencias de tratamiento previos, tanto de inmunomoduladores convencionales como de biológicos. No se ha presentado ningún análisis en función del tipo de tratamiento previo recibido, a parte del análisis exploratorio de subgrupos en función de si el paciente había recibido terapia biológica previa o no en el estudio de inducción *ADVANCE*, que se comentará más adelante.

Risankizumab, en dos ensayos clínicos de inducción ha probado un efecto estadísticamente significativo y clínicamente relevante a las dosis de 600 mg y 1200 mg de risankizumab vía IV en la variable primaria compuesta de mejoría de remisión clínica (evaluada por FD/DA y por CDAI a las 12 semanas de tratamiento) y respuesta endoscópica. Las diferencias ajustadas frente a placebo, en los distintos ensayos, *MOTIVATE* y *ADVANCE*, para la variable de remisión clínica variaron de 18,8-22,1 % independientemente de la dosis de risankizumab IV, y de 17,6-28,3 % para la variable de respuesta endoscópica. Las respuestas fueron numéricamente similares tanto en el brazo de risankizumab 600 mg como en el de risankizumab 1200 mg, por lo que, a nivel de tratamiento, la dosis de inducción preferida sería 600 mg vía IV. Además, en criterios de valoración clave, la resolución de los síntomas clínicos, en las puntuaciones de los índices IBDQ, FACIT-Fatiga, de calidad de vida (SF-36), así como en la reducción de la inflamación de la mucosa (medida como remisión endoscópica y endoscopia libre de úlceras) y hospitalizaciones relacionadas con EC hasta las 12 semanas apoyan el resultado de la variable principal, aunque debido al diseño del análisis estadístico no se pueden extraer conclusiones.

Cada vez es más frecuente observar que en los programas de desarrollo de medicamentos para EII, se realicen ensayos donde se evalúa el efecto de una fase de inducción más prolongada, ya que la restauración de la respuesta en pacientes que no logran alcanzarla en los períodos estandarizados de 8-16 semanas en pacientes difíciles de tratar y que, además, han experimentado fracaso previo a terapias inmunosupresoras y biológicas, podría ser muy útil en la práctica clínica. Los factores que pueden desencadenar una falta de respuesta inicial son muy diversos (como la gravedad de la enfermedad, niveles basales más elevados de albumina en suero y de CF, así como de PCR, expresión de determinadas citoquinas y marcadores, sexo femenino, presencia de manifestaciones extraintestinales y enfermedad perianal, así como historial de tabaquismo previo) y no se han estudiado lo suficientemente con los diferentes tratamientos (69, 70). La eficacia de la re-inducción se ha probado en un estudio observacional retrospectivo con ustekinumab en CU (71), y podría ser una estrategia a seguir antes de cambiar de clase terapéutica en los casos de pacientes refractarios o resistentes a tratamientos biológicos previos (72). Así, en la población (tanto de *MOTIVATE* como de *ADVANCE*), que experimentó pérdida de respuesta al tratamiento de mantenimiento y que fue elegible para una dosis de rescate de 1200 mg IV, se observaron diferencias numéricamente a favor de risankizumab, sin embargo, este análisis se considera exploratorio.

La EC puede manifestarse como una enfermedad leve o con fases de moderadas a graves. Las probabilidades de reducir el riesgo de desarrollar síntomas más graves dependerán, entre otros factores, de una atención y tratamientos tempranos, que comienzan con una enfermedad leve, con diarrea, o dolor abdominal, sin probablemente experimentar otros síntomas o complicaciones. Los aminosalicilatos, y la budesonida oral suelen ser el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad leve, y el tratamiento con agentes biológicos e inmunomoduladores se reserva para pacientes con enfermedad moderada-grave activa, en pacientes resistentes al tratamiento convencional con inmunomoduladores clásicos y/o tratados con anti-TNF- α . A modo de análisis exploratorio, también se evaluó el efecto del tratamiento con risankizumab (aunque su uso está indicado para pacientes con EC activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, han perdido respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un fármaco biológico) en una población con un menor grado de enfermedad endoscópica activa, pacientes que al estado basal presentaron un índice SES-CD ≤ 6 ($0 \leq 4$), es decir, pacientes con una enfermedad más leve (73), y se observó un posible efecto beneficioso también en estos pacientes con menor afectación, que deberá de ser convenientemente confirmado en estudios diseñados con tal fin.

Tal y como se han mencionado anteriormente, en las EII, una proporción de pacientes presenta una enfermedad refractaria a las terapias autorizadas, en particular, en la era de los biológicos, un 30 % de los pacientes no logran nunca un buen control de la enfermedad, lo que resulta en un deterioro significativo de su calidad de vida (74). Por ello, es necesario el desarrollo de nuevos tratamientos para pacientes refractarios que han agotado todas las vías terapéuticas existentes. Risankizumab, ha sido evaluado en dos subgrupos de pacientes, pacientes que ya habían tenido una respuesta inadecuada a uno o más tratamientos biológicos previos, y pacientes sin fracaso a un tratamiento biológico previo. El resultado, del análisis de subgrupos *ad-hoc* que se llevó a cabo en el estudio de inducción *ADVANCE* indicó resultados a favor de risankizumab para los criterios de valoración de la eficacia de la remisión clínica (tanto en la variable basada en FD/DA como la basada en CDAI), y la respuesta endoscópica a favor de risankizumab en ambos grupos (con eficacia similar a ambas dosis de tratamiento de inducción) frente a placebo. Además, se puede observar, una consistencia en la respuesta según el grupo poblacional, ya que la diferencia no ajustada del tratamiento con risankizumab frente a placebo fue mayor en los pacientes sin fracaso a tratamiento biológico previo, que en los pacientes refractarios o resistentes a tratamientos previos con biológicos. Sin embargo, hay que mencionar que muy probablemente, la inclusión de sujetos que recibieron terapia biológica en el pasado en el grupo sin fracaso anterior a un biológico, pero que suspendieron la terapia por razones distintas a la resistencia o la intolerancia, tenga algún impacto en los resultados de eficacia observados.

Durante el período de mantenimiento de 52 semanas, la dosis de 360 mg de risankizumab vía SC ha demostrado una mejoría en la variable co-primaria de remisión clínica y respuesta endoscópica. Sin embargo, la dosis de 180 mg de

risankizumab SC no ha podido demostrar superioridad frente al brazo de retirada, placebo SC en la co-variable principal. La mayoría de las variables secundarias clave también apoyaron este resultado, pero no se pueden extraer conclusiones al respecto por razones formales debida a la metodología estadística llevada a cabo. No obstante, se ha podido observar que, las variables secundarias con resultados endoscópicos (como proporción de pacientes con puntuación CDAI < 150, proporción de pacientes en mantenimiento de remisión clínica FD/DA, proporción de pacientes con remisión endoscópica y remisión endoscópica sin úlceras, respuesta clínica mejorada, tasas de remisión profunda) han demostrado resultados nominalmente superiores en el brazo de risankizumab, con un efecto dosis-respuesta, con mejores resultados en el brazo de risankizumab 360 mg que en el brazo con risankizumab 180 mg. Esto es relevante, y sigue las recomendaciones de las guías STRIDE II (15). A pesar de que algunas variables relacionadas con calidad de vida (como los índices IBDQ, FACIT-Fatiga, o en el componente físico de la escala de calidad de vida SF-36) no fueron nominalmente estadísticamente significativas frente a placebo, es cierto que, las mejoras observadas en los estudios de inducción en las variables IBDQ, FACIT-Fatiga, SF-36, se mantuvieron en los pacientes tratados con risankizumab IV/risankizumab SC hasta la semana 52.

Al contrario de lo observado durante el período de inducción, las respuestas fueron numéricamente superiores en el grupo con dosis de 360 mg risankizumab SC frente a la dosis de 180 mg risankizumab SC, en ambos criterios de valoración co-primarios. Por otro lado, y al contrario de lo observado también durante el período de inducción, las diferencias no ajustadas entre el tratamiento con risankizumab 360 mg o 180 mg SC como tratamiento de mantenimiento frente al brazo de retirada, placebo SC fueron siempre a favor del tratamiento con risankizumab, aunque no se observó ninguna tendencia a favor del subgrupo de pacientes que no había recibido un tratamiento biológico previo. Esto puede ser en parte a que, una vez iniciado el tratamiento de mantenimiento, y agotadas las posibilidades de recaer de nuevo debido a manifestar una respuesta durante el periodo de inducción, las diferencias entre los diferentes subgrupos se hacen menos patentes, y lo que se observa es el efecto del tratamiento como mantenimiento a largo plazo.

Con respecto a las variables exploratorias evaluadas, las concentraciones de CF se correlacionan bien con la actividad endoscópica e histológica de las EII (75). Por otro lado, aunque no tan específicos como la CF, los niveles de PCR también han mostrado una buena correlación con la actividad endoscópica (15). Tanto en los ensayos de inducción como los de mantenimiento, el tratamiento con risankizumab ha demostrado una disminución de los marcadores CF y PCR desde la semana 4 hasta la semana 12 durante el período de inducción, y en la semana 52 del período de mantenimiento. En el período de mantenimiento, además, estos resultados están apoyados por las disminuciones observadas de las IL-22 en suero (76) (citoquina conocida por su función en la reparación de la mucosa de EII) y en el índice SES-CD, índice que correlaciona muy bien con el índice validado CDEIS pero que es más simple, reproducible y fácil de usar para la evaluación endoscópica (77).

En este sentido, la respuesta en el grupo de retirada/placebo SC, en algunas variables, con una eficacia prolongada desde la inducción hasta la semana 52, probablemente pueda deberse a una exposición residual del tratamiento de inducción que duró aproximadamente de 16 a 24 semanas en el sub-estudio 1 de mantenimiento.

En cuanto a los datos de seguridad procedentes del programa de desarrollo clínico de risankizumab en EC, no se han identificado nuevos riesgos importantes y no se han notificado diferencias significativas con el perfil de seguridad conocido de risankizumab en otras indicaciones. Los EA más comunes incluyen aquellos asociados con la enfermedad subyacente (enfermedad de Crohn, anemia y otros trastornos gastrointestinales), así como la nasofaringitis y la cefalea.

Como parte de los resultados de seguridad se ha observado que durante el período de mantenimiento se notificó un empeoramiento de la EC no solo de los pacientes tratados con placebo, lo cual es esperable, sino también de los pacientes tratados durante 52 semanas con risankizumab SC. Estos datos, son indicativos de que, si bien, las diferencias observadas en las variables de eficacia durante el período de mantenimiento son significativas (a la dosis

de 360 mg SC), existe un porcentaje de pacientes que, a largo plazo, no responde tan bien al tratamiento con risankizumab ya que el porcentaje de pacientes que presenta como EA la EC ha aumentado alrededor de un 8,5 % de media entre el período de inducción y el de mantenimiento. En este sentido, cabe resaltar, que, a pesar de haber observado diferencias estadísticamente significativas para las co-variables de eficacia, podría existir un importante efecto placebo, ya que se ha observado una fuerte respuesta del grupo de retirada (placebo SC) en los niveles farmacocinéticos. Además, el porcentaje de no respondedores, tanto durante el período de inducción como el de mantenimiento es relativamente alto (durante el período de inducción, varía de 57 a 60 % para la variable de remisión clínica en el ensayo europeo, y de 60 a 71 % para la variable de respuesta endoscópica; y durante el período de mantenimiento, de 48 a 54 % para la variable de remisión clínica en Europa, y de 45 a 48 % para la variable de respuesta endoscópica). Si bien es cierto que, las tasas de no respondedores están en línea con los de otras terapias autorizadas de acuerdo con los estudios de comparación indirecta. El mantenimiento de la remisión, es uno de los objetivos que más importancia tiene para los pacientes a la hora de discutir la mejor elección del tratamiento, y que condiciona de la misma manera, el posicionamiento del medicamento frente a sus alternativas (78). Por otro lado, el mantenimiento de la remisión endoscópica se considera un objetivo de especial relevancia a largo plazo debido a su asociación con beneficios clínicos positivos, como mayores tasas de remisión clínica, menos hospitalizaciones y menos cirugías abdominales. En el caso de risankizumab, el mantenimiento de la remisión clínica fue uno de los objetivos secundarios jerarquizados del estudio de mantenimiento *FORTITY*, y en el caso del mantenimiento de la remisión endoscópica fue estudiado posteriormente en un análisis *post-hoc* de este mismo estudio. En ambos objetivos, se ha demostrado que un porcentaje significativo de pacientes que recibieron tratamiento de mantenimiento con risankizumab 360 mg en comparación con placebo mantuvo la remisión clínica FD/DA (69,2 % frente 50,5 %; valor de $p < 0,01$) y la remisión endoscópica (74,4 % frente 23,9 %; valor de $p < 0,05$) (50).

De especial interés a nivel de seguridad, resulta el abordaje de los posibles casos de MACE, infecciones del tracto respiratorio, infecciones oportunistas, neoplasias malignas secundarias, reacciones en el sitio de inyección, y alteraciones hepáticas, cuya incidencia real tras el tratamiento con risankizumab deberá de ser convenientemente monitorizada en los próximos ensayos post-comercialización. En particular, en lo que se refiere a los fallecimientos reportados durante los ensayos, en los pacientes tratados con risankizumab, a pesar de las muertes fueron numéricamente algo más elevadas que en los pacientes tratados con placebo, no han suscitado una especial preocupación debido al historial previo de los sujetos. Ninguno de los casos de muertes se consideró relacionado con el tratamiento con risankizumab. En lo que respecta a los eventos MACE, de nuevo se notificaron más eventos en el grupo de pacientes tratados con risankizumab en pacientes con factores de riesgo CV. Resulta algo tranquilizador el hecho de que la incidencia reportada ajustada en el ensayo (0,2 eventos /100 pacientes-año) fue inferior a la observada en la población con EC en un estudio de cohortes en Dinamarca (0,82 eventos /100 pacientes-año) (79), sin embargo al no tratarse de un estudio donde la población española está representada, estos datos deben interpretarse con mucha cautela. Las infecciones fueron menos frecuentes en el grupo de tratamiento con risankizumab que en el grupo placebo. Se desconocen las causas ya que, en general, los pacientes con EC tienen un mayor riesgo de infecciones comunes, infecciones virales e infecciones gastrointestinales ya sea como causa o consecuencia de la enfermedad (80, 81). En cualquier caso, las infecciones graves deberán ser especialmente evaluadas, dada la existencia de antecedentes con el tratamiento con medicamentos biológicos, donde se ha observado un aumento de la incidencia de infecciones graves, incluida la reactivación de tuberculosis en el tratamiento combinado de corticoesteroides con biológicos anti-TNF- α , aunque con resultados heterogéneos entre los diferentes estudios (82, 83, 84). En lo que respecta a las infecciones oportunistas, en general, se acepta que los datos no demostraron una mayor frecuencia de infecciones oportunistas y la tasa de incidencia observada en el conjunto de análisis de seguridad de todos los tratados (0,5 eventos /100 pacientes-año en pacientes tratados con risankizumab) es consistente con otras publicadas (0,80 eventos /100 pacientes-año) (82). En general, la tasa de incidencia de neoplasias malignas fue de 0,5 eventos/100 pacientes-año para el grupo de seguridad de tratamiento con cualquier dosis de risankizumab, y aparentemente no parece más alta que otras publicadas (1,33 eventos/100 pacientes-año) (85). Es importante saber que la elevación de

enzimas hepáticas es frecuente en los pacientes que sufren EI, y puede ocurrir en cualquier momento del curso de la enfermedad, aunque la incidencia de complicaciones graves suele ser leve (86). En el programa de desarrollo clínico de risankizumab, el aumento en los niveles de transaminasa hepáticas (y de bilirrubina total en algunos casos), en algunos de los pacientes tratados con risankizumab, no parece que sea particularmente grave ya que no se han observado lesiones hepáticas graves. Por otro lado, en cuanto a los niveles notificados de plaquetas, se observó una disminución media en los niveles de plaquetas que fue finalmente justificada por parte del TAC como un error de notificación del recuento de plaquetas.

Por último, a pesar de que la vía de administración es cómoda y conveniente, y se espera la utilización de un novedoso dispositivo para el periodo de mantenimiento vía SC, con el potencial de simplificar el tratamiento, los datos disponibles de la utilización de este dispositivo son muy limitados. En lo que se refiere a los datos de seguridad de la utilización del dispositivo de auto-inyección frente a la jeringa precargada, se han observado un 26 % más de EA posiblemente relacionados con el dispositivo de administración, si bien, solamente uno de los eventos se consideró grave en el grupo de jeringa precargada, y ninguno en el grupo del dispositivo de auto-inyección. Se ha notificado un aumento de aproximadamente el 18-26 % de las reacciones relacionadas con el sitio de inyección cuando se utilizaba el dispositivo de auto-inyección, aunque la mayoría de las reacciones fueron de naturaleza leve, y en su gran mayoría se resolvieron el día de su aparición. La naturaleza de las reacciones relacionadas con el dispositivo sugiere reacciones inflamatorias locales. Sin embargo, el diseño de dosis única de *M19-128* limita la interpretación en términos de relevancia clínica de este aparente desequilibrio numérico, además se trata de un estudio de fase 1, con confinamiento y una observación más estrecha de los voluntarios sanos, que pudiera haber influido en los resultados más elevados con el dispositivo de autoinyección. En este sentido, recientemente se ha publicado un análisis de tres estudios realizados en voluntarios sanos para el desarrollo del dispositivo de auto-inyección (*M16-324*, *M19-128*, *F20-282*) (87), donde se observó que todos los eventos de reacciones relacionadas con el lugar de la administración durante el estudio se consideraron de gravedad leve y puntuales. Por otro lado, se han publicado los datos de un estudio de con datos de práctica clínica (denominado *Real-Life Handling Study*, RLHS, también conocido como *subestudio 4* del estudio de mantenimiento, *FORTIFY*) (88), donde los pacientes recibieron 180 mg o 360 mg de risankizumab administrado por vía SC mediante el dispositivo de auto-inyección. Los pacientes recibieron formación e instrucciones para el manejo del dispositivo. Se informaron EA emergentes durante el tratamiento (en el 41,3 % (19/46)) de los pacientes. Los EA más frecuentemente reportados incluyeron COVID-19 (8,7 %) e hipocalcemia (6,5 %), todos en el grupo de risankizumab 180 mg. Tres pacientes informaron un total de cinco EA graves, todos en el grupo de risankizumab 180 mg; sin embargo, ninguno fue considerado por el investigador como relacionado con risankizumab o el dispositivo de auto-inyección. Dos pacientes experimentaron reacciones en el sitio de inyección; ninguna estuvo relacionada con el dispositivo según la evaluación del investigador. Se reportaron dos EA relacionados con el dispositivo y reacciones alérgicas tóxicas al adhesivo, ambos leves y resueltos.

Continuando con los problemas de seguridad dependientes de la utilización del dispositivo de auto-inyección, se observó también una mayor incidencia de anticuerpos anti-medicamento en el grupo de 360 mg con el dispositivo de auto inyección (13 %) en comparación con el grupo de 90 mg/ml de jeringa precargada (6 %), aunque las incidencias se mantuvieron dentro del intervalo observado en los estudios de fase 1 de dosis única. Como este mayor número de anticuerpos anti-medicamento no demostró diferencias en los eventos de seguridad relacionados con el sistema inmunitario (reacciones de hipersensibilidad y reacciones en el sitio de inyección), es posible, que, de tener un efecto, pudiera ser a nivel de eficacia, aunque *a priori*, no parece que haya podido tener un impacto clínico significativo, y se ha interpretado como un hallazgo causal. El pequeño estudio (*F20-282*) donde se observó un posible efecto dependiente del dispositivo (que se utilizó sin sustancia activa), y donde solo 1 de 36 pacientes desarrolló un EA de parestesia, sugiere, que los EA observados no solo son dependientes de la utilización del dispositivo de auto-inyección, sino también, del medicamento y mayor dosis del mismo como monodosis inyectada usando el dispositivo de auto-inyección frente a la jeringa precargada con varias dosis. En el estudio RLHS, la incidencia de anticuerpos anti-

medicamento y anticuerpos neutralizantes emergentes durante el tratamiento en pacientes que recibieron risankizumab mediante el inyector corporal entre las semanas 0-16 fue del 2.2 % (1/46) y 0 %, respectivamente. Después del uso del inyector corporal durante el estudio, ningún paciente desarrolló anticuerpos anti-medicamento o neutralizantes *de novo*, indicando que no hubo un impacto significativo en la inmunogenicidad.

En la actualidad, con el objetivo de reducir la incidencia de reacciones en el sitio de inyección, en especial, en la administración de agentes biológicos, se está tendiendo a una transición del uso de jeringas precargadas a autoinyectores, ya que penetran al mismo nivel en la hipodermis, mientras que las jeringas precargadas pueden resultar en la inyección del medicamento en diferentes capas de la piel provocando más reacciones en el sitio de inyección y reacciones de hipersensibilidad. Por lo tanto, se tiende a preferir el autoinyector/pluma de dosis única en lugar de la jeringa precargada de dosis única, y por eso se ha querido implementar su uso en el tratamiento con risankizumab de la EC. En este sentido, cabe subrayar que la bioequivalencia entre el dispositivo autoinyector con 360 mg de risankizumab y la jeringa precargada con 90 mg de risankizumab se demostró para el parámetro AUC, pero no fue demostrada para el parámetro farmacocinético C_{max}. El TAC demostró que no había un aumento de los EA con el aumento de la exposición para los parámetros C_{max} y C_{avg}, por lo que, esta diferencia no se ha considerado clínicamente relevante. En consecuencia, la falta formal de bioequivalencia se ha considerado aceptable teniendo en cuenta la totalidad de información de farmacocinética y farmacodinámica del medicamento. Los resultados que se obtengan tras la comercialización del medicamento proporcionarán un perfil de seguridad y eficacia más preciso con el dispositivo de auto-inyección (89).

Por último, con respecto a la seguridad demostrada en determinados grupos poblacionales, existe incertidumbre en el uso de risankizumab en pacientes adolescentes ya que había datos insuficientes como para haber caracterizado eventos de seguridad específicos de esta edad. En pacientes mayores de 65 años se han observado más EA, pero el número de pacientes expuestos ha sido limitado. Con respecto a los pacientes negros o afroamericanos subrepresentados en el conjunto de datos de seguridad, se observó que el perfil de seguridad coincidía con lo observado en la población general y se considera que este medicamento puede utilizarse en este grupo poblacional. Se espera que a través de estudios post-autorización adecuados, puedan obtenerse más nuevos datos de seguridad que sean convenientemente evaluados y monitorizados en estos grupos de pacientes, así como en embarazadas y lactantes.

En la actualidad, aparte de risankizumab, los tratamientos autorizados disponibles en Europa, para la EC activa de moderada a grave en pacientes refractarios al tratamiento convencional son tratamientos anti-TNF- α como infliximab (en combinación o en monoterapia) y adalimumab, anticuerpos anti-integrinas $\alpha 4\beta 7$ como vedolizumab, anticuerpos anti-interleucinas 12-23 como ustekinumab e inhibidores de quinasas JAK, como upadacitinib.

Infliximab está autorizado para la EC activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con un corticosteroide y/o inmunosupresor, o que son intolerantes o presentan contraindicaciones médicas a dichos tratamientos. También está indicado en la población pediátrica a partir de 6 años, en pacientes que no han respondido al tratamiento convencional que incluye los anteriores, más tratamiento nutricional primario. En esta población solamente se ha estudiado en combinación con tratamiento inmunosupresor convencional (90). La eficacia en adultos se estudió en el ensayo clínico *ACCENT 1* (91). Entre los pacientes tratados, el 58 % fueron respondedores a la semana 2, y los resultados tanto a la semana 30 como a la semana 54 indicaron un porcentaje elevado de pacientes en remisión clínica (CDAI < 150) que variaba de 38,1 a 47,7 % a la semana 54 en función de la dosis utilizada (5 o 10 mg/ kg de infliximab). Infliximab también fue evaluado con o sin azatioprina en el ensayo *SONIC* (92). La variable principal del ensayo fue la remisión clínica (CDAI < 150) sin corticosteroides a la semana 26. El porcentaje de pacientes con remisión clínica a la semana 26 fue significativamente superior en los grupos de combinación de infliximab más azatioprina (56,8 %, valor de $p < 0,001$) e infliximab en monoterapia (44,4 %, valor de $p = 0,006$) en comparación con el grupo de azatioprina en monoterapia (30,0 %). Cabe mencionar, que en un meta-análisis en red se probó una mayor eficacia de la terapia en combinación de infliximab con azatioprina frente al tratamiento con azatioprina sola, o la monoterapia con adalimumab (93). Además el uso

combinado permitía reducir la necesidad de aumento de dosis con infliximab (94). También se ha observado que la adición de un inmunomodulador permite reducir las tasas de inmunogenicidad asociadas al uso de anti-TNF- α (95, 96). Es por ello que las principales guías aceptan que el tratamiento combinado de infliximab con un inmunomodulador (con mayor evidencia para tiopurina que metotrexato) sería el tratamiento de preferencia. Los EA más graves del tratamiento con infliximab son reactivación del VHB, ICC (insuficiencia cardiaca congestiva), infecciones graves (como septicemia, infecciones oportunistas y tuberculosis), enfermedad del suero, reacciones hematológicas, lupus eritematoso sistémico/síndrome tipo lupus, trastornos desmielinizantes, trastornos hepato biliares, linfomas, linfoma hepatoesplénico de células T, leucemia, carcinoma de células de Merkel, melanoma, neoplasias pediátricas, sarcoidosis/reacción tipo sarcoidosis, absceso intestinal o perianal, y reacciones graves a la perfusión.

Adalimumab está autorizado para el tratamiento de la EC activa de moderada a grave, en pacientes adultos que no hayan respondido a un tratamiento, completo y adecuado, con corticoesteroides y/o inmunosupresores, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para dichos tratamientos. También está autorizado en pacientes pediátricos (a partir de los 6 años de edad) que han presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional incluyendo tratamiento nutricional primario y un corticoesteroide y/o un inmunomodulador, o que son intolerantes o tienen contraindicados dichos tratamientos (97). En el estudio de inducción *CLASSIC I* (98), el 36 % de los pacientes presentaron remisión clínica (CDAI < 150) con una dosis de 160 mg de adalimumab seguida de 80 mg a partir de segunda semana en comparación con el 12 % en el grupo de pacientes con placebo. En un segundo estudio de inducción *GAIN* (99), se demostró la eficacia de adalimumab en pacientes que habían presentado pérdida de respuesta o intolerancia a infliximab (fallo secundario al tratamiento con infliximab) (remisión clínica fue del 21 % en los pacientes tratados con 160 mg seguidos de 80 mg a partir de la segunda semana, frente al 7 % de los pacientes en remisión en el grupo placebo). En el estudio de mantenimiento, *CHARM* (100), los respondedores del período de inducción alcanzaron la remisión clínica en la semana 56 (36 % los que fueron tratados con 40 mg cada dos semanas, y del 41 % los que recibieron 40 mg semanalmente). El estudio de extensión *EXTEND* (101) demostró que adalimumab era efectivo en el mantenimiento de la curación endoscópica de la mucosa en aquellos que alcanzaron la remisión profunda. Los EA más frecuentes del tratamiento con adalimumab son infecciones (como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y sinusitis), reacciones en el sitio de inyección (eritema, picores, hemorragia, dolor o hinchazón), cefalea y dolor músculo esquelético. Los EA más graves del uso de adalimumab incluyen infecciones mortales o infecciones que amenazan la vida del paciente (incluyendo sepsis, infecciones oportunistas y tuberculosis), reactivación del VHB y varios tipos de tumores (incluyendo leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de células T). También se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves (estas incluyen notificaciones raras de pancitopenia, anemia aplásica, acontecimientos desmielinizantes centrales y periféricos, y notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y síndrome de Stevens-Johnson).

El tratamiento combinado de un inmunomodulador junto con adalimumab frente al tratamiento en monoterapia no está claro y no se ha podido demostrar de forma tan rotunda en lo que se refiere a eficacia en comparación con el caso del tratamiento combinado con infliximab. Existen resultados contradictorios entre los diferentes estudios (102, 103, 104). No obstante, es cierto que el tratamiento combinado reduce la inmunogenicidad y aumenta los niveles del medicamento, lo cual podría ser interesante para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo.

Vedolizumab está autorizado para EC activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o con un antagonista del TNF α (105). La eficacia y seguridad de vedolizumab IV fue evaluada en 2 ensayos (*GEMINI 2* y *3*) (106, 107). En *GEMINI 2*, las 2 variables principales fueron la proporción de pacientes en remisión clínica (CDAI \leq 150 puntos) en la semana 6 y la proporción de pacientes con respuesta clínica mejorada (disminución \geq 100 puntos en la puntuación del CDAI con respecto al nivel basal) en la semana 6. Las variables se evaluaron en la semana 6 y 52. En *GEMINI 3* se evaluó la eficacia en las semanas 6 y 10. La variable principal fue la proporción de pacientes en remisión

clínica en la semana 6 de la subpoblación que había fracasado al tratamiento con antagonistas del TNF α . En *GEMINI 2*, la remisión clínica en las semanas 6 y 10, en la población global, fue estadísticamente significativa (15 % de los pacientes presentaron remisión), lo mismo ocurrió en la semana 52, con resultados estadísticamente significativos en la remisión clínica, tanto a la dosis pautaada cada 4 semanas como la pautaada cada 8 semanas (39 % y 36 % respectivamente). En *GEMINI 3* (de forma aproximada un 75 % de los pacientes habían fracasado al tratamiento con antagonistas del TNF- α) la variable principal, de remisión clínica a las 6 semanas no resultó estadísticamente significativa (15 % de los pacientes alcanzaron la remisión frente a un 12 % del grupo placebo). La eficacia y seguridad de vedolizumab SC se demostró en el estudio *VISIBLE 2* (108), en un grupo de pacientes que comprendía en ambos brazos, tanto pacientes naïve como pacientes que habían recibido terapia anti-TNF- α . La variable de eficacia primaria fue la proporción de pacientes con remisión clínica (puntuación CDAI \leq 150) en la semana 52. El 48,0 % del grupo en tratamiento con vedolizumab presentó remisión clínica, la diferencia de tratamientos fue del 13,7 % de forma estadísticamente significativa (IC 95 %: 3,8; 23,7; valor de p = 0,008). Los EA más frecuentes del tratamiento con vedolizumab son infecciones (como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, gripe y sinusitis), dolor de cabeza, náuseas, pirexia, fatiga, tos y artralgia. También se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión (con síntomas como disnea, broncoespasmos, urticaria, rubefacción, erupción y aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca). Los EA más graves fueron infecciones (tuberculosis, sepsis (en algunos casos mortal), sepsis por salmonella, meningitis por listeria y colitis por Citomegalovirus, CMV).

Ustekinumab está indicado para la EC activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a antagonistas de TNF- α o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos (109). El programa de desarrollo clínico consistió en dos estudios de inducción IV de 8 semanas (*UNITI-1* y *UNITI-2*) seguidos de un estudio de mantenimiento, de 44 semanas de tratamiento SC (*IM-UNITI*), lo que supone 52 semanas de tratamiento (110). La variable primaria de ambos estudios de inducción fue la proporción de pacientes con respuesta clínica (disminución de la puntuación CDAI de \geq 100 puntos) en la semana 6. Los pacientes del estudio *UNITI-1* no habían mostrado respuesta o no toleraban el tratamiento anti-TNF- α previo. Los pacientes del estudio *UNITI-2* no habían mostrado respuesta al menos a un tratamiento convencional. Tanto en *UNITI-1* como en *UNITI-2*, la proporción de pacientes con respuesta clínica y en remisión fue significativamente mayor en el grupo tratado con ustekinumab comparado con el grupo de placebo de forma estadísticamente significativa (respuesta clínica la semana 6 fue del 33,7 % y 55,5 % en cada estudio respectivamente). En el estudio de mantenimiento (*IM-UNITI*), las variables clínicas fueron la proporción de pacientes que mantuvo la respuesta clínica (disminución de puntuación CDAI de al menos 100 puntos), y la proporción de pacientes que mantuvo la remisión clínica (puntuación CDAI $<$ 150 puntos). Los resultados para la variable de respuesta clínica fueron del 59 % de la población en el tratamiento cada 8 semanas, y del 58 % en el tratamiento cada 12 semanas, y en la variable de remisión clínica fue del 53 % cada 8 semanas, y del 49 % en los pacientes tratados cada 12 semanas. Los EA más frecuentes ($>$ 5 %) del tratamiento con ustekinumab fueron nasofaringitis y dolor de cefalea. Los EA más graves son reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia y el angioedema, e infecciones bacterianas, fúngicas y víricas.

Upadacitinib ha sido el primer inhibidor de JAK autorizado en el tratamiento de la EC activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico (111). La eficacia y la seguridad de upadacitinib se evaluó en tres ensayos de fase III multicéntricos, doble ciego y controlados con placebo: dos estudios de inducción, CD-1 (*U-EXCEED*) y CD-2 (*U-EXCEL*), seguidos de un estudio de mantenimiento de 52 semanas y de extensión a largo plazo, CD-3 (*U-ENDURE*) (112). Las variables co-primarias fueron la remisión clínica y la respuesta endoscópica en la semana 12 en CD-1 y CD-2, y en la semana 52 en CD-3. En el estudio de inducción en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a terapias biológicas, el grupo que recibió upadacitinib mostró tasas superiores de remisión clínica y endoscópica en comparación con el grupo de placebo. En el primer estudio de inducción (*U-EXCEED*), la remisión clínica fue alcanzada por el 40 % de los pacientes

tratados con upadacitinib frente al 14 % con placebo (la diferencia fue del 26 %; IC 95 %: 19; 33, valor de $p < 0,001$), y la remisión endoscópica fue del 35 % con upadacitinib y del 4 % con placebo (la diferencia fue del 31 %; IC 95 %: 25; 37, valor de $p < 0,001$). En el segundo estudio de inducción (*U-EXCEL*), que incluyó pacientes con respuesta inadecuada a tratamientos convencionales y/o biológicos, se observaron tasas de remisión clínica del 51 % con upadacitinib y del 22 % con placebo (la diferencia fue del 29 %; IC 95 %: 21;36, valor de $p < 0,001$). Para pacientes con fracaso biológico previo, la remisión clínica fue del 47 % con upadacitinib y del 14 % con placebo (diferencia fue del 33 %; IC 95 %: 22; 44), mientras que, para los pacientes sin fracaso biológico previo, fue del 54 % con upadacitinib y del 29 % con placebo (diferencia fue del 26 %; IC 95 %: 14; 37). Las tasas de remisión endoscópica siguieron un patrón similar. Estos resultados indican el beneficio de upadacitinib en pacientes con EC en diversas situaciones clínicas. En el estudio *U-ENDURE* sobre el mantenimiento de la eficacia de upadacitinib en pacientes con EC, se observó que a las dosis de 15 mg y 30 mg se lograron tasas significativamente más altas de remisión clínica en la semana 52 que el grupo de placebo: 36 % y 46 % frente al 14 % respectivamente. Esto supone una diferencia entre la dosis de 15 mg frente al placebo del 22 % (IC 95 %: 14;33; valor de $p < 0,001$). Además, más pacientes tratados con upadacitinib alcanzaron una respuesta endoscópica y experimentaron mejoras en el índice SES-CD, manifestaciones extraintestinales y calidad de vida relacionada con la salud en comparación con el placebo. En perfil de seguridad de upadacitinib en EC a corto plazo es consistente con el ya conocido para este medicamento, sin observarse hasta la fecha nuevas señales o EA previamente no descritos. En los ensayos clínicos de inducción y mantenimiento de EII controlados con placebo, los EA notificados con más frecuencia (≥ 3 % de los pacientes) fueron infecciones del tracto respiratorio superior, pirexia, aumento de la CPK en sangre, anemia, cefalea, acné, herpes zóster, neutropenia, erupción, neumonía, hipercolesterolemia, bronquitis, aspartato transaminasa elevada, fatiga, foliculitis, alanina transaminasa elevada, herpes simple y gripe. Los EA graves más frecuentes fueron infecciones graves.

El Comité de la EMA responsable de la Evaluación de la Farmacovigilancia, PRAC (por sus siglas en inglés, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) llevó a cabo una revisión para determinar si ciertos problemas de seguridad graves observados estaban asociados con todos los inhibidores de JAK autorizados en la UE o sólo al tratamiento con tofacitinib, para el tratamiento de trastornos inflamatorios, y si debían modificarse las autorizaciones de comercialización de estos medicamentos (113). Los resultados finales del estudio ORAL Surveillance (114), indicaron que los pacientes tratados con tofacitinib para la AR, mayores de 50 años, y que presentaban determinados factores de riesgo, mostraban un aumento del riesgo de neoplasias malignas, MACE, infecciones graves, TEV y mortalidad, en comparación con los que recibieron inhibidores del TNF- α . De este estudio de tofacitinib (ORAL Surveillance) y de los datos preliminares de un estudio observacional con baricitinib frente a anti-TNF (I4V-MC-B023 (B023), y tras la evaluación del PRAC de todos los inhibidores JAK indicados en enfermedades inflamatorias (incluido upadacitinib en CU) (113), incluyendo evaluación de los datos mecanicistas actualmente disponibles, junto con el conocimiento actual de los perfiles de seguridad de estos principios activos, el PRAC consideró los principales eventos de seguridad observados durante el tratamiento con tofacitinib en el estudio ORAL Surveillance como efectos generales de clase de los inhibidores de la JAK, en enfermedades inflamatorias. Esta opinión también fue apoyada por el grupo de expertos. Según esto, la EMA y en consonancia la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) (113, 115) han realizado una serie de recomendaciones: los pacientes de 65 años o mayores, pacientes fumadores o exfumadores que fumaron durante un tiempo prolongado, o con otros factores de riesgo cardiovasculares o de desarrollo de neoplasias, podrán recibir inhibidores de la quinasa Janus únicamente en el caso de que no existan alternativas terapéuticas adecuadas). En pacientes con factores de riesgo de TEV distintos de los mencionados anteriormente, se realizará una especial vigilancia. En caso de tratar algún paciente con alguno de los factores de riesgo mencionados, por no disponer de otra alternativa terapéutica, se deberá reducir la dosis. Por último, se recomienda realizar a todos los pacientes tratados con inhibidores de la quinasa Janus un examen dermatológico periódico. En el tratamiento con upadacitinib se han observado algunos de estos efectos de clase, tales como las infecciones graves en general, y en particular, infecciones por herpes zoster, cáncer y eventos trombóticos (un caso de

trombosis de la vena hepática durante una exacerbación de la enfermedad de Crohn en un paciente tratado con upadacitinib 30 mg).

Además, se han probado otros medicamentos para la EC (que sí que han logrado en algunos casos ser medicamentos autorizados en otras enfermedades autoinmunes y en EII como la CU) que normalmente por razones de falta de eficacia, no han logrado obtener una autorización de comercialización, o que debido a la fase del proceso regulatorio en la que están aún no se han autorizado (116). En particular, terapias anti-TNF- α como golimumab (117, 118) y certolizumab pegol; inhibidores de quinasas Janus como filgotinib (119, 120), o anticuerpos anti-integrinas como natalizumab o etrolizumab (121, 122). Certolizumab pegol presentó los datos de dos ensayos en fase III, uno de inducción (*CDP870-031*), y otro de mantenimiento (*CDP870-032*), junto con los datos de soporte de otros ensayos (programa *PRECISE*) (123), pero la autorización de comercialización de la EMA fue denegada por razones de beneficio/riesgo. El beneficio observado fue limitado en términos de eficacia en los ensayos principales de inducción y mantenimiento teniendo en cuenta los riesgos asociados (tasas elevadas de infecciones, abscesos y obstrucciones gastrointestinales, complicaciones cardíacas incluida la muerte, cáncer intestinal, y sangrado) y los datos de eficacia controlados por placebo se limitan a una duración de 6 meses (124). Sin embargo, este medicamento sí que está autorizado por la FDA (125). Lo mismo ocurrió con natalizumab, un medicamento anti integrina $\alpha 4\beta 1$ y anti VCAM-1. Su autorización fue denegada por razones de beneficio/riesgo. No se demostró la eficacia y no se disponía de datos prospectivos confirmatorios en la población refractaria. Además, se presentaron datos de seguridad en cuanto a malignidad e infecciones, que resultaron inquietantes (126).

Existen además otros tratamientos en desarrollo, como anticuerpos anti-moléculas de adhesión celular de la mucosa humana-1 (MAdCAM-1, por sus siglas en inglés, *Mucosal Addressing Cell Adhesion Molecule-1*), como ontamalimab (127) o el modulador del receptor de la esfingosina-1-fosfato, ozanimod (128), o anticuerpos anti-IL23 como brazikumab (129), guselkumab (130) o mirikizumab (131, 132). En este sentido, incluso la terapia celular con células mesenquimales, y el trasplante autólogo de células madre podrían ser terapias a considerar en los casos de pacientes altamente refractarios cuando no existen otras alternativas disponibles (133).

La administración SC o por vía oral de algunos de los medicamentos que contienen la indicación objeto de evaluación en EC (entre los que se encuentra risankizumab entre otras opciones) puede suponer una ventaja y suele tener una mayor aceptación en la población, frente a otros medicamentos como infliximab que se administrada por perfusión IV.

Por el momento, no existen comparaciones directas del uso de risankizumab frente al resto de alternativas en EC. En un futuro, los resultados evaluados del estudio *SEQUENCE* estarán disponibles. Se trata de un estudio comparativo de fase IIIb, multicéntrico, aleatorizado, abierto para los pacientes y el clínico, y cegado para el evaluador, que compara la eficacia y seguridad del tratamiento con risankizumab frente a ustekinumab en EC tras fallo a anti-TNF- α . No obstante, se dispone de varias comparaciones indirectas de las distintas opciones terapéuticas que cuentan con la autorización en el tratamiento de EC de moderada a grave, aunque, se debe de tener en cuenta las limitaciones de las comparaciones indirectas y los sesgos intrínsecos a las mismas; y por lo tanto hacer una evaluación con precaución de los resultados de las mismas.

Por un lado, existen distintas comparaciones indirectas del uso de ustekinumab frente a sus alternativas (134) pero solo existe un único ensayo clínico (*SEAVUE*) de comparación directa donde se comparó la eficacia de ustekinumab frente a la de adalimumab en alcanzar el objetivo de inducción y mantenimiento de la remisión clínica a las 52 semanas en la población ITT, en pacientes que no habían sido tratados previamente con biológicos. No se observaron diferencias entre los dos tratamientos, y los EA notificados graves fueron reportados de manera consistente con los ensayos previos, y fueron muy similares entre ambos grupos de tratamiento (135).

En una revisión sistemática se analizó el efecto de distintos tratamientos biológicos en pacientes refractarios a antagonistas del TNF- α (136). De los agentes estudiados (adalimumab, ustekinumab, vedolizumab, natalizumab, y certolizumab), ningún agente presentó resultados superiores con respecto a los otros. Sin embargo, si tenemos en

cuenta tanto la eficacia como los EA de cada medicamento, es decir el área bajo la curva, SUCRA (por sus siglas en inglés, *Surface Under the Cumulative Ranking Area*), adalimumab presentó mejores SUCRA para la inducción de la remisión.

En otra revisión sistemática y meta-análisis en red (137), se evaluaron distintos medicamentos (antagonistas del anti-TNF- α , anti-integrinas, anti-IL-12/23 o anti-IL2) usando como variable primaria de eficacia la remisión clínica durante la inducción (puntuación CDAI < 150), con los resultados procedentes de los diferentes ensayos clínicos publicados. Los resultados clínicos demostraron que en pacientes que no habían sido tratados previamente con biológicos, infliximab en monoterapia o combinado con azatioprina, seguido por adalimumab y luego ustekinumab se asociaron a mejores resultados en alcanzar la remisión en comparación con certolizumab pegol. También se observaron mejores resultados en el tratamiento con infliximab en combinación con azatioprina en comparación con vedolizumab. En pacientes que habían sido previamente tratados con biológicos, el uso de adalimumab, seguido de risankizumab se asoció a una elevada tasa de respuesta de inducción de remisión, en comparación con vedolizumab. Con respecto al mantenimiento de la remisión, en el metanálisis directo, todos los agentes fueron superiores al placebo para el mantenimiento de la remisión. En este meta-análisis en red, hubo una confianza moderada en las estimaciones que respaldan la eficacia de adalimumab o infliximab (ya fuese como monoterapia o como terapia combinada), ustekinumab, risankizumab, vedolizumab y certolizumab pegol sobre placebo como terapia de mantenimiento. Cabe mencionar que, en el caso de risankizumab, la comparación en mantenimiento únicamente evaluó los resultados de la dosis de 180 mg SC (dosis inferior a la aprobada en EC que fue 360 mg). Ningún agente individual fue superior a los demás para el mantenimiento de la remisión, aunque los Odds Ratio, OR (tasa de probabilidades) frente a placebo, fueron más bajos en el grupo de risankizumab (ustekinumab (2,62), certolizumab pegol (2,25), vedolizumab (2,06) y risankizumab (1,75)). Con respecto a los EA, la terapia combinada de infliximab con azatioprina comparada con la monoterapia con infliximab resultó en menos EA. En ensayos de terapia de mantenimiento, la terapia con adalimumab se asoció con una tasa de infección más alta en comparación con el placebo (OR 1,54), mientras que ninguna de las otras intervenciones se asoció con un mayor riesgo de infecciones. Infliximab en monoterapia (OR 0,54), infliximab y azatioprina (OR 0,46), y ustekinumab (OR 0,69) se asociaron con menos infecciones en comparación con adalimumab. Teniendo en cuenta tanto la eficacia como los EA, los siguientes medicamentos ocuparon en este análisis los primeros puestos: infliximab con azatioprina (SUCRA 0,87), adalimumab (SUCRA 0,78), seguido de infliximab en monoterapia (SUCRA 0,63), y ustekinumab (SUCRA 0,57).

En otra revisión sistemática y metaanálisis en red que no incluía a risankizumab (138), se tuvieron en cuenta ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes que habían sido tratados con infliximab, adalimumab, certolizumab, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib, filgotinib, upadacitinib (a dosis de inducción que no corresponden con las finalmente autorizadas) y CT-P13 (biosimilar de infliximab) y placebo. Las variables de eficacia fueron la inducción de la remisión, el mantenimiento de la remisión y la remisión sin esteroides, y las variables de seguridad fueron EA graves e infecciones. Se utilizó el método bayesiano para comparar los tratamientos. El metanálisis en red demostró que infliximab y adalimumab eran superiores a certolizumab pegol (OR 2,44, OR 2,96, respectivamente) y tofacitinib (OR 2,55, OR 3,10, respectivamente) y revelaron la superioridad de CT-P13 en comparación con placebo (OR 2,90) para la inducción de la remisión. Infliximab (OR 7,49), adalimumab (OR 10,76), certolizumab pegol (OR 4,41), vedolizumab (OR 4,99) y CT-P13 (OR 10,93) fueron superiores a filgotinib para el mantenimiento de la remisión. Además, infliximab (OR 3,80), adalimumab (OR 4,86), vedolizumab (OR 2,48) y CT-P13 (OR 5,15) fueron superiores al placebo para la remisión sin esteroides. Entre todos los tratamientos, adalimumab ocupó el primer lugar en la inducción de la remisión, y CT-P13 ocupó el primer lugar en el mantenimiento de la remisión y la remisión sin esteroides.

En otro meta-análisis en red de los resultados de distintos ensayos clínicos (139), usando un modelo de efectos fijos con los datos reportados de riesgo relativo, RR, se evaluó la eficacia de los medicamentos para la fase de inducción y mantenimiento de la remisión clínica. Los medicamentos fueron clasificados según la puntuación-P. En lo que se refiere a la eficacia, infliximab 5 mg/kg fue el medicamento que obtuvo una puntuación mayor en pacientes con

fracaso a tratamiento previo (sin especificar), seguido de risankizumab 600 mg y de upadacitinib 45 mg oral diario. Sin embargo, cuando se analizaron los datos por separado, de pacientes previamente tratados o no con biológicos, risankizumab 600 mg se posicionó el primero en ambos grupos. Esto podría indicar que el posicionamiento primario de infliximab venía determinado principalmente por los pacientes no tratados previamente con biológicos. Upadacitinib 30 mg oral diario, se posicionó el primero en lo que se refiere al mantenimiento de la remisión, seguido por adalimumab 40 mg semanales e infliximab 10 mg/kg cada 8 semanas.

En otro metaanálisis en red (140) de 20 EC aleatorizados se ha evaluado la eficacia en resultados endoscópicos en inducción y mantenimiento de distintas terapias, entre las que se incluyen inhibidores de TNF (infliximab, adalimumab, certolizumab), etrolizumab, vedolizumab, ustekinumab, e inhibidores de IL-23 (risankizumab, guselkumab, mirikizumab) e inhibidores de JAK (upadacitinib y filgotinib). El metaanálisis se ha realizado con un modelo de efectos aleatorios empleando un marco frecuentista, y los datos se han reportado según RR con IC 95 % y el índice P-score para establecer un ordenamiento de los tratamientos. Había pocos datos con inhibidores de TNF y con vedolizumab para evaluar la respuesta endoscópica. En el metaanálisis en red de 13 EC con 4159 pacientes, los inhibidores de JAK y los agentes anti-IL-23 obtuvieron mejores resultados frente a placebo en la inducción de la respuesta endoscópica frente a placebo (excepto etrolizumab). En alcanzar la remisión endoscópica, en el metaanálisis en red de 13 EC con 4918 pacientes, todos los agentes excepto vedolizumab (había pocos datos) fueron eficaces en el mantenimiento de la remisión endoscópica en comparación con el placebo.

Para finalizar, existe una comparación indirecta ajustada entre los resultados de los ensayos clínicos con risankizumab y ustekinumab, para las etapas de inducción y mantenimiento de la enfermedad de Crohn (141). Se utilizaron los datos individuales de los estudios con risankizumab, y los datos agrupados de los de ustekinumab. Se observaron proporciones más altas de pacientes que lograron resultados clínicos y endoscópicos con el tratamiento de inducción de risankizumab frente a ustekinumab, lo que resultó en diferencias porcentuales significativamente mayores (valor de $p \leq 0,05$): remisión del CDAI, diferencia = 15 % (IC 95 %: 5; 25); respuesta endoscópica = 26 % (IC 95 %: 13, 40) y remisión = 9 % (IC 95 %: 0; 19). Después del mantenimiento, las tasas de remisión de CDAI fueron similares entre risankizumab y ustekinumab. Las diferencias fueron significativas (valor de $p < 0,05$) para la respuesta endoscópica para ambas dosis de risankizumab en comparación con la dosis de ustekinumab de 12 semanas.

A fecha actual, se ha identificado un estudio observacional de la "vida real" (142), con datos de centros franceses, en pacientes que habían estado previamente expuestos a al menos 3 biológicos (anti-TNF- α , vedolizumab y ustekinumab), que ha evaluado la efectividad y seguridad de risankizumab en el tratamiento de la EC. Se ha confirmado la consistencia entre la efectividad observada y la eficacia demostrada en los ensayos clínicos. La variable primaria fue la remisión clínica libre de corticoesteroides en la semana 12. En la semana 12, la remisión clínica libre de corticoesteroides se observó en el 45,8 % de los pacientes, la remisión clínica fue del 58 % y la respuesta clínica del 78,5 %.

No existen datos comparativos de seguridad. En general, de las comparaciones indirectas (136-139) se pueden extraer que las incidencias de EA y el perfil de seguridad es parecido con todos los tratamientos biológicos, en su mayoría con EA leves, aunque existen consideraciones especiales en cada caso. Además, por lo general, la seguridad no está suficientemente abordada en los EC, lo que limita extraer recomendaciones (143).

Debido a la amplia experiencia de uso y datos acumulados, así como a la existencia de biosimilares, las principales guías de práctica clínica (12, 13, 15, 18) y revisiones disponibles (144, 145) sugieren dar prioridad al uso de anti-TNF- α (infliximab -ya sea en combinación con azatioprina o en monoterapia- o adalimumab), en primera línea para inducir y mantener la remisión clínica en pacientes resistentes o refractarios al tratamiento con corticosteroides, aminosalicilatos, o inmunomoduladores clásicos. No obstante, el paradigma podría cambiar, ya que se ha observado que la mayoría de las terapias biológicas han mostrado en sus ensayos clínicos peores resultados en términos absolutos frente a placebo, cuando se usan después de un tratamiento anti-TNF- α (ver resultados de ensayos clínicos

de risankizumab, vedolizumab, ustekinumab y upadacitinib en pacientes bio-naïve frente a pacientes previamente tratados con un biológico)(145). En la mayoría de los casos, se sugiere priorizar los tratamientos que han demostrado alcanzar la remisión endoscópica ya que se relaciona con un menor riesgo de progresión de la enfermedad (15, 146), si bien es cierto que este objetivo es difícil de alcanzar para algunos pacientes. Risankizumab, ustekinumab, vedolizumab, adalimumab e infliximab inducen todos la respuesta endoscópica y remisión endoscópica medida por curación de la mucosa, únicamente vedolizumab vía IV demostró resultados no significativos frente a placebo en la variable primaria, aunque esto no fue lo observado con vedolizumab SC (105). En pacientes con factores de riesgo cardiovascular, o con mayor riesgo de infecciones, incluyendo las personas mayores, se prefiere el uso de risankizumab, ustekinumab y vedolizumab frente a inhibidores de quinasas JAK (113, 111). En cualquier caso, ante la pérdida de respuesta o no respuesta primaria a estos medicamentos, se sugiere un cambio de tratamiento con un medicamento que tenga un mecanismo de acción diferente y/u optimizar la dosis del medicamento. Además, la elección del medicamento tiene que ser personalizada, valorando factores como la presencia de anticuerpos anti-medicamento neutralizantes, las preferencias del paciente, además de considerar su autorización en otras patologías que pudieran aparecer en la forma de manifestaciones extra-intestinales o trastornos concomitantes inmunomediados, y tras tener en cuenta el perfil de seguridad del medicamento y EA específicos de cada tratamiento, y en cualquier caso, siguiendo las recomendaciones de la EMA con respecto al tratamiento de inhibidores JAK (113, 115). Por último, en general, la terapia combinada de un inmunomodulador con un agente biológico es más efectiva que la monoterapia con un agente inmunomodulador en pacientes no tratados previamente con esos medicamentos (147). Y en función del tipo de biológico se observan distintos resultados tras el tratamiento del biológico en monoterapia frente a la terapia combinada del biológico con el inmunomodulador (148, 149).

Risankizumab se incorpora al conjunto terapéutico de medicamentos para EC, y se presenta como una opción óptima de tratamiento, para pacientes adultos con enfermedad activa de moderada a grave, que han tenido una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a la terapia convencional o biológica. Por el momento, hasta que los resultados del estudio *SEQUENCE* estén disponibles, no se dispone de datos comparativos directos de eficacia y seguridad, con respecto al resto de opciones terapéuticas disponibles. Los resultados de los estudios realizados hasta el momento, no permiten establecer una diferencia relevante entre risankizumab y otros medicamentos biológicos o inmunomoduladores que tienen la misma indicación.

Conclusiones

Risankizumab es el primer anticuerpo selectivo anti-IL 23p19, autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con EC activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, han perdido respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico.

Se ha demostrado un efecto estadísticamente significativo y clínicamente relevante de risankizumab en comparación con placebo, medido por la inducción de remisión clínica (según FA/DA pero también según CDAI) y la respuesta endoscópica, tras 12 semanas de tratamiento de inducción, tanto en los dos estudios de inducción, *MOTIVATE* y *ADVANCE*, y tanto a la dosis de 600 mg como la de 120 mg vía IV. La mayoría de criterios de valoración secundarios apoyaron la relevancia clínica observada.

En el estudio de mantenimiento *FORTIFY*, una dosis de 360 mg vía SC mostró diferencias estadísticamente significativas frente al brazo de retirada, placebo SC para todos los criterios de valoración primarios en la semana 52. Las variables secundarias, se consideran de soporte debido a la metodología estadística implementada para el análisis.

Los datos proporcionados de un análisis de subgrupos *ad-hoc* en *ADVANCE*, en sujetos sin fracaso anterior a un biológico sin exposición previa a biológicos y los sujetos que sí habían sido expuestos a biológicos indican una consistencia en los resultados para los criterios de valoración de la eficacia de la remisión clínica y la respuesta endoscópica en ambos grupos (tanto en la variable basada en FD/DA como la basada en CDAI) y respuesta

endoscópica, a favor de risankizumab frente a placebo a ambas dosis del tratamiento de inducción. En el estudio de mantenimiento *FORTIFY*, en los dos subgrupos de tratamiento se observa el beneficio del tratamiento con risankizumab vía SC, pero con resultados heterogéneos para los diferentes niveles de dosis (180 o 360 mg).

El perfil de seguridad de risankizumab es consistente con lo ya observado en otras indicaciones, y deberá considerarse en cada paciente de forma individualizada. Los EA más frecuentes incluyen aquellos asociados con la enfermedad subyacente (enfermedad de Crohn, anemia y otros trastornos gastrointestinales), así como otros como la nasofaringitis (como enfermedad del tracto respiratorio superior), artralgia, y cefalea. El riesgo cardiovascular, desarrollo neoplasias secundarias, así como los casos de infecciones del tracto respiratorio y oportunistas, y las reacciones en el sitio de inyección y trastornos hepáticos se deben de tener en cuenta tanto en la evaluación como en el manejo terapéutico y seguimiento de estos pacientes.

La formulación SC utilizada en los estudios en fase III no es la que se va a comercializar ya que se va utilizar otro dispositivo de auto-inyección y frecuencia de administraciones. No se dispone de los datos con el nuevo dispositivo, y aunque no se esperan diferencias clínicamente significativas con respecto a los resultados obtenidos en los estudios de fase III, la incertidumbre existente deberá de confirmarse durante la fase post-comercialización, en especial en lo que respecta al potencial incremento en las reacciones en el sitio de inyección.

En un futuro, los resultados del estudio comparativo *SEQUENCE* de risankizumab frente a ustekinumab en el tratamiento de la EC en pacientes que han fallado a un anti-TNF- α estarán disponibles. Pero, por el momento, no se dispone de datos comparativos directos de risankizumab frente al resto de opciones terapéuticas. Los resultados de los estudios disponibles no permiten establecer una diferencia relevante entre risankizumab y otros medicamentos biológicos o inmunomoduladores que tienen la misma indicación. Los medicamentos anti-TNF- α disponen de mayor evidencia, por mayor experiencia de uso, y datos acumulados.

En consecuencia, risankizumab se considera una opción de tratamiento en EC activa de moderada a grave, en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada, han perdido respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico. Todo esto teniendo en cuenta, los riesgos ya determinados en los ensayos clínicos, las incertidumbres sobre los mismos, el perfil de seguridad, las recomendaciones de seguridad de la EMA en cuanto al uso de inhibidores de JAK como otra opción de tratamiento (113), así como los factores de riesgo y características individuales, y/o comorbilidades de cada paciente. No se dispone de evidencia del uso combinado de varios medicamentos biológicos.

Grupo de Expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los Laboratorios Titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), el Grupo Español de Trabajo de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (GETECCU), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Alianza General de Pacientes (AGP) y la Confederación de Asociaciones de enfermos de Crohn y colitis ulcerosa (ACCU) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas de distintas opciones terapéuticas.

Nombre	Infliximab ⁽⁹⁰⁾	Adalimumab ⁽⁹⁷⁾	Vedolizumab ⁽¹⁰⁵⁾	Ustekinumab ⁽¹⁰⁹⁾	Upadacitinib ⁽¹¹¹⁾	Risankizumab ^(39, 40)
Presentación	Solución para perfusión.	Solución inyectable en jeringa o pluma precargada para administración SC.	Solución para perfusión // Solución inyectable en jeringa o pluma precargada para administración SC.	Solución para perfusión // Solución inyectable en jeringa o pluma precargada para administración SC.	Comprimidos de liberación prolongada.	Solución para perfusión // Solución inyectable en jeringa precargada o cartucho.
Posología	Enfermedad activa de moderada a grave: 5 mg/kg administrados en una perfusión IV seguida de una perfusión adicional de 5 mg/kg 2 semanas después de la primera perfusión. Si un paciente no responde después de 2 dosis, no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. Los datos disponibles no justifican prolongar el tratamiento con infliximab, en pacientes que no respondan a las 6 semanas de la perfusión	La pauta de dosificación inicial recomendado de adalimumab para pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es de 80 mg en la Semana 0 seguido de 40 mg en la Semana 2. En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, se puede cambiar la posología a 160 mg en la Semana 0 (administrada mediante 4 inyecciones de 40 mg en un día o con 2 inyecciones de 40 mg por día durante dos días	La pauta posológica recomendada de vedolizumab IV es de 300 mg administrados mediante perfusión en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas a partir de entonces. Los pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido podrían beneficiarse de una dosis de vedolizumab IV en la semana 10. En pacientes que respondan el tratamiento se debe continuar cada 8 semanas a partir de la semana 14. Los pacientes que hayan experimentado una disminución	El tratamiento con ustekinumab se inicia con una dosis IV única basada en el peso corporal del paciente (aprox. 6 mg/ kg) que debe administrarse durante al menos una hora (ver FT). La primera dosis SC se debe administrar en la semana 8 después de la dosis IV. Después de esto, se recomienda administrar una dosis cada 12 semanas. Los pacientes que no muestran una respuesta adecuada 8 semanas después de la	La dosis de inducción recomendada de upadacitinib es de 45 mg una vez al día durante 12 semanas. En los pacientes que no logren un beneficio terapéutico adecuado tras la inducción inicial de 12 semanas, se puede considerar prolongar la inducción durante 12 semanas más con una dosis de 30 mg una vez al día. Se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib en estos pacientes si no muestran beneficio terapéutico tras 24 semanas de tratamiento.	La dosis recomendada es de 600 mg administrados por perfusión IV en las semanas 0, 4 y 8, seguidos de 360 mg administrados por inyección SC en la semana 12 y cada 8 semanas a partir de entonces. Si se olvida una dosis, la dosis debe administrarse lo antes posible. A partir de entonces, la dosificación debe reanudarse a la hora habitual programada.

	<p>inicial. En los pacientes que presenten respuesta, las estrategias alternativas para continuar el tratamiento son:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mantenimiento: Perfusión adicional de 5 mg/kg a las 6 semanas después de la dosis inicial, seguida de perfusiones cada 8 semanas o - Re-administración: Perfusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad. 	<p>consecutivos), seguido de 80 mg en la Semana 2 (administrada mediante dos inyecciones de 40 mg en un día), siendo consciente del mayor riesgo de reacciones adversas durante el inicio del tratamiento. Después de iniciar el tratamiento, la dosis recomendada es de 40 mg administrados en semanas alternas vía inyección subcutánea. De forma alternativa, si un paciente interrumpe el tratamiento con adalimumab y los signos y síntomas de la enfermedad recurren, se puede re-administrar adalimumab. Hay poca experiencia en la re-administración transcurridas más de 8 semanas desde la dosis previa.</p> <p>Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta con adalimumab 40 mg en semanas alternas, puede ser</p>	<p>de respuesta podrían beneficiarse de un aumento en la frecuencia de la administración de vedolizumab 300 mg cada 4 semanas. En aquellos pacientes que respondan al tratamiento con vedolizumab, es posible reducir o interrumpir la administración de corticosteroides de acuerdo con el tratamiento estándar. Si tras la interrupción del tratamiento existe la necesidad de repetir el tratamiento con vedolizumab IV, se puede considerar su administración una vez cada 4 semanas.</p> <p>La pauta posológica recomendada de vedolizumab SC como tratamiento de mantenimiento es de 108 mg administrados mediante inyección por vía SC cada 2 semanas, tras al menos 2 perfusiones por vía IV. La primera dosis SC debe administrarse en lugar de</p>	<p>primera dosis SC, pueden recibir una segunda dosis SC en ese momento. Los pacientes que pierdan respuesta con la pauta de 12 semanas, pueden beneficiarse de un aumento en la frecuencia de administración cada 8 semanas. Los pacientes pueden después continuar con la pauta cada 8 semanas o cada 12 semanas de acuerdo con el criterio clínico. Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que no muestren indicios de beneficio terapéutico 16 semanas después de la dosis de inducción IV o después de 16 semanas de cambiar a la pauta de mantenimiento cada 8 semanas.</p>	<p>La dosis de mantenimiento recomendada de upadacitinib es de 15 mg o 30 mg una vez al día en función de la situación clínica de cada paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Una dosis de 15 mg se recomienda para pacientes que presentan un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna (ver sección 4.4). - Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser apropiada para pacientes con una carga de enfermedad elevada que no presentan un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna (ver sección 4.4) o que no muestran un beneficio terapéutico adecuado con la dosis de 15 mg una vez al día. - Se debe usar la dosis efectiva más baja para mantener la respuesta. <p>Para los pacientes de 65 años de edad y mayores, la dosis de mantenimiento recomendada es</p>	
--	---	--	--	--	--	--

		<p>beneficioso un aumento de la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas. Para algunos pacientes que no han respondido al tratamiento en la Semana 4, puede ser beneficioso continuar con un tratamiento de mantenimiento hasta la Semana 12. El tratamiento continuado se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan respondido dentro de este periodo de tiempo.</p> <p>La dosis recomendada en los pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn desde los 6 hasta los 17 años de edad se basa en el peso corporal según (< o > de 40 kg) lo indicado en la FT.</p>	<p>siguiente dosis IV programada, y cada 2 semanas a partir de entonces. No existen datos suficientes para determinar si aquellos pacientes que hayan experimentado una disminución en la respuesta al tratamiento de mantenimiento con vedolizumab SC se beneficiarían de un incremento de la frecuencia de administración. No existen datos sobre la transición de pacientes de vedolizumab SC a vedolizumab IV durante el tratamiento de mantenimiento. Si se interrumpe el tratamiento con vedolizumab SC o si un paciente omite una dosis programada de vedolizumab SC, debe aconsejarse al paciente la inyección de la siguiente dosis SC a la mayor brevedad posible y, a partir de entonces, cada 2 semanas.</p>		<p>de 15 mg una vez al día.</p>	
Indicación aprobada	-Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a	-Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave, en	Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos	Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos	Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes adultos con	-Tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave que han

<p>en FT o no</p>	<p>grave, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con un corticosteroide y/o un inmunosupresor; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.</p> <p>-Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con tratamiento convencional (entre ellos antibióticos, drenaje y tratamiento inmunosupresor).</p> <p>-Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, grave, en niños y adolescentes entre 6 y 17 años, que no han respondido al tratamiento convencional que incluye un</p>	<p>pacientes adultos que no hayan respondido a un tratamiento, completo y adecuado, con corticosteroides y/o inmunosupresores, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para dichos tratamientos.</p> <p>-Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (a partir de los 6 años de edad) que han presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional incluyendo tratamiento nutricional primario y un corticosteroide y/o un inmunomodulador, o que son intolerantes o tienen contraindicados dichos tratamientos.</p>	<p>que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o con un antagonista del TNF-α.</p>	<p>que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a antagonistas de TNF-α o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos.</p>	<p>respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico.</p>	<p>tenido una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a la terapia convencional o biológica.</p>
--------------------------	---	--	--	--	--	--

	<p>corticosteroide, un inmunomodulador y tratamiento nutricional primario; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a dichos tratamientos. En esta indicación, infliximab solamente se ha estudiado en combinación con tratamiento inmunosupresor convencional.</p>					
<p>Eventos adversos</p>	<p>Los EA más frecuentes son infecciones víricas como gripe o herpes labial, neutropenia, leucopenia, anemia y linfodenopatía, dolor de cabeza, infecciones en las vías respiratorias altas sinusitis, infecciones del tracto urinario, náuseas, dolor abdominal, depresión, insomnio, conjuntivitis, taquicardia, palpitación, trastornos hepato biliares, nueva aparición o empeoramiento de psoriasis, artralgia, mialgia,</p>	<p>Los EA más frecuentes fueron infecciones (como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y sinusitis), reacciones en el sitio de inyección (eritema, picores, hemorragia, dolor o hinchazón), cefalea y dolor músculo esquelético. Los EA más graves incluyen infecciones mortales o que amenazan la vida del paciente (incluyendo sepsis, infecciones oportunistas y tuberculosis), reactivación del VHB y varios tipos de</p>	<p>Los EA más frecuentes son infecciones (como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, gripe y sinusitis), dolor de cabeza, náuseas, pirexia, fatiga, tos y artralgia. También se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión (con síntomas como disnea, broncoespasmos, urticaria, rubefacción, erupción y aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca). Los EA más graves fueron</p>	<p>Los EA más frecuentes (> 5 %) fueron nasofaringitis y dolor de cefalea. La mayoría se consideró leve y no requirió la interrupción del tratamiento. Los EA más graves son reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia y el angioedema, e infecciones bacterianas, fúngicas y víricas.</p>	<p>Los EA más frecuentes fueron: infecciones respiratorias de las vías altas, acné, bronquitis, herpes zóster, herpes simple, foliculitis, gripe, infección del tracto urinario, neumonía, cáncer de piel no melanoma, anemia, neutropenia, linfopenia, urticaria, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, tos, dolor abdominal, náuseas, erupción, fatiga, pirexia, aumento de CPK, ALT, AST y de peso, cefalea. Las EA graves más frecuentes fueron infecciones graves.</p>	<p>Los EA más frecuentes incluyen aquellos asociados con la enfermedad subyacente (enfermedad de Crohn, anemia y otros trastornos gastrointestinales), así como otros EA ya conocidos de risankizumab en otras indicaciones, como la nasofaringitis (como enfermedad del tracto respiratorio superior), artralgia, y cefalea. Los EA más graves fueron las infecciones.</p>

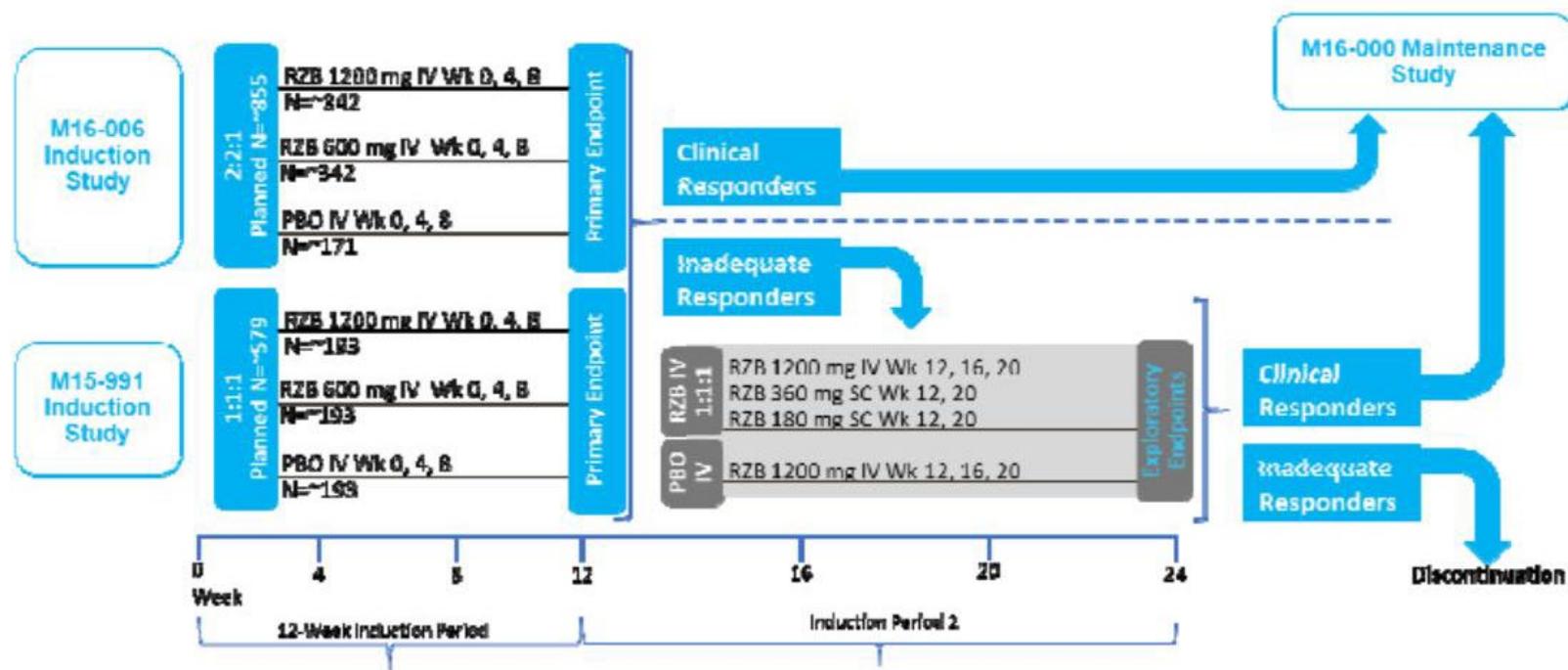
	<p>dolor de espalda reacciones relacionadas con la perfusión o inyección y dolor.</p> <p>Las EA más graves son reactivación del VHB, ICC (insuficiencia cardíaca congestiva), infecciones graves (como septicemia, infecciones oportunistas y tuberculosis), enfermedad del suero, reacciones hematológicas, lupus eritematoso sistémico/síndrome tipo lupus, trastornos desmielinizantes, trastornos hepatobiliares, linfomas, linfoma hepatoesplénico de células T, leucemia, carcinoma de células de Merkel, melanoma, neoplasias pediátricas, sarcoidosis/reacción tipo sarcoidosis, absceso intestinal o perianal, y reacciones graves a la perfusión.</p>	<p>tumores (incluyendo leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de células T). También se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves (estas incluyen notificaciones raras de pancitopenia, anemia aplásica, acontecimientos desmielinizantes centrales y periféricos, y notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y síndrome de Stevens-Johnson).</p>	<p>infecciones (tuberculosis, sepsis (en algunos casos mortal), sepsis por salmonella, meningitis por listeria y colitis por CMV).</p>		<p>Se debe de seguir las recomendaciones de seguridad de la EMA con respecto al empleo de los inhibidores JAK (): solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas en pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - de 65 años de edad y mayores. - pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular (tales como fumadores o exfumadores de larga duración). - pacientes con factores de riesgo de neoplasia maligna (p. ej. neoplasia maligna actual o antecedentes de neoplasia maligna). 	
--	---	---	--	--	--	--

Utilización de recursos	Administración IV.		Administración IV// Primeras dosis por vía IV.	Primera dosis por vía IV.	Vía oral.	Primeras tres dosis por vía IV.
Conveniencia	<p>Precauciones durante la perfusión. Infliximab se debe administrar por vía IV durante un periodo de 2 horas. En pacientes adultos, seleccionados cuidadosamente, que han tolerado al menos 3 perfusiones iniciales de 2 horas de Infliximab (fase de inducción) y que están recibiendo tratamiento de mantenimiento, se puede considerar la administración de perfusiones posteriores durante un periodo no inferior a 1 hora. Infliximab no se debe administrar a pacientes que hayan tenido episodios de hipersensibilidad al fármaco o que sean hipersensibles a las proteínas de ratón o a otros ingredientes del</p>	<p>Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 5 meses después del tratamiento.</p> <p>En un estudio de cohortes prospectivo, la tasa de embarazos que termina con un recién nacido vivo con un defecto congénito grave fue algo más elevada en el grupo de tratamiento con adalimumab., pero el diseño presenta muchas limitaciones metodológicas.</p> <p>Debido a la inhibición del TNF-α, la administración de adalimumab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune normal en el recién nacido. Adalimumab solo debe usarse durante el embarazo en caso de ser</p>	<p>Precauciones durante la perfusión inicial. Vedolizumab no debe administrarse a personas con infecciones graves activas como tuberculosis, sepsis (infección en la sangre), listeriosis (infección por bacterias denominadas Listeria) u infecciones oportunistas, como la leucoencefalopatía multifocal progresiva.</p> <p>Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo y continuar su uso al menos durante 18 semanas después de la última dosis. Hay datos limitados relativos al uso de vedolizumab en mujeres embarazadas. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de vedolizumab</p>	<p>Precauciones durante la perfusión inicial. Ustekinumab no debe administrarse a personas con infecciones graves activas como tuberculosis, sepsis ni en pacientes con hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de sus excipientes.</p> <p>Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 15 semanas después del tratamiento. No existen datos suficientes sobre la utilización de ustekinumab en mujeres embarazadas. Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de ustekinumab en el embarazo. No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a</p>	<p>Upadacitinib no debe administrarse a personas con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes; personas con tuberculosis activa o infecciones graves activas; insuficiencia hepática grave ni durante el embarazo.</p> <p>Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 4 semanas después de la última dosis de upadacitinib. Se debe informar a las pacientes pediátricas y/o a sus padres/cuidadores sobre la necesidad de contactar con el médico responsable cuando la paciente tenga la primera menstruación mientras está en tratamiento con upadacitinib. No hay datos o estos son limitados</p>	<p>Precauciones durante la perfusión inicial. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 21 semanas después del tratamiento. No existen datos suficientes sobre la utilización de risankizumab en mujeres embarazadas. Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de risankizumab en el embarazo. Antes del uso de risankizumab en mujeres lactantes, deben evaluarse los beneficios de la terapia para la madre y los posibles riesgos para el hijo.</p>

<p>fármaco. No se debe administrar a pacientes con tuberculosis, otras infecciones graves o insuficiencia cardíaca moderada o grave.</p> <p>Las mujeres en edad fértil deben considerar el uso de anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento. La experiencia clínica disponible durante el embarazo es limitada, infliximab sólo se debe usar durante el embarazo si es claramente necesario. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes mientras la madre esté recibiendo infliximab a no ser que los niveles séricos de infliximab en el lactante sean indetectables. Se podría considerar el uso</p>	<p>claramente necesario.</p> <p>No se recomienda la administración de vacunas vivas (p.ej., vacuna BCG) a niños expuestos a adalimumab en el útero hasta 5 meses después de la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo.</p> <p>No se prevén efectos en neonatos/lactantes alimentados con leche materna, en consecuencia, adalimumab puede utilizarse durante la lactancia.</p> <p>La influencia de adalimumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se pueden producir vértigos y alteraciones de la visión tras la administración.</p>	<p>durante el embarazo, a menos que los beneficios sean claramente superiores a cualquier riesgo posible para la madre y el feto. Antes del uso de vedolizumab en mujeres lactantes, deben evaluarse los beneficios de la terapia para la madre y los posibles riesgos para el hijo.</p> <p>La influencia de vedolizumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.</p>	<p>los lactantes expuestos en útero a ustekinumab hasta 6 meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables. Dado el potencial de ustekinumab para producir reacciones adversas en los lactantes, la decisión de interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento y hasta 15 semanas después del tratamiento o suspender el tratamiento con ustekinumab debe adoptarse teniendo en cuenta los efectos beneficiosos de la lactancia materna para el niño y los beneficios del tratamiento con ustekinumab para la mujer.</p>	<p>relativos al uso de upadacitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción y por ello está contraindicado durante el embarazo. Se desconoce si upadacitinib/sus metabolitos se excretan en la leche materna. Upadacitinib no se debe de utilizar durante la lactancia. No se ha evaluado el efecto de upadacitinib sobre la fertilidad en seres humanos. Los estudios en animales no sugieren efectos con respecto a la fertilidad.</p>	
---	--	---	--	---	--

	<p>de infliximab durante la lactancia.</p> <p>La influencia de infliximab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se puede producir mareo después su administración.</p>					
<p>Otras características diferenciales</p>	<p>Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.</p>	<p>Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.</p>	<p>Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.</p>	<p>Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.</p>		<p>Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.</p>

Figura 1. Esquema de los estudios de inducción, M15-991 (MOTIVATE), y M16-006 (ADVANCE).



IV = intravenous; PBO = placebo; RZB = risankizumab; SC = subcutaneous; wk = week

Tabla 2. Resultados de Eficacia de los estudios de inducción, M15-991 (MOTIVATE), y M16-006 (ADVANCE).

	Estudio de inducción M15-991, MOTIVATE		Estudio de inducción, M15-006, ADVANCE	
Co-Variante principal ^(a) y secundarias ^{(b)(c)}	Proporción de pacientes que alcanzan la variable a las 12 semanas con Risankizumab frente Placebo (n/N); o la media por mínimos cuadrados (SE) Diferencia de proporciones ajustada (%) ^(d) (IC 95 %)	Valor de p	Proporción de pacientes que alcanzan la variable a las 12 semanas con Risankizumab frente Placebo (n/N); o la media por mínimos cuadrados (SE) Diferencia de proporciones ajustada ^(d) (IC 95 %)	Valor de p
Risankizumab 600 mg vs Placebo				
Remisión clínica según FA/DA (población de fuera de EE.UU.) ^a	42 % (80 /191) frente 19,8 % (37 /187) 22,1 (13,1; 31,0)	< 0,001	43,5 % (146/336) frente 21,7 % (38/175) 21,9 (13,8; 29,9)	< 0,001
Respuesta endoscópica a las 12 semanas ^a	28,8 % (55/191) frente 11,2 % (21/187) 17,6 (9,9; 25,4)	< 0,001	40,3 % (135/336) frente 12 % (21/175) 28,3 (21,2; 35,4)	< 0,001
Remisión clínica según puntuación CDAI a las 12 semanas (EE.UU.) ^a	34,6 % (66/191) frente 19,3 % (36/187) 15,2 (6,4; 24,0)	0,001	45,2 % (152 /336) frente 24,6 % (43/175) 20,7 (12,4; 29,0)	< 0,001
Respuesta clínica según puntuación CDAI a las 4 semanas ^b	36,6 % (70/191) frente 20,9 % (39/187) 15,7 (6,8;24,6)	0,001	40,8 (137/336) frente 25,2 (44/175) 15,4 (7,2; 23,7)	< 0,001
Remisión clínica según FA/DA a las 4 semanas ^b	17,3 % (33/191) frente 8,0 % (15/187) 9,2 (1,6; 15,7)	0,006	21,0 (71/336) frente 9,1 (16/175) 11,5 (5,4; 17,5)	< 0,001

Respuesta clínica según puntuación CDAI a las 12 semanas ^b	42,0 % (80/191) frente 19,8 % (37/187) 22,1 (13,1; 31,0)	< 0,001	59,7 (201/336) frente 36,7 (64/175) 23,1 (14,2; 31,9)	< 0,001
Cambio desde el estado basal en el índice FACIT-Fatiga a las 12 semanas ^b	10,5 (0,81) (N = 168) frente 7,7 (0,87) (N = 144) 2,8 (0,4; 5,1)	0,020	11,2 (0,59) (N = 302) frente 6,0 (0,86) (N = 134) 5,2 (3,2; 7,2)	< 0,001
Cambio desde el estado basal en el índice IBDQ a las 12 semanas ^b	39,6 (2,60) (N = 168) frente 27,2 (2,76) (N = 144) 12,4 (5,0; 19,8)	0,001	44,3 (1,87) (N = 302) frente 23,6 (2,72) (N = 134) 20,7 (14,3; 27,1)	< 0,001
Respuesta clínica mejorada según FA/Da y respuesta endoscópica a las 12 semanas ^c	21,0 (40/191) frente 7,0 (13/187) 13,09 (7,1; 207)	0,001	30,9 (104/336) frente 8,0 (14/175) 23,2 (16,8; 29,6)	< 0,001
Remisión endoscópica a las 12 semanas ^c	19,4 (37/191) frente 4,3 (8/187) 15,0 (8,9; 21,2)	0,001	24,2 (81/336) frente 9,1 (16/175) 15,1 (9,0; 21,2)	< 0,001
Respuesta clínica mejorada según FA/DA a las 4 semanas ^c	45,0 (86/191) frente 31,6 (59/187) 13,6 (4,0; 23,3)	0,006 ^{NS}	46,0 (155/336) frente 31,0 (54/175) 14,9 (6,2; 23,5)	0,001
Remisión endoscópica libre de úlceras a las 12 semanas (curación de mucosa) ^c	13,8 (26) (N = 190) frente 4,3 (8) (N = 186) 9,4 (3,8; 15,1)	0,001	21,0 (71) (N = 336) frente 7,6 (13) (N = 173) 13,7 (7,9; 19,5)	< 0,001
Respuesta clínica mejorada según FA/DA a las 12 semanas ^c	61,8 (118) frente 39,1 (73) 22,8 (13,0; 32,5)	< 0,001	62,8 (211/336) frente 41,9 (73/175) 21,0 (12,2; 29,9)	< 0,001
Risankizumab 1200 mg vs Placebo				

Remisión clínica según FA/DA (población de fuera de EE.UU.) ^a	40,3 % (77 /191) frente 19,8 % (37 /187) 20,5 (11,6; 29,5)	< 0,001	41,0 % (139/336) frente 21,7 % (38/175) 18,8 (10,8; 26,8)	< 0,001
Respuesta endoscópica a las 12 semanas ^a	34,2 % (65/191) frente 11,2 % (21/187) 23,1 (15,1; 31,1)	< 0,001	32,1 % (109/339) frente 12 % (21/175) 20,3 (13,6; 27,1)	< 0,001
Remisión clínica según puntuación CDAI (EE.UU.) ^a	39,8 % (76/191) frente 19,3 % (36/187) 20,4 (11,5; 29,3)	< 0,001	41,6 % (141 /339) frente 24,6 % (43/175) 16,7 (8,5; 24,9)	< 0,001
Respuesta clínica según puntuación CDAI a las 4 semanas ^b	32,5 % (62/191) frente 20,9 % (39/187) 11,8 (3,0; 20,5)	0,008	37,2 (126/339) frente 25,2 (44/175) 11,2 (3,1; 19,2)	< 0,001
Remisión clínica según FA/DA a las 4 semanas ^b	18,3 % (35/191) frente 8,0 % (15/187) 10,3 (3,7; 16,8)	0,002	21,2 (72/339) frente 9,1 (16/175) 11,7 (5,7; 17,8)	< 0,001
Respuesta clínica según puntuación CDAI a las 12 semanas ^b	40,3 % (77/191) frente 19,8 % (37/187) 20,5 (11,6; 29,5)	< 0,001	64,9 (220/339) frente 36,7 (64/175) 27,7 (19,0; 36,4)	< 0,001
Cambio desde el estado basal en el índice FACIT-Fatiga a las 12 semanas ^b	10,8 (0,81) (N = 172) frente 7,7 (0,87) (N = 144) 3,0 (0,7; 5,3)	0,020	10,1 (0,58) (N = 310) frente 6,0 (0,86) (N =134) 4,1 (2,1; 6,1)	< 0,001
Cambio desde el estado basal en el índice IBDQ a las 12 semanas ^b	42,2 (2,60) (N = 172) frente 27,2 (2,76) (N = 144) 15,0 (7,7; 22,4)	< 0,001	43,0 (1,85) (N = 310) frente 23,6 (2,72) (N =134) 19,4 (13,1; 25,8)	< 0,001
Respuesta clínica mejorada según FA/Da y respuesta endoscópica a las 12 semanas ^c	24,1 (46/191) frente 7,0 (13/187) 17,3 (10,3; 24,2)	< 0,001	23,2 (79/339) frente 8,0 (14/175) 15,2 (9,3; 21,2)	< 0,001

Remisión endoscópica a las 12 semanas ^c	20,4 (39/191) frente 4,3 (8/187) 16,2 (9,9; 22,4)	< 0,001	23,9 (81/339) frente 9,1 (16/175) 15,4 (9,4; 21,4)	< 0,001
Respuesta clínica mejorada según FA/DA a las 4 semanas ^c	38,7 (74/191) frente 31,6 (59/187) 7,1 (-2,4; 16,6)	0,142 ^{NS}	43,4(147/339) frente 31,0 (54/175) 11,8 (3,2; 20,3)	0,007
Remisión endoscópica libre de úlceras a las 12 semanas (curación de mucosa) ^c	15,4 (29) (N = 190) frente 4,3 (8) (N = 189) 11,2 (5,3; 17,0)	0,001	16,4 (55) (N = 338) frente 7,6 (13) (N = 173) 9,1 (3,7; 14,5)	0,001
Respuesta clínica mejorada según FA/DA a las 12 semanas ^c	59,2 (113) frente 39,1 (73) 22,8 (13,0; 32,5)	< 0,001	64,3 (218/336) frente 41,9 (73/175) 21,6 (12,8; 30,4)	< 0,001

IC = Intervalo de Confianza; FD/DA = Frecuencia de Deposiciones / Dolor Abdominal; CDAI = índice de la actividad de la enfermedad de Crohn, por sus siglas en inglés, Crohn's Disease Activity Index; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; COVID-19 = Enfermedad por Coronavirus-2019; MMRR: Modelo de Mixto de Medidas Repetidas, por sus siglas en inglés Mixed Model Repeated Measurement.

a = variable principal; b = variables secundarias clave corregidas por multiplicidad, error de tipo I, según modelo jerárquico secuencial; c = selección de variables secundarias corregidas por multiplicidad según procedimiento de Bonferroni-Holm; d) Las diferencias ajustadas con IC al 95 % y el valor de p se ha calculado según el test CMH estratificado (número de fallo a líneas previas de biológicos [≤ 1 , > 1], uso de esteroides al inicio [Si, No] para el tratamiento de dos grupos. En cada grupo, la diferencia de tratamientos al 95 % IC se calculó usando la aproximación de la normal a la distribución binomial. Los cálculos están realizados basándose en una imputación de no respondedores incorporando una imputación múltiple para el manejo de los datos faltantes debido a COVID-19 o una imputación de no respondedores solo si no hay datos faltantes debido a COVID-19. En las variables secundarias, el IC 95 % y el valor de p para la comparación de variables continuas entre risankizumab y placebo se calcularon usando el modelo MMRR, teniendo en cuenta las diferencias al estado basal, tratamiento, visitas, tratamiento por interacción de visita; así como factores de estratificación del modelo. ^{NS} = La variable no alcanzó la significancia estadística en base al procedimiento de evaluación pre-especificado.

Tabla 3. Resultados de Eficacia en la semana 12, en subgrupos de pacientes con o sin fracaso a tratamiento biológico previo, estudio de inducción *M16-006 (ADVANCE)*.

Co-Variable principal en función de si hay fracaso o no a tratamiento biológico previo	Placebo, % (n/N)	Risankizumab 600 mg, % (n/N)	Risankizumab 1200 mg, % (n/N)	Diferencia (no ajustada) entre risankizumab 600 mg y placebo (IC 95 %)	Diferencia (no ajustada) entre risankizumab 1200 mg y placebo (IC 95 %)
Remisión clínica según FADA (población de fuera de EE.UU.)					
<i>Fracaso a tratamiento biológico previo</i>	22,7 % (22/97)	40,5 % (79/195)	38,7 (77/199)	17,8 (7,0; 28,6)	16,0 (5,3; 26,7)
<i>Sin fracaso a tratamiento biológico previo</i>	20,6 % (16/78)	47,5 % (67/141)	44,3 (62/140)	27,0 (14,8; 39,2)	23,7 (11,6; 35,9)
Remisión clínica según CDAI (EE.UU.)					
<i>Fracaso a tratamiento biológico previo</i>	25,8 % (25/97)	42,5 % (83/195)	37,7 % (75/199)	16,7 (5,5; 27,8)	11,9 (0,9; 22,9)
<i>Sin fracaso a tratamiento biológico previo</i>	23,1 % (18/78)	48,9 % (69/141)	47,1 % (66/140)	25,8 (13,3; 38,3)	24,0 (11,5; 36,5)
Respuesta endoscópica					
<i>Fracaso a tratamiento biológico previo</i>	11,4 % (11/97)	32,9 % (64/195)	23,8 % (47/199)	21,5 (12,3; 30,7)	12,5 (3,8; 21,1)
<i>Sin fracaso a tratamiento biológico previo</i>	12,8 % (10/78)	50,5 % (71/141)	43,9 % (61/140)	37,7 (26,5; 48,8)	31,1 (20,0; 42,2)

IC = Intervalo de Confianza; FD/DA = Frecuencia de Deposiciones / Dolor Abdominal; CDAI = índice de la actividad de la enfermedad de Crohn, por sus siglas en inglés, *Crohn's Disease Activity Index*;

Tabla 4. Resultados de Eficacia en la semana 52 del estudio de mantenimiento M16-000 (FORTIFY), subestudio 1.

Co-Variable principal ^(a) y secundarias ^(b)	Randomizado placebo SC, % (n/N)	Risankizumab 180 mg SC, % (n/N)	Risankizumab 360 mg SC, % (n/N)	Diferencia ajustada entre risankizumab 180 mg y placebo SC (IC 95 %)	Diferencia ajustada entre risankizumab 360 mg y placebo SC (IC 95 %)
Variables co-primarias					
Remisión clínica según FA/DA (población de fuera de EE.UU.) ^a	39,6 % (65/164)	46,5 % (73/157)	51,8 % (73/141)	7,7 (-2,1;17,5) ^{NS}	15,2 (4,9; 25,4) ^{** S}
Remisión clínica según CDAI (EE.UU.) ^a	40,9 % (67/164)	55,4 % (87/157)	52,2 % (74/141)	14,7 (5,0; 24,5) ^{** S}	14,6 (4,3; 25,0) ^{** S}
Respuesta endoscópica ^a	22,0 % (36/164)	47,1 % (74/157)	46,5 % (66/141)	26,0 (17,2; 34,7) ^{*** S}	27,8 (18,7; 37,0) ^{*** S}
Variables secundarias de soporte					
Mantenimiento de la remisión clínica FD/DA ^b	50,5 % (46/91)	64,1 % (59/92)	69,2 % (50/72)	14,4 (0,5; 28,3) ^{** NS}	21,0 (6,5; 35,5) ^{** NS}
Remisión endoscópica libre de úlceras (curación de la mucosa) ^b	10,5 % (17/162)	24,2 % (38/157)	30,5 % (43/141)	13,9 (6,6;21,2) ^{*** NS}	22,0 (14,3;29,7) ^{*** NS}
Remisión endoscópica ^b	12,8 % (21/164)	29,9 % (47/157)	39,1 % (55/141)	17,2 (9,3; 25,0) ^{*** NS}	28,5 (19,9; 37,0) ^{*** NS}
Respuesta clínica mejorada ^b	49,4 % (81/164)	61,8 % (97/157)	59,5 % (84/141)	12,9 (2,7; 23,1) ^{* NS}	12,8 (2,2; 23,3) ^{* NS}
Remisión profunda: remisión clínica FD/DA y remisión endoscópica ^b	9,8 % (16/164)	22,3 % (35/157)	27,7 % (39/141)	12,7 (5,4; 20,0) ^{** NS}	20,2 (12,3; 28,2) ^{*** NS}

IC = Intervalo de Confianza; FD/DA = Frecuencia de Deposiciones / Dolor Abdominal; CDAI = índice de la actividad de la enfermedad de Crohn, por sus siglas en inglés, *Crohn's Disease Activity Index*; S, por sus siglas en inglés, *statistically Significant*. NS, por sus siglas en inglés, *Non-statistically Significant*. La variable alcanzó o no alcanzó la significación estadística en función del criterio estadístico utilizado. Valor de p, * ≤ 0,1; ** ≤ 0,01; *** ≤ 0,001. En las variables secundarias se trata de valores de p nominales. a = variable principal; b = variables secundarias clave corregidas por multiplicidad, error de tipo I.

Tabla 5. Resultados de Eficacia en la semana 52, en subgrupos de pacientes con o sin fracaso a tratamiento biológico previo en el estudio de mantenimiento (*FORTIFY*, subestudio 1).

Co-VARIABLE principal en función de si hay fracaso o no a tratamiento biológico previo	Randomizado a placebo SC, % (n/N)	Risankizumab 180 mg SC, % (n/N)	Risankizumab 360 mg SC, % (n/N)	Diferencia (no ajustada) entre risankizumab 180 mg y placebo SC (IC 95 %)	Diferencia (no ajustada) entre risankizumab 360 mg y placebo SC (IC 95 %)
Remisión clínica según FADA (población de fuera de EE.UU.)					
<i>Fracaso a tratamiento biológico previo</i>	34,1 % (42/123)	40,7 % (46/113)	48,1 % (49/102)	6,6 (-5,8; 18,9)	14,0 (1,1; 26,8)
<i>Sin fracaso a tratamiento biológico previo</i>	56,1 % (23/41)	61,4 % (27/44)	61,5 % (24/39)	5,3 (-15,7;26,2)	5,4 (-16,1; 27,0)
Remisión clínica según CDAI (EE.UU.)					
<i>Fracaso a tratamiento biológico previo</i>	35,0 % (43/123)	48,7 % (55/113)	47,6 % (49/102)	13,7 (1,2; 26,2)	12,7 (-0,2; 25,6)
<i>Sin fracaso a tratamiento biológico previo</i>	58,5 % (24/41)	72,2 % (32/44)	64,1 % (25/39)	14,2 (-5,8; 34,2)	5,6 (-15,7; 26,9)
Respuesta endoscópica					
<i>Fracaso a tratamiento biológico previo</i>	20,3 % (25/123)	40,7 % (46/113)	43,7 % (45/102)	20,4 (8,9; 31,9)	23,4 (11,4; 35,4)
<i>Sin fracaso a tratamiento biológico previo</i>	26,8 % (11/41)	63,6 % (28/44)	53,8 % (21/39)	36,8 (17,2; 56,5)	27,0 (6,3; 47,7)

IC = Intervalo de Confianza; FD/DA = Frecuencia de Deposiciones / Dolor Abdominal; CDAI = índice de la actividad de la enfermedad de Crohn, por sus siglas en inglés, *Crohn's Disease Activity Index*

Referencias

- 1 Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006. 55(6): 749-53.
- 2 Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis*. 2011. 17(6): 1415-22.
- 3 Pariente B, Mary JY, Danese S, Chowers Y, De Cruz P, D'Haens G, et al. Development of the Lémann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2015. 148(1): 52-63.e3.
- 4 Cushing K, Higgins PDR. Management of Crohn Disease: A Review. *JAMA*. 2021. 325(1): 69-80.
- 5 Schmitt H, Neurath MF, Atreya R. Role of the IL23/IL17 Pathway in Crohn's Disease. *Front Immunol*. 2021.12: 622934.
- 6 Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017. 390(10114): 2769-2778.
- 7 Chaparro M, Garre A, Núñez Ortiz A, Diz-Lois Palomares MT, Rodríguez C, Riestra S, et al. Incidence, Clinical Characteristics and Management of Inflammatory Bowel Disease in Spain: Large-Scale Epidemiological Study. *J Clin Med*. 2021. 10(13):2885.
- 8 Puig L, Ruiz de Morales JG, Dauden E, Andreu JL, Cervera R, Adán A, et al. La prevalencia de diez enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID) en España [Prevalence of ten Immune-mediated inflammatory diseases (IMID) in Spain]. *Rev Esp Salud Publica*. 2019. 93:e201903013.
- 9 Ministerio de Sanidad. Subdirección General de Información Sanitaria. Registro de Actividad de Atención Especializada – RAE-CMBD. Dirección de la web: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.mscbs.es/PUBLICOSNS>.
- 10 Algoritmos de tratamiento en enfermedad moderada-grave y con terapia anti-TNF- α para pacientes con EC. Organización Europea de la EC y Colitis. Disponible en: <http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/algorithm/>
- 11 ECCO-EFCCA Patient Guidelines on Crohn's Disease.
- 12 Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Reguero MD, Gerson LB, et Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2018. 113: 481-517.
- 13 Feuerstein JD, Ho EY, Shmidt E, Singh H, Falck-Ytter Y, Sultan S, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2021. 160 (7): 2496-2508.
- 14 Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019. 68(Suppl 3):s1-s106. Erratum in: *Gut*. 2021. 70(4):1.
- 15 Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021. 160(5):1570-1583.

- 16 Petagna L, Antonelli A, Ganini C, Bellato V, Campanelli M, Divizia A et al. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biology Direct*. 2020. 15:23, 1-10.
- 17 Irving PM, Geary RB, Sparrow MP, Gibson PR. Review article: appropriate use of corticosteroids in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007. 26(3): 313-29.
- 18 Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017. 11(1):3-25.
- 19 Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008. 2008(2): CD006792.
- 20 Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976. 70(3):439-44.
- 21 Papay P, Ignjatovic A, Karmiris K, Amarante H, Milheller P, Feagan B, et al. Optimising monitoring in the management of Crohn's disease: a physician's perspective. *J Crohns Colitis*. 2013. 7(8): 653-69.
- 22 Koutroumpakis E, Katsanos KH. Implementation of the simple endoscopic activity score in crohn's disease. *Saudi J Gastroenterol*. 2016. 22(3): 183-91.
- 23 Liu JK et Lichtenstein GR. Chapter 21 - Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastrointestinal Endoscopy (Second Edition)*. 2012. Pages 243-264.
- 24 Lehmann FS, Burri E, Beglinger C. The role and utility of faecal markers in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2015. 8(1): 23-36.
- 25 Williet N, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Patient-reported outcomes as primary end points in clinical trials of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014. 12(8): 1246-1256.e1246.
- 26 EMA Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's Disease. CPMP/EWP/2284/99 Rev. 2 Adoptada en junio 2018 por el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA.
- 27 Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de Vedolizumab (Entyvio ®) en EEI. IPT, 17/2018.
- 28 Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ustekinumab (Stelara ®) en enfermedad de Crohn. IPT, 33/2017.
- 29 Berinstein EM, Sheehan JL, Jacob J, Steiner CA, Stidham RW, Shannon C, et al. Efficacy and Safety of Dual Targeted Therapy for Partially or Non-responsive Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of the Literature. *Dig Dis Sci*. 2023 Jun;68(6):2604-2623.
- 30 Sulz MC, Burri E, Michetti P, Rogler G, Peyrin-Biroulet L, et Seibold F. Treatment Algorithms for Crohn's Disease. *Digestion*. 2020. 101(suppl 1): 43-57.
- 31 Informe de Posicionamiento Terapéutico de Darvadstrocel (Alofisel ®) en el tratamiento de fístulas perianales complejas en enfermedad de Crohn. IPT, 50/2019.
- 32 Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2018. 98(11): 661-669.

- 33 Verburgt CM, Ghiboub M, Benninga MA, de Jonge WJ, et Van Limbergen JE. Nutritional Therapy Strategies in Pediatric Crohn's Disease. *Nutrients*. 2021. 13 (1): 212.
- 34 Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016. 7(1): e135.
- 35 Fine S, Papamichael K, Cheifetz AS. Etiology and Management of Lack or Loss of Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & hepatology*. 2019. 15(12): 656.
- 36 Dubois-Camacho K, Ottum PA, Franco-Muñoz D, De la Fuente M, Torres-Riquelme A, Díaz-Jiménez D, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel diseases: From clinical practice to molecular biology. *World J Gastroenterol*. 2017. 23(36): 6628-6638.
- 37 Peyrin-Biroulet, L, Danese S, Argollo M, Pouillon L, Peppas S, Gonzalez-Lorenzo M, et al. Loss of Response to Vedolizumab and Ability of Dose Intensification to Restore Response in Patients With Crohn's Disease or Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018. 17 (5): 838-846.e2.
- 38 Iborra M, Beltrán B, Fernández-Clotet A, Iglesias-Flores E, Navarro P, Rivero M, et al. GETECCU group (Grupo Español de trabajo de Enfermedades de Crohn y Colitis Ulcerosa). Real-world long-term effectiveness of ustekinumab in Crohn's disease: results from the ENEIDA registry. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020. 52(6): 1017-1030.
- 39 Ficha técnica y prospecto de Risankizumab (Skyrizi ®), 600 mg concentrado para solución para perfusión. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_es.pdf.
- 40 Ficha técnica y prospecto de Risankizumab (Skyrizi ®), 360 mg solución inyectable en cartucho. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_es.pdf.
- 41 EPAR (*European Public Assessment Report*). Extension. Skyrizi-H-C-004759-X-0020-G. Adopted:08/12/2022. Reference Number:EMA/887275/2022.
- 42 Loftus E, Griffith J, Neimark E, Song A, Wallace K, Nannapaneni S et al. On-Body Injector Administration of Risankizumab for Treatment of Moderate-to-Severe Crohn's Disease: Data From the Fortify Open-Label Longitudinal Real-Life Handling Substudy. *The American Journal of Gastroenterology*. 2022. 117. p S10.
- 43 Información disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skyrizi>.
- 44 Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol*. 2014. 14(9): 585-600.
- 45 Singh S, Kroe-Barrett RR, Canada KA, Zhu X, Sepulveda E, Wu H, et al. Selective targeting of the IL23 pathway: Generation and characterization of a novel high-affinity humanized anti-IL23A antibody. *MAbs*. 2015. 7(4): 778-91.
- 46 Parigi TL, Iacucci M, Ghosh S. Blockade of IL-23: What is in the Pipeline? *J Crohns Colitis*. 2022. 16(Supplement_2):ii64-ii72.
- 47 Verstockt B, Salas A, Sands BE, Abraham C, Leibovitz H, Neurath MF, et al. IL-12 and IL-23 pathway inhibition in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jul;20(7):433-446.
- 48 D'Haens G, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet*. 2022. 399(10340): 2015-2030.

- 49 Ferrante M, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *Lancet*. 2022. 399(10340): 2031-2046.
- 50 Ferrante M, Irving PM, Abreu MT, Axler J, Gao X, Cao Q, et al. Maintenance Risankizumab Sustains Induction Response in Patients with Crohn's Disease in a Randomized Phase 3 Trial. *J Crohns Colitis*. 2023 Oct 5;jjad168.
- 51 Tinsley A, Macklin EA, Korzenik JR, et Sands BE. Validation of the functional assessment of chronic illness therapy-fatigue (FACIT-F) in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Dec;34(11-12):1328-36.
- 52 López-Vivancos J, Casellas F, Badia X, Vilaseca J, et Malagelada JR. Validation of the spanish version of the inflammatory bowel disease questionnaire on ulcerative colitis and Crohn's disease. *Digestion*. 1999;60(3):274-80.
- 53 Vergara M, Montserrat A, Casellas F, Villoria A, Suarez D, Maudsley M, et al. A new validation of the Spanish Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-Crohn's disease version. *Value Health*. 2011 Sep-Oct;14(6):859-61.
- 54 Alonso J, Prieto L, et Antó JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Medicina clinica*. 1995. 104(20), 771-776.
- 55 Peyrin-Biroulet L, Ghosh S, Lee SD, Lee WJ, Griffith J, Wallace K, et al. Effect of risankizumab on health-related quality of life in patients with Crohn's disease: results from phase 3 MOTIVATE, ADVANCE and FORTIFY clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023 Mar;57(5):496-508.
- 56 CHMP Assessment Report on group of extensions of marketing authorisation. Skyrizi. International non-proprietary name: risankizumab. Procedure No. EMEA/H/C/004759/X/0020/G.
- 57 Sandborn WJ, Hanauer S, Van Assche G, Panés J, Wilson S, Petersson J, et al. Treating beyond symptoms with a view to improving patient outcomes in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2014. 8(9): 927-35.
- 58 Study Comparing Intravenous (IV)/Subcutaneous (SC) Risankizumab to IV/SC Ustekinumab to Assess Change in Crohn's Disease Activity Index (CDAI) in Adult Participants With Moderate to Severe Crohn's Disease (CD) (SEQUENCE). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04524611* Información del ensayo clínico disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04524611>
- 59 Información disponible de la CADTH en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0767REC-Skyrizi_August%2022%2C2023-meta.pdf
- 60 Información disponible del NICE en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta888>
- 61 Información disponible del SMC en: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/risankizumab-skyrizi-abb-smc2534/>
- 62 Información disponible del IQWiG en: https://www.iqwig.de/download/a22-133_risankizumab_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf
- 63 Información disponible del G-BA en: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6041/2023-06-15_AM-RL-XII_Risankizumab_D-892.pdf
- 64 Información disponible de HAS en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3426348/en/skyrizi-risankizumab-crohn-s-disease.

- 65 Best WR, Beektel JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976. 70(3): 439-44.
- 66 Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002.122(2): 512-30.
- 67 Jones J, Loftus EV Jr, Panaccione R, Chen LS, Peterson S, McConnell J, et al. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008. 6(11): 1218-24.
- 68 Cellier C, Sahnoud T, Froguel E, Adenis A, Belaiche J, Bretagne JF, et al. Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases. The Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gut*. 1993. 35(2): 231-5.
- 69 Gisbert JP, Chaparro M. Predictors of Primary Response to Biologic Treatment [Anti-TNF, Vedolizumab, and Ustekinumab] in Patients With Inflammatory Bowel Disease: From Basic Science to Clinical Practice. *J Crohns Colitis*. 2020. 14(5): 694-709.
- 70 Dalal RS, Njie C, Marcus J, Gupta S, Allegretti JR. Predictors of Ustekinumab Failure in Crohn's Disease After Dose Intensification. *Inflamm Bowel Dis*. 2021. 27(8): 1294-1301.
- 71 Bermejo F, Jiménez L, Algaba A, Vela M, Bastida G, Merino O, et al. Re-induction With Intravenous Ustekinumab in Patients With Crohn's Disease and a Loss of Response to This Therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2022. 28(1): 41-47.
- 72 Srinivasan A, Vasudevan A, McFarlane A, Sparrow MP, Gibson PR, Van Langenberg DR. Anti-TNF Re-induction Is as Effective, Simpler, and Cheaper Compared With Dose Interval Shortening for Secondary Loss of Response in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2018. 12(3): 280-288.
- 73 Koutroumpakis E, Katsanos KH. Implementation of the simple endoscopic activity score in crohn's disease. *Saudi J Gastroenterol*. 2016. 22(3): 183-91.
- 74 Wintjens D, Bergey F, Saccenti E, et al. Disease activity patterns of Crohn's disease in the first ten years after diagnosis in the population-based IBD South Limburg Cohort. *J Crohns Colitis*. 2021. 15: 391-400.
- 75 Lehmann FS, Burri E, Beglinger C. The role and utility of faecal markers in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2015. 8(1): 23-36.
- 76 Sakemi R, Mitsuyama K, Morita M, Yoshioka S, Kuwaki K, Tokuyasu H, et al. Altered serum profile of the interleukin-22 system in inflammatory bowel disease. *Cytokine*. 2020. 136: 155264.
- 77 Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*. 2004. 60(4): 505-12.
- 78 Hazlewood GS, Pokharel G, Deardon R, Marshall DA, Bombardier C, Tomlinson G et al. Patient preferences for maintenance therapy in Crohn's disease: A discrete-choice experiment. *PLoS One*. 2020. 15(1): e0227635.
- 79 Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardtsen J, Erichsen R, Jensen GV, Torp-Pedersen C. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death--a Danish nationwide cohort study. *PLoS One*. 2013. 8(2): e56944.

- 80 De Hertogh G, Geboes K. Crohn's disease and infections: a complex relationship. *MedGenMed*. 2004. 6(3):14.
- 81 Irving PM, de Lusignan S, Tang D, Nijher M, Barrett K. Risk of common infections in people with inflammatory bowel disease in primary care: a population-based cohort study. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021. 8(1): e000573.
- 82 Kirchgesner J, Lemaitre M, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2018. 155(2): 337-346.e10.
- 83 Andersen NN, Jess T. Risk of infections associated with biological treatment in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014. 20(43): 16014-9.
- 84 Holmgren J, Fröberg A, Visuri I, Halfvarson J, Hjortswang H, Karling P, et al. The Risk of Serious Infections Before and After Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2022. izac097.
- 85 Taborelli M, Sozzi M, Del Zotto S, Toffolutti F, Montico M, Zanier L, et al. Risk of intestinal and extra-intestinal cancers in patients with inflammatory bowel diseases: A population-based cohort study in northeastern Italy. *PLoS One*. 2020. 15(6): e0235142.
- 86 Restellini S, Chazouillères O, Frossard JL. Hepatic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Liver Int*. 2017. 37(4): 475-489.
- 87 Pang Y, D'Cunha R, Mohammad AS, Wang Z, Duan R, Kalabic J, et al. Clinical Bridging From Prefilled Syringe to On-body Injector for Risankizumab in Crohn's Disease. *Clin Ther*. 2024 Jan;46(1):30-39.
- 88 Loftus EV Jr, Griffith J, Neimark E, Song A, Wallace K, Nannapaneni S, et al. Efficacy, Safety, Patient Experience, and Tolerability of Risankizumab Administered by On-Body Injector for Moderate to Severe Crohn's Disease. *Adv Ther*. 2023 May;40(5):2311-2325.
- 89 Thomaidou E, Ramot Y. Injection site reactions with the use of biological agents. *Dermatol Ther*. 2019. 32(2): e12817.
- 90 Ficha técnica y prospecto de infliximab (Remicade ® o Remsima ®), 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_es.pdf y en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remcima-epar-product-information_en.pdf.
- 91 Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002 May 4;359(9317):1541-9.
- 92 Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010 Apr 15;362(15):1383-95.
- 93 Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015. 148(2): 344-54.e5; quiz e14-5.
- 94 Sokol H, Seksik P, Carrat F, Nion-Larmurier I, Vienne A, Beaugerie L, et al. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut*. 2010. 59(10): 1363-8.
- 95 Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naïve patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019. 4(5): 341-353.

96 Bots SJ, Parker CE, Brandse JF, Löwenberg M, Feagan BG, Sandborn WJ, et al. Anti-Drug Antibody Formation Against Biologic Agents in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs*. 2021. 35(6): 715-733.

97 Ficha técnica y prospecto de adalimumab (Humira®), 20 mg solución inyectable en jeringa precargada. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_es.pdf.

98 Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006. 130 (2): 323-33; quiz 591.

99 Panaccione R, Sandborn WJ, D'Haens G, Wolf DC, Berg S, Maa JF, et al. Clinical Benefit of Long-Term Adalimumab Treatment in Patients With Crohn's Disease Following Loss of Response or Intolerance to Infliximab: 96-Week Efficacy Data From GAIN/ADHERE Trials. *J Crohns Colitis*. 2018 Jul 30;12(8):930-938.

100 Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007 Jan;132(1):52-65.

101 Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Geboes K, et al. Characterisation of Mucosal Healing with Adalimumab Treatment in Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results from the EXTEND Trial. *J Crohns Colitis*. 2017. 11(4): 425-434.

102 Kopylov U, Al-Taweel T, Yaghoobi M, Nauche B, Bitton A, Lakatos PL, et al. Adalimumab monotherapy versus combination therapy with immunomodulators in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2014. 8(12): 1632-41.

103 Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, et al. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. *J Crohns Colitis*. 2016. 10(11): 1259-1266.

104 Panaccione R, Sandborn WJ, D'Haens G, Wolf DC, Berg S, Maa JF, et al. Clinical Benefit of Long-Term Adalimumab Treatment in Patients With Crohn's Disease Following Loss of Response or Intolerance to Infliximab: 96-Week Efficacy Data From GAIN/ADHERE Trials. *J Crohns Colitis*. 2018. 12(8): 930-938.

105 Ficha técnica y prospecto de vedolizumab (Entyvio®), 300 mg polvo para concentrado para solución para perfusión o 108 mg solución para inyección SC en jeringa o pluma precargada. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_es.pdf.

106 Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):711-21.

107 Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. 2014 Sep;147(3):618-627.e3.

108 Vermeire S, D'Haens G, Baert F, Danese S, Kobayashi T, Loftus EV, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Vedolizumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results From the VISIBLE 2 Randomised Trial. *J Crohns Colitis*. 2022 Jan 28;16(1):27-38.

109 Ficha técnica y prospecto de ustekinumab (Stelara®), 130 mg concentrado para solución para perfusión o 45-90 mg solución inyectable en jeringa precargada. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_es.pdf.

110 Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1946-1960.

111 Ficha técnica y prospecto de upadacitinib (Rinvoq®), comprimidos de liberación prolongada. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_es.pdf

112 Loftus EV Jr, Panés J, Lacerda AP, Peyrin-Biroulet L, D'Haens G, Panaccione R, et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2023 May 25;388(21):1966-1980.

113 Información disponible en página web de la EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki>.

114 Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2022; 386(4):316-326.

115 Recomendaciones AEMPS. MUH (FV), 08/2022. Inhibidores de la quinasa Janus para enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones para minimizar los riesgos de reacciones adversas graves.

116 Grossberg LB, Papamichael K, Cheifetz AS. Review article: emerging drug therapies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022. 55(7): 789-804.

117 Rundquist S, Eriksson C, Nilsson L, Angelison L, Jäghult S, Björk J, et al. Clinical effectiveness of golimumab in Crohn's disease: an observational study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG). *Scand J Gastroenterol*. 2018. 53(10-11): 1257-1263.

118 Pichler J, Memaran N, Huber WD, Aufricht C, Bidmon-Fliegenschnee B. Golimumab in adolescents with Crohn's disease refractory to previous tumour necrosis factor antibody. *Acta Paediatr*. 2021. 110(2): 661-667.

119 Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, Kuehbacher T, Hebuterne X, Roblin X, et al. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017. 389(10066): 266-275.

120 Labetoulle R, Paul S, Roblin X. Filgotinib for the treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018. 27(3): 295-300.

121 Sandborn WJ, Panés J, Danese S, Sharafali Z, Hassanali A, Jacob-Moffatt R, et al. Etrolizumab as induction and maintenance therapy in patients with moderately to severely active Crohn's disease (BERGAMOT): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023. 8(1): 43-55.

122 Lacey S, Tole S, Tatro AR. Etrolizumab for the Treatment of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: An Overview of the Phase 3 Clinical Program. *Adv Ther*. 2020. 37(7): 3417-3431.

123 Schreiber S. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011. 4(6): 375-89.

124 Refusal CHMP Assessment Report for Cimzia. International Non-proprietary Name: certolizumab pegol. Procedure No. EMEA/H/C/740.

125 Full prescribing information. FDA. Reference ID: 4036048.

126 Refusal CHMP Assessment Report for Natalizumab Elan Pharma. International Non-proprietary Name: natalizumab. Procedure No. EMEA/H/C/000624.

127 Información disponible del ensayo clínico en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03566823>.

128 Feagan BG, Schreiber S, Afzali A, Rieder F, Hyams J, Kollengode K, et al. Ozanimod as a novel oral small molecule therapy for the treatment of Crohn's disease: The YELLOWSTONE clinical trial program. *Contemp Clin Trials*. 2022. 122:106958.

129 Información disponible del ensayo clínico en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03759288>.

130 Sandborn WJ, D'Haens GR, Reinisch W, Panés J, Chan D, Gonzalez S, et al. GALAXI-1 Investigators. Guselkumab for the Treatment of Crohn's Disease: Induction Results From the Phase 2 GALAXI-1 Study. *Gastroenterology*. 2022. 162(6):1650-1664.e8.

131 Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Kierkus J, Higgins PDR, Fischer M, Jairath V, et al. Efficacy and Safety of Mirikizumab in a Randomized Phase 2 Study of Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2022. 162(2):495-508.

132 Fanizza J, D'Amico F, Lusetti F, Fasulo E, Allocca M, Furfaro F, et al. The Role of IL-23 Inhibitors in Crohn's Disease. *J Clin Med*. 2023 Dec 30;13(1):224.

133 Misselwitz B, Juillerat P, Sulz MC, Siegmund B, et Brand S. Emerging Treatment Options in Inflammatory Bowel Disease: Janus Kinases, Stem Cells, and More. *Digestion*. 2020. 101 Suppl 1:69-82.

134 D'Amico F, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Ustekinumab in Crohn's Disease: New Data for Positioning in Treatment Algorithm. *J Crohns Colitis*. 2022. 16(Supplement_2):ii30-ii41.

135 Sands BE, Irving PM, Hoops T, Izanec JL, Gao LL, Gasink C, et al. Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in biologic-naive patients with moderately to severely active Crohn's disease: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3b trial. *Lancet*. 2022. 399(10342): 2200-2211.

136 Pagnini C, Siakavellas SI, Bamias G. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Efficacy of Induction Therapy with a Second Biological Agent in Anti-TNF-Experienced Crohn's Disease Patients. *Gastroenterol Res Pract*. 2018. 2018:6317057.

137 Singh S, Murad MH, Fumery M, Sedano R, Jairath V, Panaccione R, et al. Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021. 6(12): 1002-1014.

138 Wu G, Yang Y, Liu M, Wang Y, et Guo Q. Systematic Review and Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy and Safety of Biosimilars, Biologics and JAK1 Inhibitors for Active Crohn Disease. *Front Pharmacol*. 2021 Apr 14;12:655865.

139 Barberio B, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2023. 72(2): 264-274.

- 140 Vuyyuru SK, Nguyen TM, Murad MH, Narula N, Bessissow T, Zou G, et al. Comparative Efficacy of Advanced Therapies for Achieving Endoscopic Outcomes in Crohn's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024 Jan 6:S1542-3565(24)00003-X.
- 141 Dubinsky M, Ma C, Griffith J, Crowell M, Neimark E, Kligys K, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison Between Risankizumab and Ustekinumab for Induction and Maintenance Treatment of Moderately to Severely Active Crohn's Disease. *Adv Ther*. 2023 Sep;40(9):3896-3911.
- 142 Fumery M, Defrance A, Roblin X, Altwegg R, Caron B, Hébuterne X, et al. Effectiveness and safety of risankizumab induction therapy for 100 patients with Crohn's disease: A GETAID multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023. 57(4): 426-434.
- 143 Avedillo-Salas A, Corral-Cativiela S, Fanlo-Villacampa A, et Vicente-Romero J. The Efficacy and Safety of Biologic Drugs in the Treatment of Moderate-Severe Crohn's Disease: A Systematic Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Nov 8;16(11):1581.
- 144 Herrlinger KR, et Stange EF. Prioritization in inflammatory bowel disease therapy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jul-Dec;17(8):753-767.
- 145 Bressler B. Is there an optimal sequence of biologic therapies for inflammatory bowel disease? *Therap Adv Gastroenterol*. 2023 Apr 5;16:17562848231159452.
- 146 Ungaro RC, Yzet C, Bossuyt P, Baert FJ, Vanasek T, D'Haens GR, et al. Deep Remission at 1 Year Prevents Progression of Early Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2020 Jul;159(1):139-147.
- 147 Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010. 362(15): 1383-95.
- 148 Yarur AJ, McGovern D, Abreu MT, Cheifetz A, Papamichail K, Deepak P, et al. Combination Therapy With Immunomodulators Improves the Pharmacokinetics of Infliximab But Not Vedolizumab or Ustekinumab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Oct;21(11):2908-2917.e10.
- 149 Yzet C, Diouf M, Singh S, Brazier F, Turpin J, Nguyen-Khac E, et al. No Benefit of Concomitant Immunomodulator Therapy on Efficacy of Biologics That Are Not Tumor Necrosis Factor Antagonists in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Apr;19(4):668-679.e8.