INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-350/V1/02042025

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de risankizumab (Skyrizi®) para el tratamiento de pacientes adultos con Colitis Ulcerosa 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

Fecha de publicación: 02 de abril de 2025

## Índice

Introducción ..... 1
Risankizumab (Skyrizi®) ..... 3
Farmacología ..... 4
Eficacia ..... 4
Estudio de inducción, INSPIRE ..... 5
Estudio de mantenimiento, COMMAND ..... 7
Seguridad ..... 10
Discusión ..... 15
Conclusión ..... 18
Grupo de expertos ..... 20
Anexo ..... 21
Referencias ..... 33

## Introducción

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

La prevalencia de la EII ha ido aumentando globalmente con variaciones geográficas (1-3). El número de personas afectadas en el mundo se incrementó de 3,7 millones en 1990 a 6,8 millones en el 2017 (2). La incidencia y la prevalencia de la enfermedad de Crohn y de la CU parece ser más baja en Asia y en Oriente Medio; sin embargo, en algunos países

recientemente industrializados de África, Asia y Sudamérica la incidencia ha ido aumentando (4, 5), argumentándose en su red causal factores asociados a la industrialización y el modo de vida y las dietas occidentales. A nivel nacional el estudio EpidemIBD refleja un total de 3.611 casos incidentes de EII diagnosticados durante 2017 en 108 hospitales que cubren a más de 22 millones de habitantes adultos (alrededor del 50% de la población española). La incidencia acumulada general (casos/100.000 personas-año) durante el primer año de seguimiento fue de 8,1 para CU y fue mayor en el norte de España (Asturias y Navarra) (6).

No se conoce con exactitud la etiología de la EII y su patogénesis. Su origen parece basarse en una combinación de susceptibilidad genética, factores medioambientales y de factores inherentes al sistema inmunológico y el microbioma intestinal. La predisposición genética es mayor para la enfermedad de Crohn que para la colitis ulcerosa (7). Otros factores asociados son la edad (con dos franjas etarias con mayor incidencia: de 15 a 30 años y de 50 a 80 años), el sexo (en el caso de la CU, con una ligera mayor incidencia en hombres), la raza/etnia (con una mayor incidencia en judíos y blancos caucásicos) y ciertas infecciones como gastroenteritis previas (8-11).

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

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

- moderada cuando el paciente tiene deposiciones frecuentes (4 a 6 al día), deposiciones con restos de sangre, anemia leve en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (hemoglobina > 10 g/dL), dolor abdominal de intensidad moderada, sin (o con mínimos) signos de toxicidad sistémica, con mantenimiento de una adecuada nutrición y sin pérdida de peso.

- y grave cuando el paciente tiene deposiciones sanguinolentas frecuentemente (6 o más deposiciones al día) con cólicos abdominales intensos, evidencia de toxicidad sistémica (por ejemplo fiebre, taquicardia, anemia con hemoglobina < 10g/dL y/o elevación de PCR y otros reactantes de fase aguda) e incluso pérdida de peso y malnutrición.

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

El diagnóstico de la CU se basa en la presencia de diarrea crónica durante más de cuatro semanas, la evidencia de inflamación activa en la endoscopia, y de cambios inflamatorios crónicos en la biopsia (16, 17).

Son predictores de riesgo de secuelas a largo plazo: una colitis extensa, la presencia de úlceras profundas, la edad menor de 40 años en el debut, la necesidad de glucocorticoides para inducir la remisión, la corticodependencia para sostener la remisión, el antecedente de hospitalización por CU y la coexistencia de infección.

La colonoscopia con biopsia es necesaria para el diagnóstico y para establecer la extensión topográfica de la inflamación de la mucosa. Permite valorar la actividad endoscópica, comprobar la eficacia de los tratamientos y realizar el screening del cáncer colorrectal.

Los tratamientos farmacológicos pueden agruparse en tratamientos de inducción y en tratamientos de mantenimiento y algunos de estos fármacos pueden emplearse para ambas condiciones.

En el tratamiento de inducción el objetivo es lograr la remisión (clínica y endoscópica) libre de glucocorticoides. Las recomendaciones de las sociedades científicas tienen en cuenta, tanto para la terapia de inducción como para la de mantenimiento de la remisión, los factores asociados de cada paciente (como la coexistencia de otras patologías inflamatorias de estirpe autoinmune, el riesgo de efectos adversos y el uso de otros tratamientos concomitantes, además de las preferencias del paciente) (16).

Así, se dispone de fármacos que contienen ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), glucocorticoides, inmunomoduladores o medicamentos biológicos de tipo inhibidores o anti-Factor de Necrosis Tumoral alfa (anti-TNF), anti-integrinas, anti-interleucinas (anti-IL), pequeñas moléculas orales como moduladores del receptor de la esfingosina-1-fosfato (S1P) o inhibidores de la janus quinasas (iJAK).

Entre los fármacos que contienen ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) se encuentran sulfasalazina, mesalazina, balsalazida y olsalazina.

Entre los inmunomoduladores se encuentran azatioprina y 6- mercaptopurina.

Entre los medicamentos biológicosestán infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, ustekinumab, risankizumab y mirikizumab.

Entre los moduladores del receptor de la esfingosina-1-fosfato, ozanimod y etrasimod.

Entre los iJAK, como tofacitinib, filgotinib y upadacitinib.

En los pacientes no respondedores (primarios: sin respuesta inicial, o secundarios: con pérdida de la respuesta inicial) se suele cambiar a otro medicamento biológico con la misma o diferente diana terapéutica o a pequeñas moléculas de administración oral como los iJAK o a moduladores del S1P (18).

En el tratamiento de mantenimiento el objetivo es mantener la remisión (clínica y endoscópica) libre de glucocorticoides y prevenir la recidiva (clínica y endoscópica). Los pacientes en remisión clínica son seguidos periódicamente con controles médicos y cuando se produce una recaída, si han respondido previamente a un medicamento biológico o a moduladores del S1P, se comprueba la situación clínico-analítico-endoscópica y se ajusta su dosis o se cambia a otro de la misma o de diferente clase. Las preferencias en el cambio varían en función de la historia evolutiva del paciente, la respuesta previa durante el tratamiento activo, el nivel del fármaco empleado, la presencia de anticuerpos anti-fármaco y la disponibilidad de alternativas, entre otros. A pesar de los tratamientos disponibles hay un porcentaje no despreciable de pacientes que no alcanzan la remisión completa (16, 18).

## Risankizumab (Skyrizi®)

Risankizumab (Skyrizi) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa 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 (19).

Es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1) producido en células de ovario de hámster chino por tecnología de ADN recombinante.

La autorización de la indicación de risankizumab en la CU está asociada a la extensión de línea de risankizumab 180 mg. De este modo hay tres presentaciones disponibles: risankizumab 600 mg es un concentrado para solución para perfusión indicado en el tratamiento de inducción y risankizumab 180 mg y 360 mg, solución inyectable en cartucho indicados para la fase de mantenimiento.

La dosis recomendada de inducción es de 1.200 mg administrados mediante perfusión intravenosa en las semanas 0, 4 y 8. A partir de la semana 12, y posteriormente cada 8 semanas, la dosis de mantenimiento recomendada se basa en la situación clínica de cada paciente:

• Se recomienda una dosis de 180 mg administrada mediante inyección subcutánea para los pacientes que experimenten una mejoría adecuada en la actividad de la enfermedad tras la inducción.

• Se recomienda una dosis de 360 mg administrada mediante inyección subcutánea para los pacientes que no experimenten una mejoría adecuada o suficiente de la actividad de la enfermedad tras la inducción.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan mostrado un beneficio terapéutico relevante en la semana 24.

Los pacientes se pueden inyectar este medicamento por vía subcutánea tras haber recibido formación sobre la técnica en las unidades hospitalarias de atención, y tras haber leído las "instrucciones de uso" del prospecto del medicamento antes de la administración.

En los pacientes de 65 o más años no se requiere un ajuste de dosis, pero la información sobre el uso del producto es limitada. No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de risanzikumab 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 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 debe iniciar en pacientes con cualquier infección activa clínicamente relevante hasta que la infección se resuelva o se trate adecuadamente. En pacientes, con antecedentes de infección recurrente o factores de riesgo de infección conocidos, risankizumab se debe usar con precaución. Se debe descartar tuberculosis activa o latente mediante los métodos diagnósticos oportunos antes de 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 las siguientes indicaciones: tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, han perdido respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un fármaco biológico; tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que sean candidatos a tratamiento sistémico; y, solo o en combinación con metotrexato, en el tratamiento de la artritis psoriásica activa en adultos que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

## Farmacología

Risankizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1) que se une selectivamente y con alta afinidad a la subunidad p19 de la citocina interleuquina 23 (IL-23) humana, particularmente sin unirse a la IL-12 (que no tiene subunidad p19), e inhibe su interacción con el complejo receptor de IL-23. La IL-23 es una citocina 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 citocinas proinflamatorias, especialmente IL-17, que es una potente citocina proinflamatoria. Risankizumab ha sido diseñado con modificaciones específicas en las regiones Fab y Fc de la molécula, con el fin de prolongar su vida media, disminuir la inmunogenicidad e incrementar su estabilidad y biodisponibilidad.

## Eficacia

El programa del desarrollo clínico de risankizumab para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave se basa fundamentalmente en dos ensayos clínicos fase 3, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (ensayos bajo los acrónimos INSPIRE o M16-067 y COMMAND o M16-066) (19-21). Los pacientes incluidos tenían ≥18 y ≤80 años de edad y una puntuación de Mayo modificada (mMS) de 5 a 9 (utilizando el sistema de puntuación de Mayo, excluida la evaluación global del médico) y una subpuntuación endoscópica (ES) de 2 ó 3 en la endoscopia de selección, confirmada mediante lector central.

El ensayo INSPIRE incluyó dos subestudios: subestudio-1 de fase 2b, aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo, de 12 semanas de duración y con cuatro ramas de tratamiento (risankizumab 600 mg intravenoso cada 4 semanas o risankizumab 1.200 mg intravenoso cada 4 semanas o risankizumab 1.800 mg intravenoso cada 4 semanas o placebo) y subestudio-2 de similar diseño al subestudio-1 pero con la dosis de 1.200 mg cada 4 semanas de risankizumab intravenoso o placebo (aleatorización en proporción 2:1 y estratificada por uso o no de corticoides basalmente, la puntuación mMS < ó = 7 ó > 7 y una historia de intolerancia o inadecuada respuesta a las terapias avanzadas expresada como 0, 1 ó > 1 tratamiento previo). Los pacientes que alcanzaron la respuesta clínica a las 12 semanas en este estudio de inducción podían entrar en el ensayo de mantenimiento COMMAND.

Este estudio de inducción intravenosa de 12 semanas (INSPIRE) incluyó un periodo de extensión de 12 semanas para los pacientes que no alcanzaron una respuesta clínica. Así, los pacientes que no lograban la respuesta clínica podían entrar en una fase de re-inducción consistente en una aleatorización ciega a una de las siguientes ramas de tratamiento: risankizumab 1.200 mg intravenoso cada 4 semanas o risankizumab 180 mg subcutáneo cada 8 semanas o risankizumab 360 mg subcutáneo cada 8 semanas o placebo con re-evaluación de la respuesta clínica a las 24 semanas y si alcanzaban la respuesta clínica podían entrar en el estudio COMMAND, aunque en este caso los pacientes respondedores con la rama intravenosa sólo podían ser aleatorizados a la rama intravenosa y los pacientes de las ramas subcutáneas permanecerían de forma ciega en la dosis subcutánea en la que habían estado.

En el estudio de mantenimiento, aquellos pacientes que perdían la respuesta clínica (definida como una puntuación del sangrado rectal de 1 o más respecto a la puntuación de la semana 0, o bien una subpuntuación endoscópica de 2 ó 3) al inicio de la semana 16 podían recibir hasta dos dosis de tratamiento de rescate no ciego con risankizumab 1.200 mg intravenoso seguido de risankizumab 360 mg subcutáneos cada 8 semanas.

En estos ensayos la “terapia convencional” incluía corticoides e inmunomoduladores y la “terapia avanzada”, fármacos biológicos anti-TNF, iJAK e inhibidores de la integrina y se contemplaba como uno de los criterios de inclusión la historia de intolerancia o inadecuada respuesta al tratamiento convencional solo, a una o más terapias avanzadas o a la combinación de terapia convencional y terapia avanzada. No obstante, cabe destacar que existen datos muy limitados sobre el uso de risankizumab tras upadacitinib, puesto que sólo cinco pacientes de los que iniciaron el estudio INSPIRE fueron tratados con upadacitinib (22). Como criterios de exclusión estaban la exposición previa a inhibidores p40 (como ustekinumab) y a inhibidores p19 (como mirikizumab y risankizumab).

## Estudio de inducción, INSPIRE

En el subestudio-1 la variable principal de estudio fue la tasa de remisión clínica a las 12 semanas, evaluada mediante la puntuación mMS (puntuación de la frecuencia de deposiciones ≤1 y no más que basalmente, puntuación de sangrado = 0 y subpuntuación endoscópica ≤1 sin friabilidad).

Las variables secundarias incluyeron la mejoría endoscópica, la remisión endoscópica y la respuesta clínica conforme a las puntuaciones de síntomas relevantes. Se incluyeron los pacientes con CU de moderada a grave con fracaso previo (para alcanzar la respuesta clínica) con terapias avanzadas o con terapias convencionales. Como terapias avanzadas se entendieron los medicamentos biológicos y los iJAK. También se evaluó la inmunogenicidad utilizando un enfoque escalonado (con tres determinaciones para confirmación). Para la evaluación de inmunogenicidad, con el cálculo de anticuerpos anti-fármaco (anticuerpos emergentes durante el tratamiento) y la incidencia de anticuerpos

neutralizantes, se usaron los pacientes evaluables (aquellos que tenían al menos una determinación basal en semana 0). Se definió la incidencia de anticuerpos anti-risankizumab cuando un paciente tenía anticuerpos-antifármaco negativos o no se había realizado la determinación basal y luego se positivizaban una o más veces después de esta semana 0, o bien si tenía anticuerpos anti-risankizumab basales positivos y luego su título aumentaba 4 o más veces.

En el subestudio-2 la variable principal fue la misma que en el subestudio-1 y las variables secundarias también fueron similares. Durante el período de inducción se balancearon las ramas de tratamiento en función de la edad y las características médicas basales. Previamente también se constató una ausencia de impacto significativo en la interpretabilidad de los resultados del ensayo que pudiese ser debida a los tratamientos previos o concomitantes.

Se aleatorizaron un total de 975 pacientes, los cuales recibieron por vía intravenosa risankizumab 1.200 mg (n = 650) o placebo (n = 325) en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. El 98% (637) de los pacientes del grupo de risankizumab y el 92% (298) de los del grupo placebo completaron las 12 semanas de seguimiento.

El análisis estadístico de eficacia primaria de este ensayo de inducción incluyó a aquellos pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco y fue evaluado a un nivel de significación estadística de dos vías del 0,05 para risankizumab comparado con el placebo y fue un análisis por Intención de Tratar (ITT). Si la variable primaria alcanzaba la significación se continuaba la evaluación de las variables secundarias. La primera aproximación para el manejo de datos perdidos en el análisis de eficacia, tanto para este ensayo como para el de mantenimiento, era imputarlos como no-respondedores mientras se incorporaba la imputación múltiple para manejar los datos ausentes debido a restricciones logísticas por la pandemia de COVID-19 o restricciones geopolíticas para las variables categóricas. Para las variables continuas, se utilizaron imputaciones múltiples que incorporaron el retorno a los valores basales.

La población näive expuesta en la inducción fue el 49% y el 48% para risankizumab y placebo, respectivamente. De los pacientes incluidos en el análisis de eficacia primaria, el 52% (503) en el estudio de inducción y el 75% (411) en el estudio de mantenimiento contaban con una historia de intolerancia o respuesta inadecuada a terapias avanzadas (a uno o más tratamientos biológicos, inhibidores de JAK y/o moduladores del receptor de S1P). De estos 503 pacientes, 488 (97%) fracasaron a los tratamientos biológicos y 90 (18%) fracasaron a iJAK. Se permitió a los pacientes incluidos utilizar una dosis estable de corticoesteroides orales (hasta 20 mg/día de prednisona o equivalente), inmunomoduladores y aminosalicilatos. Al inicio del estudio INSPIRE, el 36% de los pacientes recibían corticoesteroides, el 17% inmunomoduladores y el 73% aminosalicilatos. La actividad de la enfermedad de los pacientes era moderada (mMS ≤7) en el 58% de los pacientes y grave (mMS >7) en el 42% restante.

- Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con risankizumab alcanzó la variable primaria de remisión clínica en la semana 12 en comparación con placebo (20,3% *vs* 6%, diferencia ajustada entre grupos 14%, con IC 95%: 10-18%, p < 0,001).
- En cuanto a las variables secundarias:

- Mejoría de la respuesta clínica con risankizumab (64,3% *vs* 35,7%, diferencia ajustada entre grupos 28,6%, IC 95%: 22,3-34,8%, p < 0,001)

- A través de la variable secundaria índice de Mayo parcial modificado (pmMS, (en este estudio de inducción sólo se valoró en la semana 4; definido como la disminución del 30% o más y de un punto en relación a lo basal y una disminución de la puntuación del sangrado rectal de uno o más o una la puntuación absoluta del sangrado rectal de uno o menos) se constató un inicio de la eficacia rápido y una proporción de pacientes que alcanzó la respuesta clínica ya en la semana 4 mayor en los pacientes tratados con risankizumab que en los tratados con placebo (52,2% *vs* 30,5%, diferencia ajustada entre grupos 21,8%, IC 95%: 15,6-28,1%, p < 0,001).

- Mejoría endoscópica (36,5% *vs* 12.1%, diferencia ajustada entre grupos del 24.3% con IC95%: 19.3%-29.4%, p < 0,001)

- Remisión endoscópica (10,6% *vs* 3,4%, diferencia ajustada entre grupos 7,2% con IC95% 4,2%-10,2%, p < 0,001),

- Mejoría histológica, endoscópica y de la mucosa (24,5% *vs* 7,7%, diferencia ajustada entre grupos 16,6% CI95% 12,3%-21%, p < 0,001)

- Remisión histológica, endoscópica y de la mucosa (6, 3% *vs* 0,6%, diferencia ajustada entre grupos 5,6% IC95%, 3,5%-7,7%, p < 0,001)

- Resultados comunicados por los pacientes: una proporción estadísticamente significativa mayor de pacientes tratados con risankizumab en comparación con placebo no presentó dolor abdominal (35,8% *vs* 26,5%, p =0,002) ni urgencia intestinal (44,1% *vs* 27,7%, p < 0,001) en la semana 12. El número de episodios de incontinencia fecal por semana se redujo en una cantidad significativamente mayor en los pacientes tratados con risankizumab en comparación con placebo en la semana 12 (cambio con respecto al valor basal en risankizumab = -3,8 *vs* placebo = -2,2 episodios/semana, p < 0,001). La proporción de pacientes que no presentó movimientos intestinales nocturnos fue significativamente mayor en los pacientes tratados con risankizumab en comparación con placebo en la semana 12 (67,3% *vs* 43,1%, p < 0,001). La proporción de pacientes que no presentó tenesmo fue significativamente mayor en los pacientes tratados con risankizumab en comparación con placebo en la semana 12 (48,7% *vs* 30,2%, p < 0,001). El número de días con interrupción del sueño debido a los síntomas de la CU por semana se redujo en una cantidad significativamente mayor en los pacientes tratados con risankizumab en comparación con placebo en la semana 12 (cambio con respecto al valor basal en risankizumab = -2,5 *vs* placebo = -1,5 días/semana, p < 0,001. Las tasas de hospitalizaciones relacionadas con la CU hasta la semana 12 fueron significativamente inferiores en los pacientes tratados con risankizumab en comparación con placebo (0,8% *vs* 5,5%, p < 0,001). La fatiga, medida como el cambio en la puntuación del cuestionario FACIT-F (de las siglas en inglés "Assesment of Chronic Illness Therapy-Fatigue", Evaluación de la Fatiga por la Terapia de Enfermedad Crónica), también mejoró con risankizumab (7,9 *vs* 3,3, p < 0,001).

### Estudio de mantenimiento, COMMAND

La variable principal fue la misma que la del estudio de inducción INSPIRE (remisión clínica evaluada con la puntuación mMS) pero en la semana 52 respecto a la semana 0-basal. Hay que tener en cuenta que la duración global del tratamiento del estudio, incluyendo la fase de inducción y la fase de mantenimiento, fue de 64 semanas.

El análisis estadístico de eficacia primaria de este ensayo de mantenimiento comprendió aquellos pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco y fue evaluado a un nivel de significación estadística de dos vías del 0,025 para cada dosis de risankizumab comparado con el placebo. Si la variable primaria alcanzaba la significación se continuaba la evaluación de las variables secundarias. A la semana 0 el 25% (44 pacientes) del grupo risankizumab 180 mg, el 22% (40) del grupo risankizumab 360 mg y el 29% (53) de los pacientes del grupo placebo estaban en remisión clínica.

Las variables secundarias pre-especificadas fueron las mismas tanto para el ensayo de inducción como para el de mantenimiento (en forma de diferencias entre la semana 52 y la semana 0): respuesta clínica (disminución de la mMS > o = 30% y > o = 2 puntos y una disminución de la puntuación de sangrado de > o = 1, o una puntuación total del sangrado rectal absoluto de 1 o menos), la respuesta clínica en la pmMS (en el ensayo de inducción sólo a la semana 4; disminución de la puntuación de sangrado de > o = 1, o una puntuación total del sangrado rectal absoluto de 1 o menos), mejoría endoscópica (subpuntuación endoscópica de 1 o menos, sin friabilidad), remisión endoscópica (subpuntuación endoscópica de 0, normalización del aspecto endoscópico de la mucosa), mejoría histológica, endoscópica y de la mucosa (subpuntuación endoscópica de 0 o 1 sin friabilidad y puntuación Geboes menor o igual de 3,1), remisión histológica, endoscópica y de la mucosa o curación profunda de la mucosa (subpuntuación endoscópica de 0 y puntuación Geboes menor de 2, indicativo de ausencia de neutrófilos en las criptas o en la lámina propia y ausencia de aumento de eosinófilos, sin destrucción de las criptas, ni erosiones, ulceraciones o tejido de granulación), ausencia de urgencia intestinal, ausencia de dolor abdominal, ausencia de movimientos intestinales nocturnos, ausencia de tenesmo y cambio desde la situación basal de la incontinencia fecal, interrupción del sueño por síntomas de la CU y

puntuación de fatiga (determinada por la puntuación FACIT-F, Impresión de Cambio Global del Paciente (siglas en inglés "PGIC") y puntuación del Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (siglas en inglés "IBDQ") y hospitalizaciones relacionadas con la CU.

Se aleatorizaron un total de 548 pacientes, con respuesta clínica tras 12 semanas de tratamiento de inducción con risankizumab intravenoso tras su participación en el estudio INSPIRE, los cuales recibieron una pauta de mantenimiento por vía subcutánea de risankizumab 180 mg (n = 179) o de risankizumab 360 mg (n = 186) o para retirar la inducción con risankizumab y recibir placebo subcutáneo (n = 183) y de ellos, el 93% (167) del grupo risankizumab 180 mg, el 89% (165) del grupo risankizumab 360 mg y el 90% (165) del grupo placebo completaron las 52 semanas de seguimiento.

El 75% (411/548) de los pacientes había fracasado (respuesta inadecuada o intolerancia) a uno o más tratamientos biológicos, iJAK y/o moduladores del receptor de S1P antes del inicio de la inducción. De estos 411 pacientes, 407 (99%) fracasaron a los tratamientos biológicos y 78 (19%) fracasaron iJAK.

- Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con risankizumab alcanzó la variable primaria de remisión clínica en la semana 52 en comparación con placebo (40,2% para risankizumab 180 mg, 37,6% para risankizumab 360 mg y 25,1% para placebo, diferencia entre grupo risankizumab 180 mg vs. placebo 16,35%, con IC 97,5%: 6,1-26,6%), p < 0,001 y diferencia entre grupo risankizumab 360 mg *vs* placebo 14,2% con IC 97,5%: 4-24,5%, p =0,002).
- En cuanto a las variables secundarias:

- Mejoría de la respuesta clínica con mMS (68,2% y 62,3% con risankizumab 180 mg y 360 mg, respectivamente frente a 51,9% con placebo, diferencia entre grupos 17,1% con IC 97,5% 6,2%-28%, p < 0,001)

- Mejoría endoscópica (50,8% y 48,3% con risankizumab 180 mg y 360 mg, respectivamente frente a 31,7% con placebo, diferencia entre grupos 20,1% con IC 97,5% 9,2%-30,9%, p < 0,001)

- En la semana 52 una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con risankizumab 180 mg y risankizumab 360 mg subcutáneo en comparación con placebo alcanzó la remisión endoscópica (23,2% risankizumab 180 mg *vs* 14,8% del placebo, diferencia entre grupos 9,5% con IC97,5% 0,8%-18,2%, p = 0,01 y 24,3% risankizumab 360 mg *vs* 14,8%, diferencia entre grupos 9,6% con IC97,5% 0,9%-18,2%, p = 0,01).

- Resultados comunicados por los pacientes estadísticamente significativos: Una proporción mayor de pacientes tratados con risankizumab 180 mg y 360 mg subcutáneo, en comparación con placebo, no presentó dolor abdominal (46,9% de risankizumab 180 mg frente a 37,8 para risankizumab 360 mg y 29,5% para placebo, diferencia entre grupo risankizumab 180 mg *vs* placebo 17%, con IC 97,5%: 6-28%), p < 0,001 y diferencia entre grupo risankizumab 360 mg *vs*. placebo 8,2% con IC 97,5%: -2,6-19%, p =0,09). La proporción de pacientes que no presentó movimientos intestinales nocturnos fue mayor en los pacientes tratados con risankizumab 180 mg y 360 mg subcutáneo que con placebo en la semana 52 (41.9% y 43,5% *vs* 30,1%, p = 0,007 y p < 0,001). La proporción de pacientes que no presentó tenesmo fue mayor en los pacientes tratados con risankizumab 180 mg y 360 mg que con placebo en la semana 52 (36,9% y 36,8% *vs* 23,5%, p = 0.003 y p = 0,001). La proporción de pacientes que no presentó urgencia intestinal fue mayor en los pacientes tratados con risankizumab 180 mg y 360 mg subcutáneo que con placebo en la semana 52 (53.6% y 49,9 % *vs* 31,1%, p < 0,001 en ambos casos). El número de días con interrupción del sueño debido a los síntomas de la CU por semana se redujo en una cantidad significativamente mayor en los pacientes tratados con risankizumab en comparación con placebo en la semana 52 (cambio con respecto al valor basal en risankizumab 180 mg = -2,6 y risankizumab 360 mg = -1,8 *vs* placebo = -0,8 días/semana; p = 0,04 y p = 0,06). La calidad de vida conforme al cambio en la puntuación media de la IBDQ fue 52,6% y 50,3% para risankizumab 180 mg y risankizuamb 360 mg, respectivamente *vs* 17,5% para risankizumab (, p < 0,001 y p = 0,003). La proporción de pacientes que no presentó movimientos intestinales nocturnos fue mayor en los pacientes tratados con risankizumab 180 mg y 360 mg subcutáneo que con placebo en la semana 52 (41.9% y 43,5% *vs* 30,1%, p = 0,007 y p < 0,001).

**Análisis adicionales pre-especificados y resultados por subgrupos**

- En ambos ensayos (inducción y mantenimiento) se efectuaron los siguientes análisis adicionales de eficacia: análisis de pacientes con intolerancia documentada o respuesta clínica inadecuada a uno o más terapias avanzadas y pacientes tolerantes o con respuesta adecuada a una o más terapias avanzadas.

En el ensayo de inducción INSPIRE las tasas de remisión clínica fueron numéricamente mejores en los pacientes tratados con risankizumab en comparación con el placebo y tanto para los pacientes sin historia de intolerancia o respuesta inadecuada (29,7% *vs* 8,4%, diferencia entre grupos 21,3% con IC95% 14,6%-27,9%) como para los que sí contaban con esta historia (11,4% *vs* 4,3%, diferencia entre grupos 7,2% con IC95% 2,6%-11,8%). En el ensayo de mantenimiento COMMAND también las tasas de remisión clínica fueron numéricamente mejores en los pacientes tratados con risankizumab (180 mg 0 360 mg) en comparación con el placebo y tanto para los pacientes sin historia de intolerancia o respuesta inadecuada (50,9% y 61,7% *vs* 31,1%, diferencia entre grupos 19,8,% con IC95% -0,2%-39,7% y diferencia de 30,6% con IC95% 11,2%-50%, respectivamente) como para los que sí contaban con esta historia (36,6,4% y 29,5% *vs* 23,2%, diferencia entre grupos 13,4% con IC95% 2,6%-24,4% y diferencia de 6,3% con IC95% -4%-16,7%, respectivamente).

**Tratamiento extendido de los pacientes que no respondieron en la semana 12 del estudio INSPIRE**

En el estudio de extensión un total de 141 pacientes que no presentaron una respuesta clínica en la semana 12 de inducción con risankizumab en INSPIRE recibieron una dosis subcutánea de 180 mg o 360 mg de risankizumab en la semana 12 y en la semana 20. De los 71 pacientes que recibieron risankizumab 180 mg subcutáneo y de los 70 pacientes que recibieron risankizumab 360 mg subcutáneo, el 56% y el 57% alcanzaron una respuesta clínica en la semana 24, respectivamente.

**Respondedores en la semana 24 y tratamiento de rescate**

Un total de 100 pacientes que no presentaron respuesta clínica tras 12 semanas de tratamiento de inducción, recibieron una dosis subcutánea de 180 mg (n = 56) o de 360 mg (n = 44) de risankizumab en la semana 12 y en la semana 20, presentaron respuesta clínica en la semana 24 y continuaron recibiendo risankizumab 180 mg o 360 mg por vía subcutánea cada 8 semanas durante un máximo de 52 semanas en el estudio COMMAND. Entre estos pacientes, el 46% y el 45% alcanzaron la respuesta clínica según el índice de mMS en la semana 52, y el 18% y el 23% alcanzaron la remisión clínica según el índice de mMS en la semana 52, con risankizumab 180 mg y 360 mg por vía subcutánea, respectivamente.

Durante el estudio COMMAND, los pacientes que perdieron la respuesta al tratamiento con risankizumab subcutáneo recibieron tratamiento de rescate con risankizumab (una única dosis de inducción intravenosa, seguida de 360 mg subcutáneo cada 8 semanas). Entre estos pacientes, en el grupo de tratamiento con risankizumab 180 mg subcutáneo y risankizumab 360 mg subcutáneo, el 85% (17/20) y el 74% (26/35) alcanzaron la respuesta clínica en la semana 52, respectivamente. Además, el 24% (6/25) y el 35% (13/37) de los pacientes alcanzaron la remisión clínica según el índice de mMS, y el 38% (10/26) y el 45% (17/38) de los pacientes alcanzaron una mejoría endoscópica en la semana 52 en el grupo de tratamiento de risankizumab 180 mg subcutáneo y risankizumab 360 mg subcutáneo, respectivamente.

**Análisis adicional post-hoc**

También en los dos ensayos se determinaron, para caracterizar la actividad de la enfermedad, como variables exploratorias, biomarcadores inflamatorios (proteína C reactiva -PCR- y calproctectina fecal -CPF-). Y en un análisis *post-hoc* (análisis después de ver los datos) se determinaron las concentraciones séricas de la IL-22.

Se observó una reducción estadísticamente significativa y clínicamente relevante con respecto al valor basal en los biomarcadores inflamatorios, CPF y PCR, y en el biomarcador asociado a la vía IL-23, IL-22 sérica, en la semana 12 del

estudio de inducción. Las reducciones de CPF, PCR e IL-22 sérica se mantuvieron hasta la semana 52 del estudio de mantenimiento.

**Población pediátrica**

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Skyrizi en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

## Seguridad

Los datos de seguridad clínica provienen de los dos ensayos pivotales (INSPIRE o M16-067 subestudio 2 y COMMAND o M16-066 subestudio 1) con una duración total del tratamiento de 64 semanas (12 semanas de inducción y 52 semanas de mantenimiento) (19-21). En estos ensayos 1.103 pacientes recibieron tratamiento con risankizumab a dosis de 1.200 mg intravenoso, 334 pacientes lo recibieron a dosis de 180 mg subcutáneo y otros 309 pacientes a dosis de 360 mg subcutáneo durante al menos 12 meses. Todos estos datos del programa del desarrollo clínico en la CU integraron en un análisis múltiple de seguridad, conforme a las recomendaciones de la ICH E1. Los dos primeros análisis incluyeron la evaluación frente al placebo de las 12 semanas de la fase de inducción y la evaluación de las 52 semanas de la fase de mantenimiento en los pacientes respondedores a la inducción.

El análisis conjunto de seguridad de la fase de inducción incluyó 1.095 pacientes que habían recibido al menos una dosis de risankizumab (N = 712 pacientes) o de placebo (N = 383). El análisis conjunto de la fase de mantenimiento incluyó 388 pacientes que habían recibido al menos una dosis de risankizumab (n = 193 pacientes para la dosis de 180 mg y n = 195 para la dosis de 360 mg).

El análisis conjunto (o total) de seguridad de los dos ensayos clínicos incluyó los 1.512 pacientes aleatorizados y que habían recibido al menos una dosis de risankizumab durante una mediana de 353,5 días. Los pacientes tratados con risankizumab 360 mg tenían *a priori* una enfermedad más difícil de tratar (fallo a más de dos tratamientos avanzados y menor proporción de sujetos con remisión clínica en la semana 0 en el estudio de mantenimiento COMMAND).

Durante el programa de desarrollo clínico de risankizumab en la indicación de CU se objetivó que el perfil de seguridad de risankizumab es consistente con el de la población con enfermedad de Crohn y con el del resto de las indicaciones autorizadas. Se añadió a la ficha técnica el eccema como EA frecuente.

Los porcentajes de los eventos adversos más frecuentes y de los eventos relacionados fueron consistentes con lo que se conocía del perfil de seguridad y con la enfermedad subyacente. Los eventos adversos notificados más frecuentemente fueron infecciones de las vías respiratorias altas (15,6% en la enfermedad de Crohn y 26,2% en la CU).

En las 12 semanas de inducción las proporciones de pacientes con eventos adversos (EAs), eventos adversos graves y eventos adversos que conllevaron la discontinuación del tratamiento fueron menores en el grupo de risankizumab que en el de placebo. Las diferencias entre los dos grupos se atribuyeron a la enfermedad subyacente de los pacientes del grupo placebo. Los eventos adversos más frecuentes (en más del 9% de los pacientes) fueron las infecciones e infestaciones y los trastornos gastrointestinales. Los eventos adversos más frecuentes (> 3,4% de los pacientes) en el grupo de risankizumab fueron la infección COVID-19 y la anemia y en general, estos EA más frecuentes fueron comparables entre los grupos risankizumab y placebo, excepto por una mayor proporción de artralgia y cefalea con risankizumab (0,8% o más, EAs posiblemente relacionados de acuerdo con la evaluación del investigador). Una menor proporción de pacientes en el grupo de risankizumab tuvieron EA graves en comparación con el grupo placebo. Se comunicaron más frecuentemente EA del sistema sanguíneo y linfático en el grupo de risankizumab (0,9% de los pacientes).

En las 52 semanas de mantenimiento los porcentajes de pacientes con eventos adversos y eventos adversos que conllevaron la discontinuación del tratamiento fueron similares a los del placebo, sin evidencia de asociación con la dosis de risankizumab. Los porcentajes de pacientes con eventos adversos graves fueron más bajos en los grupos de risankizumab en comparación con el grupo de placebo (tres pacientes, 1,6% de los pacientes con risankizumab 180 mg y 6 pacientes, 3,1% de los pacientes con risankizumab 360 mg), atribuyéndose a la enfermedad subyacente de los pacientes de este grupo placebo y no encontrándose una clara dosis-dependencia. Los EA graves más frecuentes (en el 1% o más de los pacientes) fueron apendicitis (1%) en risankizumab 180 mg y empeoramiento de la CU (2%) en el grupo placebo. Los porcentajes de eventos adversos fueron similares a los de la fase de inducción. Los eventos adversos más frecuentemente comunicados (en el 28% o más de los pacientes en cada grupo de tratamiento) y en el grupo total de risankizumab (5,7%) fueron las infecciones, las infestaciones y los trastornos gastrointestinales. Los EA más frecuentemente comunicados fueron las infecciones y las infestaciones en el grupo total de risankizumab (1% de los pacientes).

En el análisis total, los EA más frecuentes (> 5% de los pacientes) en el grupo total de risankizumab fueron empeoramiento de la CU, COVID-19, nasofaringitis y artralgia. Los EA más frecuentemente notificados (> 3 pacientes en cada grupo de tratamiento) considerados relacionados con el fármaco del ensayo fueron el empeoramiento de la CU y el eritema en el lugar de la inyección en el grupo de risankizumab 180 mg, artralgia en el grupo de risankizumab 360 mg y nasofaringitis, CU y cefalea en el grupo placebo y fueron en general comparables en los tres grupos. Hubo más evectos adversos graves (categorizados como graves por el investigador) en el grupo de risankizumab subcutáneo, que el promotor relacionó con la CU en sí.

### Reacciones adversas

Durante el programa de desarrollo clínico de risankizumab en la indicación de CU no se identificaron nuevas reacciones adversas (RA).

En el análisis de seguridad placebo-controlado durante las 12 semanas de inducción, se observaron cefalea (en el 3,1% de los pacientes del grupo de risankizumab y en el 2,5% de los pacientes del grupo placebo) y foliculitis (0,4% risankizumab *vs* 0,3% placebo), eccema (0,4% risankizumab *vs* 0% placebo) y rash (1,7% risankizumab *vs* 0,4% placebo). Estos eventos ya habían sido previamente identificados, e incluidos en la ficha técnica después de su comercialización.

En el análisis de seguridad durante las 52 semanas de mantenimiento, el eccema se comunicó en el 1,8% de los pacientes del grupo total de risankizumab y en el 1,5% de los de placebo, y el rash en el 2,3% de los pacientes del grupo total de risankizumab y en el 1,5% de los de placebo. Así, se incluyó en la ficha técnica el eccema como una RA frecuente. Además, se incluyeron en esta categoría de RA también la fatiga, las reacciones en el sitio de la inyección y la tiña, al observarse estas en una mayor proporción en los grupos tratados con risankizumab.

### Muertes

Tres muertes tuvieron lugar en los ensayos clínicos fase 3 de CU, todas ellas en pacientes tratados con risankizumab. Los EA que sufrieron estos pacientes fueron neumonía por COVID-19, adenocarcinoma de colon (esta condición existía previo a que el sujeto entrase en el estudio de inducción) y hemorragia intracraneal. En la neumonía por COVID-19, el investigador la consideró posiblemente relacionado con risankizumab y los otros dos eventos no se consideraron relacionados. El promotor titular de la autorización no consideró relacionado ninguno de estos tres EA fatales.

### Eventos adversos graves

De forma global, la proporción de pacientes con eventos adversos graves (EAG) fue menor en los grupos de risankizumab que en el grupo placebo, fundamentalmente ello a una menor proporción de EAG relacionados con la enfermedad subyacente en los grupos de risankizumab.

Los EAG más frecuentemente comunicados con risankizumab fueron las infecciones e infestaciones y los trastornos del sistema hemato-linfático. Y los EAG más frecuentes en el grupo placebo fueron los trastornos gastrointestinales. Los EAG más frecuentes fueron la anemia en el grupo de risankizumab intravenoso, la colitis ulcerosa, la apendicitis y el cólico nefrítico en los grupos de risankizumab subcutáneo y la colitis ulcerosa con el placebo. La mayor proporción del EAG de empeoramiento de la CU con el placebo reflejaría la propia enfermedad subyacente.

No se halló un claro patrón en términos de causalidad y de discontinuaciones en los grupos de risankizumab en el tratamiento de inducción y en el de mantenimiento. En el análisis total de seguridad la proporción total de EAG y de sus tipos en cualquiera de los grupos tratados con risankizumab subcutáneos fue similar a la del total de los grupos de risankizumab de la fase de mantenimiento (8,2 eventos/100 personas-año *vs* 6,1 eventos/100 personas-año).

En este análisis total de seguridad se observó un disbalance en el EAG embolismo pulmonar: 6 pacientes de cualquiera de los grupos de risankizumab *vs* 1 paciente en el grupo placebo intravenoso/subcutáneo (risankizumab *naïve*). En 4 pacientes tratados con risankizumab, el embolismo pulmonar no llevó a la discontinuación del fármaco, en los otros dos sí. En 4 pacientes con este EAG, el investigador los consideró no relacionados con el tratamiento del estudio. El promotor los consideró a todos no relacionados en base a los antecedentes médicos previos y sus factores de riesgo (incluida la propia CU). De forma global, la incidencia de embolismo pulmonar en cualquier grupo de risankizumab fue de 0,3/100 personas-año *vs* 0,7/100 personas-año en el grupo placebo intravenoso/subcutáneo (risankizumab-*naïve*).

**Eventos adversos de especial interés (EAEI)**

Durante los períodos de inducción y de mantenimiento, la proporción de EA categorizados como EAEI fueron comparables entre los grupos risankizumab y placebo. Sin embargo, se constataron notables diferencias en la fase de inducción con porcentajes y tasas más bajos de e*ventos hepáticos y de reacciones en el lugar de la inyección* y en las tasas de *reacciones de hipersensibilidad* en el grupo de risankizumab. En la fase de mantenimiento también hubo diferencias significativas con unas tasas de reacciones de hipersensibilidad mayores en el grupo de risankizumab 180 mg subcutáneo y con unas tasas de eventos hepáticos mayores en el grupo de risankizumab 360 mg subcutáneo, aunque las tasas de reacciones en el lugar de la inyección fueron similares en los grupos risankizumab y placebo.

*Eventos adversos cardiovasculares mayores*

No se comunicaron estos eventos con risankizumab en ninguno de los dos períodos de tratamiento (inducción y mantenimiento). A *posteriori* del fin de los ensayos se comunicaron en 3 pacientes estos eventos (incidencia 0,1/100 pacientes-año en cualquiera de los grupos de risankizumab) y en un caso el paciente murió debido a una hemorragia intracraneal. Dos de los pacientes tenían factores de riesgo cardiovascular previos. La incidencia en cualquiera de los grupos de risankizumab no fue mayor que lo recogido en la literatura científica para la población general con CU.

*Infecciones*

La tasa de infecciones en los datos agrupados del estudio de inducción de 12 semanas fue de 78,3 eventos por cada 100 pacientes-año en los pacientes tratados con risankizumab 1.200 mg por vía intravenosa en comparación con 74,2 eventos por cada 100 pacientes-año con placebo. La tasa de infecciones graves fue de 3 eventos por cada 100 pacientes-año en los pacientes tratados con risankizumab 1.200 mg por vía intravenosa en comparación con 5,4 eventos por cada 100 pacientes-año con placebo.

La tasa de infecciones en el estudio de mantenimiento de 52 semanas fue de 67,4 eventos por cada 100 pacientes-año en los pacientes tratados con risankizumab 180 mg por vía subcutánea y de 56,5 eventos por cada 100 pacientes-año en los pacientes tratados con risankizumab 360 mg por vía subcutánea tras la inducción con risankizumab en comparación con 64,6 eventos por cada 100 pacientes-año en los pacientes que recibieron placebo tras la inducción con risankizumab. La tasa de infecciones graves fue de 1,1 eventos por cada 100 pacientes-año en los pacientes tratados con risankizumab 180 mg por vía subcutánea y de 0,6 eventos por cada 100 pacientes-año en los pacientes tratados con

risankizumab 360 mg por vía subcutánea tras la inducción con risankizumab en comparación con 2,3 eventos por cada 100 pacientes-año en los pacientes que recibieron placebo tras la inducción con risankizumab.

Los porcentajes de pacientes con infección e infecciones graves fueron comparables entre el grupo de risankizumab 1.200 mg intravenoso y el grupo placebo durante la inducción. Y también los porcentajes y las tasas de infección e infecciones graves fueron comparables durante el mantenimiento y sin aparente dependencia de dosis entre las dosis de 180 mg y 360 mg de risankizumab subcutáneo.

Las infecciones más frecuentes en las fases de inducción y de mantenimiento fueron COVID-19 y nasofaringitis en los pacientes tratados con risankizumab. Durante la fase de inducción se comunicó en un paciente 5 infecciones graves (absceso de extremidad, COVID-19, neumonía por COVID-19, infección de intestino delgado y neumonía de la comunidad). En el período de mantenimiento se notificaron 3 infecciones graves en el grupo total de risankizumab (apendicitis en dos pacientes y una gastroenteritis vírica en otro paciente).

La mayoría de infecciones en cualquiera de los grupos de risankizumab del análisis de seguridad de todos los tratados fueron no-graves (leves o moderadas) y pocas obligaron a discontinuar el tratamiento. Las infecciones graves más frecuentes fueron COVID-19, apendicitis y absceso anal en cualquier grupo de risankizumab. La incidencia de infecciones graves en cualquier grupo de risankizumab en este análisis total no fue mayor que la basada en las estimaciones de las publicaciones de paciente con EII tratados con anti-TNF o ustekinumab (2,2/100 pacientes-año vs. 8/100 personas-año – 3,19/100 personas-año).

En base a la revisión de las dosis de risankizumab intravenoso y subcutáneo el tipo de infecciones fue consistente con las identificadas en la población con enfermedad de Crohn. Así, se identificaron las infecciones graves como un potencial e importante riesgo en el Plan de Manejo de Riesgo.

Durante el programa de desarrollo clínico en la CU, se comunicaron un total de 8 infecciones oportunistas en 8 pacientes. Estas infecciones incluyeron infección por CMV en 4 pacientes, una micosis oral, un herpes zoster oral, una infección por *Aeromonas* y un eccema herpético, uno en cada paciente. La infección por CMV, en dos pacientes, fue grave. No se comunicaron tuberculosis activa y la incidencia de herpes zoster en cualquiera de los grupos de risankizumab estaba dentro de lo recogido en publicaciones para esta población (0,9/100 pacientes-año; publicado: 1,36/100 pacientes-año).

*Neoplasias*

En todo el programa de desarrollo clínico de risankizumab en CU se notificaron un total de 19 neoplasias en 16 pacientes tratados en cualquiera de los grupos de risankizumab en el análisis de seguridad total. Las neoplasias comunicadas en todo el programa del desarrollo de risankizumab fueron carcinomas basocelulares (neoplasias no melanomas) y de tiroides. Las neoplasias cutáneas no melanomas no se consideraron graves. No se notificaron cánceres colorrectales relacionados con la exposición a risankizumab. Desde el punto de vista médico todas las neoplasias se consideran clínicamente relevantes. En los ensayos con risankizumab doce fueron consideradas graves por los investigadores. La mayoría de las neoplasias en los pacientes tratados con risankizumab conllevaron la discontinuación del fármaco del ensayo y fueron consideradas, tanto por el investigador como por el promotor, como no relacionadas con el tratamiento. La mayoría de estos pacientes contaban con factores de riesgo relevantes, historia médica relevante o una secuencia temporal incompatible con relación causal con el fármaco en investigación.

Se identificaron las neoplasias como un potencial e importante riesgo a incluir en el Plan de Manejo de Riesgo.

*Trastornos hepáticos*

En el análisis de seguridad, placebo-controlado, del tratamiento de mantenimiento no hubo ningún evento hepático graves en ninguno de los grupos de tratamiento, todos los eventos hepáticos fueron leves o moderados y, salvo por una

alteración de las pruebas de función hepática en un paciente del grupo risankizumab 360 mg, no hubo que suspender el tratamiento.

En el grupo de 360 mg la mayoría de los eventos hepáticos (17 de 19) fueron aumentos aislados de enzimas hepáticas (13 elevaciones de ALT y/o AST en 7 pacientes, 10 de ellos leves y 3 moderadas, 12 de ellos asintomáticos y resueltos espontáneamente durante la continuación del tratamiento del ensayo y con aumentos no significativos (< 3 x ULN) en 11 de los casos y 10 de ellos considerados sin relación causal con el tratamiento; los otros dos eventos fueron una hepatitis aguda leve y una esteatohepatitis leve. La mayoría fueron leves (10 leves y 3 moderados.) De las 13 elevaciones de enzimas hepáticas 3 elevaciones de la ALT y 3 de la AST ocurrieron en un mismo paciente que sufría una infección.

Aunque el número total de estos eventos fue bajo, se observó una tendencia a la asociación con la dosis.

*Reacciones de hipersensibilidad y reacciones anafilácticas*

La revisión de los datos acumulados del programa de desarrollo de risankizumab en la CU no mostró un incremento de los eventos de hipersensibilidad con el aumento de la duración del tratamiento. La inmunogenicidad de risankizumab no tuvo ningún impacto clínico sobre las reacciones de hipersensibilidad.

No se comunicaron reacciones anafilácticas ni en el periodo de inducción ni en el de mantenimiento. En el análisis de seguridad de todos los pacientes tratados se notificó un evento de hipersensibilidad grave en un paciente del grupo de tratamiento con cualquiera de las formas de risankizumab y, aunque la secuencia temporal no era plausible, tampoco había otras posibles causas, por lo que se incluyó la anafilaxia en la ficha técnica de risankizumab y se incluyó también este evento en el Plan de Manejo del Riesgo y en las actividades de Farmacovigilancia.

*Reacciones en el lugar de la inyección*

El porcentaje y la tasa de estas reacciones (incluyendo las reacciones en el lugar de la infusión y las relacionadas con ella, como extravasación y edema) en comparación con el grupo placebo durante el período de inducción fueron menores en el grupo de risankizumab (no hubo eventos de este tipo) y mayores en los grupos de risankizumab durante el periodo de mantenimiento y sin patrón de dosis-dependencia.

En el análisis de seguridad de todos los tratados las reacciones más frecuentes fueron eritema, reacción en el lugar de la inyección y dolor en el sitio. Ninguno fue grave ni precisó de la discontinuación del tratamiento, y la mayoría fueron leves. Entre los pacientes de los grupos de risankizumab que tenían test disponibles de anticuerpos anti-fármacos, el porcentaje de pacientes con estas reacciones y anticuerpos positivos fue comparable al de aquellos con anticuerpos negativos.

*Inmunogenicidad*

En los pacientes con CU tratados con risankizumab a la dosis de inducción intravenosa y de mantenimiento subcutáneas recomendadas (180 mg o 360 mg) durante un máximo de 64 semanas, se detectaron anticuerpos anti-fármaco y anticuerpos neutralizantes durante el tratamiento en el 8,9% (8/90) y el 6,7% (6/90) con la dosis de 180 mg subcutánea, o en el 4,4% (4/91) y el 2,2% (2/91) con la dosis de 360 mg subcutánea, de los pacientes evaluados, respectivamente.

Los anticuerpos anti-risankizumab, incluidos los anticuerpos neutralizantes, no se asociaron con cambios en la respuesta clínica ni en la seguridad.

*Hallazgos de laboratorio y constantes vitales*

La evaluación de la media de los cambios durante la inducción y el mantenimiento no evidenció cambios en los valores de los parámetros hematológicos y de la bioquímica ni alteraciones potencialmente significativas desde el punto de vista clínico y tampoco un patrón de cambios dependientes de la dosis. Los cambios fueron similares con risankizumab y con placebo.

Tampoco hubo hallazgos clínicamente significativos de las constantes vitales en los pacientes tratados con risankizumab.

**Eventos adversos en poblaciones de especial interés**

Durante los ensayos del programa de desarrollo en la CU se evaluaron los siguientes datos en diferentes subgrupos de población: edad, sexo, peso, raza, región geográfica, número previo de medicamentos biológicos fracasados, el estado de respuesta inadecuada o intolerancia a otros tratamientos, el uso basal de corticoides y el uso basal de inmunosupresores.

En pacientes con sobrepeso no se requiere un ajuste de dosis.

*Pacientes de edad avanzada*

La información de seguridad en pacientes de 65 o más años de edad es limitada, aunque en los ensayos pivotales no se identificaron nuevos riesgos de risankizumab en esta población de pacientes.

*Pacientes pediátricos*

No se ha establecido la eficacia y seguridad en la población pediátrica (de 0 a 17 años).

*Pacientes embarazadas*

Existe un registro prospectivo de los resultados clínicos de mujeres expuestas a risankizumab en el embarazo y con la intención de incluir a las pacientes que padecen CU. Y también otro registro electrónico de un estudio poblacional y no intervencionista en embarazadas con enfermedad de Crohn para recoger y analizar resultados de salud y donde se incluirán también las pacientes con CU.

*Estado de respuesta a terapia avanzada*

El perfil de seguridad fue similar entre los grupos de pacientes tratados con terapia avanzada y los no tratados con esta.

*Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal*

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal o hepática aunque no se espera que estas afecciones tengan un impacto significativo en la farmacocinética que pudiera requerir un ajuste de dosis.

## Discusión

Risankizumab ha demostrado en dos ensayos clínicos pivotales fase 3 INSPIRE (ensayo de inducción) y COMMAND (ensayo de mantenimiento) un efecto estadísticamente significativo y clínicamente relevante en comparación con el placebo para lograr la remisión clínica de la CU, tanto en la fase de inducción como en la de mantenimiento. Los porcentajes de remisión clínica con risankizumab fueron 20,3% para risankizumab 1.200 mg intravenoso en inducción y 40,2% y 37,6% para risankizumab 180 mg y 360 mg, respectivamente en mantenimiento. La diferencia (*delta*) entre los valores de los grupos tratados con risankizumab y placebo fue de 14% en remisión y 16,3% y 14,2% en mantenimiento.

Estos dos ensayos cuentan con algunas limitaciones e incertidumbres: (1) En el estudio de mantenimiento, en el que se incluyeron únicamente los pacientes respondedores tras el tratamiento de inducción, se detectaron niveles de risankizumab hasta la semana 16 en el grupo placebo que habían recibido risankizumab en el estudio de inducción. En el análisis *ad hoc* se constató una supresión sostenida de la concentración sérica de la IL-22 (el cual puede considerarse un biomarcador de la terapia anti-IL23). (2) Se excluyeron los pacientes previamente expuestos a ustekinumab. (3) El seguimiento y, por tanto, los efectos de eficacia y de seguridad, llegaron hasta la semana 52, por lo que no se dispone de datos a más largo plazo ni de eficacia ni de seguridad/tolerabilidad.

En estos ensayos se incluyeron pacientes adultos (desde los 18 años de edad hasta los 80 años), pero el número de pacientes mayores de 65 años fue bastante limitado, lo que genera cierta incertidumbre con respecto a la eficacia y seguridad de risankizumab en esta población.

La seguridad de risankizumab en CU se ha basado en datos de 1.512 pacientes que habían recibido al menos una dosis de risankizumab durante una mediana de 353,5 días. Sólo se dispone de datos de seguridad (y también de eficacia) de un pequeño grupo de pacientes mayores de 65 años. Los eventos adversos identificados con una frecuencia igual o superior al 5% en los ensayos clínicos de CU fueron COVID-19, anemia, artralgia, cefalea, nasofaringitis y los relacionados con la propia CU (empeoramiento y otros bajo la consideración del investigador médico).

En los estudios de CU los porcentajes de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos fueron: en la fase de inducción 0,6% con risankizumab 1.200 mg intravenoso (i.v.) frente a 3,7% con placebo, y en la fase de mantenimiento 1,6% con risankizumab 180 mg subcutáneo (s.c.), 2,6% con risankizumab 360 mg s.c y 1,5% con placebo. Los porcentajes de eventos posiblemente relacionados con el tratamiento del ensayo fueron: 9,4% con risankizumab 1.200 mg i.v. frente a 8% con placebo, y en la fase de mantenimiento 18,7% con risankizumab 180 mg s.c., 17,4% con risankizumab 360 mg s.c y 20,9% con placebo. Los porcentajes de eventos adversos graves: 2,3% con risankizumab 1.200 mg i.v. frente a 10,2% con placebo, y en la fase de mantenimiento 5,2% con risankizumab 180 mg s.c., 5,1% con risankizumab 360 mg s.c y 8,2% con placebo. Se objetivó que los pacientes tratados con risankizumab 360 mg tenían una enfermedad más difícil de tratar (fallo a más de dos tratamientos avanzados) y una menor proporción de eventos adversos graves relacionados con la enfermedad subyacente en los grupos de risankizumab.

En cuanto a los eventos adversos de especial interés, los más relevantes y sus porcentajes durante los dos ensayos fueron: hipersensibilidad (3,7% con risankizumab 1.200 mg i.v. frente a 1,9% con placebo, y en la fase de mantenimiento 10,4% con risankizumab 180 mg s.c., 5,1% con risankizumab 360 mg s.c y 5,1% con placebo), eventos hepáticos (1,5% con risankizumab 1.200 mg i.v. frente a 4,3% con placebo, y en la fase de mantenimiento 1,6% con risankizumab 180 mg s.c., 6,7% con risankizumab 360 mg s.c y 0,5% con placebo) infecciones graves (0,6% con risankizumab 1.200 mg i.v. frente a 1,2% con placebo, y en la fase de mantenimiento 1% con risankizumab 180 mg s.c., 0,5% con risankizumab 360 mg s.c y 2% con placebo) y reacciones en el sitio de inyección (0,6% con risankizumab 1.200 mg i.v. frente a 1,2% con placebo, y en la fase de mantenimiento 3,6% con risankizumab 180 mg s.c., 2,6% con risankizumab 360 mg s.c. y 1% con placebo). Hubo tres fallecimientos en el grupo de risankizumab 360 mg subcutáneo, uno de ellos por un adenocarcinoma de colon (neoplasia ya presente antes de la primera administración del fármaco del ensayo), otro por una neumonía COVID-19 y otro por una hemorragia intracraneal. Ninguno de los EAs con desenlace fatal fue considerado por el titular de la autorización de tener una posibilidad razonable de relación con el tratamiento de estudio. Esta evaluación por parte del titular fue aceptada por las agencias reguladoras.

No se dispone de comparaciones directas de risankizumab con otros tratamientos autorizados disponibles. No obstante, a continuación se detallan las conclusiones de metaanálisis en red y revisiones bibliográficas realizadas. Sin embargo, no se aprecia un efecto terapéutico que permita diferenciar a risankizumab del resto de opciones (24, 25):

En el metaanálisis en red de Trigo-Vicente *et al.* que incluyó ensayos clínicos fases 2 y 3, realizaron una comparación indirecta de la eficacia y seguridad de medicamentos biológicos como infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab y etrolizumab o nuevas moléculas orales pequeñas como iJAKs, tofacitinib y moduladores del receptor de la esfingosina-1-fosfato, ozanimod frente a risankizumab en el tratamiento de la CU de moderada a grave. En inducción de remisión clínica (6-8 semanas), infliximab mostró superioridad. En remisión clínica mantenida (48-52 semanas) tofacitinib mostró un resultado superior. Mientras que en inducción de mejoría endoscópica, ozanimod mostró ser superior. No obstante, en este metanálisis el número de pacientes tratados con ozanimod que se incluyeron era reducido al considerar únicamente el ensayo clínico en fase 2 RPC01-202.

Por el contrario, en el metaanálisis en red y revisión bibliográfica de Lasa *et al.* en el que sólo se incluyeron ensayos clínicos fase 3. Se observó que upadacitinib fue estadísticamente superior al resto de tratamientos analizados

(infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, ustekinumab, etrolizumab, tofacitinib, filgotinib 100 y 200 mg y ozanimod) en la inducción de remisión clínica a las 6-8 semanas, que fue la variable primaria estudiada. Sin embargo, fue el que peores resultados obtuvo en cuanto a perfil de seguridad en términos de eventos adversos. Siendo el mejor en este aspecto vedolizumab.

El metaanálisis en línea de Burr *et al.* comparó upadacitinib, infliximab, tofacitinib, golimumab, ozanimod, vedolizumab, adalimumab, ustekinumab, etroli-zumab y filgotinib considerando la variable de fallo en conseguir remisión clínica. Upadacitinib 45 mg mostró una eficacia estadísticamente superior en cuanto a la variable primaria de remisión clínica, en todos los pacientes; pacientes naïve a fármacos anti-TNF y pacientes previamente expuestos a éstos. Con excepción de infliximab 10 mg/kg que demostró superioridad en mejoría endoscópica. La mayoría de los fármacos fueros seguros y bien tolerados (22). No obstante, debe tenerse en cuenta lo siguiente:

- Las comparaciones indirectas de los tratamientos no están exentas de sesgos, en parte debido a la heterogeneidad de poblaciones incluidas en los estudios o de las cohortes estudiadas, y las diferencias metodológicas y de efectos entre subgrupos.

- Un aspecto crucial y de particular interés es el caso del estudio de mantenimiento con risankizumab en CU, cuya población estudiada fue la más refractaria entre las analizadas hasta la fecha, con un 75% aproximadamente de pacientes que habían fallado al menos a una terapia avanzada (de los cuales un 60% había fallado a más de dos terapias avanzadas). Este aspecto hace difícil la interpretación de aquellas comparaciones indirectas que incluyan los estudios de mantenimiento con risankizumab y otros fármacos en colitis ulcerosa.

De acuerdo al metaanálisis en red y revisión sistemática de la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA), centrado en los datos de la inducción, después de excluir los iJAK como potenciales tratamientos de primera línea según la FDA hay cierta evidencia, aunque baja, para soportar un beneficio clínico del uso de infliximab, ozanimod, risankizumab y guselkumab sobre adalimumab y mirikizumab para alcanzar la remisión al final de este tratamiento de inducción en pacientes *naïve* a medicamentos biológicos que padecen CU de moderada a grave. Siendo risankizumab y ozanimod los que consiguieron mejores resultados. Con la inclusión de los iJAK como primera línea, upadacitinib fue más eficaz que otras medicaciones excepto que ozanimod y risankizumab, con una evidencia baja-moderada (upadacitinib RAR 38,9%, IC95%: 18,1-74,9%). En los pacientes con exposición previa a medicamentos biológicos los mayores porcentajes de remisión se lograron con upadacitinib, tofacitinib y ustekinumab (upadacitinib: RAR 65,25%, IC95%: 19,7-100,01%) (26).

En la revisión y metanálisis en red de Shehab *et al.* se concluye que upadacitinib sería superior a otros tratamientos a la hora de lograr la remisión clínica y la mejoría endoscópica; en el tratamiento de inducción seguido de risankizumab (OR 2,22, IC95% 0,92-5,35).En el mantenimiento de la mejoría endoscópica upadacitinib 30 mg (OR 1,70, IC95% 0,36-7,94) fue superior seguido de filgotinib 200 mg . En la inducción de la remisión histológica, risankizumab quedó en primera posición, seguido de guselkumab (88.3%). Mientras que en el mantenimiento de la remisión histológica upadacitinib se posicionó primero seguido de guselkumab. Por lo que, upadacitinib parece ser superior a otras terapias para lograr la remisión clínica, la mejora y remisión endoscópica, y la remisión histológica. Además, nuevos fármacos biológicos como risankizumab y guselkumab ocuparon posiciones destacadas en el logro de estos resultados. Este estudio destaca la eficacia de las pequeñas moléculas orales como los iJAK y de los nuevos inhibidores selectivos de la interleucina-23 (anti IL-23) como alternativas a otros fármacos biológicos (27).

Teniendo en cuenta la experiencia de uso y la evidencia sobre los tratamientos para CU, así como a la existencia de biosimilares, las principales guías de práctica clínica recomiendan los anti-TNF y los iJAK en pacientes con respuesta insuficiente o intolerantes al tratamiento convencional (5-ASA, glucorticoides e inmunomoduladores) (28). Sin embargo, estas guías no están actualizadas con los fármacos más recientemente autorizados como mirikizumab y risankizumab.

Respecto a los inhibidores de JAK, es importante tener en cuenta las advertencias de seguridad de la EMA emitidas tras la publicación de los resultados del ensayo clínico ORAL Surveillance, que mostraron un incremento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) y de neoplasias malignas (excluyendo cáncer de piel no melanoma), en pacientes tratados con tofacitinib, en comparación con los tratados con fármacos biológicos anti-TNF (29). Tras evaluar estos resultados, el PRAC de la EMA concluyó que los riesgos identificados deben considerarse como un efecto de clase y por ello, aplican a todos los iJAK aprobados para el tratamiento de trastornos inflamatorios crónicos como la CU, dada la similitud de todos estos medicamentos en su mecanismo de acción. Así pues, la EMA recomienda que en pacientes de 65 años o más, aquellos con antecedentes o factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, pacientes fumadores o ex-fumadores que fumaron durante un tiempo prolongado o con factores de riesgo adicionales de neoplasias malignas, se utilicen los iJAK únicamente cuando no se disponga de las alternativas terapéuticas adecuadas. En pacientes que presentan factores de riesgo de tromboembolismo venoso distintos de los mencionados anteriormente, se realizará una especial vigilancia.

Existe una revisión bibliográfica que demuestra que 1 de cada 3 pacientes con CU moderada-grave no logran la remisión a corto plazo con las terapias disponibles en la actualidad como los fármacos anti-TNF (infliximab, adalimumab, o golimumab), iJAK (31). Es por ello que ante la no respuesta primaria a estos medicamentos, los expertos clínicos sugieren un cambio de tratamiento con un fármaco que tenga un mecanismo de acción diferente (principalmente vedolizumab y ustekinumab) y/o cambiar de fármaco anti-TNF (30, 31). Sin embargo, estas dos estrategias que plantean no han podido ser comparadas adecuadamente. Los datos revisados en esta revisión enfatizan la urgente necesidad de llevar a cabo ensayos clínicos aleatorizados en pacientes que hayan recibido agentes anti-TNF en general, y específicamente en aquellos que no hayan respondido a estos agentes.

## Conclusión

Risankizumab (Skyrizi®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CU activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, han perdido respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un fármaco biológico. Risankizumab ha demostrado en los ensayos clínicos INSPIRE y COMMAND una eficacia estadísticamente significativa y clínicamente relevante en comparación con el placebo para lograr la remisión clínica de la CU, tanto en la fase de inducción como en la de mantenimiento. Los porcentajes de remisión clínica con risankizumab fueron 20,3% para risankizumab 1.200 mg intravenoso en inducción y 40,2% y 37,6% para risankizumab 180 mg y 360 mg subcutáneo, respectivamente, en mantenimiento (frente a 14% en remisión y 16,3% y 14,2% en el grupo placebo) dentro del rango de eficacia de otras opciones de tratamiento de la CU.

En general, el perfil de seguridad observado en los pacientes con colitis ulcerosa tratados con risankizumab fue consistente con el perfil de seguridad observado en los pacientes en todas las indicaciones autorizadas. Los porcentajes de los eventos adversos más frecuentes y de los eventos adversos relacionados con el estudio fueron consistentes con lo que ya se conocía del perfil de seguridad de risankizumab y con la enfermedad subyacente. Su perfil de seguridad incluye eventos con una frecuencia baja y de naturaleza que suele ser leve y/o reversible.

No se dispone de comparaciones directas de risankizumab con otros tratamientos autorizados disponibles. Sin embargo, existen comparaciones indirectas de la eficacia y seguridad de risankizumab con medicamentos biológicos como infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab y etrolizumab o nuevas moléculas orales pequeñas como los iJAKs, tofacitinib y moduladores del receptor de la esfingosina-1-fosfato, como ozanimod en el tratamiento de la CU moderada-grave. Así, en la mayoría de las comparaciones no se pusieron de manifiesto diferencias significativas que permitan considerar superioridad de un fármaco sobre otro y además las comparaciones indirectas no están exentas de sesgos. Además, se deben tener en cuenta las recomendaciones de seguridad emitidas por la EMA sobre los

inhibidores de JAK como opción de tratamiento, así como los factores de riesgo, características individuales y comorbilidades de cada paciente.

Los datos de eficacia y de seguridad para ciertas poblaciones como los pacientes de más de 65 años, las embarazadas y los niños (≤ 17 años), pacientes con insuficiencia renal o hepática son limitados o inexistentes. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de risankizumab en combinación con fármacos inmunosupresores.

De acuerdo con los datos que hay actualmente provenientes de los ensayos clínicos los pacientes que a las 12 semanas logran respuesta clínica pueden recibir una dosis de mantenimiento de risankizumab 180 mg subcutáneo mientras que, si no consiguen respuesta clínica, pueden recibir una dosis de mantenimiento de risankizumab 360 mg subcutáneo Si a las 24 semanas no hay respuesta con risankizumab, se debe suspender.

Risankizumab puede considerarse una opción de tratamiento al igual que el resto de opciones terapéuticas en aquellos pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de la respuesta o intolerancia al tratamiento convencional, o a medicamentos biológicos. El tratamiento, incluido el tratamiento farmacológico, se debe individualizar en función de las características de la propia CU y del resto de patologías y características propias de cada paciente y en función de los tratamientos que han recibido y la respuesta y efectos adversos de los mismos.

## Grupo de expertos

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

**Mª de los Ángeles Pena Pardo**. Servicio de Farmacología Clínica. HU Marqués de Valdecilla.

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 Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Asociación española de gastroenterología (AEG), la Fundación Española de Reumatología (FER), la Sociedad Española de Reumatología (SER), la Sociedad Española de Patología Dual (SEPD), el Grupo Español de Trabajo de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (GETECCU), la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de patología digestiva (SEPD), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Confederación de Asociaciones de enfermos de Crohn y Colitis Ulcerosa (ACCU) y la Liga Reumatológica Española (LIRE) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

**Figura 1.** Esquema del período1 del subestudio-1 del ensayo INSPIRE (o M16-067).

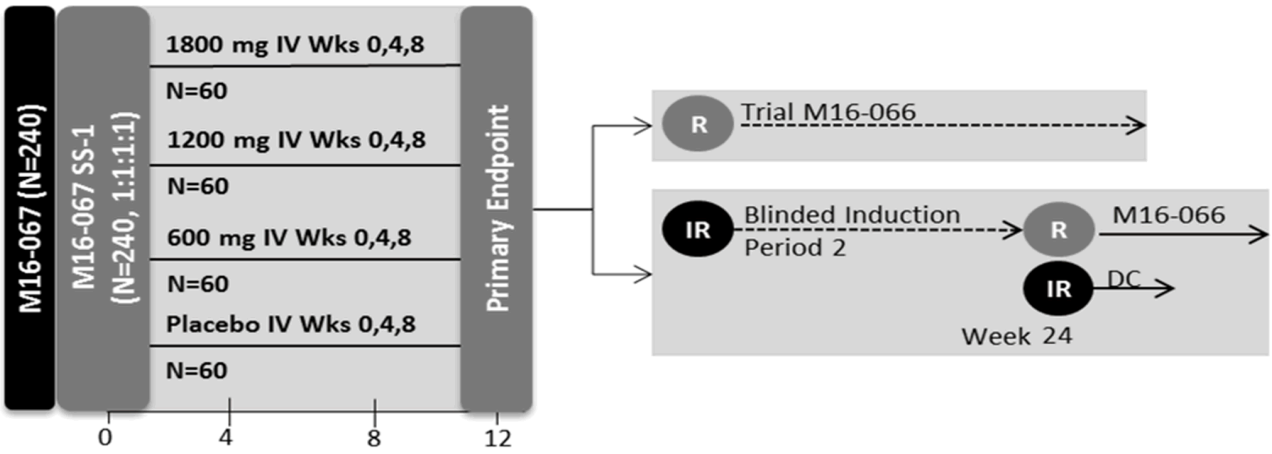


**Figura 2.** Esquema del período 1 del subestudio-2 del ensayo INSPIRE (o M16-067).

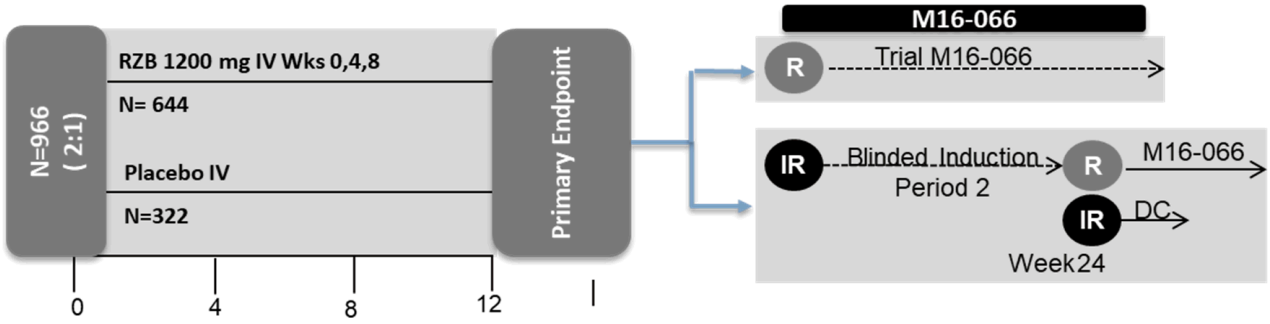


**Figura 3.** Esquema del período 2 del subestudio-2 del ensayo INSPIRE (o M16-067).

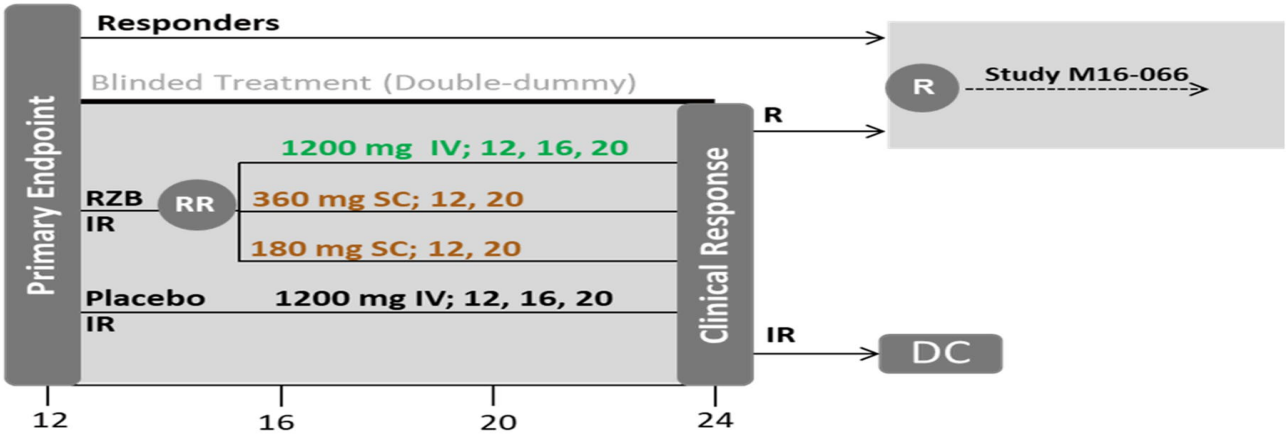

**Tabla 1.** Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

| Nombre | Infliximab | Adalimumab | Golimumab | Vedolizumab | Tofacitinib | Upadacitinib | Ustekinumab | Filgotinib | Ozanimod | Etrasimod | Mirikizumab | Risankizumab |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Presentación** | Solución para perfusión.<br>Solución inyectable en jeringa precargada | Solución inyectable en jeringa y en pluma precargada.. | Solución inyectable en pluma precargada. | Solución para perfusión.<br>Solución inyectable en jeringa precargad.. | Comprimidos recubiertos con película. | Comprimidos de liberación prolongada. | Concentrado para solución para perfusión y solución inyectable en pluma o jeringa precargada. | Comprimidos recubiertos con película. | Cápsulas duras. | Comprimidos recubiertos con película. | Solución para perfusión.<br>JPluma precargada. | Solución inyectable en pluma y en jeringa precargadas y en cartucho<br>Concentrado para solución para para perfusion. |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Posología** | 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a laprimera perfusión, y posteriormente cada 8 semanas.<br><br>La dosis recomendada para la formulación subcutánea es 120 mg una vez cada2 semanas. | 160 mg en la semana 0 (administrada mediante4 inyecciones de 40 mgen un día o con 2 inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2 (administrada mediante 2 inyecciones de 40 mgen un día). | Peso corporal inferior a 80 kg: dosis inicial de 200mg, seguido de 100mg en la semana2. Luego 50mg en la semana6 y posteriormente cada 4 semanas.<br><br>Peso ≥ a 80 kg: dosis inicial de 200 mg seguido de 100 mg en la semana 2, y luego 100 mg cada 4 semanas. | La pauta recomendada para perfusión intravenosa es de 300 mg en las semanas 0, 2y 6, y cada 8 semanas a partir de entonces.<br><br>108 mg administrados mediante inyección por vía subcutánea cada 2 semanas, tras al menos 2 perfusiones por vía intravenosa. | 5 mg administrados por vía oral dos veces al día (induc-ción de 10 mg dos veces al día por vía oral durante 8 semanas). | Dosis de inducción: 45 mg una vez al día durante 8 semanas.<br><br>Dosis de mantenimiento:.15 mg o 30 mg una vez al día en función de la situación clínica de cada paciente. Se debe usar la dosis efectiva más baja para mantener la respuesta. | El tratamiento con ustekinumab se iniciacon una dosis intravenosa única basada en el peso corporal del paciente. A las 8 semanas se administra subcutáneamente una dosis de 90 mg que luego se continúa cada 8 o 12 semanas. | 200 mg una vez aldía. | 0,92 mg una vez al día que se debe alcanzar de forma escalonada consistente en que los pacientes tomen 0,23 mg/día los días 1 a 4 de tratamiento, 0,46 mg/día los días 5 a 7 de tratamiento y 0,92 mg/día a partirdel 8 día de tratamiento. | 2 mg una vez al día. | La dosis de inducciónes de 300 mg por perfusión intraveno-sa, durante al menos 30 minutos, en las semanas 0, 4 y 8.<br><br>La dosis de mantenimiento es de 200 mg (es decir, dos jeringas precargadas o dos plumas precargadas) por inyección subcutánea cada 4 semanas después de completar la dosis deinducción. | La dosis recomendada de inducción es de 1.200 mg administrados mediante perfusión intravenosa en las semanas 4 y 8. A partir de la semana12 y posteriormente cada 8 semanas, la dosis de mantenimiento recomendada se basa en la situación clínica de cada paciente:<br><br>Se recomienda una dosis de 180 mg administrada mediante inyección subcutánea para los pacientes que experimenten una mejoría adecuada en la actividad de la enfermedad tras la inducción.<br><br>Se recomienda una dosis de 360 mg administrada mediante inyección subcutánea para los pacientes que no |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | | | experimenten una mejoría adecuada en la actividad de la enfermedad tras la inducción. |
| **Indicación aprobada en FT o no** | Tratamiento de la colitis ulcerosa activa,de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecua-da al tratamiento convencional, que incluye cortico-steroides y | Tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos corti-costeroides | Tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos corti-costeroides y 6-mercaptopu-rina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que | Tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan te-nido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intoler-antes al tratamiento | Tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcer-osa activa de moderada a grave que han tenido una respuestain-suficiente, una pérdida de respuesta o han sido intol-erantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico. | Tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadec-uada, pérdida de respuesta o intoler-ancia al trata-miento convencional o a un fár-maco biológico. | Tratamiento de la colitis ulcerosa activa,de mod-erada a grave, en pa-cientes adul-tos que hayan tenido una respuesta in-adecua- da, presenten pérdidade respuesta o sean intoler-antes al trata- miento | Trata-miento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave con respuesta inadec-uada, pé-rdida de respuesta o intoler-ancia al trata-miento | Tratamiento de la colitis ulcerosa ac-tiva, de mod-era- da a grave, en pa-cientes adul-tos que han tenido una respuesta in-adecuada, pérdida de respuesta o no hantoler-ado el trata-miento con-vencional o con fárma-cosbiológi-cos. | Tratamiento de pacientes a partir de 16 años de edad con colitis ul-cerosa (CU) activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta in-adecuada, presenten pé-rdida de respuesta o sean intoler-antes al trata-miento con-vencional o a un fármaco biológico. | Trata-miento de la colitis ul-cerosa ac-tiva, de moderada a grave, en pa-cientes adultos que hayan tenido una respuesta inadec-uada, presenten pérdida de respuesta | Tratamiento de pa-cientes adultos con colitis ulcer-osa activa de mod-erada a grave que han tenido una respuesta inadec-uada, han perdido respuesta o han sido in-tolerantes |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 6-mercapto-purina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que sean intolerantes o presen-ten contraindi-caciones médicas a dichostrata-mientos. | y 6- mer-captopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contrain-dicaciones a dichos tratamien-tos. | presentan intol-erancia o con-traindicaciones a dichas tera-pias. | convencional o con un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). | | | convencional o a un medicamento biológico o presenten contraindica-ciones médi-cas a esos tratamientos. | convencional o a un fár-macobio-lógico. | | | o intoler-ancia al trata-miento convencional o a un trata-miento bio-lógico. | al trata-miento con-vencional o a un fár-maco bio-lógico. |
| **Efectos adversos** | Los efectos adversos más frecuentes con inflixi-mab son in-fecciones víricas (como gripe o herpes la-bial),dolor de cabeza, infecciones en las vías respiratorias altas, sinus-itis, náuseas, dolor ab-dominal, re-acciones relaciona-das con la perfusión y | Los efectos adversos más frecuentes del ada-limumab son infec-ciones de la nariz y la garganta, de los senos nasales y de las vías res-piratorias superiores, reacciones en el lugar de la inyec-ción (en-rojeci-miento, picor, san-grado, dolor | Los efectos ad-versos más frecuentes son infecciones de del tracto respir-atorio superior; leucopenia (que incluye neutro-penia), anemia; reacciones alér-gicas depresión, in-somnio; mareo y cefalea; hipertensión; asma y sínto-mas relaciona-dos; dispepsia, dolor abdominal y gastrointesti-nal, náuseas, al-teraciones gas-trointestinales | Las reac-ciones ad-versas notifi-cadas de forma más común son infecciones (como naso-faringitis, infecciónde l tracto respi-ratorio supe-rior, bronquitis, gripe y si-nusitis), dolorde cab-eza, náuseas, pirexia,fa-tiga, tos y artralgia. | Los EA más frecuentes con tofa-citinib fueron neumonía, herpes zóster, infec-ción del tracto uri-nario, celuli-tis, diverticu-litis y apendi-citis. Entre las infec-ciones oportunistas, se notificaron tuberculosis y otras infec-ciones mico-bacterianas, criptococo, histoplasmo- | Muy frecuentes: Infecciones respiratorias de las vías altas Acné<br><br>Frecuentes: Bronquitis, Herpes zóster, Herpes simple, Foliculitis, Gripe, Infección del tracto urinario, Neumonía.<br><br>Cáncer de piel no Melanoma.<br><br>Anemia, Neutropenia, Linfopenia<br><br>Urticaria<br><br>Hipercolesterolemia, Hiperlipidemia.<br><br>Cefalea, Mareos.<br><br>Vértigo.<br><br>Tos | Las reac-ciones ad-versas más frecuen- tes (> 5%) en estu- dios clínicos con ustekinumab fueron naso-faringitis y dolor de cab-eza. La mayo-ría se consideró levey no re-quirió la inte-rrupción del tratamiento. La reacción adversa más grave que se ha informado con usteki-numab son | Los efectos adver-sos más frecuen-tes son colitis ulcerosa, na-sofaringitis, dolor de cab-eza e infec-cióndel tracto respiratorio superior.<br><br>Se observó una mayor incidencia en todas las in-fecciones; in-fecciones graves; infec-ciones por herpes zóster; infec-ciones | Las reac-ciones ad-versas más frecuentes son dis-minuciones pequeñas y transitorias de la frecuencia cardíaca, sintomát-icas solo en unos pocos caso (bradi-arritmias), edemas maculares, aumentos reversibles de as enzi-mas hepáticas y | Las reac-ciones ad-versas más frecuentes son linfo-penia (11 %) y cefalea (7 %).<br><br>Reacciones adversas se-leccionadas: bradiarrit-mia, infec-ciones, linfo-penia y neu-tropenia, en-zimas hepáticas el-evadas, tensión arte-rial elevada y edema macular. | Los eventos adversos más frecuentes son infec-ciones del tracto respir-atorio supe-rior, artral-gia, cefalea, erupción cutánea, re-acciones lo-cales en el lugar de in yección. | Los efectos adversos más frecuentes son infec-ciones de del tracto respir-atorio supe-rior; ; leuco-penia (que incluye neu-tropenia), anemia; tiña; cefales; pru-rito y erup-ción cutánea; trastornos generales y alteraciones en el lugar de administra-ción.<br><br>Las reac- |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | dolor. Infliximab también puede afectar a la capacidad del sistema inmunitario para combatir las infecciones y el cáncer, y se han registrado algunos casos de infecciones graves y de cánceres hematológicos en pacientes que estaban recibiendo adalimumab. | o inflamación), dolor de cabeza y dolor de músculos y huesos. Adalimumab también puede afectar a la capacidad del sistema inmunitario para combatir las infecciones y elcáncer, y se han registrado algunos casos de infecciones graves y de cánceres hematológicos en pacientes que estaban recibiendo adalimumab. | inflamatoria; alteraciones hepáticas; prurito, erupción, alopecia, dermatitis. Las reacciones adversas más graves que se han notificado son infecciones graves (como sepsis, neumonía, TB, infecciones fúngicas invasivas e infecciones oportunistas), trastornos desmielinizantes, la reactivación del VHB, ICC, procesos autoinmunes (síndrome tipo lupus), reacciones hematológicas, hipersensibilidad sistémica grave (que incluye reacción anafiláctica), vasculitis, linfoma y leukemia. | | sis, candidiasis esofágica, herpes zóster multidermatomal, infección por citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante los tres primeros meses de los estudios clínicos fueron cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones virales del tracto respiratorio superior, diarrea, náuseas e hipertensión. Las reac- | Dolor abdominal, Naúseas. Erupción. Fatiga, Pirexia. Aumento de CPK en sangre, ALT, AST y de peso Poco frecuentes: Candidiasis oral, Diverticulitis, Sepsis. Reacciones de hipersensibilidad graves. Hipertrigliceridemia. Perforaciones gastrointestinales | reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia. | | disminuciones reversibles de las cifras de leucocitos, así como un mayor riesgo de infecciones por herpes zóster comparado con IFN ß-1a (0,6 vs. 0,2%). Se notificaron tasas de neoplasias cutáneas con ozanimod de 0,2 % (3 pacientes) y del 1% con IFN ß-1a (1 paciente) Las reacciones adversas más frecuentes son infecciones del tracto respiratoriosuperior, ar- | | | ciones adversas más graves que se han notificado son infecciones graves (como sepsis, neumonía, TB, infecciones fúngicas invasivas e infecciones oportunistas), trastornos desmielinizantes, la reactivación del VHB, ICC, procesos autoinmunes (síndrome tipo lupus), reacciones hematológicas, hipersensibilidad sistémica grave (que incluye reacción anafiláctica), vasculitis, linfoma y leukemia. |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | ciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes que estaban tomando tofacitinib 10 mg dos veces al día en los estudios de inducción fueron dolor de cabeza, nasofaringitis, náuseas y artralgia. En los estudios de inducción y mantenimiento, en los grupos de tratamiento con tofacitinib y placebo, las categorías más frecuentes de reacciones adversas graves fueron los trastornos | | | | tralgia, cefalea, erupción cutánea, reacciones locales en el lugar de inyección. | | | |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | gastrointestinales y las infecciones, y la reacción adversa grave más frecuente fue el empeoramiento de la CU.<br><br>En los ensayos clínicos de inducción y mantenimiento de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn controlados con placebo, las reacciones adversas más frecuentes (≥3%) fueron infecciones del tracto respiratorio superior, pirexia, aumento de la CPK en sangre, anemia, cefalea, acné, herpes | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | zóster, neutropenia , erupción , neumonía, hipercolesterolemiia, bronquitis, aspartato transaminasa elevada, fatiga, foliculitis alanina transaminasa elevada, herpes simple y gripe.<br>Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron infecciones.<br>Se ha mostrado en ensayos clínicos un incremento en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores y de neoplasias malignas (excluyendo cáncer de piel nomelanoma) en pacientes tratados con tofacitinib en comparación | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | con los tratadoscon un anti-TNF, por lo que se ha generado una alerta que establece que en pacientes mayores de 65 años, pacientes fumadores o ex-fumadores y aquellos con factores de riesgo cardiovascular adicionales o para el desarrollo de neoplasias, no deberán recibir tratamiento con tofacitinib a menos que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica. | | | | | | | |
| **Utilización de recursos** | Administración intravenosa | | | Primeras dosispor vía intravenosa | | | Primeras dosis por vía intravenosa | | | | Primeras dosis por vía intravenosa | |

**Tabla 2.** Risankizumab en colitis ulcerosa. Resultados de eficacia de los ensayos INSPIRE y COMMAND.

| Estudio INSPIRE (semana 12): | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Variable evaluada** | **Risankizumab 1.200 mg i.v. N = 650** | **Placebo i.v. N =325** | **RAR (IC 95%)** Diferencia Riesgo Absoluto** | **p** |
| **Resultado principal** Remisión clínica (puntuación Mayo adaptada) | 132 (20,3%) | 20 (6,2%) | 14% (10% a 18%) | < 0,001 |
| **Resultados secundarios de interés** | | | | |
| Respuesta clínica | 418 (64,3%) | 116 (35,7%) | 28,6% (22,3% a 34,8%) | < 0,001 |
| Mejoría endoscópica | 237 (36,5%) | 39 (12,1%) | 24,3% (19,3% a 29,4%) | < 0,001 |
| Curación de la mucosa | 69 (10,6%) | 11 (3,4%) | 7,2% (4,2% a 10,2%) | < 0,001 |

Remisión clínica: puntuación Mayo adaptada (puntuación de la frecuencia de deposiciones ≤ 1 y no más que basalmente, puntuación de sangrado rectal = 0 y subpuntuación endoscópica ≤ 1 sin friablidad).

Respuesta clínica: disminución del valor inicial en la puntuación Mayo de ≥ i2 o ≥ 30%, y una reducción del valor inicial en el sangrado rectal de ≥ 1 o una puntuación total del sangrado rectal absoluto de ≤ 1.

Mejoría endoscópica: subpuntuación en los hallazgos endoscópicos ≤ 1 sin friabilidad

Curación (profunda) de la mucosa: subpuntuación de hallazgos endoscópicos ≤ 1 punto y una puntuación del índice de Geboes <2.

| Estudio COMMAND (semana 52): | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Variable evaluada** | **Risankizumab (R) 180 mg s.c. N = 179** | **Risankizumab 360 mg s.c. N = 186** | **Placebo (P) s.c. N =183** | **RAR (IC 97,5%) Diferencia Riesgo Absoluto R 180 vs. P** | **p** | **RAR (IC 97,5%) Diferencia Riesgo Absoluto R 300 vs. P** | **p** |
| **Resultado principal** Remisión clínica (puntuación Mayo adaptada) | 72 (40,2%) | 70 (37,6%) | 46 (25,1%) | 16,3 (6,1% a 26,6%) | < 0,001 | 14,2% (4 a 24,5%) | 0,002 |
| **Resultados secundarios de interés** Respuesta clínica (puntuación | 122 (68,2%)<br>91 (50,8%)<br>41 (23,2%) | 116 (62,3%)<br>90 (48,3%)<br>45 (24,3%) | 95 (51,9%)<br>58 (31,7%)<br>27 (14,8%) | 17,1% (6,2% a 28%) | < 0,001<br>< 0,001<br>0,01 | 11,5% (0,3 a 22,6%) | < 0,001<br>< 0,001 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mayo adaptada)<br>Mejoría endoscópica<br>Curación de la mucosa | | | | 20,1% (9,2% a 30,9%)<br>9,5% (0,8% a 18,2%) | | 17,4% (6,6% a 28,3%)<br>9,6% (0,9% a 18,2%) | 0,01 |
| Remisión clínica: puntuación Mayo adaptada (puntuación de la frecuencia de deposiciones ≤ 1 y no más que basalmente, puntuación de sangrado rectal = 0 y subpuntuación endoscópica ≤ 1 sin friabilidad).<br>Respuesta clínica: disminución del valor inicial en la puntuación Mayo de ≥ i2 o ≥ 30%, y una reducción del valor inicial en el sangrado rectal de ≥ 1 o una puntuación total del sangrado rectal absoluto de ≤ 1.<br>Mejoría endoscópica: subpuntuación en los hallazgos endoscópicos ≤ 1 sin friabilidad<br>Curación (profunda) de la mucosa: subpuntuación de hallazgos endoscópicos ≤ 1 punto y una puntuación del índice de Geboes <2. | | | | | | | |

## Referencias


1. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EV. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(6):857-63.
2. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(1):17-30.
3. Agrawal M, Christensen HS, Bogsted M. Colombel JF, Jess T, Allin KH. The Rising Burden of Inflammatory Bowel Disease in Denmark Over Two Decades: A Nationwide Cohort Study. Gastroenterology 2022;163(6):1547-54.
4. Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chou C, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. Gastroeneterology 2013;145(1):158-65.
5. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, Finkelstein JA. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(12):1424-29.
6. Chaparro,M, Garre A, Núñez Ortiz A, Diz-Lois Palomares MT, Rodríguez C, Riestra S, Vela M, Benítez JM, Fernández Salgado E, Sánchez Rodríguez E, et al. Incidence, Clinical Characteristics and Management of Inflammatory Bowel Disease in Spain:Large-Scale Epidemiological Study. J Clin. Med. 2021, 10(13), 2885; https://doi.org/10.3390/jcm10132885
7. Cho JH, Brant SR. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2011;140(6):1704-12.
8. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. Gastroenterology 1991;100(1):143-49.
9. Mayberry JF, Judd D, Smart H, Rhodes J, Calcraft B, Morris JS. Crohn's disease in Jewish people--an epidemiological study in south-east Wales. Digestion 1986;35(4):237-240.
10. Porter CK, Tribble DR, Aliaga PA, Halvorson HA, Riddle MS. Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease. Gastroeneterology 2008;135(3):781-86.
11. Gradel KO, Nielsen HL, Schønheyder HC, Ejlertsen T, Kristensen B, Nielsen H. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. Gastroenterology 2009;137(2):495-501.
12. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus EV Jr, Peña AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhart AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol. 2005;19; Suppl A:5A-36A.
13. GrosB, Kaplan GG. Ulcerative colitis in adults: a review. JAMA 2023;330(10):951-65.
14. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut 2006;55(6):749-53.
15. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. N Engl J Med. 1987;317(26):1625-29.
16. Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis. Lancet 2023;402(10401):571-84.
17. Makkar R, Bo S. Colonoscopic perforation in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2013;9(9):573-83.
18. Singh S, Allegretti JR, Siddique SM, Terdimar J. AGA Technical Review on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2020;1568(5):1465-96.e17.
19. 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.
20. EPAR (European Public Assessment Report). Extension. Skyrizi-H-C-004759-X-0043-G. Adopted: 24/07/2024. Reference Number: EMA/282885/2024. Información disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skyrizi

21. Louis E, Schreiber S, Panaccione R, Bossuyt P, Biedermann L, Colombel JF, Parkes G, Peyrin-Biroulet L, D'Haens G, Hisamatsu T, Siegmund B, Wu K, Boland BS, Melmed GY, Armuzzi A, Levine P, Kalabic J, Chen S, Cheng L, Shu L, Duan WR, Pivorunas V, Sanchez Gonzalez Y, D'Cunha R, Neimark E, Wallace K, Atreya R, Ferrante M, Loftus EV Jr; INSPIRE and COMMAND Study Group. Risankizumab for Ulcerative Colitis: Two Randomized Clinical Trials. JAMA 2024; 17;332(11):881-97.

22. Panaccione, Remo, Louis E, Colombel J-F, D'Haens G, Peyrin-Biroulet L, Dubinsky M, Takeuchi K, et al. Risankizumab efficacy and safety based on prior inadequate response or intolerance to advanced therapy: post hoc analysis of the INSPIRE and COMMAND phase 3 studies. *Journal of Crohn's & colitis 2025;* 19 (1): jjaf005. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaf005

23. Trigo-Vicente C, Gimeno-Ballester V, García-López S, López-Del Val A. Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis. Int J Clin Pharm. 2018;40(6):1411-19.

24. Lasa JS, Olivera PA, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic re-view and network meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021 Nov 29:S2468-1253(21)00377-0. Burr NE, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in moderate to severe ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis. Gut. 2022;71(10):1976-87.

25. Ananthakrishnam AN, Murand MH, Scott FI, Agrawal M, Haydek JP, Limketkai BN, Loftus EV, Singh S. Comparative Efficacy of Advanced Therapies for Management of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: 2024 American Gastroenterological Association Evidence Synthesis. Gastroenterology 2024;167(7):1460-82.

26. Shehab M, Alrashed F, Alsayegh A, Aldallal U. Ma C, Narula N, Jairath V, Singh S, Bessissow T. Comparative Efficacy of Biologics and Small Molecule in Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2025;23(2):250-62.

27. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, Bachmann O, Bettenworth D, Chaparro M, Czuber-Dochan W, Eder P, Ellul P, Fidalgo C, Fiorino G, Gionchetti P, Gisbert JP, Gordon H, Hedin C, Holubar S, Iacucci M, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Lakatos PL, Lytras T, Lyutakov I, Noor N, Pellino G, Piovani D, Savarino E, Selvaggi F, Verstockt B, Spinelli A, Panis Y, Doherty G. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. J Crohns Colitis. 2022 Jan 28;16(1):2-17. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab178. PMID: 34635919.

28. Janus kinase inhibitors. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki

29. Gisbert JP, Chaparro M. Primary failure to an anti-TNF agent in inflammatory bowel disease: switch (to a second anti-TNF agent) or swap (for another mechanism of action)? J Clin Med. 2021;10 (22):5318; https://doi.org/10.3390/jcm10225318.

30. Guía del uso de risankizumab en el tratamiento de la CU moderada-grave. Risankizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis. Disponible en: Overview | Risankizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis | Guidance | NICE