

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-396/V1/10102025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de mirikizumab (Omvoh®) en el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico

Fecha de publicación: 10 de octubre de 2025

Índice

Introducción	1
Mirikizumab (Omvoh®)	3
Dosis de inducción.....	3
Dosis de mantenimiento	3
Farmacología	4
Eficacia.....	4
Estudio AMAG.....	4
Estudio VIVID-1 (35).....	6
Estudio VIVID-2 (36).....	8
Seguridad.....	8
Descripción de eventos de especial interés	8
Discusión	10
Conclusión	15
Grupo de expertos	17
Anexo.....	18
Referencias.....	29

Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que puede afectar a cualquier sección del tracto gastrointestinal, aunque sus localizaciones más frecuentes son el íleon y el colon. Es una patología crónica, clínicamente heterogénea, debilitante y a menudo progresiva, que cursa con brotes de actividad en los que se experimentan síntomas, y fases de remisión de la enfermedad donde los síntomas disminuyen o desaparecen. La EC no sólo genera impacto físico, sino también psicosocial, afectando la calidad de vida laboral y social del paciente.



Para describir los diferentes fenotipos de la enfermedad se utiliza la clasificación de Montreal que categoriza a los pacientes con EC según la edad al momento del diagnóstico, la localización y el patrón de la enfermedad (1). Actualmente no existe un estándar de referencia establecido para medir de manera integral la carga de la enfermedad en la práctica clínica.

Los síntomas más comunes incluyen diarrea, dolor abdominal, fatiga, urgencia para defecar, fistulas, falta de apetito, pérdida de peso y anemia debido al sangrado intestinal. Los pacientes también pueden presentar un riesgo incrementado de fracturas y tromboembolismos, así como desarrollar manifestaciones extraintestinales como artritis, colangitis esclerosante primaria, problemas hepáticos, complicaciones renales y manifestaciones oculares o cutáneas como el eritema nodoso y el pioderma gangrenoso. Además, existe un mayor riesgo de desarrollar cáncer de colon en casos de afectación extensa y evolución prolongada de la enfermedad (2).

La etiología precisa se desconoce, aunque se considera que estarían implicados la interacción de factores genéticos, medioambientales, la microbiota y el sistema inmunitario. A nivel de la mucosa intestinal se observa una respuesta inmune alterada activándose distintos mecanismos inmunológicos que producen el daño tisular inflamatorio (3).

En una revisión sistemática que incluyó datos desde 1990 hasta 2016, la incidencia de EC para Europa occidental presenta estimaciones de valores mínimos y máximos de 1,85 y 10,5 por 100.000 personas-año, respectivamente. Los valores de prevalencia mínimos y máximos son 28,2 y 322,0 por cada 100.000 personas. (4) En España, los últimos datos de incidencia de la EC fueron publicados en un estudio prospectivo basado en datos de una población adulta diagnosticada con EII durante el año 2017. Durante el primer año de seguimiento, la tasa de incidencia para la EC en adultos fue de 7,4 pacientes por cada 100.000 personas-año. (5) Los datos de prevalencia en España, según un estudio epidemiológico transversal en EII ha estimado una prevalencia de la EC en población adulta de 390 pacientes por cada 100.000 personas (6).

Además, según los datos actualizados del Registro de Atención Especializada del Conjunto Mínimo de Datos (RAE-CMBD) del Ministerio de Sanidad, la tasa ajustada de hospitalizaciones anuales por EC oscila entre 13,5-15,8/100.000 habitantes-año durante el período 2016-2020, y el porcentaje de hospitalizaciones atribuidas a la EC respecto al total de hospitalizaciones se sitúa en un rango del 0,156-1,600% (7).

El enfoque terapéutico actual para el abordaje de la EC depende de varios factores como el debut, la localización, la gravedad de la enfermedad y el patrón evolutivo, que incluye la frecuencia de recaídas, la evolución individual, la respuesta a tratamientos anteriores, los efectos secundarios de los tratamientos previos y la presencia de manifestaciones extraintestinales. No se dispone de un tratamiento capaz de curarla de manera definitiva, por lo que se trata de una enfermedad crónica.

Según las principales guías de práctica clínica, entre las que se encuentran la Organización Europea para el Tratamiento de la Enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa (ECCO, por su siglas en inglés, *European Crohn's and Colitis Organisation*) (8), el Colegio Americano de Gastroenterología (ACG, por su siglas en inglés, *American College of Gastroenterology*) (9), la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA, por sus siglas en inglés, *American Gastroenterological Association Institute*) (10) y la Sociedad Británica de Gastroenterología (11), se dispone de diferentes tratamientos para alcanzar el control de la sintomatología clínica causados por la inflamación activa, tanto para inducir la remisión clínica en términos de síntomas y resultados endoscópicos como para mantenerla a largo plazo. Otros objetivos del tratamiento farmacológico son minimizar la pérdida de respuesta del paciente evitando nuevos brotes, mejorar los resultados informados por el paciente (PRO, por sus siglas en inglés, *Patient Reported Outcomes*), y prevenir las complicaciones extraintestinales y secundarias como el cáncer colorrectal. (12) Un aspecto importante es la reducción de las necesidades de corticoides durante la inducción y el mantenimiento de la remisión, además de minimizar la necesidad de una cirugía (13)(14)(15)(16).

El tratamiento para inducir la remisión de la enfermedad incluye la utilización de medicamentos entre los que se encuentran los corticoesteroides en formas orales o parenterales. Los fármacos inmunomoduladores como las tiopurinas (azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP)), a veces en combinación con corticoesteroides, se emplean en casos donde la respuesta no es óptima.

En los últimos años se han autorizado distintos biológicos, que se usan en monoterapia o en combinación con los inmunomoduladores tradicionales. Se trata de los antagonistas del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α), como infliximab y adalimumab (17)(18); inhibidores de la integrina $\alpha 4\beta 7$ de los linfocitos humanos, como vedolizumab (19); inhibidores de las interleucinas (IL)-12 e IL-23, como ustekinumab (20); inhibidores selectivos de la IL-23, como risankizumab (21) y guselkumab (22) e inhibidores de quinasas Janus (JAK) como upadacitinib (23).

Estos tratamientos están recomendados en pacientes con EC activa. Los inhibidores de IL y de integrinas también son considerados para pacientes que no obtienen respuesta al tratamiento con anti-TNF- α . Por el momento, existe evidencia limitada del tratamiento combinado con distintos biológicos (24), necesitándose más estudios que permitan identificar los subgrupos de pacientes que pudieran beneficiarse de estas combinaciones. Ver Tabla 1 del Anexo, sobre las características diferenciales comparadas de las distintas opciones terapéuticas.

En determinadas ocasiones, es esencial lograr un control exhaustivo de la inflamación o resolver complicaciones como estenosis, perforaciones, fistulas, abscesos e infecciones de las heridas. Para ello, puede ser necesario una resección quirúrgica de los tramos afectados que no responden al tratamiento farmacológico. Además, se suele recomendar la combinación de tratamientos farmacológicos. Las guías realizan recomendaciones en función de si se trata de fístulas simples o complejas, considerando el uso de antibióticos como ciprofloxacino y metronidazol y/o el uso de setones; junto o no anti-TNF- α (y/o AZA/6-MP) (25).

Al mismo tiempo, se recomienda evitar el consumo de Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs), y dietas con baja cantidad de residuos, para reducir la sensación de distensión y gas. Es aconsejable evitar el consumo de tabaco y las situaciones de estrés (26). En niños, se recomienda como primera opción de tratamiento, la nutrición enteral (27).

En la actualidad, existe un número significativo de pacientes con EC moderada-grave que no responden satisfactoriamente al tratamiento (en mayor medida a terapia anti-TNF- α), o que experimentan una pérdida de respuesta después de haber obtenido resultados o presentan intolerancia a las terapias disponibles (28)(29)(30)(31)(32). Es por ello que existe una necesidad de nuevos tratamientos eficaces y con seguridad aceptable, que puedan ser utilizados como segunda o tercera línea de tratamiento en estos casos.

Mirikizumab (Omvoh®)

Mirikizumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave que no hayan respondido adecuadamente, hayan perdido la respuesta o no hayan tolerado la terapia convencional o a un tratamiento biológico.

La pauta posológica recomendada de mirikizumab consta de 2 partes.

Dosis de inducción

La dosis de inducción es de 900 mg (3 viales de 300 mg cada uno) en perfusión intravenosa durante al menos 90 minutos en las semanas 0, 4 y 8.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento es de 300 mg (es decir, una pluma precargada de 100 mg más una pluma precargada de 200 mg) por inyección subcutánea cada 4 semanas tras completar la dosis de inducción.

En los pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico en la semana 24 se debe suspender el tratamiento con mirikizumab.

Mirikizumab no requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos, aunque hay información limitada en sujetos de edad \geq 75 años.

Mirikizumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal y hepática pero en general, no se espera que estas condiciones tengan un impacto significativo en la farmacocinética de los anticuerpos monoclonales y no se considera necesario ajustar la dosis.

Farmacología

Mirikizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de isotipo inmunoglobulina G4 (IgG4) que se une con gran afinidad y especificidad a la subunidad p19 de la interleucina 23 (IL-23), una citocina proinflamatoria natural, e inhibe su interacción con el receptor de IL-23.

La interleucina-23 es un miembro de la familia de citocinas IL-12 y tiene 2 componentes: la subunidad p40, que comparten la IL-12 y la IL-23; y la subunidad p19, que sólo se encuentra en la IL-23. Los estudios preclínicos han demostrado que la IL-12 es un potente inductor de la inmunidad antitumoral y desempeña un papel clave en la protección frente a las infecciones bacterianas y víricas (33)(34). Por lo tanto, dirigirse únicamente a la subunidad p19 de la IL-23 preserva la función protectora percibida de la IL-12.

Eficacia

La eficacia y seguridad de mirikizumab se evaluó en un ensayo clínico fase 3 (VIVID-1) y un estudio de extensión (VIVID-2), que seguirá activo hasta 2027.

Para la búsqueda de dosis se llevó a cabo un estudio fase 2 (AMAG).

Estudio AMAG

Se trata de un estudio fase 2, aleatorizado, paralelo y controlado con placebo en sujetos con enfermedad de Crohn activa. El estudio estaba compuesto de 3 periodos de tratamiento seguidos de un periodo de seguimiento de 16 semanas post tratamiento. El periodo de tratamiento total de estudio fue de 208 semanas y la duración total de participación en el estudio fue de 224 semanas.

Periodo 1 (semanas 0-12)

Tras 28 días de screening los participantes fueron aleatorizados 2:1:1:2 en 4 brazos de tratamiento: placebo, mirikizumab 200 mg, mirikizumab 600 mg o mirikizumab 1000 mg administrados en perfusión intravenosa cada 4 semanas en semana 0, 4 y 8.

Periodo 2 (semanas 12-52)

Los participantes recibieron dosis intravenosas y subcutáneas para mantener el ciego entre las semanas 12 y 48.

Todos los participantes que recibieron tratamiento con mirikizumab en el periodo 1 y que alcanzaron al menos una mejora de 1 punto en el score SES-CD en semana 12 fueron estratificados según su respuesta endoscópica y aleatorizados 1:1 a:

- Continuar con el tratamiento asignado del periodo 1 y placebo administrado por vía subcutánea, o
- Recibir mirikizumab 300 mg SC cada 4 semanas con placebo administrado por vía intravenosa.

Los participantes que recibieron tratamiento con mirikizumab en el periodo 1 y que no alcanzaron al menos una mejora de 1 punto en el score SES-CD en semana 12 recibieron mirikizumab 1000 mg IV y placebo SC cada 4 semanas.

Los participantes que habían recibido placebo en el periodo 1 recibieron mirikizumab 1000 mg IV y placebo SC cada 4 semanas.

Periodo 3 (semanas 52-208):

En la semana 52, todos los participantes que tuvieron beneficio clínico según el investigador recibieron mirikizumab 300 mg SC cada 4 semanas. Los que no presentaron beneficio clínico terminaron el tratamiento y pasaron al periodo de seguimiento.

Durante el estudio, se permitió el uso de las siguientes medicaciones: 5-ASA oral o sulfasalazina, azatioprina o 6-mercaptopurina, metotrexato y corticoides orales (prednisona a dosis ≤ 20 mg/día o dosis orales equivalentes de otros corticoides).

Se incluyeron un total de 191 participantes que se aleatorizaron en los 4 grupos como población por intención de tratar. 176 participantes (92,1%) completaron el periodo 1 de 12 semanas y entraron en el periodo 2. 143 participantes (81,3%) completaron las 52 semanas y 137 (71,7%) participantes entraron en el periodo 3.

En el periodo 1 mirikizumab 200 mg IV cada 4 semanas, 600 mg IV cada 4 semanas y 1000 mg IV cada 4 semanas demostraron superioridad comparado con placebo en semana 12 en la variable principal de estudio de respuesta endoscópica. Esta variable principal se definió como la reducción al menos en el 50% del score SES-CD respecto al basal. Las tasas de repuesta fueron 25,8% para la dosis de 200 mg; 37,5% para la dosis de 600 mg, 43,8% para la dosis de 1000 mg y 10,9% para el placebo.

Respecto a las variables secundarias mirikizumab 600 mg y 1000 mg fueron superiores respecto a placebo en las variables que indicaban respuesta clínica y calidad de vida en semana 12. La dosis de 200 mg no demostró superioridad frente a placebo en la variable de remisión endoscópica

Respecto al periodo 2, los pacientes que recibieron mirikizumab 600 mg IV o 1000 mg IV continuaron con beneficio en la semana 52. Las tasas de respuesta observada en la semana 52 para la respuesta endoscópica y la remisión endoscópica fueron similares entre los participantes que habían recibido en el periodo 1 mirikizumab IV seguido de mirikizumab 300 mg SC en el periodo 2 que los que recibieron mirikizumab 600 mg IV o 1000 mg IV durante el periodo 1 y 2.

Un análisis basado en modelos de relación entre las concentraciones sistémicas de mirikizumab de sujetos individuales y la respuesta endoscópica de la semana 12 reveló una relación significativa entre las concentraciones más altas a mirikizumab y las tasas más altas de respuesta endoscópica. Se espera que la dosis de inducción IV propuesta de 900 mg produzca un efecto casi máximo según este análisis de concentración-respuesta. La exposición a mirikizumab cambia en proporción a la dosis, lo que significa que se espera que la dosis de inducción de 900 mg IV seleccionada para el estudio de fase 3 produzca una concentración que sea un 10% inferior a la provocada con la dosis de 1000 mg evaluada en el estudio AMAG. Se espera que la reducción del 10% no origine una disminución de la eficacia relativa observada en el estudio.

En el periodo de mantenimiento entre semana 12 y 52 se evaluó la administración de mirikizumab 300 mg SC cada 4 semanas o 1000 mg IV cada 4 semanas. La respuesta endoscópica en semana 52 y las tasas de remisión PRO fueron similares entre los grupos de tratamiento, tampoco se observaron diferencias durante este tiempo en la frecuencia de deposiciones y el dolor abdominal entre los dos grupos. Basado en estos datos, se seleccionó la dosis de mantenimiento de mirikizumab de 300 mg SC cada 4 semanas para el estudio fase 3.

Estudio VIVID-1 (35)

El estudio VIVID-1 evaluó la eficacia y la seguridad de mirikizumab en pacientes adultos con EC moderada-grave activa que tuvieran una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a corticoides, inmunomoduladores o tratamiento biológico. Es un estudio fase III aleatorizado, doble ciego, con un diseño sin re-aleatorización, controlado con placebo y con un control activo en uno de sus brazos (ustekinumab). El tratamiento de mirikizumab se administró en infusión intravenosa en el periodo de inducción de 12 semanas seguido de mantenimiento por vía subcutánea durante 40 semanas. Se incluyó como brazo comparador ustekinumab en los periodos de inducción y de mantenimiento.

Los criterios de inclusión en el estudio fueron: edades entre 18 y 80 años con diagnóstico de EC confirmado por criterios histológicos, endoscópicos y clínicos al menos 3 meses antes del inicio; EC moderada-grave definida como una frecuencia de deposiciones diarias ≥ 4 (heces blandas y acuosas definidas como categoría 6 o 7 de la escala de heces de Bristol) Y/O una media de dolor abdominal diario ≥ 2 . Los participantes debían presentar un score SES-CD ≥ 7 con afectación ileo-colónica o ≥ 4 con afectación ileal localizada en un periodo de 21 días antes de la aleatorización. Se permitió el uso de dosis estables de corticoides, inmunomoduladores (como 6-mercaptopurina, azatioprina o metotrexato) y/o aminosalicilatos.

Los criterios de exclusión fueron: diagnóstico reciente de colitis ulcerosa o EII no clasificada, presentar abscesos, resección intestinal en los 6 meses anteriores o cirugía intraabdominal en los 3 meses anteriores. Complicaciones de la EC por estenosis o síndrome de intestino corto; haber suspendido anteriormente anti-IL-12/23p40 por fallo primario, pérdida de respuesta o intolerancia. Se excluyeron también a los participantes con historia de neoplasias en el tracto gastrointestinal y participantes con sospechas de infecciones como tuberculosis, hepatitis B, hepatitis C, *Clostridium difficile* e infecciones oportunistas extraintestinales.

Los participantes se aleatorizaron 6:3:2 a recibir mirikizumab 900 mg en infusión intravenosa en semana 0, 4 y 8 seguida de un mantenimiento de 300 mg en inyección subcutánea en semana 12 y cada 4 semanas posteriormente durante 40 semanas; ustekinumab 6 mg/Kg en infusión intravenosa en semana 0 seguido de un mantenimiento de 90 mg en inyección subcutánea cada 8 semanas empezando en semana 8 o placebo.

Los pacientes aleatorizados en el grupo placebo tras el periodo de inducción en semana 12 continuaron según su respuesta:

- Los respondedores continúan recibiendo placebo IV entre las semanas 12 y 20, para continuar con placebo SC entre las semanas 24 y 52
- Los no respondedores reciben mirikizumab ciego: 3 dosis de 900 mg IV cada 4 semanas seguido de 300 mg SC cada 4 semanas.

Se considera no respondedor el no alcanzar al menos una reducción del 30% en la frecuencia de deposiciones, dolor abdominal o ambos.

Se incluyeron en el estudio 1065 participantes, 579 recibieron mirikizumab, 287 ustekinumab y 199 placebo. La mediana de edad fue de 36 años (rango 18-76 años) y el 45% fueron mujeres. El 31% de los participantes estaban recibiendo corticoides orales, el 27% inmunomoduladores y el 44% aminosalicilatos. El 49% presentaba pérdida de respuesta o intolerancia a uno o más fármacos biológicos, el 46% presentaba fallo a anti-TNF α y el 11% presentaban fallo a vedolizumab. Al inicio del estudio los pacientes presentaban una mediana de frecuencia de deposiciones de 6, dolor abdominal de 2 y un score SES-CD de 12.

La variable principal fue una variable compuesta:

- Respuesta clínica por PRO en semana 12 y respuesta endoscópica en semana 52 frente a placebo y

- Respuesta clínica por PRO en semana 12 y remisión clínica por CDAI (índice de actividad de la enfermedad de Crohn, en el que se evalúan parámetros clínicos y de laboratorio) en semana 52 frente a placebo

Algunas de las variables secundarias del estudio fueron:

- Respuesta endoscópica en semana 52
- Remisión clínica por CDAI en semana 52
- Respuesta clínica por PRO en semana 12 y remisión clínica por PRO en semana 52
- Respuesta clínica por PRO en semana 12 y remisión endoscópica en semana 52
- Respuesta clínica por PRO en semana 12 y remisión clínica por CDAI sin corticoides en semana 52

Se definió respuesta clínica por PRO (*Patient-Reported Outcome*) como una reducción de al menos un 30% en la frecuencia de deposiciones y/o dolor abdominal sin empeoramiento de los valores basales. La remisión clínica por CDAI se definió al presentar un valor total de CDAI <150. La respuesta endoscópica se definió como la reducción $\geq 50\%$ del valor basal del score SES-CD y la remisión endoscópica se definió como un score total SES-CD ≤ 4 y al menos 2 puntos de reducción desde el valor basal sin subscore >1 .

La covariable principal de remisión clínica en CDAI en semana 52 se alcanzó en el 45,4% (n= 263) de los participantes del grupo de mirikizumab y en el 19,6% (n=39) en el grupo placebo (RAR 25,8%; IC99,5: 15,9-35,6; $p<0,0001$) siendo estadísticamente significativo este valor. Respecto a la covariable de respuesta endoscópica en semana 52 también se alcanzó la significación estadística con un 38% (n=220) de respuesta en el grupo de estudio y del 9% (n=18) en el grupo placebo (RAR 28,7%; IC99,5: 20,6-36,8; $p<0,0001$).

En el subgrupo de pacientes con fallo a tratamientos biológicos el porcentaje de pacientes que alcanzaron respuesta según las covariables principales fue superior y estadísticamente significativo en el grupo de tratamiento con mirikizumab frente a placebo. La covariable principal de remisión clínica en CDAI en semana 52 se alcanzó en el 43,4% (n=122) de los participantes del grupo de mirikizumab y en el 12,4% (n=12) del grupo placebo (RAR 31%; IC99,5: 22,3-39,8; $p<0,0001$). Respecto a la covariable de respuesta endoscópica en semana 52 respondieron el 36,7% (n=103) de los participantes tratados con mirikizumab frente al 6,2% (n=6) de los pacientes con placebo. (RAR: 30,5%; IC 99,5: 23,1-37,9; $p<0,0001$)

Los resultados de las variables secundarias más reseñables son:

- Respuesta endoscópica en semana 52. Se alcanzó en un 48,4% (n=280) de los tratados con mirikizumab frente al 9% (n=18) de los tratados con placebo. (RAR: 39,1%; IC99,5: 31,0-47,2; $p<0,0001$)
- Remisión clínica por CDAI en semana 52. El 54,10% (n=313) de los participantes en tratamiento con mirikizumab alcanzaron la remisión frente al 19,60% (n=39) de los participantes del grupo placebo. (RAR: 34,6%; IC99,5: 24,7-44,4; $p<0,0001$)
- Respuesta clínica por PRO en semana 12 y remisión clínica por PRO en semana 52. Se alcanzó en el 45,40% (n=263) de los participantes tratados con mirikizumab y en un 19,60% (n=39) de los tratados con placebo. (RAR: 25,7%; IC99,5: 15,9-35,6; $p<0,0001$)
- Respuesta clínica por PRO en semana 12 y remisión endoscópica en semana 52. El 15,90% (n=92) de los participantes del grupo de mirikizumab alcanzaron la remisión frente al 2,00% (n=4) de los del grupo placebo. (RAR: 13,8%; IC99,5: 8,7-18,9; $p<0,0001$)
- Respuesta clínica por PRO en semana 12 y remisión clínica por CDAI sin corticoides en semana 52. Se alcanzó en el 43,70% (n=253) de los tratados con mirikizumab frente al 18,60% (n=37) de los tratados con placebo. (RAR: 25,0%; IC99,5: 15,2-34,7; $p<0,0001$)

En la tabla A2 del Anexo se presentan los resultados del estudio VIVID-1.

Respecto al brazo comparador activo (ustekinumab) se evaluaron dos objetivos secundarios principales preespecificados y controlados por multiplicidad:

- la respuesta endoscópica a semana 52, para la cual se pretendía demostrar superioridad frente a ustekinumab
- la remisión clínica según CDAI a semana 52, para la cual se estableció un análisis de no inferioridad con margen del 10%.

Los participantes tratados con mirikizumab presentaron una respuesta endoscópica del 48,4% (n=280) mientras que en el grupo de ustekinumab fue de 46,3% (n=133). (RAR: 2,3%; IC95% -4,7 a 9,3; p=0,51). Respecto a la remisión clínica por CDAI se alcanzó en el 54,1% (n=313) de los pacientes tratados con mirikizumab mientras que este valor fue de 48,4% (n=139) en el grupo de los tratados con ustekinumab. (RAR: 5,7%; IC 95% -1,4 a 12,8).

Mirikizumab demostró diferencias estadísticamente significativas frente a ustekinumab en los siguientes objetivos secundarios preespecificados, no ajustados por multiplicidad:

- Valoración combinada de respuesta endoscópica en la semana 52 y remisión clínica por CDAI en la semana 52 (34,4% frente a 27,9%).
- Respuesta histológica en la semana 52 frente a ustekinumab (58% frente a 49%)
- Reducción de los niveles de calprotectina fecal (diferencias en las semanas 28, 44 y 52) y de los niveles de proteína C reactiva (diferencias en las semanas 16, 44 y 52) frente a ustekinumab.

Estudio VIVID-2 (36)

Estudio fase III de extensión que evalúa la eficacia y seguridad a largo plazo de mirikizumab. Los participantes que completaron el estudio VIVID-1 fueron elegibles para participar en el ensayo de extensión abierto y en curso.

Para los pacientes que continuaron con mirikizumab SC, la eficacia lograda se mantuvo en los criterios de valoración de la eficacia clínica y endoscópica y algunos pacientes alcanzaron una mayor eficacia, como la ganancia de la remisión endoscópica o CDAI.

De los pacientes incluidos en VIVID-2, el 81,8% mantuvo la tasa de respuesta endoscópica, el 54,9% presentó remisión endoscópica y el 79,0% presentó remisión clínica a la semana 104 (imputación de no respondedores modificada). Un 86,9% de los pacientes que iniciaron el estudio en remisión clínica, mantuvieron dicha remisión en la semana 52 (104 semanas de tratamiento continuo con mirikizumab; imputación de no respondedores modificada).

Seguridad

Los principales datos de seguridad provienen principalmente de los ensayos clínicos.

En la población de seguridad se incluye a todos los participantes que recibieron 1 dosis, hubo 1150 participantes en la fase de inducción y 1.005 en la fase de mantenimiento.

Los eventos adversos reportados en más del 10% de los participantes tanto en el periodo de inducción como en el de mantenimiento fueron infecciones e infestaciones y alteraciones gastrointestinales.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron infecciones del tracto respiratorio superior (9,8%, con mayor frecuencia nasofaringitis), cefalea (3,2%), erupción cutánea (1,3%) y reacciones en el lugar de inyección (10,8%).

El tratamiento está sujeto a seguimiento adicional según se establece en el Plan de Minimización de Riesgos siendo importante para valorar acontecimientos adversos de baja frecuencia o por aparición tardía.

Descripción de eventos de especial interés

Reacciones de hipersensibilidad

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad en el 1,4% (n=3) del grupo placebo y del 1,9% (n=12) en el grupo de mirikizumab. Entre los participantes que recibieron mirikizumab el efecto adverso más frecuente fue la hipersensibilidad relacionada con la perfusión en el 0,5% (n=3) de los participantes y la urticaria en el 0,5% (n=3).

Durante el periodo de mantenimiento se reportaron eventos adversos de hipersensibilidad en el 4,2% (n=5) de los participantes en el grupo placebo y del 4,1% (n=24) en el grupo de mirikizumab. En este último grupo la mayoría de eventos notificados fueron rash y urticaria.

6 participantes del grupo de mirikizumab suspendieron el tratamiento: 3 por reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la perfusión, 1 por reacción anafiláctica, 1 por hipersensibilidad y 1 por urticaria.

Reacciones en el lugar de inyección

Se notificaron reacciones en el lugar de la inyección en el 15,3% (n=65) de los pacientes tratados con mirikizumab. Ninguno obligó a suspender el tratamiento. La mayoría de eventos ocurrió en el día de la inyección SC y se resolvió en un tiempo de 48 horas.

Aumento de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST)

En las primeras 12 semanas de tratamiento (periodo de inducción) se notificó un aumento de ALT en el 1% (n=6) de los pacientes tratados con mirikizumab, mientras que en el periodo de mantenimiento se notificaron un 2,9% (n=17) de eventos. Ninguno de ellos fue notificado como grave o que obligara a suspender el tratamiento.

El aumento en AST se reportó en un 1,9% (n=11) de los pacientes tratados con mirikizumab. No se notificó ninguno de gravedad o que obligara a suspender el tratamiento.

Malignidad

Ningún paciente reportó ninguna neoplasia maligna en el periodo de inducción. Durante el periodo de tratamiento, se notificaron 2 eventos adversos (1 carcinoma basocelular y 1 cáncer de mama), este último no se relacionó con el tratamiento con mirikizumab.

Depresión y suicidio

La incidencia estimada entre los pacientes con EC varía entre 0,38 y 2,48% siendo mayor entre las mujeres (2,48%) respecto a los hombres (1,76%). Varios estudios indican que los pacientes con EC presentan un incremento del riesgo de depresión frente a la población general o los controles sin enfermedades inmunomediadas.

Durante el periodo de tratamiento las tasas de incidencia de depresión (excluyendo suicidio y autolesiones) sub-SMQ (depresión, estado de ánimo deprimido) fueron de 0% en el grupo placebo y de 0,8% (n=5) en el grupo de participantes tratados con mirikizumab.

Las tasas de incidencia de suicidio y autolesiones fueron del 0% en el grupo de placebo y del 0,3% (n=2) en el grupo de mirikizumab

La mayoría de los participantes presentaban como comorbilidades alteraciones psiquiátricas.

Infecciones

Durante el periodo de inducción, se notificaron un 15,6% (n=33) de infecciones en el grupo placebo y un 20,2% (n=127) en el grupo de mirikizumab. Mientras que en el periodo de mantenimiento se reportaron un 81,3% (n=73) de infecciones en los participantes que recibieron placebo y un 59,7% (n=261) entre los participantes que recibieron mirikizumab. Ninguno de los eventos supuso la suspensión del tratamiento.

La nasofaringitis y el COVID fueron las infecciones más reportadas en el grupo de mirikizumab.

Eventos cerebrocardiovasculares

En el periodo de inducción solo se reportó un evento cardiovascular adverso mayor (MACE) en el grupo placebo, un embolismo pulmonar. No se notificaron eventos entre los participantes que recibieron mirikizumab.

En el periodo de mantenimiento se notificaron 2 (1,7%) eventos en el grupo de placebo y 3 (0,5%) eventos en el grupo de mirikizumab, ninguno de los eventos del grupo de mirikizumab se consideraron como MACE.

Discusión

La EC es una enfermedad crónica con una manifestación intermitente de la enfermedad, alterna periodos de actividad (brotes) con periodos de curación de la mucosa (inactividad o remisión endoscópica/histológica), con un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y en los sistemas de salud. Mirikizumab ha demostrado beneficio clínicamente relevante frente a placebo en uso a corto plazo a través de los estudios AMAG y VIVID-1 en sus fases de inducción, y a largo plazo en sus fases de mantenimiento así como en el estudio VIVID-2 de pacientes con EC activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, han perdido respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico.

En esta población de pacientes, se observó una mejoría clínica y estadísticamente significativa versus placebo en las medidas de resultado consideradas altamente relevantes para la población con EC, como la respuesta clínica y la remisión (según PRO y CDAI) y la respuesta endoscópica y la remisión (según SES-CD ≤ 4).

En comparación con el placebo, estas mejoras se mostraron en los criterios de valoración primarios y en todos los criterios de valoración secundarios principales. Respecto al criterio de valoración principal, los datos mostraron que el 38% de los pacientes tratados con mirikizumab alcanzaron una respuesta clínica según los resultados informados por el paciente (PRO) en la semana 12 y una respuesta endoscópica en la semana 52, en comparación con el 9% de los pacientes de la cohorte placebo (RAR 28,7 (IC del 99,5%: 20,6, 36,8; valor $p < 0,0001$)). Además, el 45,4% de los pacientes tratados con mirikizumab alcanzaron una respuesta clínica según los resultados informados por el paciente (PRO) en la semana 12 y una remisión clínica según CDAI en la semana 52, en comparación con el 19,6% de los pacientes tratados con placebo (RAR 25,8 (IC del 99,5%: 15,9, 35,6; valor $p < 0,0001$)). Los resultados reportados en los subgrupos analizados fueron, en general, consistentes con los resultados de la población general.

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

Infliximab está autorizado para la EC activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con un corticosteroide y/o inmunosupresor, o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos. También está indicado en la población pediátrica a partir de 6 años, en pacientes que no han respondido al tratamiento convencional que incluye los anteriores, más tratamiento nutricional primario (17). En esta población solamente se ha estudiado en combinación con tratamiento inmunosupresor convencional. La eficacia en adultos se estudió en el estudio ACCENT I (37). Entre los pacientes tratados, el 58 % fueron respondedores a la semana 2, y los resultados tanto a la semana 30 como a la semana 54 indicaron un porcentaje elevado de pacientes en remisión clínica (CDAI < 150) que variaba de 38,1 a 47,7 % a la semana 54 en función de la dosis utilizada (5 o 10 mg/ kg de infliximab). Infliximab también fue evaluado con o sin azatioprina en el ensayo SONIC (38). La variable principal del ensayo fue la remisión clínica (CDAI < 150) sin corticosteroides a la semana 26. El porcentaje de pacientes con remisión clínica a la semana 26 fue significativamente superior en los grupos de combinación de infliximab más azatioprina (56,8 %, valor de $p < 0,001$) e infliximab en monoterapia (44,4 %, valor de $p = 0,006$) en comparación con el grupo de azatioprina en monoterapia (30,0 %). Cabe mencionar, que en un meta-análisis

en red se probó una mayor eficacia de la terapia en combinación de infliximab con azatioprina frente al tratamiento con azatioprina sola, o la monoterapia con adalimumab (39). Además el uso combinado permitía reducir la necesidad de aumento de dosis con infliximab (40). También se ha observado que la adición de un inmunomodulador permite reducir las tasas de inmunogenicidad asociadas al uso de anti-TNF- α (41)(42). Es por ello que las principales guías aceptan que el tratamiento combinado de infliximab con un inmunomodulador (con mayor evidencia para tiopurina que metotrexato) sería el tratamiento de preferencia.

Adalimumab está autorizado para el tratamiento de la EC activa de moderada a grave, en pacientes adultos que no hayan respondido a un tratamiento, completo y adecuado, con corticoesteroides y/o inmunosupresores, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para dichos tratamientos. También está autorizado en pacientes pediátricos (a partir de los 6 años de edad) que han presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional incluyendo tratamiento nutricional primario y un corticoesteroide y/o un inmunomodulador, o que son intolerantes o tienen contraindicados dichos tratamientos (18). Se evaluó la eficacia y seguridad de adalimumab en más de 1.500 pacientes adultos con EC moderada a grave (CDAI ≥ 220 y ≤ 450) en ensayos aleatorizados doble ciego controlados con placebo. Se permitieron tratamientos con aminosalicilatos, corticoesteroides y/o agentes inmunomoduladores, y el 80% de los pacientes continuaron tomando al menos uno de estos medicamentos. En el estudio de inducción CLASSIC I (43), el 36% de los pacientes lograron remisión clínica (CDAI < 150) con una dosis de 160 mg de adalimumab seguida de 80 mg a partir de la segunda semana, en comparación con el 12% en el grupo placebo. En el segundo estudio de inducción, GAIN (43), se evidenció la eficacia de adalimumab en pacientes que experimentaron pérdida de respuesta o intolerancia a infliximab (fracaso secundario al tratamiento con infliximab), con un 21% de los pacientes tratados con 160 mg seguidos de 80 mg a partir de la segunda semana logrando remisión clínica, frente al 7% en el grupo placebo. En el estudio de mantenimiento CHARM (44), aquellos que respondieron durante la fase de inducción alcanzaron la remisión clínica en la semana 56 (36% para el grupo con 40 mg cada dos semanas y 41% para el grupo con 40 mg semanalmente). El estudio de extensión EXTEND (45) demostró que adalimumab mantuvo la respuesta endoscópica de la mucosa en quienes lograron remisión profunda.

Vedolizumab está indicado para EC activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o con un antagonista del TNF- α (19). La eficacia y seguridad de vedolizumab se evaluó en dos ensayos clínicos (GEMINI 2 y 3)(46)(47). En GEMINI 2, se analizaron la remisión clínica (CDAI ≤ 150 puntos) y la respuesta clínica mejorada (disminución ≥ 100 puntos en la puntuación del CDAI desde el inicio) en las semanas 6 y 52. En GEMINI 3, se evaluó la remisión clínica en las semanas 6 y 10, en una subpoblación que había fracasado al menos a un tratamiento convencional y al tratamiento con antagonistas del TNF- α . En el estudio GEMINI 2, la tasa de remisión clínica a la semana 6 fue del 10% al administrarse sin corticosteroides, con una diferencia del 2% en comparación con el placebo (IC95%: -6 a 10). Por otro lado, al administrarse con corticosteroides concomitantes, la tasa de remisión fue del 20%, con una diferencia del 14% respecto al placebo (IC95%: -1 a 29). En el estudio GEMINI 3, las tasas de remisión clínica a las semanas 6 y 10 fueron del 18% y del 22%, respectivamente, al administrarse sin corticosteroides. Esto representó una diferencia del 3% y del 8% en comparación con el placebo, con intervalos de confianza del 95% de -7 a 13 y de -3 a 19. Al administrarse con corticosteroides concomitantes, las tasas de remisión fueron del 20% y del 35% a las mismas semanas. Esto representó una diferencia del 11% y del 23% en comparación con el placebo, con intervalos de confianza del 95% de 2 a 20 y de 12 a 33. Estos efectos se observaron independientemente de la administración concomitante de inmunomoduladores. En este estudio GEMINI 3, de forma aproximada un 75% de los pacientes habían fracasado al tratamiento con antagonistas del TNF- α , la variable principal de remisión clínica a las 6 semanas no resultó estadísticamente significativa (15% de los pacientes alcanzaron la remisión frente a un 12% del grupo placebo). La eficacia y seguridad de vedolizumab SC se demostró en el estudio VISIBLE2 (48), en un grupo de pacientes que comprendía en ambos brazos, tanto pacientes naive como pacientes que habían recibido terapia anti-TNF- α . La variable de eficacia principal fue la proporción de pacientes con remisión clínica (puntuación CDAI ≤ 150) en la semana 52. El 48,0% del grupo en tratamiento con vedolizumab presentó

remisión clínica, la diferencia de tratamientos fue del 13,7% de forma estadísticamente significativa (IC 95%: 3,8-23,7; $p=0,008$).

Ustekinumab está indicado para el tratamiento de la EC activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a antagonistas de TNF- α o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos (20). Su eficacia y seguridad fue evaluada en dos estudios de inducción intravenosa (IV) de 8 semanas llamados UNITI-1 y UNITI-2, seguidos por un estudio de mantenimiento de 44 semanas con tratamiento subcutáneo (IM-UNITI), totalizando 52 semanas de tratamiento (49). La variable principal evaluada en los estudios de inducción fue la proporción de pacientes con respuesta clínica, definida como una reducción de al menos 100 puntos en la puntuación CDAI, en la semana 6. Los pacientes en el estudio UNITI-1 tenían falta de respuesta o intolerancia previa al tratamiento anti-TNF- α , mientras que los del estudio UNITI-2 no habían respondido a tratamientos convencionales. En ambos estudios, el grupo tratado con ustekinumab mostró una proporción significativamente mayor de pacientes con respuesta clínica y en remisión en comparación con el grupo de placebo (33,7% y 55,5% en UNITI-1 y UNITI-2 respectivamente). En el estudio de mantenimiento (IM-UNITI), se evaluaron dos variables clínicas: la proporción de pacientes que mantuvieron la respuesta clínica (reducción de al menos 100 puntos en la puntuación CDAI) y la proporción que mantuvo la remisión clínica (puntuación CDAI < 150 puntos) en la semana 44 (semana 52 después del inicio de la dosis de inducción). Los resultados mostraron que, en el tratamiento cada 8 semanas, el 59% de la población mantuvo la respuesta clínica y el 53% mantuvo la remisión clínica. En el tratamiento cada 12 semanas, estos valores fueron del 58% para la respuesta clínica y del 49% para la remisión clínica.

Risankizumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con EC activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, han perdido respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un fármaco biológico (21). Risankizumab, en dos ensayos clínicos de inducción ha presentado un efecto estadísticamente significativo y clínicamente relevante a las dosis de 600 mg y 1200 mg de risankizumab vía IV en la variable primaria compuesta de mejoría de remisión clínica (evaluada por FD/DA y por CDAI a las 12 semanas de tratamiento) y respuesta endoscópica. Las diferencias ajustadas frente a placebo, en los distintos ensayos, MOTIVATE y ADVANCE (50), para la variable de remisión clínica variaron de 18,8-22,1% independientemente de la dosis de risankizumab IV, y de 17,6-28,3% para la variable de respuesta endoscópica. Las respuestas fueron numéricamente similares tanto en el brazo de risankizumab 600 mg como en el de risankizumab 1200 mg, por lo que, a nivel de tratamiento, la dosis de inducción aprobada en ficha técnica sería 600 mg vía IV. El estudio FORTIFY (51) evaluó a pacientes con respuesta clínica de FD/DA tras 12 semanas de tratamiento inicial con risankizumab IV en los estudios ADVANCE y MOTIVATE. Se dividieron en tres grupos: dos con dosis de risankizumab SC cada 8 semanas (360 mg o 180 mg) y uno con placebo SC cada 8 semanas durante 52 semanas. Las variables co-primarias fueron la remisión clínica en la semana 52 y la respuesta endoscópica en la semana 52. Tanto en el protocolo realizado fuera de EE.UU. (co-variable de remisión clínica FD/DA junto con respuesta endoscópica), como en el protocolo de EE.UU. (co-variable de remisión clínica basada en CDAI), las diferencias ajustadas fueron estadísticamente significativas para las dos co-variables a la dosis de 360 mg. Sin embargo, la dosis de 180 mg, en el protocolo de fuera de EE.UU. con la covariable primaria de remisión clínica basada en FD/DA, y la respuesta endoscópica, no pudo demostrar diferencias estadísticamente significativas (valor de $p \leq 0,01$ o $0,001$) en el grupo de risankizumab con respecto a placebo. Adicionalmente, en un estudio head to head publicado recientemente (SEQUENCE), se evaluó la eficacia y seguridad de risankizumab frente a ustekinumab en pacientes con enfermedad de Crohn de moderada a grave que no respondieron a terapias anti-TNF. Risankizumab demostró superioridad en remisión endoscópica a las 48 semanas (31,8% vs. 16,2% diferencia ajustada, 15,6 %; IC 95%, 8,4 to 22,9; $P<0.001$) y no inferioridad con respecto a la remisión clínica en semana 24 (52).

Upadacitinib ha sido el primer inhibidor de JAK autorizado en el tratamiento de la EC activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico (23). La eficacia y la seguridad de upadacitinib se evaluó en tres ensayos de fase III multicéntricos,

doble ciego y controlados con placebo: dos estudios de inducción, CD-1 (U-EXCEED) y CD-2 (U-EXCEL), seguidos de un estudio de mantenimiento de 52 semanas y de extensión a largo plazo, CD-3 (U-ENDURE) (53). Las variables co-primarias fueron la remisión clínica y la respuesta endoscópica en la semana 12 en CD-1 y CD-2, y en la semana 52 en CD-3. En el estudio de inducción en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a terapias biológicas, el grupo que recibió upadacitinib mostró tasas superiores de remisión clínica y endoscópica en comparación con el grupo de placebo. En el primer estudio de inducción (U-EXCEED), la remisión clínica fue alcanzada por el 40 % de los pacientes tratados con upadacitinib frente al 14 % con placebo (la diferencia fue del 26 %; IC 95 %: 19; 33, valor de $p < 0,001$), y la remisión endoscópica fue del 35 % con upadacitinib y del 4 % con placebo (la diferencia fue del 31 %; IC 95 %: 25; 37, valor de $p < 0,001$). En el segundo estudio de inducción (U-EXCEL), que incluyó pacientes con respuesta inadecuada a tratamientos convencionales y/o biológicos, se observaron tasas de remisión clínica del 51 % con upadacitinib y del 22 % con placebo (la diferencia fue del 29 %; IC 95 %: 21;36, valor de $p < 0,001$). Para pacientes con fracaso biológico previo, la remisión clínica fue del 47 % con upadacitinib y del 14 % con placebo (diferencia fue del 33 %; IC 95 %: 22; 44), mientras que, para los pacientes sin fracaso biológico previo, fue del 54 % con upadacitinib y del 29 % con placebo (diferencia fue del 26 %; IC 95 %: 14; 37). Las tasas de remisión endoscópica siguieron un patrón similar. Estos resultados indican el beneficio de upadacitinib en pacientes con EC en diversas situaciones clínicas. En el estudio U-ENDURE sobre el mantenimiento de la eficacia de upadacitinib en pacientes con EC, se observó que a las dosis de 15 mg y 30 mg se lograron tasas significativamente más altas de remisión clínica en la semana 52 que el grupo de placebo: 37,3 % (30,0-44,6) y 47,6 % (40,1-55,2) frente al 15,1 % (9,6-20,6) respectivamente. Esto supone una diferencia entre la dosis de 15 mg frente al placebo del 23,7 % (IC 95 %: 15,2-32,1; valor de $p < 0,001$) y una diferencia entre la dosis de 30 mg y placebo de 32,8 % (IC95%: 23,9-41,6; valor de $p < 0,001$). Además, más pacientes tratados con upadacitinib alcanzaron una respuesta endoscópica y experimentaron mejoras en el índice SES-CD, manifestaciones extraintestinales y calidad de vida relacionada con la salud en comparación con el placebo.

Guselkumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con EC activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, han perdido respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un fármaco biológico. Guselkumab, en tres ensayos clínicos de inducción ha demostrado un efecto estadísticamente significativo y clínicamente relevante a las dosis de 200 mg IV y 400 mg SC en la variable co-primaria de mejoría de remisión clínica (por CDAI) y respuesta endoscópica a las 12 semanas de tratamiento. En el estudio GALAXI 2 y 3, la inducción se realizó con guselkumab 200 mg IV semanas 0, 4 y 8 mientras que en el estudio GRAVITI la inducción se realizó a dosis de 400 mg SC en las mismas semanas. En el estudio GALAXI 2 la remisión clínica en el grupo de guselkumab se registró en el 47% de los pacientes y la respuesta endoscópica en el 38% de los pacientes mientras que en el grupo placebo estos resultados fueron del 22% y del 10% respectivamente. En el estudio GALAXI 3 alcanzaron la remisión clínica el 47% de los pacientes con guselkumab frente al 15% del grupo placebo mientras que la respuesta endoscópica se registró en el 36% del grupo de estudio frente al 14% del grupo placebo. En ambos casos los resultados son estadísticamente significativos. En el estudio GRAVITI en el que la inducción se realiza a dosis de 400 mg SC en semana 0, 4 y 8; los resultados de la variable co-primaria en semana 12 resultaron también estadísticamente significativos, la remisión clínica se alcanzó en el 56% de los pacientes con guselkumab y en el 21% del grupo placebo. Los resultados de la respuesta endoscópica fueron del 41% en el grupo de estudio frente al 21% en el grupo placebo alcanzándose la significación estadística. Entre las variables secundarias de los estudios GALAXI 2 Y 3 se encontraba la respuesta endoscópica en semana 48 y la remisión clínica libre de corticoides con dosis de guselkumab de 100 mg SC cada 8 semanas. En el estudio GALAXI 2 la respuesta endoscópica se alcanzó en el 39% de los pacientes tratados con guselkumab y la remisión clínica libre de corticoides en el 46% de los mismos. En el estudio GALAXI 3 estos mismos resultados fueron del 33% en la respuesta endoscópica y del 44% la remisión clínica libre de corticoides. Valores parecidos en estas variables se reportaron con dosis de mantenimiento de guselkumab 200 mg SC cada 4 semanas (22).

En una revisión sistemática se analizó el efecto de diversos tratamientos biológicos en pacientes refractarios a los antagonistas del TNF- α . De los agentes estudiados (adalimumab, ustekinumab, vedolizumab, natalizumab y

certolizumab), ninguno demostró resultados superiores con respecto a los otros. Sin embargo, al considerar tanto la eficacia como los efectos adversos de cada medicamento, es decir, el área bajo la curva (SUCRA, por sus siglas en inglés, *Surface Under the Cumulative Ranking Area*), se observó que adalimumab presentó mejores resultados en términos de SUCRA para la inducción de la remisión (54).

Una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados de fase 2 y fase 3, llevados a cabo en adultos con EC de moderada a grave (CDAI 220-450), evaluó tratamientos con anti-TNF- α , anti-integrinas, agentes contra interleucina (IL)-12 e IL-23p40, y agentes anti-IL23p19 (no se incluyó mirikizumab en el análisis). Estos tratamientos fueron administrados ya sea solos o en combinación con inmunosupresores, como el primer tratamiento biológico de línea o tras una previa exposición a biológicos, frente a un placebo o un comparador activo. Se concluyó que, aunque la elección de tratamiento biológico debe ser personalizada para cada paciente con EC de moderada a grave, el análisis sugiere una preferencia por infliximab combinado con azatioprina o por adalimumab como terapia de primera línea. Asimismo, adalimumab (tras pérdida de respuesta a infliximab) o risankizumab se muestran como opciones preferidas para la terapia de segunda línea, con el objetivo de inducir la remisión clínica (55).

En otra revisión sistemática y metaanálisis en red, se analizaron ensayos controlados aleatorizados de pacientes tratados con infliximab, adalimumab, certolizumab, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib, filgotinib, upadacitinib, y CT-P13 (un biosimilar de infliximab), además de placebo. De todos los tratamientos evaluados, adalimumab se destacó como el más eficaz para inducir remisión. Por otro lado, CT-P13 sobresalió al ser el tratamiento más eficaz para mantener la remisión y lograr una remisión libre de esteroides (56).

Un metaanálisis en red realizado en 2022 examinó ensayos clínicos aleatorizados de fase 3, incluyendo pacientes tratados con anti-TNF- α (infliximab, adalimumab, certolizumab), anticuerpos antiintegrina (vedolizumab o etrolizumab), anti-IL12/23 (ustekinumab), anti-IL23 (risankizumab), y inhibidores de JAK (tofacitinib, filgotinib [medicamentos no autorizados para esta indicación en la UE] y upadacitinib en dosis de inducción exploratorias que no corresponden con las finalmente autorizadas). Los hallazgos indicaron que infliximab a 5 mg/kg se posicionó como el tratamiento más eficaz para inducir remisión clínica en pacientes con EC. Sin embargo, risankizumab a 600 mg demostró ser el más efectivo tanto en pacientes naïve a tratamientos biológicos como en aquellos previamente expuestos a estos tratamientos. Por su parte, upadacitinib a 30 mg diarios se destacó como el tratamiento más eficaz para el mantenimiento de la remisión (57).

En otro metaanálisis en red, se evalúa la eficacia en resultados endoscópicos en inducción y mantenimiento mediante antagonistas del TNF, etrolizumab, vedolizumab, ustekinumab, risankizumab o inhibidores de JAK, comparado con placebo o un comparador activo, se enfoca tanto en la inducción como en el mantenimiento de la remisión, así como en los resultados endoscópicos reportados. El principal indicador de éxito fue la respuesta endoscópica observada después del período de inducción y la remisión endoscópica conseguida tras el tratamiento de mantenimiento. Entre los tratamientos avanzados que no actúan contra el TNF, upadacitinib y risankizumab se destacan como los más efectivos para lograr una respuesta endoscópica favorable (58).

Este estudio utilizó un metaanálisis en red para evaluar la eficacia comparativa de las terapias avanzadas disponibles para la enfermedad de Crohn (EC) de moderada a grave activa. Para el estudio de la remisión clínica combinada con respuesta endoscópica los análisis se basaron en 6 ensayos clínicos (adalimumab, risankizumab, mirikizumab, ustekinumab y guselkumab), en la comparación entre ellos no se demostró la significación estadística, excepto entre guselkumab 200 mg cada 4 semanas frente a ustekinumab 90 mg cada 8 semanas (OR: 1,85; IC del 95 %: 1,14 a 3,10) (59).

Debido a la amplia experiencia de uso y evidencia, las principales guías de práctica clínica (10)(60)(12)(15) y revisiones disponibles (54)(55)(56)(57)(58) sugieren dar prioridad al uso de anti-TNF- α (infliximab -ya sea en combinación con azatioprina o en monoterapia- o adalimumab), en primera línea para inducir y mantener la remisión clínica en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada, han perdido respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional (como corticosteroides, tiopurinas o metotrexato) tanto para la inducción como para el mantenimiento de la respuesta.

Ante la pérdida de respuesta o no respuesta primaria a estos medicamentos, se sugiere optimizar la dosis del medicamento o un cambio de tratamiento con un medicamento que tenga un mecanismo de acción diferente. Además, la elección del medicamento tiene que ser personalizada, valorando factores como la presencia de anticuerpos anti-medicamento neutralizantes, las preferencias del paciente, además de considerar su autorización en otras patologías que pudieran aparecer en forma de manifestaciones extra-intestinales o trastornos concomitantes inmunomediados, y tras tener en cuenta el perfil de seguridad del medicamento y efectos adversos específicos de cada tratamiento, y en cualquier caso, siguiendo las recomendaciones de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) con respecto al tratamiento de inhibidores JAK (61).

En la mayoría de los casos, se sugiere priorizar los tratamientos que han demostrado alcanzar la remisión endoscópica ya que se relaciona con un menor riesgo de progresión de la enfermedad (12)(62), si bien es cierto que este objetivo es difícil de alcanzar para algunos pacientes. Risankizumab, guselkumab, ustekinumab, vedolizumab, adalimumab, infliximab y upadacitinib inducen todos la respuesta endoscópica y remisión endoscópica medida por curación de la mucosa. En pacientes con factores de riesgo cardiovascular, o con mayor riesgo de infecciones, incluyendo las personas mayores, se prefiere el uso de guselkumab, risankizumab, ustekinumab y vedolizumab frente a inhibidores de quinasas JAK (23)(61).

En los pacientes de 65 años o mayores, pacientes fumadores o exfumadores que fumaron durante un tiempo prolongado, o con otros factores de riesgo cardiovasculares o de desarrollo de neoplasias, se utilizarán inhibidores de la quinasa Janus únicamente en el caso de que no existan alternativas terapéuticas adecuadas (61).

Mirikizumab se incorpora a la terapéutica de medicamentos para EC, y se presenta como una opción óptima de tratamiento. El fármaco demostró diferencias estadísticamente significativas frente a ustekinumab en objetivos secundarios preespecificados, no ajustados por multiplicidad como la valoración combinada de respuesta endoscópica y la remisión clínica por CDAI en la semana 52; la respuesta histológica en la semana 52, la reducción de los niveles de calprotectina fecal y la reducción de los niveles de proteína C reactiva.

Conclusión

Mirikizumab ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con EC activa de moderada a grave que han tenido respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico.

Mirikizumab ha demostrado un efecto estadísticamente significativo y clínicamente relevante frente a placebo en respuesta clínica por PRO (*Patient-Reported Outcome*) en el período de inducción y de respuesta endoscópica y remisión clínica por CDAI en el período de mantenimiento. Respecto al criterio de valoración principal, los datos mostraron que el 38% de los pacientes tratados con mirikizumab alcanzaron una respuesta clínica según los resultados informados por el paciente (PRO) en la semana 12 y una respuesta endoscópica en la semana 52, en comparación con el 9% de los pacientes de la cohorte placebo (RAR 28,7 (IC del 99,5%: 20,6, 36,8; valor $p < 0,0001$)). Además, el 45,4% de los pacientes tratados con mirikizumab alcanzaron una respuesta clínica según los resultados informados por el paciente (PRO) en la semana 12 y una remisión clínica según CDAI en la semana 52, en comparación con el 19,6% de los pacientes tratados con placebo (RAR 25,8 (IC del 99,5%: 15,9, 35,6; valor $p < 0,0001$)). Los resultados de mirikizumab respecto al brazo activo demostraron no inferioridad en la remisión clínica por CDAI en semana 52, mientras que no se alcanzó superioridad frente a ustekinumab en respuesta endoscópica por SES-CD en semana 52.

El perfil de seguridad fue consistente con lo ya observado en otras indicaciones (colitis ulcerosa), si bien existen estudios de extensión que están activos actualmente, los resultados del estudio VIVID-2 a dos años y AMAG-VIVID-2 a más de 5 años son favorables.

Mirikizumab puede considerarse una opción de tratamiento en EC activa de moderada a grave, en pacientes con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico. La decisión sobre el tratamiento para los pacientes debe individualizarse, teniendo en cuenta los beneficios y riesgos, los datos procedentes de estudios comparativos entre las opciones terapéuticas disponibles así como las recomendaciones de seguridad de la EMA en cuanto al uso de Inhibidores de JAK y la mayor evidencia y experiencia acumulada en torno a los medicamentos anti-TNF- α . Esto implica considerar los factores de riesgo, las características individuales y/o comorbilidades de cada paciente.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Celia María González Ponce. Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

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 Asociación Española de Gastroenterología (AEG), el Grupo Español de Trabajo de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (GETECCU), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Sociedad Española de Reumatología (SER), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Alianza General de Pacientes (AGP), 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

Tabla A1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	Mirikizumab	Infliximab	Adalimumab	Vedolizumab	Ustekinumab	Risankizumab	Upadacitinib	Guselkumab
Presentación	Solución para perfusión // Solución inyectable en pluma precargada para administración SC	Solución para perfusión	Solución inyectable en jeringa o pluma precargada para administración SC	Solución para perfusión // Solución inyectable en jeringa o pluma precargada para administración SC	Solución para perfusión // Solución inyectable en jeringa o pluma precargada para administración SC	Solución para perfusión // Solución inyectable en jeringa precargada o cartucho	Comprimidos de liberación prolongada	Solución para perfusión // Solución inyectable en jeringa o pluma precargada para administración SC
Posología	<p>La dosis de inducción recomendada de mirikizumab es de 900 mg en infusión IV durante al menos 90 minutos en las semanas 0, 4 y 8.</p> <p>La dosis de mantenimiento recomendada es de 300 mg SC cada 4 semanas tras la inducción</p>	<p>Enfermedad activa de moderada a grave: 5 mg/kg administrados en una perfusión IV seguida de una perfusión adicional de 5 mg/kg 2 semanas después de la primera perfusión. Si un paciente no responde después de 2 dosis, no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. Los datos disponibles no justifican prolongar el tratamiento con infliximab, en pacientes que no respondan a las 6 semanas de la</p>	<p>La pauta de dosificación inicial recomendado de adalimumab para pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es de 80 mg en la Semana 0 seguido de 40 mg en la Semana 2. En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, se puede cambiar la posología a 160 mg en la Semana 0 (administrada mediante 4 inyecciones de 40 mg en un día o con 2 inyecciones de 40 mg</p>	<p>La pauta posológica recomendada de vedolizumab IV es de 300 mg administrados mediante perfusión en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas a partir de entonces. Los pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido podrían beneficiarse de una dosis de vedolizumab IV en la semana 10. En pacientes que respondan el tratamiento se debe continuar cada 8 semanas a partir de la semana 14. Los pacientes que hayan</p>	<p>El tratamiento con ustekinumab se inicia con una dosis IV única basada en el peso corporal del paciente (aprox. 6 mg/ kg) que debe administrarse durante al menos una hora.</p> <p>La primera dosis SC se debe administrar en la semana 8 después de la dosis IV. Después de esto, se recomienda administrar una dosis cada 12 semanas. Los pacientes que no muestran una respuesta adecuada 8 semanas después de</p>	<p>La dosis recomendada es de 600 mg administrados por perfusión IV en las semanas 0, 4 y 8, seguidos de 360 mg administrados por inyección SC en la semana 12 y cada 8 semanas a partir de entonces. Si se olvida una dosis, la dosis debe administrarse lo antes posible. A partir de entonces, la dosificación debe reanudarse a la hora habitual programada.</p>	<p>La dosis de inducción recomendada de upadacitinib es de 45 mg una vez al día durante 12 semanas. En los pacientes que no logren un beneficio terapéutico adecuado tras la inducción inicial de 12 semanas, se puede considerar prolongar la inducción durante 12 semanas más con una dosis de 30 mg una vez al día.</p> <p>Se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib en estos pacientes si no muestran beneficio terapéutico tras 24</p>	<p>Se recomienda cualquiera de los siguientes dos regímenes de dosis de inducción:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 200 mg administrados mediante perfusión intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. • 400 mg administrados mediante inyección subcutánea (administrada en forma de dos inyecciones consecutivas de 200 mg cada una) en la

		<p>perfusión inicial. En los pacientes que presenten respuesta, las estrategias alternativas para continuar el tratamiento son:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mantenimiento: Perfusión adicional de 5 mg/kg a las 6 semanas después de la dosis inicial, seguida de perfusiones cada 8 semanas o - Re-administración: Perfusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad. 	<p>por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg en la Semana 2 (administrada mediante dos inyecciones de 40 mg en un día), siendo consciente del mayor riesgo de reacciones adversas durante el inicio del tratamiento. Después de iniciar el tratamiento, la dosis recomendada es de 40 mg administrados en semanas alternas vía inyección subcutánea. De forma alternativa, si un paciente interrumpe el tratamiento con adalimumab y los signos y síntomas de la enfermedad recurrentes, se puede re-administrar adalimumab. Hay poca experiencia en la re-administración transcurridas más de 8 semanas desde la dosis previa.</p> <p>Para algunos pacientes que han experimentado una</p>	<p>experimentado una disminución de respuesta podrían beneficiarse de un aumento en la frecuencia de la administración de vedolizumab 300 mg cada 4 semanas. En aquellos pacientes que respondan al tratamiento con vedolizumab, es posible reducir o interrumpir la administración de corticosteroides de acuerdo con el tratamiento estándar. Si tras la interrupción del tratamiento existe la necesidad de repetir el tratamiento con vedolizumab IV, se puede considerar su administración una vez cada 4 semanas.</p> <p>La pauta posológica recomendada de vedolizumab SC como tratamiento de mantenimiento es de 108 mg administrados mediante inyección por vía SC cada 2 semanas, tras al</p>	<p>la primera dosis SC, pueden recibir una segunda dosis SC en ese momento. Los pacientes que pierdan respuesta con la pauta de 12 semanas, pueden beneficiarse de un aumento en la frecuencia de administración cada 8 semanas. Los pacientes pueden después continuar con la pauta cada 8 semanas o cada 12 semanas de acuerdo con el criterio clínico. Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que no muestren indicios de beneficio terapéutico 16 semanas después de la dosis de inducción IV o después de 16 semanas de cambiar a la pauta de mantenimiento cada 8 semanas.</p>		<p>semanas de tratamiento.</p> <p>La dosis de mantenimiento recomendada de upadacitinib es de 15 mg o 30 mg una vez al día en función de la situación clínica de cada paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Una dosis de 15 mg se recomienda para pacientes que presentan un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna. - Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser apropiada para pacientes con una carga de enfermedad elevada que no presentan un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna (ver sección 4.4) o que no muestran un beneficio terapéutico adecuado con la dosis de 15 mg una vez al día. - Se debe usar la dosis efectiva más baja para 	<p>semana 0, la semana 4 y la semana 8.</p> <p>Tras completar la pauta de inducción, la dosis de mantenimiento recomendada a partir de la semana 16 es de 100 mg administrados mediante inyección subcutánea cada 8 semanas (c8s). Como alternativa, para los pacientes que no muestran un beneficio terapéutico adecuado tras el tratamiento de inducción según el criterio clínico, puede considerarse una dosis de mantenimiento de 200 mg administrada mediante inyección subcutánea a partir de la semana 12 y posteriormente cada 4 semanas (c4s)</p>
--	--	---	--	---	---	--	---	---



			<p>disminución de su respuesta con adalimumab 40 mg en semanas alternas, puede ser beneficioso un aumento de la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas. Para algunos pacientes que no han respondido al tratamiento en la Semana 4, puede ser beneficioso continuar con un tratamiento de mantenimiento hasta la Semana 12. El tratamiento continuado se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan respondido dentro de este periodo de tiempo.</p> <p>La dosis recomendada en los pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn desde los 6 hasta los 17 años de edad se basa en el peso corporal según (< o > de 40 kg) lo indicado en la FT.</p>	<p>menos 2 perfusiones por vía IV. La primera dosis SC debe administrarse en lugar de siguiente dosis IV programada, y cada 2 semanas a partir de entonces. No existen datos suficientes para determinar si aquellos pacientes que hayan experimentado una disminución en la respuesta al tratamiento de mantenimiento con vedolizumab SC se beneficiarían de un incremento de la frecuencia de administración. No existen datos sobre la transición de pacientes de vedolizumab SC a vedolizumab IV durante el tratamiento de mantenimiento. Si se interrumpe el tratamiento con vedolizumab SC o si un paciente omite una dosis programada de vedolizumab SC, debe aconsejarse al paciente la inyección de la siguiente dosis</p>		<p>mantener la respuesta.</p> <p>Para los pacientes de 65 años de edad y mayores, la dosis de mantenimiento recomendada es de 15 mg una vez al día.</p>		
--	--	--	--	---	--	---	--	--



				SC a la mayor brevedad posible y, a partir de entonces, cada 2 semanas.				
Indicación aprobada en FT o no	<p>Tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave que han tenido una respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico</p>	<p>Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con un corticosteroide y/o un inmunosupresor; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.</p> <p>Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con tratamiento convencional (entre ellos antibióticos,</p>	<p>Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave, en pacientes adultos que no hayan respondido a un tratamiento, completo y adecuado, con corticoesteroides y/o inmunosupresores, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para dichos tratamientos.</p> <p>Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (a partir de los 6 años de edad) que han presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional incluyendo tratamiento nutricional primario y</p>	<p>Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o con un antagonista del TNF-α.</p>	<p>Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a antagonistas de TNF-α o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos.</p>	<p>Tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a la terapia convencional o biológica.</p>	<p>Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico.</p>	<p>Tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a la terapia convencional o biológica.</p>



		<p>drenaje y tratamiento inmunosupresor)</p> <p>Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, grave, en niños y adolescentes entre 6 y 17 años, que no han respondido al tratamiento convencional que incluye un corticosteroide, un inmunomodulador y tratamiento nutricional primario; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a dichos tratamientos. En esta indicación, infliximab solamente se ha estudiado en combinación con tratamiento inmunosupresor convencional.</p>	<p>un corticosteroide y/o un inmunomodulador, o que son intolerantes o tienen contraindicados dichos tratamientos.</p>					
Efectos adversos	<p>Frecuentes:</p> <p>Los EA más frecuentes fueron infecciones del tracto respiratorio superior (nasofaringitis),</p>	<p>Frecuentes:</p> <p>Los EA más frecuentes son infecciones víricas como gripe o herpes labial, neutropenia,</p>	<p>Frecuentes:</p> <p>Los EA más frecuentes fueron infecciones (como nasofaringitis, infección del tracto</p>	<p>Frecuentes:</p> <p>Los EA más frecuentes son infecciones (como nasofaringitis, infección del tracto</p>	<p>Frecuentes:</p> <p>Los EA más frecuentes (> 5 %) fueron nasofaringitis y dolor de cefalea. La mayoría se consideró</p>	<p>Frecuentes:</p> <p>Los EA más frecuentes incluyen aquellos asociados con la enfermedad subyacente</p>	<p>Frecuentes:</p> <p>Los EA más frecuentes fueron: infecciones respiratorias de las vías altas, acné,</p>	<p>Frecuentes:</p> <p>Los EA más frecuentes fueron infecciones del tracto respiratorio superior.</p>



	<p>cefalea, erupción cutánea y reacciones en el lugar de inyección</p> <p>Graves:</p> <p>Los EA más graves fueron hipersensibilidad relacionada con la infusión, rash, reacción en el lugar de inyección y eritema</p>	<p>leucopenia, anemia y linfodenopatía, dolor de cabeza, infecciones en las vías respiratorias altas sinusitis, infecciones del tracto urinario, náuseas, dolor abdominal, depresión, insomnio, conjuntivitis, taquicardia, palpitación, trastornos hepato biliares, nueva aparición o empeoramiento de psoriasis, artralgia, mialgia, dolor de espalda reacciones relacionadas con la perfusión o inyección y dolor.</p> <p>Graves:</p> <p>Las EA más graves son reactivación del VHB, ICC (insuficiencia cardiaca congestiva), infecciones graves (como septicemia, infecciones oportunistas y tuberculosis), enfermedad del suero, reacciones hematológicas, lupus eritematoso</p>	<p>respiratorio superior y sinusitis), reacciones en el sitio de inyección (eritema, picores, hemorragia, dolor o hinchazón), cefalea y dolor músculo esquelético.</p> <p>Graves:</p> <p>Los EA más graves incluyen infecciones mortales o que amenazan la vida del paciente (incluyendo sepsis, infecciones oportunistas y tuberculosis), reactivación del VHB y varios tipos de tumores (incluyendo leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de células T). También se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves (estas incluyen notificaciones raras de pancitopenia, anemia aplásica, acontecimientos desmielinizantes centrales y periféricos,</p>	<p>respiratorio superior, bronquitis, gripe y sinusitis), dolor de cabeza, náuseas, pirexia, fatiga, tos y artralgia. También se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión (con síntomas como disnea, broncoespasmos, urticaria, rubefacción, erupción y aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca).</p> <p>Graves:</p> <p>Los EA más graves fueron infecciones (tuberculosis, sepsis (en algunos casos mortal), sepsis por salmonella, meningitis por listeria y colitis por CMV).</p>	<p>leve y no requirió la interrupción del tratamiento.</p> <p>Graves:</p> <p>Los EA más graves son reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia y el angioedema, e infecciones bacterianas, fúngicas y víricas.</p>	<p>(enfermedad de Crohn, anemia y otros trastornos gastrointestinales), así como otros EA ya conocidos de risankizumab en otras indicaciones, como la nasofaringitis (como enfermedad del tracto respiratorio superior), artralgia, y cefalea.</p> <p>Graves:</p> <p>Los EA más graves fueron las infecciones.</p>	<p>bronquitis, herpes zóster, herpes simple, foliculitis, gripe, infección del tracto urinario, neumonía, cáncer de piel no melanoma, anemia, neutropenia, linfopenia, urticaria, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, tos, dolor abdominal, náuseas, erupción, fatiga, pirexia, aumento de CPK, ALT, AST y de peso, cefalea.</p> <p>Graves:</p> <p>Las EA graves más frecuentes fueron infecciones graves.</p> <p>Se debe de seguir las recomendaciones de seguridad de la EMA con respecto al empleo de los inhibidores JAK (): solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas en pacientes:</p>	<p>Graves:</p> <p>Los EA graves más frecuentes fueron las infecciones y las alteraciones gastrointestinales.</p>
--	---	--	--	--	---	---	--	---



		<p>sistémico/síndrome tipo lupus, trastornos desmielinizantes, trastornos hepato biliares, linfomas, linfoma hepatoesplénico de células T, leucemia, carcinoma de células de Merkel, melanoma, neoplasias pediátricas, sarcoidosis/reacción tipo sarcoidosis, absceso intestinal o perianal, y reacciones graves a la perfusión.</p>	<p>y notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y síndrome de Stevens-Johnson).</p>				<ul style="list-style-type: none"> - de 65 años de edad y mayores. - pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular (tales como fumadores o exfumadores de larga duración). - pacientes con factores de riesgo de neoplasia maligna (p. ej. neoplasia maligna actual o antecedentes de neoplasia maligna). 	
Conveniencia*	<p>Precaución durante la inducción: conviene monitorizar enzimas hepáticas y la bilirrubina al inicio y mensualmente durante la inducción (incluido el período de inducción prolongado, si corresponde). A partir de entonces, se deben controlar las enzimas hepáticas y la bilirrubina (cada 1-4 meses) de acuerdo</p>	<p>Precauciones durante la perfusión. Infiximab se debe administrar por vía IV durante un periodo de 2 horas. En pacientes adultos, seleccionados cuidadosamente, que han tolerado al menos 3 perfusiones iniciales de 2 horas de Infiximab (fase de inducción) y que están recibiendo tratamiento de mantenimiento, se</p>	<p>Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 5 meses después del tratamiento.</p> <p>En un estudio de cohortes prospectivo, la tasa de embarazos que termina con un recién nacido vivo con un defecto congénito</p>	<p>Precauciones durante la perfusión inicial. Vedolizumab no debe administrarse a personas con infecciones graves activas como tuberculosis, sepsis (infección en la sangre), listeriosis (infección por bacterias denominadas Listeria) u infecciones oportunistas, como la</p>	<p>Precauciones durante la perfusión inicial. Ustekinumab no debe administrarse a personas con infecciones graves activas como tuberculosis, sepsis ni en pacientes con hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de sus excipientes.</p> <p>Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos</p>	<p>Precauciones durante la perfusión inicial. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 21 semanas después del tratamiento. No existen datos suficientes sobre la utilización de risankizumab en mujeres</p>	<p>Upadacitinib no debe administrarse a personas con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes; personas con tuberculosis activa o infecciones graves activas: insuficiencia hepática grave ni durante el embarazo.</p> <p>Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos</p>	<p>Precauciones durante la perfusión inicial. Guselkumab no debe administrarse a personas con infecciones graves activas como tuberculosis, sepsis ni en pacientes con hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de sus excipientes.</p> <p>Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos</p>



	<p>con la práctica estándar para el manejo del paciente y según esté clínicamente indicado. Si se observan aumentos en la alanina aminotransferasa (ALT) o la aspartato aminotransferasa (AST) y se sospecha una lesión hepática inducida por fármacos, se debe interrumpir el tratamiento con mirikizumab hasta que se descarte este diagnóstico.</p>	<p>puede considerar la administración de perfusiones posteriores durante un periodo no inferior a 1 hora. Infiximab no se debe administrar a pacientes que hayan tenido episodios de hipersensibilidad al fármaco o que sean hipersensibles a las proteínas de ratón o a otros ingredientes del fármaco. No se debe administrar a pacientes con tuberculosis, otras infecciones graves o insuficiencia cardíaca moderada o grave.</p> <p>Las mujeres en edad fértil deben considerar el uso de anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento. La experiencia clínica disponible durante el embarazo es limitada, infiximab sólo se debe usar durante el</p>	<p>grave fue algo más elevada en el grupo de tratamiento con adalimumab., pero el diseño presenta muchas limitaciones metodológicas.</p> <p>Debido a la inhibición del TNF-α, la administración de adalimumab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune normal en el recién nacido. Adalimumab solo debe usarse durante el embarazo en caso de ser claramente necesario.</p> <p>No se recomienda la administración de vacunas vivas (p.ej., vacuna BCG) a niños expuestos a adalimumab en el útero hasta 5 meses después de la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo.</p> <p>No se prevén efectos en neonatos/lactantes alimentados con leche</p>	<p>leucoencefalopatía multifocal progresiva.</p> <p>Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo y continuar su uso al menos durante 18 semanas después de la última dosis. Hay datos limitados relativos al uso de vedolizumab en mujeres embarazadas. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de vedolizumab durante el embarazo, a menos que los beneficios sean claramente superiores a cualquier riesgo posible para la madre y el feto. Antes del uso de vedolizumab en mujeres lactantes, deben evaluarse los beneficios de la terapia para la madre y los posibles riesgos para el hijo.</p> <p>La influencia de vedolizumab sobre la</p>	<p>anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 15 semanas después del tratamiento. No existen datos suficientes sobre la utilización de ustekinumab en mujeres embarazadas. Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de ustekinumab en el embarazo. No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos en útero a ustekinumab hasta 6 meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables. Dado el potencial de ustekinumab para producir reacciones adversas en los lactantes, la decisión de interrumpir la lactancia materna</p>	<p>embarazadas. Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de risankizumab en el embarazo. Antes del uso de risankizumab en mujeres lactantes, deben evaluarse los beneficios de la terapia para la madre y los posibles riesgos para el hijo.</p>	<p>anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 4 semanas después de la última dosis de upadacitinib. Se debe informar a las pacientes pediátricas y/o a sus padres/cuidadores sobre la necesidad de contactar con el médico responsable cuando la paciente tenga la primera menstruación mientras está en tratamiento con upadacitinib. No hay datos o estos son limitados relativos al uso de upadacitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción y por ello está contraindicado durante el embarazo. Se desconoce si upadacitinib/sus metabolitos se excretan en la leche materna. Upadacitinib no se debe de utilizar durante la lactancia.</p>	<p>anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 12 semanas después del tratamiento. No existen datos suficientes sobre la utilización de guselkumab en mujeres embarazadas. Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de guselkumab en el embarazo. Antes del uso de guselkumab en mujeres lactantes, deben evaluarse los beneficios de la terapia para la madre y los posibles riesgos para el hijo.</p>
--	--	--	---	---	--	--	--	--



		<p>embarazo si es claramente necesario. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes mientras la madre esté recibiendo infliximab a no ser que los niveles séricos de infliximab en el lactante sean indetectables. Se podría considerar el uso de infliximab durante la lactancia.</p> <p>La influencia de infliximab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se puede producir mareo después su administración.</p> <p>Los pacientes deben realizarse la prueba de la infección por VHB antes de iniciar el tratamiento; los pacientes con signos o síntomas de disfunción hepática se deben evaluar en cuanto a evidencia de daño hepático. No se debe administrar</p>	<p>materna, en consecuencia, adalimumab puede utilizarse durante la lactancia.</p> <p>La influencia de adalimumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se pueden producir vértigos y alteraciones de la visión tras la administración.</p>	<p>capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.</p>	<p>durante el tratamiento y hasta 15 semanas después del tratamiento o suspender el tratamiento con ustekinumab debe adoptarse teniendo en cuenta los efectos beneficiosos de la lactancia materna para el niño y los beneficios del tratamiento con ustekinumab para la mujer.</p>		<p>No se ha evaluado el efecto de upadacitinib sobre la fertilidad en seres humanos. Los estudios en animales no sugieren efectos con respecto a la fertilidad.</p>	
--	--	--	--	--	---	--	---	--



		concomitantemente un inhibidor del TNF-alfa y anakinra, abatacept.						
Otras características diferenciales	Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.	Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.	Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.	Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.	Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.	Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.		Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.



Tabla A2. Resultados del estudio principal.

Variable evaluada en el estudio	Mirikizumab (n=579)	Placebo (n=199)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p
Variables primarias				
Respuesta clínica por PRO en semana 12 y respuesta endoscópica en semana 52	220 (38 %)	18 (9 %)	28,7 % (IC99,5 : 20,6 % a 36,8%)	p<0,0001
Respuesta clínica por PRO en semana 12 y remisión clínica por CDAI en semana 52	263 (45,40 %)	39 (19,60 %)	25,8 % (IC99,5 : 15,9 % a 35,6 %)	p<0,0001
Variables secundarias				
Respuesta endoscópica en semana 52	280 (48,40 %)	18 (9,00 %)	39,1 % (IC99,5: 31,0 % a 47,2 %)	p<0,0001
Remisión clínica por CDAI en semana 52	313 (54,10 %)	39 (19,60 %)	34,6 % (IC99,5: 24,7 % a 44,4 %)	p<0,0001
Respuesta clínica por PRO en semana 12 y remisión clínica por PRO en semana 52	263 (45,40 %)	39 (19,60 %)	25,7 % (IC99,5: 15,9 % a 35,6 %)	p<0,0001
Respuesta clínica por PRO en semana 12 y remisión endoscópica en semana 52	92 (15,90 %)	4 (2,00 %)	13,8 % (IC99,5: 8,7 % a 18,9 %)	p<0,0001
Respuesta clínica por PRO en semana 12 y remisión clínica por CDAI sin corticoides en semana 52	253 (43,70 %)	37 (18,60 %)	25,0 % (IC99,5: 15,2 % a 34,7 %)	p<0,0001

Referencias

1. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. junio de 2006;55(6):749-53.
2. Cushing K, Higgins PDR. Management of Crohn Disease: A Review. *JAMA*. 5 de enero de 2021;325(1):69-80.
3. Schmitt H, Neurath MF, Atreya R. Role of the IL23/IL17 Pathway in Crohn's Disease. *Front Immunol*. 2021;12:622934.
4. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet Lond Engl*. 23 de diciembre de 2017;390(10114):2769-78.
5. Chaparro M, Garre A, Núñez Ortiz A, Diz-Lois Palomares MT, Rodríguez C, Riestra S, et al. Incidence, Clinical Characteristics and Management of Inflammatory Bowel Disease in Spain: Large-Scale Epidemiological Study. *J Clin Med*. 29 de junio de 2021;10(13):2885.
6. Puig L, Ruiz de Morales JG, Dauden E, Andreu JL, Cervera R, Adán A, et al. [Prevalence of ten Immune-mediated inflammatory diseases (IMID) in Spain]. *Rev Esp Salud Publica*. 25 de marzo de 2019;93:e201903013.
7. Ministerio de Sanidad - Sanidad en datos - Registro de Altas de los Hospitales del Sistema Nacional de Salud. CMBD [Internet]. [citado 13 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>
8. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, Verstockt B, Chaparro M, Buskens C, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 15 de octubre de 2024;18(10):1531-55.
9. Lichtenstein GR, Loftus EV, Afzali A, Long MD, Barnes EL, Isaacs KL, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. junio de 2025;120(6):1225-64.
10. Feuerstein JD, Ho EY, Shmidt E, Singh H, Falck-Ytter Y, Sultan S, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. *Gastroenterology*. junio de 2021;160(7):2496-508.
11. Moran GW, Gordon M, Sinopolou V, Radford SJ, Darie AM, Vuyyuru SK, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on inflammatory bowel disease in adults: 2025. *Gut*. junio de 2025;74(Suppl 2):s1-101.
12. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. abril de 2021;160(5):1570-83.
13. Petagna L, Antonelli A, Ganini C, Bellato V, Campanelli M, Divizia A, et al. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biol Direct*. 7 de noviembre de 2020;15(1):23.
14. Irving PM, Geary RB, Sparrow MP, Gibson PR. Review article: appropriate use of corticosteroids in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 de agosto de 2007;26(3):313-29.
15. Gomollón F, Dignass A, Annesse V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. enero de 2017;11(1):3-25.
16. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 16 de abril de 2008;2008(2):CD006792.
17. Ficha técnica REMICADE 100 MG POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 2 de marzo de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99116001/FT_99116001.html
18. Ficha técnica HUMIRA 40 MG SOLUCIÓN INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA [Internet]. [citado 2 de marzo de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/103256017/FT_103256017.html
19. Ficha técnica ENTYVIO 300 MG POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 2 de marzo de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114923001/FT_114923001.html
20. Ficha técnica STELARA 130 MG CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 2 de marzo de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/108494005/FT_108494005.html
21. Ficha técnica SKYRIZI 600 MG CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 2 de marzo de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191361004/FT_1191361004.html
22. Tremfya | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2017 [citado 22 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tremfya>



23. Ficha técnica RINVOQ 45 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA [Internet]. [citado 2 de marzo de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191404010/FT_1191404010.html
24. Berinstein EM, Sheehan JL, Jacob J, Steiner CA, Stidham RW, Shannon C, et al. Efficacy and Safety of Dual Targeted Therapy for Partially or Non-responsive Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of the Literature. *Dig Dis Sci.* junio de 2023;68(6):2604-23.
25. Sulz MC, Burri E, Michetti P, Rogler G, Peyrin-Biroulet L, Seibold F, et al. Treatment Algorithms for Crohn's Disease. *Digestion.* 2020;101(Suppl. 1):43-57.
26. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 1 de diciembre de 2018;98(11):661-9.
27. Verburgt CM, Ghiboub M, Benninga MA, De Jonge WJ, Van Limbergen JE. Nutritional Therapy Strategies in Pediatric Crohn's Disease. *Nutrients.* 13 de enero de 2021;13(1):212.
28. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clin Transl Gastroenterol.* enero de 2016;7(1):e135.
29. Fine S, Papamichael K, Cheifetz AS. Etiology and Management of Lack or Loss of Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol.* diciembre de 2019;15(12):656-65.
30. Dubois-Camacho K, Ottum PA, Franco-Muñoz D, De La Fuente M, Torres-Riquelme A, Díaz-Jiménez D, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel diseases: From clinical practice to molecular biology. *World J Gastroenterol.* 28 de septiembre de 2017;23(36):6628-38.
31. Peyrin-Biroulet L, Danese S, Argollo M, Pouillon L, Peppas S, Gonzalez-Lorenzo M, et al. Loss of Response to Vedolizumab and Ability of Dose Intensification to Restore Response in Patients With Crohn's Disease or Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* abril de 2019;17(5):838-846.e2.
32. Iborra M, Beltrán B, Fernández-Clotet A, Iglesias-Flores E, Navarro P, Rivero M, et al. Real-world long-term effectiveness of ustekinumab in Crohn's disease: results from the ENEIDA registry. *Aliment Pharmacol Ther.* septiembre de 2020;52(6):1017-30.
33. Hamza T, Barnett JB, Li B. Interleukin 12 a key immunoregulatory cytokine in infection applications. *Int J Mol Sci.* 26 de febrero de 2010;11(3):789-806.
34. Tugues S, Burkhard SH, Ohs I, Vrohings M, Nussbaum K, Vom Berg J, et al. New insights into IL-12-mediated tumor suppression. *Cell Death Differ.* febrero de 2015;22(2):237-46.
35. Ferrante M, D'Haens G, Jairath V, Danese S, Chen M, Ghosh S, et al. Efficacy and safety of mirikizumab in patients with moderately-to-severely active Crohn's disease: a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, treat-through study. *The Lancet.* diciembre de 2024;404(10470):2423-36.
36. Barnes E, Sands B, D'Haens G, Hisamatsu T, Kelly C, Lu N, et al. LONG-TERM EFFICACY AND SAFETY OF MIRIKIZUMAB FOLLOWING 104 WEEKS OF CONTINUOUS TREATMENT FOR CROHN'S DISEASE: RESULTS FROM THE VIVID-2 OPEN-LABEL EXTENSION STUDY. *Inflamm Bowel Dis.* 28 de febrero de 2025;31(Supplement_1):S10-S10.
37. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT 1 randomised trial. *The Lancet.* mayo de 2002;359(9317):1541-9.
38. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 15 de abril de 2010;362(15):1383-95.
39. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH, et al. Comparative Effectiveness of Immunosuppressants and Biologics for Inducing and Maintaining Remission in Crohn's Disease: A Network Meta-analysis. *Gastroenterology.* febrero de 2015;148(2):344-354.e5.
40. Sokol H, Seksik P, Carrat F, Nion-Larmurier I, Vienne A, Beaugerie L, et al. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut.* 1 de octubre de 2010;59(10):1363-8.
41. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naive patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* mayo de 2019;4(5):341-53.
42. Bots SJ, Parker CE, Brandse JF, Löwenberg M, Feagan BG, Sandborn WJ, et al. Anti-Drug Antibody Formation Against Biologic Agents in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs.* noviembre de 2021;35(6):715-33.
43. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody (Adalimumab) in Crohn's Disease: the CLASSIC-I Trial. *Gastroenterology.* febrero de 2006;130(2):323-33.



44. Colombel J, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology*. enero de 2007;132(1):52-65.
45. Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Geboes K, et al. Characterisation of Mucosal Healing with Adalimumab Treatment in Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results from the EXTEND Trial. *J Crohns Colitis*. 10 de octubre de 2016;10(10):1778.
46. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 22 de agosto de 2013;369(8):711-21.
47. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Crohn's Disease in Whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Failed. *Gastroenterology*. septiembre de 2014;147(3):618-627.e3.
48. Vermeire S, D'Haens G, Baert F, Danese S, Kobayashi T, Loftus EV, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Vedolizumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results From the VISIBLE 2 Randomised Trial. *J Crohns Colitis*. 28 de enero de 2022;16(1):27-38.
49. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 17 de noviembre de 2016;375(20):1946-60.
50. D'Haens G, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *The Lancet*. mayo de 2022;399(10340):2015-30.
51. Ferrante M, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *The Lancet*. mayo de 2022;399(10340):2031-46.
52. Peyrin-Biroulet L, Chapman JC, Colombel JF, Caprioli F, D'Haens G, Ferrante M, et al. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 18 de julio de 2024;391(3):213-23.
53. Loftus EV, Panés J, Lacerda AP, Peyrin-Biroulet L, D'Haens G, Panaccione R, et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 25 de mayo de 2023;388(21):1966-80.
54. Pagnini C, Siakavellas SI, Bamias G. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Efficacy of Induction Therapy with a Second Biological Agent in Anti-TNF-Experienced Crohn's Disease Patients. *Gastroenterol Res Pract*. 17 de julio de 2018;2018:1-9.
55. Singh S, Murad MH, Fumery M, Sedano R, Jairath V, Panaccione R, et al. Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. diciembre de 2021;6(12):1002-14.
56. Wu G, Yang Y, Liu M, Wang Y, Guo Q. Systematic Review and Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy and Safety of Biosimilars, Biologics and JAK1 Inhibitors for Active Crohn Disease. *Front Pharmacol*. 14 de abril de 2021;12:655865.
57. Barberio B, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. febrero de 2023;72(2):264-74.
58. Vuyyuru SK, Nguyen TM, Murad MH, Narula N, Bessissow T, Zou G, et al. Comparative Efficacy of Advanced Therapies for Achieving Endoscopic Outcomes in Crohn's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. junio de 2024;22(6):1190-1199.e15.
59. Disher T, Naessens D, Sanon M, Bonner A, Ellis J, Bartlett M, et al. One-Year Efficacy of Guselkumab Versus Advanced Therapies for the Treatment of Moderately to Severely Active Crohn's Disease: A Network Meta-Analysis. *Adv Ther*. junio de 2025;42(6):2708-27.
60. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. diciembre de 2019;68(Suppl 3):s1-106.
61. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2022 [citado 11 de marzo de 2025]. Inhibidores de la quinasa Janus para enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones para minimizar los riesgos de reacciones adversas graves. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/inhibidores-de-la-quinasa-janus-para-enfermedades-inflamatorias-cronicas-recomendaciones-para-minimizar-los-riesgos-de-reacciones-adversas-graves/>
62. Ungaro RC, Yzet C, Bossuyt P, Baert FJ, Vanasek T, D'Haens GR, et al. Deep Remission at 1 Year Prevents Progression of Early Crohn's Disease. *Gastroenterology*. julio de 2020;159(1):139-47.

