

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado  
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

# Nuevas alternativas terapéuticas para la enfermedad inflamatoria intestinal

Egilea / Autor:  
**Maite González Henríquez**  
Zuzendaria / Director/a:  
**Olga Merino Ochoa**

© 2018, MAITE GONZÁLEZ HENRÍQUEZ

## **RESUMEN**

La enfermedad inflamatoria intestinal es un trastorno consistente en una inflamación crónica del aparato digestivo que se asocia a una morbilidad significativa y a complicaciones que contribuyen a reducir la calidad de vida de los pacientes que la padecen. Pese a que hoy en día se dispone de un arsenal terapéutico amplio y altamente eficaz para la mayor parte de los casos, la variabilidad de la práctica clínica obliga a orientar esfuerzos hacia el desarrollo de terapias novedosas que se puedan ajustar a los casos más refractarios. Recientemente se están incorporando al mercado fármacos que pretenden optimizar el control sobre aquellos sujetos que no han respondido previamente a otros tratamientos. El objetivo de esta revisión bibliográfica sistemática es realizar un análisis exhaustivo de los estudios más recientes sobre el grado de eficacia y seguridad esperable de estas nuevas alternativas terapéutica.

## ABREVIATURAS

- **EII**: Enfermedad inflamatoria intestinal.
- **EC**: Enfermedad de Crohn.
- **CU**: Colitis ulcerosa.
- **GETECCU**: Grupo Español Trabajo sobre Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa.
- **ECCO**: Organización Europea de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (*European Crohn's and Colitis Organisation*).
- **UPA**: Upadacitinib.
- **TEV**: Tromboembolismo venoso.
- **CDAI**: Índice de Actividad de la enfermedad de Crohn (*Crohn's Disease Activity Index*).
- **SES-CD**: Índice endoscópico simple para la enfermedad de Crohn (*Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*).
- **SF**: Frecuencia de deposiciones (*Stool Frequency*).
- **APS**: Puntuación de dolor abdominal (*Abdominal Pain Score*).
- **RBS**: Subpuntuación de segmento rectal (*Rectal Segment Subscore*).
- **aMS**: Puntuación de Mayo adaptado (*Adapted May Score*).
- **ES**: Subpuntuación endoscópica.
- **JAK**: Janus Kinasas.
- **Anti-TNF**: Anti factor de necrosis tumoral.

- **AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
1.1. Colitis ulcerosa: opciones terapéuticas que se emplean actualmente.....	2
1.2. Enfermedad de Crohn: opciones terapéuticas que se emplean actualmente.....	5
1.3. Dianas de la inmunoterapia específica.....	6
<b>2. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>8</b>
2.1. Justificación.....	8
2.2. Objetivos.....	8
2.3. Estrategia de búsqueda y criterios de selección.....	9
<b>3. RESULTADOS.....</b>	<b>13</b>
3.1. Diseño y características de los estudios seleccionados.....	13
3.2. Upadacitinib.....	17
3.2.1. Eficacia del upadacitinib en la colitis ulcerosa.....	17
3.2.2. Seguridad del upadacitinib en la colitis ulcerosa.....	21
3.2.3. Eficacia del upadacitinib en la enfermedad de Crohn.....	22
3.2.4. Seguridad del upadacitinib en la enfermedad de Crohn.....	26
3.3. Tofacitinib.....	27
3.3.1. Eficacia del tofacitinib en la colitis ulcerosa.....	27

3.3.2. Seguridad del tofacitinib en la colitis ulcerosa.....	29
3.4. Risankizumab.....	30
3.4.1. Eficacia del risankizumab en la enfermedad de Crohn.....	30
3.4.2. Seguridad del risankizumab en la enfermedad de Crohn.....	33
<b>4. DISCUSIÓN.....</b>	<b>34</b>
<b>5. CONCLUSIONES.....</b>	<b>41</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>42</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende la enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada (EII-E). Son afecciones crónicas de tipo inflamatorio que afectan al tracto gastrointestinal principalmente, aunque pueden conllevar complicaciones extra digestivas, especialmente articulares, cutáneas, oculares o a nivel de las mucosas.<sup>1</sup>

Se trata de una patología de etiología multifactorial y compleja, con aspectos conocidos y otros que continúan en investigación, en la que median componentes genéticos, inmunológicos y ambientales.<sup>2</sup>

El curso de la enfermedad es variable, no curable y muestra una evolución crónica con brotes, alternando periodos de remisión y recaídas. El diagnóstico requiere de la combinación de criterios clínicos, endoscópicos, radiológicos o histológicos.<sup>1</sup>

La CU afecta exclusivamente al colon, alterando la capa mucosa de forma continua, sin áreas sanas intercaladas. Los síntomas más característicos son la rectorragia y la diarrea, frecuentemente acompañada de la emisión de moco, urgencia, incontinencia y tenesmo rectal. Los síntomas extra intestinales son poco frecuentes y en caso de aparecer, lo hacen con mayor prevalencia en las formas más graves o extensas.<sup>1</sup>

La EC puede afectar a cualquier segmento del tubo digestivo, siendo más frecuente en el íleon terminal y el colon. Se caracteriza por un daño segmentario y transmural, con predominio de clínica de diarrea crónica de más de 6 semanas y dolor abdominal. Es frecuente observar afectación sistémica y complicaciones extraintestinales.<sup>1</sup>

En las últimas décadas se ha producido un gran avance en las terapias disponibles para el tratamiento de esta enfermedad, con el objetivo de actuar sobre el proceso de la enfermedad y reducir así la inflamación de la mucosa del colon. No obstante, hay pacientes que siguen teniendo una respuesta insuficiente a estos tratamientos, lo que ha llevado a que se abran vías de investigación enfocadas al desarrollo de nuevos principios activos capaces de generar respuestas favorables en los casos más refractarios y evitar así tener que recurrir a cirugías más invasivas.<sup>2,3</sup>

## 1.1. COLITIS ULCEROSA: OPCIONES TERAPÉUTICAS QUE SE EMPLEAN ACTUALMENTE

A continuación, siguiendo las recomendaciones ofrecidas por la *Guía GETECCU (Grupo Español de Trabajo sobre Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa) de 2020*, quedan recogidos los grupos farmacológicos que se han demostrado eficaces, con una evidencia de calidad moderada, para el tratamiento de la CU.<sup>4</sup> De manera que, en función del momento de manejo en el que nos encontremos, tenemos las alternativas terapéuticas siguientes:

### Inducción de la remisión

Considerando que la actitud terapéutica debe ser individualizada en cada paciente según información sobre la extensión de la enfermedad y sobre la respuesta y tolerancia a los tratamientos del paciente concreto en brotes previos, se considera en brotes leves-moderados una actitud diferente según se objetive una proctitis o una colitis izquierda o extensa.

La opción terapéutica que se maneja en la mayor parte de los brotes son los salicilatos, los corticoides de acción tópica y los corticoides sistémicos, con la posibilidad de administrarlos por vía rectal, oral o una combinación de ambas.

Si con esto no es suficiente por una situación de corticodependencia, empiezan a jugar un papel importante los fármacos biológicos, entre ellos el infliximab, golimumab, vedolizumab, ustekinumab y adalimumab. Las tiopurinas son otro de los fármacos a utilizar en este contexto, aunque debido a su lentitud de acción, requieren de inicio la asociación de un tratamiento corticoideo u otro fármaco de acción rápida.<sup>1,4</sup>

Si de otro modo, el escenario que se nos plantea es de corticorresistencia, volvemos a considerar la posibilidad de administrar fármacos anti-TNF (asociados o no a tiopurinas), vedolizumab o ustekinumab como primera línea, sin olvidar la posibilidad de cirugía electiva.<sup>4</sup>

En el brote grave de CU, habría que considerar como tratamiento inicial en la mayor parte de los casos la administración de corticoides intravenosos, a una dosis equivalente a 1mg/kg de prednisona por día en dosis única o fragmentada, o incluso

en perfusión continua. Además, dicho tratamiento debe ser completado con otras medidas como las dirigidas a prevenir fenómenos tromboembólicos y asegurar una nutrición adecuada.<sup>4</sup>

Entre el tercer y quinto día tras el inicio del tratamiento se procederá a evaluar la respuesta al mismo. De manera que, si se ha obtenido la remisión, se podrá dar paso progresivamente al tratamiento de mantenimiento. Si no se ha obtenido la remisión y las probabilidades de alcanzarla se consideran escasas, habría que valorar la posibilidad de instaurar un nuevo tratamiento médico con Infliximab, Ciclosporina, Ustekinumab o recurrir a la alternativa quirúrgica de realizar una colectomía.<sup>4</sup>

#### Mantenimiento de la remisión

En aquellos pacientes en los que no ha sido preciso utilizar corticoides sistémicos para controlar la enfermedad, es recomendable intentar el tratamiento de mantenimiento con salicilatos como primera opción, entre ellos la sulfasalacina o la mesalazina. Y si éstos fallaran, se optaría por iniciar tratamiento biológico.<sup>4</sup>

Si la remisión se ha conseguido inicialmente con un tratamiento biológico, está indicado continuar con dicho tratamiento durante la fase de mantenimiento, al menos durante 6-12 meses. Si el paciente además asocia tratamiento inmunomodulador, se podría valorar la posibilidad de la monoterapia con uno u otro fármaco si la situación del paciente lo permitiese.<sup>4</sup>

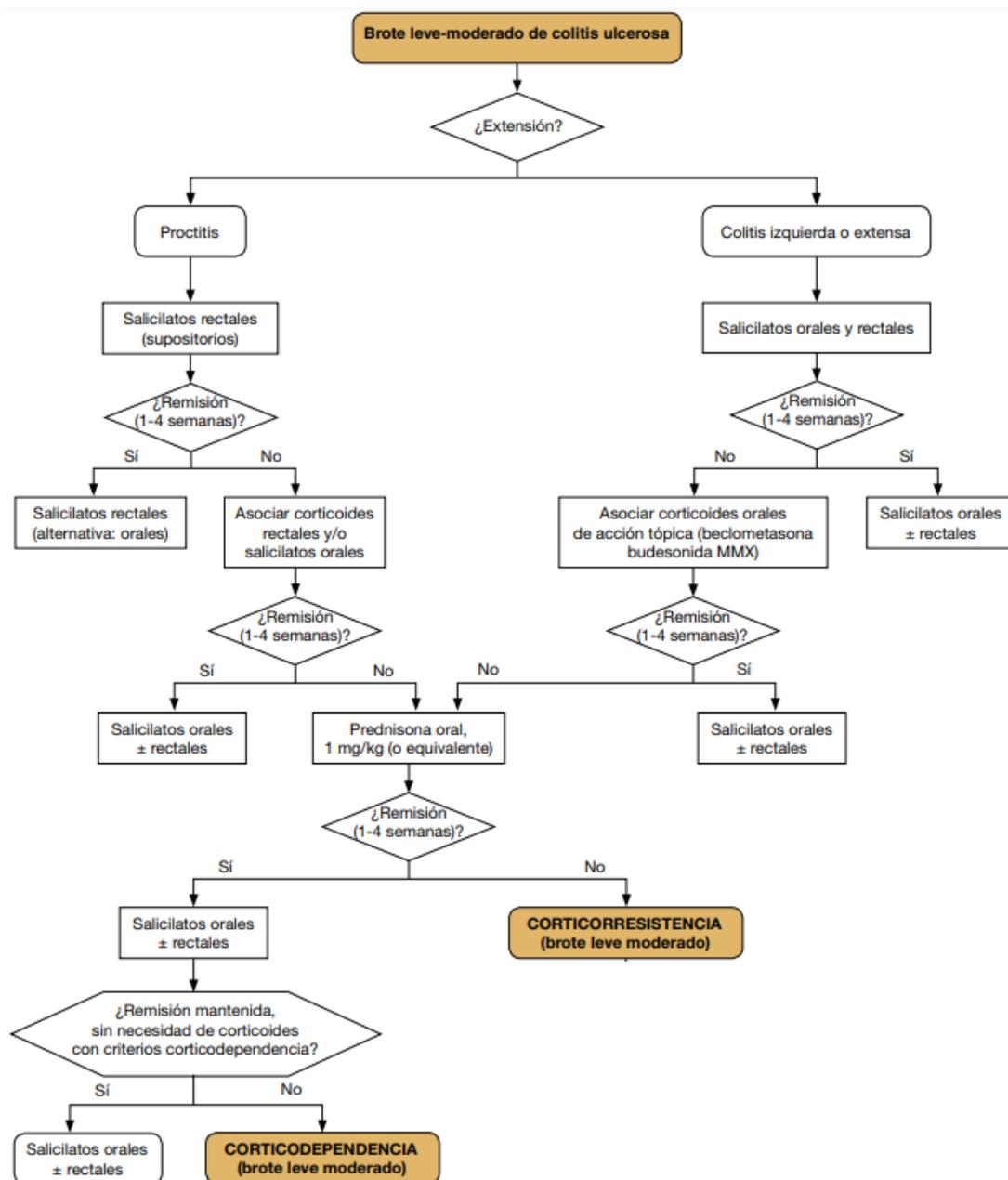


Figura 1. Algoritmo terapéutico en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de colitis ulcerosa.<sup>4</sup>

## 1.2. ENFERMEDAD DE CROHN: OPCIONES TERAPÉUTICAS QUE SE EMPLEAN ACTUALMENTE

Así como ocurría en el tratamiento de la CU, para la enfermedad de Crohn la elección de la medicación depende básicamente del grado de gravedad de la enfermedad y de la respuesta a los tratamientos previos.

En la actualidad, siguiendo recomendaciones respaldadas por la ECCO (*European Crohn's and Colitis Organisation*) para el manejo médico óptimo de la enfermedad de Crohn, podemos afirmar según el momento en el manejo en el que nos encontremos, lo siguiente:

### Inducción de la remisión

Hoy en día se consideran fármacos de primera línea, para la inducción de la remisión clínica en pacientes con enfermedad de Crohn activa leve a moderada y grave limitada al íleon y/o colon ascendente, corticosteroides como la budesonida, con una recomendación fuerte y evidencia de calidad de los estudios moderada.<sup>1,5</sup>

Sin embargo, éstos son fármacos limitados por efectos secundarios considerables y que a largo plazo no previenen la recaída de la enfermedad. Por lo tanto, se ha sugerido en aras de conseguir un ahorro de esteroides la combinación de estos con tiopurinas desde el inicio de la terapia. Las tiopurinas solas no se han demostrado eficaces para inducir la remisión, pero si son efectivas para mantenerla y tienen un inicio de acción lento que puede conllevar de 8 a 12 semanas.<sup>5</sup>

Solo en aquellos casos en los que exista dependencia de esteroides y los tratamientos médicos y quirúrgicos no estén indicados o conlleven un mayor riesgo individual, se podrían combinar esteroides con metotrexato. Aunque es una opción que se debe considerar de manera individualizada por tener una eficacia limitada y llevar asociada un alto riesgo de eventos adversos, especialmente de tipo teratógeno.<sup>5</sup>

Para los pacientes con EC de moderada a grave con respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia convencional las recomendaciones sugieren el empleo de

anticuerpos monoclonales. Estos incluyen agentes anti-TNF, ustekinumab o vedolizumab.<sup>1,5</sup>

### Mantenimiento de la remisión

Para mantener la remisión en pacientes con EC de moderada a grave se recomienda el tratamiento con inmunosupresores y agentes biológicos por considerarse las terapias más efectivas.<sup>1,5</sup>

En pacientes dependientes de esteroides, los inmunosupresores, tiopurinas y el metotrexato, están recomendados para el mantenimiento de la remisión, aunque de forma limitada en función de las características del paciente como bien se especificó previamente.<sup>5</sup>

Cuando la remisión se logra con agentes anti-TNF, se puede continuar el tratamiento con el mismo agente biológico en monoterapia.<sup>5</sup>

## **I.3. DIANAS DE LA INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA**

Uno de los elementos centrales en la patogenia de la EII es la función aberrante del sistema inmune, tanto innato como adaptativo, sobre las mucosas. Esto explica el auge que están teniendo los tratamientos biológicos, que actúan específicamente sobre las moléculas implicadas en dicho proceso.<sup>2</sup>

A continuación, se detallarán las características principales de los mismos. De manera que su comprensión sirva de apoyo para entender mejor la reciente línea de nuevas alternativas terapéuticas.

### **Anti-TNF: infliximab, adalimumab, golimumab**

Existen alteraciones a nivel de citoquinas que son centrales en el desarrollo de la EII. El TNFa (TNF-I) es una citoquina proinflamatoria que es producida por macrófagos activados, monocitos y linfocitos T. Se ha demostrado que el intestino de pacientes

con EII tiene tanto una expresión aumentada de mRNA de TNF $\alpha$  como niveles elevados de su proteína. De hecho, concentraciones elevadas de TNF $\alpha$  en los pacientes con EII han demostrado reflejar la severidad clínica de la enfermedad.<sup>2</sup>

El principal mecanismo de acción de los anti-TNF consiste en el bloqueo de las funciones del TNF $\alpha$ , tanto soluble (TNF-s) circulante, como el ligado a la membrana celular (TNF-m). Con la consecuente reducción de la actividad leucocitaria y de proteínas de fase aguda en los tejidos y zonas inflamadas.<sup>2,3</sup>

### **Anti-integrinas: vedolizumab**

Los linfocitos, como ya se ha mencionado previamente, juegan un papel relevante en la patogenia de la EII. Los inhibidores de las integrinas constituyen un grupo de fármacos que tienen como diana terapéutica la interrupción de los sistemas de adhesión y tráfico leucocitario, con la consiguiente reducción de la inflamación. La capacidad de alterar los mecanismos intrínsecos de adhesión y transmigración de los linfocitos T a través de las células endoteliales del intestino inflamado puede contribuir a la resolución de la inflamación existente, así como al potencial control de la enfermedad a largo plazo.<sup>6</sup>

El Vedolizumab, concretamente, es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a la integrina  $\alpha 4\beta 7$  que se expresa mayoritariamente en linfocitos T. De esta manera inhibe la unión de estas células a moléculas de adhesión (MAdCam-1) que se expresan principalmente en las células endoteliales del intestino delgado y colon, limitando la migración de los linfocitos T a los tejidos del tracto gastrointestinal. Se considera por tanto un inmunosupresor biológico específico del intestino, que no induce alteraciones inmunosupresoras a nivel sistémico.<sup>6</sup>

### **Anti-IL 12-IL 23: ustekinumab**

El ustekinumab se trata de un anticuerpo monoclonal IgG1 $\kappa$  que se une con gran afinidad y especificidad a la subunidad proteica p40 de las citosinas humanas IL-12 e IL-23. Este hecho impide que la IL-12 y la IL-23 se unan a las proteínas receptoras expresadas en la superficie de los inmunocitos, reduciendo así su activación. Todo ello

se traduce en la interrupción de la señalización y las cascadas de citocinas que juegan un papel fundamental en esta enfermedad.<sup>6,7</sup>

## **2. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **2.1. JUSTIFICACIÓN**

Los avances en el conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal han hecho posible que hoy en día se disponga de un amplio abanico de fármacos eficaces para el tratamiento de esta enfermedad, lo cual se ha visto reflejado en la reducción de la necesidad de tratamiento quirúrgico de las últimas décadas. A pesar de esto, sigue existiendo un porcentaje de pacientes refractario a estas terapias con necesidades médicas que permanecen sin cubrir.

Recientemente han aparecido nuevos principios activos, incluidos en la categoría de “moléculas pequeñas” que se han mostrado eficaces en otro tipo de patologías con componente autoinmune e inflamatorio y cuya utilidad para la EII se está empezando a comprobar.

### **2.2. OBJETIVOS**

#### **OBJETIVO GENERAL**

Realizar un análisis exhaustivo de los estudios más recientes sobre el grado de eficacia y seguridad esperable de las nuevas alternativas terapéuticas para la enfermedad inflamatoria intestinal.

#### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Conocer el mecanismo de acción de los fármacos Upadacitinib, Tofacitinib y Risankizumab, propuestos entre los tratamientos que se encuentran en vías de comercialización para la EII.

2. Analizar si existen diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos controlados con fármacos frente a los grupos placebo, de cara a la remisión de la enfermedad y prevención de las recurrencias.
3. Describir el perfil de seguridad de los fármacos y posibles reacciones adversas, observadas durante el desarrollo de los estudios consultados.
4. Posicionar las nuevas alternativas terapéuticas en el marco de tratamientos actuales en relación a los fármacos de uso habitual.

### **2.3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y CRITERIOS DE SELECCIÓN**

Para la realización de este trabajo se partió de la necesidad de plantear un tema objeto de investigación, que resultara de interés y fuera capaz de incorporar información reciente y de utilidad de cara a la práctica clínica habitual.

Una vez establecido, se efectuó una primera aproximación global al contenido mediante el rastreo de diferentes páginas web como la del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU), el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA); diferentes sociedades, entre ellas la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva (SAPD); así como boletines como el farmacoterapéutico INFAC, a través del Centro Vasco de Información de Medicamentos (CEVIME).

Tras esto, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en la base de datos *PubMed* y *ScienceDirect* recurriendo, con la intención de facilitarla, a los descriptores de Ciencias de la Salud (DeSC) y términos MeSH (Medical Subject Hedings), que fueron combinados mediante el operador booleano “AND”, tal y como se recoge en las siguientes tablas (**Tablas 1 y 2**):

**Tabla 1. Descriptores de ciencias de la salud y términos MeSH empleados.**

<b>Términos DeSC</b>	<b>Términos MeSH</b>
Enfermedad inflamatoria intestinal	Inflammatory Bowel Diseases
Colitis ulcerosa	Colitis, ulcerative
Enfermedad de Crohn	Crohn disease

**Tabla 2. Estrategia de búsqueda, filtros y resultados.**

<b>Base de datos</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Filtros</b>	<b>Resultados</b>	<b>Seleccionados</b>
<i>PubMed</i>	"Crohn disease" AND "ECCO guidelines" AND "treatment"	Texto completo, últimos diez años, humanos, español, inglés	67 (totales), 5 (por coincidencia de citas)	1
	"Inflammatory bowel disease" AND "management" AND "spain"	Texto completo, últimos diez años, humanos, español, inglés	144 (totales), 3 (por coincidencia de citas)	1
	"Colitis, ulcerative" AND "tofacitinib"	Texto completo, últimos diez años,	120	2

		humanos, español, inglés		
	"Colitis, ulcerative" AND "GETECCU" AND "guidelines"	Últimos diez años, humanos, español, inglés	15	1
	"Inflammatory bowel diseases" AND "small molecules" AND "treatment"	Últimos diez años, humanos, español, inglés	374	
<i>Science Direct</i>	"Colitis, ulcerative" AND "tofacitinib"	Medicina y odontología, acceso abierto	195	2
	"Enfermedad inflamatoria intestinal" AND "nuevas moléculas"	Medicina y odontología, acceso abierto	71	1
	"Fisiopatología" AND "Enfermedad inflamatoria intestinal"	Medicina y odontología, acceso abierto	116	1

### **Proceso de selección**

Del total de búsquedas que se efectuaron, ya con los filtros de idioma y año de publicación aplicados, se obtuvieron 1102 artículos. Como ya previamente se había realizado un rastreo en las páginas web comentadas al inicio de este mismo apartado

con la intención de afianzar un buen criterio de selección, leyendo los títulos de los artículos y algunos resúmenes se seleccionaron los documentos incluidos en el trabajo.

Además de esto, dada la escasa disponibilidad que se tiene en las principales bases de datos sobre los detalles de algunos de los estudios aquí recogidos, se partió de información adicional aportada por la directora del trabajo, la Dra. Olga Merino Ochoa, con los detalles de los estudios U-EXCEED, U-EXCEEL y U-ENDURE.

### **Criterios de selección**

Criterios de inclusión:

- Información relevante para la valoración de la terapia.
- Artículos completos de libre acceso o incluidos en las revistas suscritas por la Universidad del País Vasco.
- Artículos publicados principalmente en los últimos 10 años.
- Información redactada en inglés o español.

Criterios de exclusión:

- Información procedente de fuentes poco fiables.
- Idioma distinto del inglés o español.

Los estudios publicados se identificaron mediante las bases de datos de *PubMed*, *Scielo*, *ScienceDirect* y revistas como *The Lancet*, *Gastroenterology & Hepatology* o *The New England Journal of Medicine*. La búsqueda de los mismos se efectuó entre los meses de octubre de 2022 y marzo de 2023.

### 3. RESULTADOS

De los artículos encontrados tras la búsqueda bibliográfica, se incluyeron 12 de ellos de acuerdo a los criterios mencionados previamente. De entre éstos, se examinaron con detalle una serie de estudios que pasarán a describirse a continuación, centrados en analizar la eficacia y seguridad de los fármacos Upadacitinib, Tofacitinib y Risankizumab en la EII.

#### 3.1. DISEÑO Y CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

Los estudios seleccionados fueron de tipo ensayo clínico, controlados con placebo, en fase III, multicéntricos, aleatorizados y doble ciego.

Las características del tratamiento a estudio quedan resumidas en la tabla expuesta a continuación (**Tabla 3**).

**Tabla 3. Características de los tratamientos a estudio.**

ESTUDIO	DURACIÓN EN SEMANAS	FORMA DE PRESENTACIÓN Y DOSIS	TRATAMIENTO COMPARATIVO
OCTAVE Induction 1 y 2	8	Tofacitinib 10 mg dos veces al día (oral).	Placebo
OCTAVE Sustain	52	Tofacitinib 5 mg o 10 mg dos veces al día (oral).	Placebo
U-ACHIEVE Induction y U-ACCOMPLISH	8	Upadacitinib 45 mg una vez al día (oral).	Placebo
U-ACHIEVE Maitenance	52	Upadacitinib 15 mg o 30 mg una vez al día (oral).	Placebo
U-EXCEED y U-EXCEL	12	Upadacitinib 45 mg una vez al día (oral).	Placebo
U-ENDURE	52	Upadacitinib 15 mg o 30 mg una vez al día (oral).	Placebo

ADVANCE y MOTIVATE	12	Risankizumab 600 mg y 1200 mg cada 4 semanas (intravenoso).	Placebo
FORTIFY	52	Risankizumab 360 mg o 180 mg cada 8 semanas (subcutáneo).	Placebo

Los sujetos que formaron parte de ellos fueron hombres y mujeres que presentaban CU o enfermedad de Crohn moderada a grave según lo que se pretendiera estudiar, que habían presentado fracaso a tratamientos biológicos y/o convencionales previos, incluyendo una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia. En la siguiente tabla se recogen más detalladamente las características de los diferentes ensayos analizados (**Tabla 4**).

PATOLOGÍA	ESTUDIO	Nº DE PARTICIPANTES	CRITERIOS DE INCLUSIÓN
Colitis ulcerosa	OCTAVE Induction 1	598	Edad > 18. Enfermedad activa moderada-grave.
	OCTAVE Induction 2	541	Puntuación índice de Mayo: 6-12 (ES ≥ 2; RBS ≥ 1) Fracaso de al menos 1 tratamiento convencional y/o biológico previo.
	OCTAVE Sustain	593	Los mismos que para <i>OCTAVE Induction 1 y 2</i> . Respuesta clínica favorable en estudios de inducción.
	U-ACHIEVE Induction (UC-1)	473	Edad 16 a 75. Enfermedad activa moderada-grave. aMS: 5-9 (ES 2-3).
	U-ACCOMPLISH (UC-2)	515	Fracaso de al menos 1 tratamiento convencional y/o biológico previo.
	U-ACHIEVE Maintenance (UC-3)	451	Los mismos que para <i>UC-1 y UC-2</i> (estudios de inducción) Respuesta clínica favorable según aMS en estudios de inducción.
Enfermedad de Crohn	U-EXCEED	495	Edad 18 a 75. Enfermedad activa moderada-grave. a media ≥ 4 y/ o APS diaria media ≥ 2; SES-CD ≥ 6 o ≥ 4 en enf. ileal aislada. a tratamientos biológicos previos, exclusivamente.
	U-EXCEL	526	Los mismos que para U-EXCEED Fracaso a tratamientos convencionales y/o biológicos previos.
	U-ENDURE	502	Los mismos que para U-EXCEED y U-EXCEL (estudios de inducción)

		Respuesta clínica favorable en estudios de inducción.
ADVANCE	931	Edad $\geq$ 16. Enfermedad activa moderada-grave. CDAI: 220-450; SF diaria media $\geq$ 4 y/o APS diaria media $\geq$ 2; SES-CD $\geq$ 6 o $\geq$ 4 en enf. ileal aislada. Fracaso a tratamiento convencional y/o biológicos previos.
MOTIVATE	618	Los mismos que para ADVANCE. Fracaso a tratamientos biológicos previos, exclusivamente.
FORTIFY	462	Los mismos que para ADVANCE y MOTIVATE (estudios de inducción). Respuesta clínica favorable en estudios de inducción.

**Tabla 4. Características de los participantes de los estudios.**

### 3.2. UPADACITINIB

El Upadacitinib es un inhibidor selectivo y reversible de las Janus Kinasas (JAK). Las JAK son enzimas intracelulares que transmiten las señales de las citoquinas o de los factores de crecimiento implicados en una amplia variedad de procesos celulares, incluyendo las respuestas inflamatorias, la hematopoyesis y el control inmunitario. La familia de las enzimas JAK consta de cuatro miembros: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2, que trabajan en parejas para activar los transductores de señales y los activadores de la transcripción (STATs). JAK1 es importante en las señales de las citoquinas inflamatorias, mientras que JAK2 es relevante para la maduración de los hematíes; y las señales de JAK3 desempeñan un papel en el control inmunitario y la función de los linfocitos.

El upadacitinib inhibe preferentemente la transmisión de señales mediante JAK1 o JAK1/3.<sup>8,9,10</sup> (Figura 2).

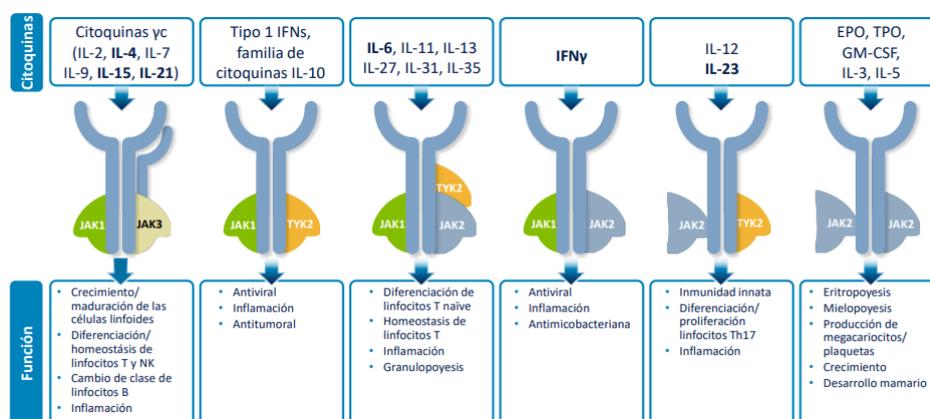


Figura 2. Vías moleculares implicadas en la fisiopatología de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal <sup>10</sup>

#### 3.2.1. Eficacia de upadacitinib en colitis ulcerosa

El upadacitinib es un fármaco que ya se empleaba en patologías como la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, la espondiloartritis axial, la espondilitis anquilosante

y la dermatitis atópica. Sin embargo, su indicación para el tratamiento de la CU es de reciente instauración.<sup>9</sup>

Los estudios destinados a tal fin fueron 3, dos de ellos enfocados a la fase de inducción de la remisión de la enfermedad (U-ACHIEVE Induction y U-ACCOMPLISH), y otro a la de mantenimiento (U-ACHIEVE Maintenance).<sup>9,10</sup>

La actividad de la enfermedad se basó en la puntuación de Mayo adaptado (aMS) con un rango de 0 a 9, que califica de 0 (normal) a 3 (más grave) cada una de las siguientes subpuntuaciones: frecuencia de deposiciones (SFS), sangrado rectal (RBS) y la endoscópica (ES) (**Tabla 5**). De manera que se consideró como variable primaria la remisión clínica según aMS.<sup>9,10</sup>

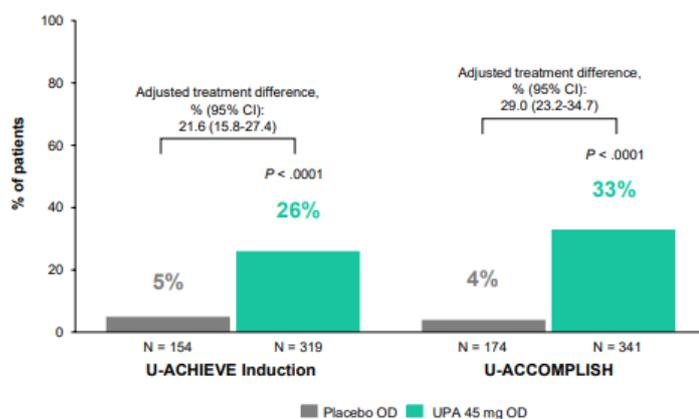
**Tabla 5. Subpuntuaciones incluidas en la puntuación de Mayo adaptado.**

	 Subpuntuación de sangrado rectal	 Subp. frecuencia de deposición	 Evaluación médica global	 Subpuntuación endoscópica	 Rango
Puntuación de Mayo	✓	✓	✓	✓	0-12
Puntuación de Mayo adaptado	✓	✓		✓	0-9
Puntuación parcial de Mayo adaptado	✓	✓			0-6

El empleo de medicamentos concomitantes (corticoides orales sin exceder la dosis equivalente de prednisona de 30 mg al día, antibióticos, aminosalicilatos o metotrexato) se mantuvo en una dosis estable. Sin embargo, se prohibió el uso de productos biológicos e inmunosupresores.<sup>9,10</sup>

En los estudios U-ACHIEVE Induction y U-ACCOMPLISH se observó como una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con el régimen de inducción de 8 semanas de upadacitinib 45 mg/día logró la remisión clínica en comparación con el placebo (U-ACHIEVE Induction, upadacitinib =26%, placebo =5%,  $p<0,0001$ ; U-ACCOMPLISH, upadacitinib =33%, placebo =4%,  $p<0,0001$ ) tal

y como queda recogido en el diagrama de barras que se muestra a continuación. **(Figura 3).**<sup>9,10</sup>



**Figura 3. Diagrama de barras con la proporción de pacientes con remisión clínica según aMS en la semana 8.**<sup>9,10</sup>

A su vez, en los pacientes refractarios a tratamientos biológicos previos, la remisión clínica a la semana 8 fue del 18% en el grupo tratado con upadacitinib, frente al 0.4% observable en el placebo.<sup>9,10</sup>

Como variable secundaria, se consideró la respuesta del fármaco sobre la mucosa intestinal por endoscopia, evidenciándose una mejoría del 27% en los sujetos que recibieron upadacitinib frente al 1,7% de los tratados con placebo ( $p < 0,0001$ ). Y la remisión endoscópica, entre los sujetos refractarios a biológicos llegó a ser del 8,9% en los participantes que tomaron la dosis de upadacitinib, sin observarse respuesta alguna en el grupo placebo. **(Figuras 4 y 5).**<sup>9,10</sup>

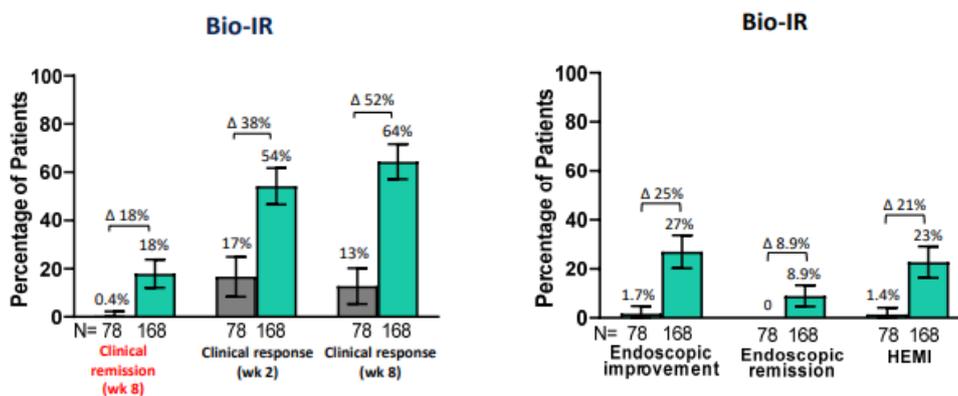


Figura 4. Estudio U-ACHIEVE de inducción: remisión y respuesta clínica en la semana 8 en pacientes con fracaso de tratamiento biológico previo.<sup>10</sup>

Figura 5: Estudio U-ACHIEVE de inducción: remisión y respuesta endoscópica en la semana 8 en pacientes con fracaso de tratamiento biológico previo.<sup>10</sup>

Ante la falta de respuesta clínica durante las primeras 8 semanas, un total de 125 pacientes en UC-1 y UC-2 entraron en una fase de extensión de la inducción de 8 semanas más. Y lo que se observó tras las 16 semanas que estos sujetos estuvieron recibiendo la dosis de upadacitinib de 45mg al día, fue una tasa de respuesta del 48,3%, que se mantuvo hasta la semana 52 de la fase de mantenimiento en el 19,0% y 33,3% de los pacientes, respectivamente.<sup>9,10</sup>

En el estudio U-ACHIEVE Maintenance (UC-3), que se instauró hasta las 52 semanas para aquellos pacientes que bien en la semana 8, o bien en la 16, llegaron a alcanzar la respuesta clínica, se compararon resultados entre los sujetos que habían sido asignados al azar para recibir upadacitinib oral 15 mg o 30 mg frente al grupo placebo una vez al día. Objetivándose de forma significativa, una remisión clínica, definida como SFS  $\leq$  1 y RBS= 0, en más pacientes tratados con upadacitinib en comparación con placebo (UPA 15 mg: 42,3%; UPA 30 mg: 51,7% y placebo: 12,1%).<sup>9</sup> **(Figura 6).**

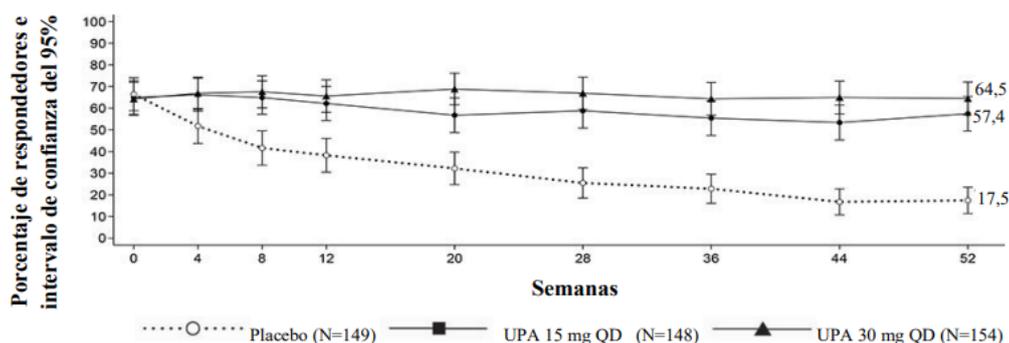


Figura 6. Proporción de pacientes con remisión sintomática según la puntuación parcial de Mayo adaptado a lo largo del tiempo en el estudio de mantenimiento UC-3.<sup>9</sup>

Además, durante este estudio una proporción de pacientes significativamente mayor de entre los que recibieron el tratamiento con upadacitinib en comparación con placebo alcanzaron una normalización de apariencia endoscópica de la mucosa en la semana 52 (UPA 15 mg: 24,2% y UPA 30 mg: 25,9% vs. Placebo: 5,6%), sin llegar a observarse diferencias significativas entre los grupos que recibieron el fármaco a distintas dosis.<sup>9,10</sup>

### 3.2.2. Seguridad de upadacitinib en la colitis ulcerosa

En los ensayos clínicos consultados, las tasas de incidencia de eventos adversos de interés especial preespecificados (AESI) fueron por lo general de escasa relevancia. De manera que el evento adverso que se observó en mayor medida dentro del grupo de pacientes tratados con el upadacitinib fue la elevación de la CPK, con mayor prevalencia en el colectivo que recibió durante el estudio de mantenimiento la dosis de 30 mg (UPA 15 mg: 8.1%; UPA 30 mg: 10.1% y Placebo: 3.9%). Y otros eventos adversos observables fueron la aparición de herpes zoster, neutropenia y aumento de lípidos.

El desarrollo de tumores malignos no fue especialmente superior en el grupo de tratamiento con upadacitinib frente al placebo (UPA 30mg: 0.9; UPA 15 mg: 0.5% y Placebo: 0.8).

La incidencia de anemia, observada con frecuencia en los pacientes con EII, fue significativamente superior en el grupo placebo (14%) que en los pacientes que recibieron upadacitinib 15 mg (6,1%) y 30 mg (4,6%).

De cara al riesgo de tromboembolismo venoso, los estudios consultados no evidenciaron un riesgo aumentado tras la ingesta del fármaco, aunque cabe señalar que los pacientes con EII tienen mayor riesgo per se que aquellos sin EII de desarrollar trombosis; por lo tanto, no es inesperado observar eventos de TEV en estudios de este tipo.<sup>9,10</sup>

### 3.2.3 Eficacia de upadacitinib en enfermedad de Crohn

Los estudios consultados para el caso concreto de la enfermedad de Crohn fueron otros tres: dos estudios de inducción (U-EXCEED y U-EXCEL) y un estudio de mantenimiento (U-ENDURE).<sup>11,12,13</sup> La eficacia se valoró en función de los criterios de valoración coprimarios de remisión clínica, que se midió mediante el índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI), así como por los síntomas informados por el paciente sobre la frecuencia de las deposiciones/dolor abdominal (SF/AP); y respuesta endoscópica en comparación con placebo.<sup>11,12</sup>

Lo que se advirtió en estos estudios, partiendo del primero de los dos de inducción, el U-EXCEED, fue que una proporción significativamente mayor de los pacientes que recibieron upadacitinib 45 mg en comparación con placebo obtuvieron, ya desde la semana 2, una mejoría temprana de los síntomas medida por CR-100, definida como una reducción del CDAI  $\geq 100$  puntos desde el inicio (UPA: 33%, Placebo: 12%,  $p < 0,0001$ ). Y la remisión clínica hacia la semana 4 (UPA: 30%, Placebo: 18%,  $p < 0,0001$ ).<sup>11</sup> (**Figura 7**).

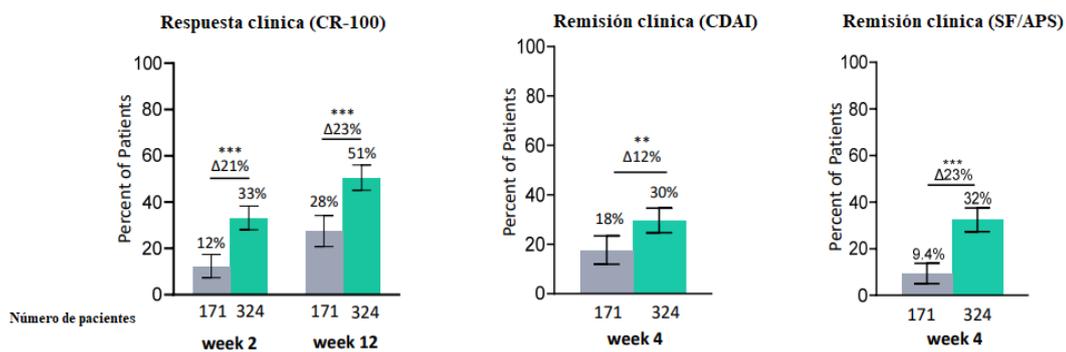


Figura 7. Diagramas de barras con la respuesta clínica temprana hacia la semana 2 y remisión clínica hacia la semana 4.<sup>11</sup>

También fue significativamente mayor la cantidad de pacientes tratados con el régimen de inducción de 12 semanas con upadacitinib que alcanzó la remisión clínica una vez transcurridas, en comparación con el placebo (CDAI. UPA: 39%, Placebo: 21%; SF/AP. UPA: 40%, Placebo: 14%). Y la mejoría en la mucosa intestinal (UPA: 35%; Placebo: 4%).<sup>11</sup> (Figura 8).

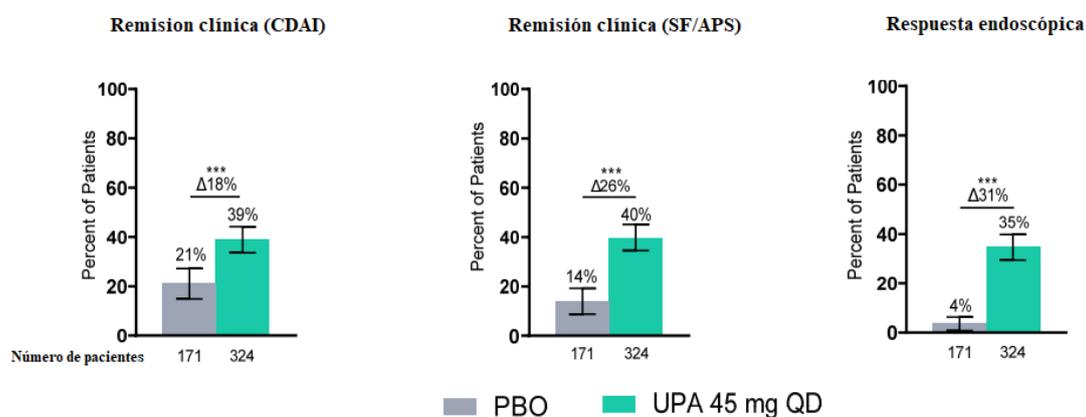


Figura 8. Diagramas de barras con los criterios de valoración coprimarios: remisión clínica y respuesta endoscópica en la semana 12.<sup>11</sup>

Cabe señalar que, al inicio de los estudios de inducción, a los pacientes que se encontraban en tratamiento concomitante con corticosteroides se les inició una pauta de descenso gradual protocolizado hacia la semana 4. En este subgrupo, una proporción significativamente mayor entre los que recibieron upadacitinib obtuvo la remisión clínica tras la retirada de estos en comparación con placebo en la semana 12.

Siendo la proporción de remisiones clínicas por CDAI con el tratamiento de upadacitinib tras la retirada de corticosteroides del 34% frente a un 12% de placebo; y de un 37% frente a un 7% de placebo en la remisión clínica medida por SF/APS.<sup>11</sup>

El estudio U-EXCEL, que incluyó los mismos criterios de valoración primarios y secundarios que el U-EXCEED, también mostró una proporción significativamente mayor de remisión clínica y endoscópica en el grupo de pacientes tratados con upadacitinib 45 mg/día frente al grupo placebo, hasta la semana 12. De manera que los datos de remisión clínica aportados por CDAI fueron de un 49% frente a un 29% en el grupo placebo; por SF/AP fueron de un 51% con upadacitinib frente a un 22% con placebo; y en el caso de los resultados endoscópicos de un 46% con upadacitinib versus un 13% de los que recibieron placebo.<sup>12</sup> (Figura 9).

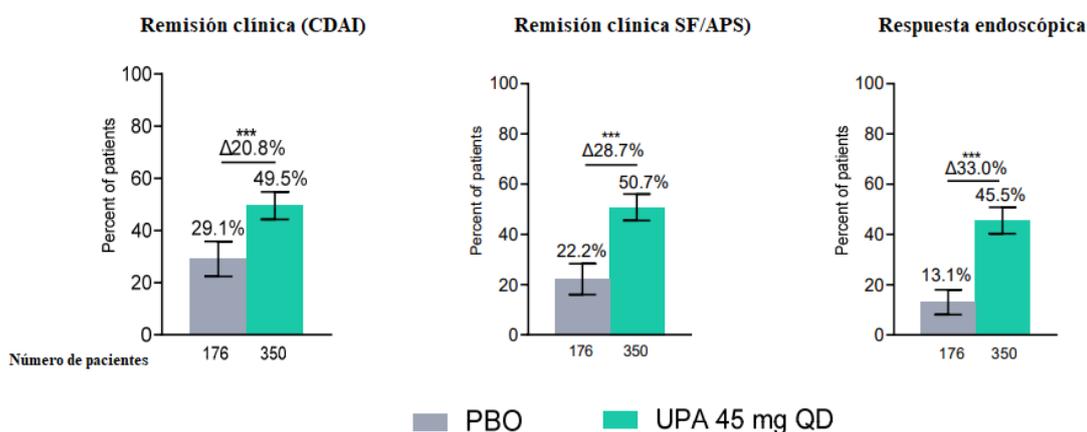


Figura 9. Diagramas de barras con los criterios de valoración coprimarios: remisión clínica y respuesta endoscópica en la semana 12.<sup>12</sup>

En línea con los resultados del estudio U-EXCEED, el estudio U-EXCEL también recogió resultados clínicamente favorables en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con upadacitinib tras el abandono de la terapia corticosteroide (CDAI. UPA: 43%, Placebo: 16%).<sup>12</sup> (Figura 10)

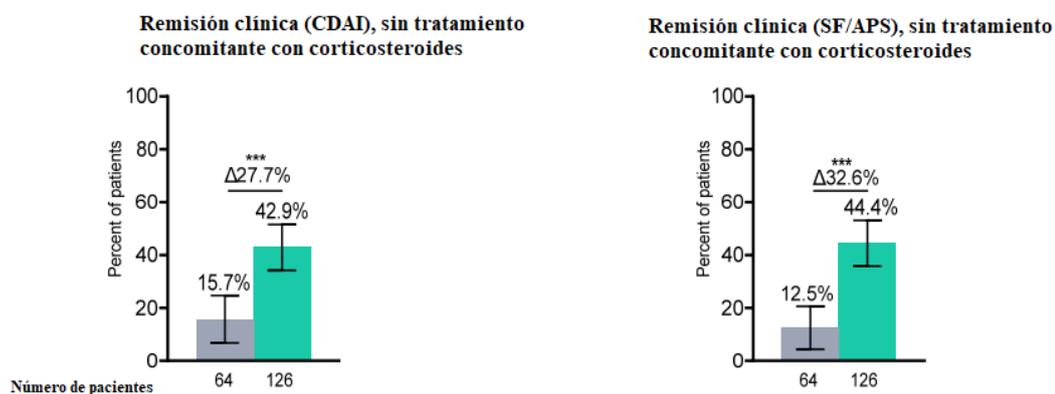


Figura 10. Diagramas de barras con la remisión clínica en pacientes con tratamiento con corticosteroides al inicio.<sup>12</sup>

Siguiendo el mismo patrón que se seguía para el estudio del upadacitinib en la colitis ulcerosa, los pacientes con enfermedad de Crohn que respondieron de forma adecuada al fármaco durante los ensayos clínicos de inducción de la remisión, fueron incluidos en el estudio U-ENDURE de mantenimiento a largo plazo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de upadacitinib 15 mg y 30 mg frente a placebo durante 52 semanas. Los criterios de valoración primaria que se contemplaron en la fase previa se mantuvieron para esta.<sup>13</sup>

De manera que en el U-ENDURE los resultados reflejaron de forma similar a lo que se había estado observando hasta ahora, como una proporción significativamente mayor de pacientes que recibieron upadacitinib 15 mg o 30 mg lograron la remisión clínica según CDAI en la semana 52, siendo ésta del 37% y 48%, respectivamente, frente al 15% en el grupo placebo. En el caso de la remisión clínica por SF/APS estos resultados fueron del 36% y 46%, frente al 14% de los que recibieron placebo. En lo que a respuesta endoscópica se refiere, el porcentaje de sujetos que alcanzó una respuesta adecuada ascendió al 28% y 40% en el grupo de participantes tratados con upadacitinib, frente al 7% de los que respondieron recibiendo placebo.<sup>13</sup> (Figura 11).

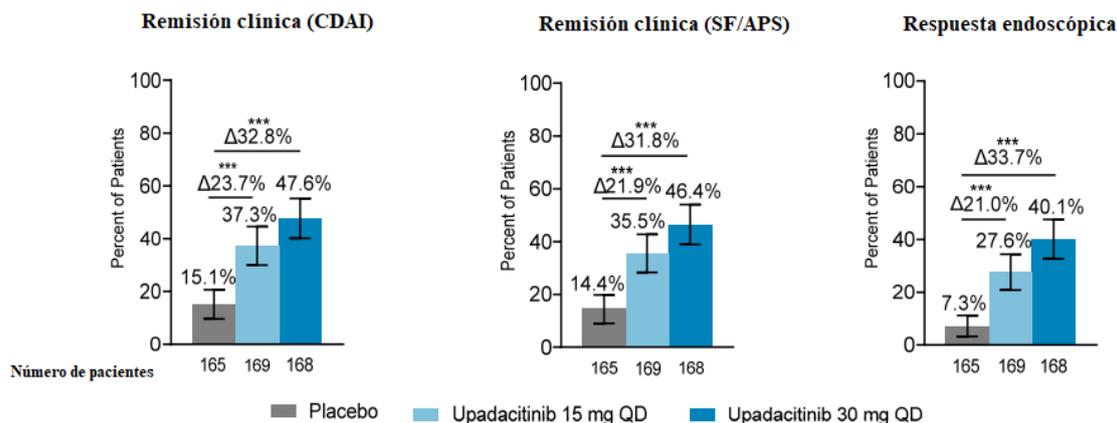


Figura 11. Diagrama de barras con la comparación en la valoración de los criterios coprimarios entre el grupo de pacientes tratados con upadacitinib 15 o 30 mg y placebo en la semana 52.<sup>13</sup>

Entre los pacientes que tomaban corticosteroides al inicio del estudio, la tasa de remisión clínica por CDAI y SF/APS fue de un 40% y 38%, respectivamente.<sup>13</sup> (Figura 12).

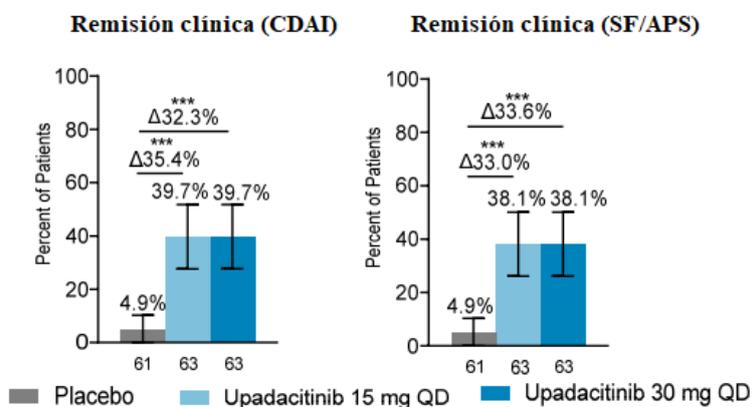


Figura 12. Diagrama de barras con la valoración de la remisión clínica en la semana 52 en pacientes con tratamiento con corticosteroides al inicio.<sup>13</sup>

### 3.2.4. Seguridad de upadacitinib en la enfermedad de Crohn

Del total de 673 pacientes que completaron el tratamiento de inducción con upadacitinib de 12 semanas con respuesta clínica y al menos una dosis del fármaco en el estudio de mantenimiento hasta la semana 52, los eventos adversos más

frecuentemente observados fueron la exacerbación de la enfermedad de Crohn, artralgias y pirexia. Las neoplasias malignas (excluyendo el cáncer de piel no melanoma) notificadas, incluyeron 3 eventos en total, uno en el grupo de upadacitinib 15 mg y dos en el grupo de upadacitinib 30 mg. No se informaron eventos trombóticos atribuibles a los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo, pero sí uno adjudicado al grupo de upadacitinib 30 mg de trombosis de vena hepática.<sup>13</sup>

### **3.3. TOFACITINIB**

El Tofacitinib es un medicamento que, al igual que el upadacitinib, inhibe de forma selectiva y reversible a la familia de las JAK, especialmente las JAK 1 y/o JAK 3. Y su inclusión como tratamiento para la CU activa de moderada a grave en adultos refractarios a fármacos convencionales o biológicos previos es también reciente. A pesar de ello, su uso era ya habitual en otras patologías con alto componente inflamatorio como: la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, la artritis idiopática juvenil y la espondilitis anquilosante.<sup>8,14</sup>

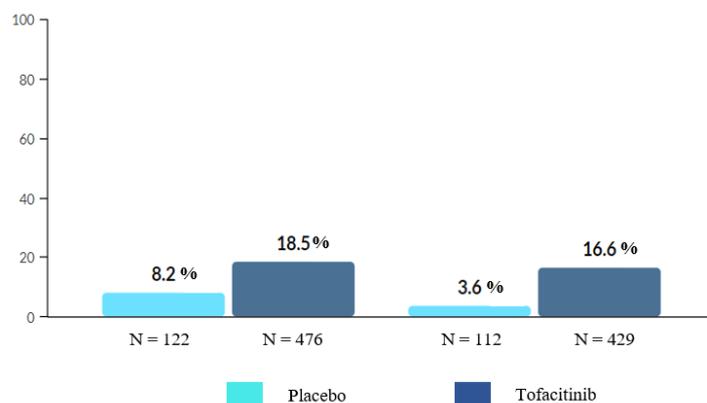
#### **3.3.1. Eficacia del tofacitinib en la colitis ulcerosa**

Los estudios consultados para analizar la seguridad y eficacia de este fármaco en el tratamiento de pacientes con CU fueron otros tres: dos estudios de inducción idénticos (OCTAVE Induction 1 y OCTAVE Induction 2) seguidos de 1 estudio de mantenimiento (OCTAVE Sustain).<sup>15,16</sup>

La variable primaria estudiada en OCTAVE Induction 1 y OCTAVE Induction 2 fue la proporción de pacientes en remisión clínica en la semana 8, definida de forma bastante estricta como la obtención de una puntuación total  $\leq 2$  en el índice de Mayo sin subpuntuación individual  $> 1$  y una subpuntuación de sangrado rectal de 0.<sup>15</sup>

Partiendo de esto, en el estudio OCTAVE 1 la tasa de remisión clínica y endoscópica en la semana 8 de tratamiento fue del 18,5% en los pacientes tratados con tofacitinib frente al 8,2% en el grupo placebo y en el OCTAVE 2 del 16,6% frente al 3,6% en el grupo placebo. Observándose una mejora significativa en la puntuación parcial de

Mayo ya desde la semana 2, también aplicable a los subgrupos de pacientes con o sin fracaso del tratamiento previo con inhibidores del TNF.<sup>15,16</sup> (**Figura 13**).



**Figura 13. Diagrama de barras con los resultados de los estudios OCTAVE Induction 1 y OCTAVE Induction 2.** Proporción de pacientes que alcanzó la remisión endoscópica en la semana 8.

Los pacientes que no alcanzaron la respuesta clínica en los estudios de inducción, ingresaron en un estudio de extensión abierto (OCTAVE Open). Después de 8 semanas adicionales tomando tofacitinib 10 mg dos veces al día en el estudio OCTAVE Open, el 53% (154/293) de los pacientes alcanzó la respuesta clínica y el 14% (42/293) la remisión.<sup>15</sup>

Por otro lado, en el estudio de mantenimiento (OCTAVE Sustain) se demostró la variable primaria de remisión clínica a las 52 semanas en el 34,3% de los pacientes tratados con 5 mg de tofacitinib dos veces al día y en el 40% de los que recibieron la dosis de 10 mg dos veces al día, frente al 11,1% del grupo placebo.<sup>16,17</sup>

De entre las variables secundarias contempladas, se observó que en los pacientes que estaban en remisión clínica al entrar en el estudio, ésta se mantuvo sin necesidad de usar corticoides en un mayor porcentaje de pacientes tratados con tofacitinib, siendo la tasa de respuesta del 35,4% y 47,3% en los grupos que recibieron el fármaco a dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente, con una  $p < 0.001$ . Y entre los

pacientes que recibían fármacos al inicio, del 27,7% entre los tratados con tofacitinib frente a un 10,9% de los que recibieron placebo.<sup>16,17</sup>

Esta diferencia de respuesta entre el tofacitinib respecto al placebo fue similar en el subgrupo de pacientes sin fracaso previo del inhibidor de TNF y en el subgrupo de pacientes con fracaso previo del inhibidor de TNF, siendo ésta significativamente superior en el grupo que recibió el fármaco frente a placebo, tal y como queda reflejada en el diagrama de barras recogido a continuación. (**Figura 14**).<sup>16,17</sup>

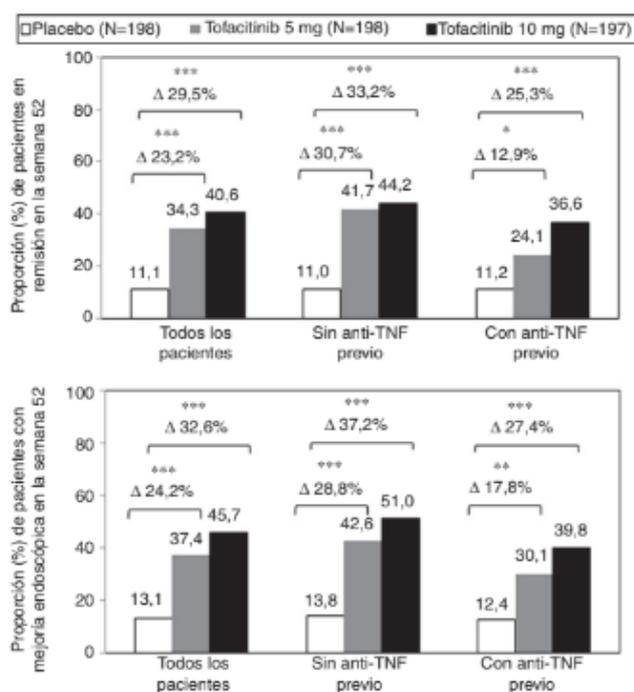


Figura 14. Proporción de pacientes con y sin tratamiento anti-TNF previo que alcanzaron la remisión clínica y mejoría endoscópica en la semana 52 del estudio de mantenimiento OCTAVE Sustain.<sup>17</sup>

### 3.3.2. Seguridad del tofacitinib en la colitis ulcerosa

En cuanto a la seguridad, en ambos grupos OCTAVE de inducción, los efectos adversos no fueron significativamente superiores en los participantes que recibieron el tofacitinib, aunque sí se llegó a observar un aumento global del riesgo de infección y complicaciones tromboembólicas en pacientes con riesgo vascular (1 trombosis

venosa profunda y 4 embolias pulmonares). Por lo que sería necesaria abrir una vía de investigación adicional en esta línea, a fin de aclarar la existencia o no de un riesgo tromboembólico aumentado por la ingesta del fármaco.<sup>4,8,15</sup>

### 3.4. RISANKIZUMAB

El Risankizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1) que se une selectivamente y con alta afinidad a la subunidad p19 de la interleuquina 23 (IL-23) humana, sin unirse a la IL-12, e inhibe su interacción con el complejo receptor.<sup>18</sup> De esta manera inhibe, con alta especificidad para la mucosa intestinal, la señalización celular dependiente de IL-23 y la liberación de citocinas proinflamatorias tal y como queda resumido en el gráfico que se recoge a continuación. (Figura 15).

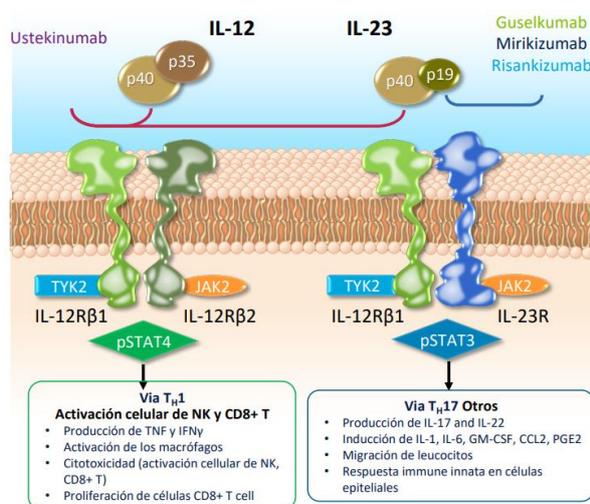


Figura 15. Estructura y función de la IL-12 y la IL-23 y su relación con el mecanismo de acción del Risankizumab.<sup>19</sup>

#### 3.4.1. Eficacia del risankizumab en la enfermedad de Crohn

El Risankizumab es un fármaco que ya se venía utilizando como tratamiento para la psoriasis en placas y la artritis psoriásica<sup>18</sup>, por lo que su indicación en el campo de la enfermedad inflamatoria intestinal es novedosa a la vez que llamativa.

En los ensayos clínicos revisados con el fin de dilucidar qué futuro se puede esperar de este fármaco de cara al tratamiento en este campo de la medicina, se recogen resultados de: dos estudios de inducción de 12 semanas de duración (ADVANCE y MOTIVATE) y uno de mantenimiento que se extendió durante 54 semanas (FORTIFY), que entre todo sumaron un total de 64 semanas.<sup>20</sup>

La eficacia del fármaco fue evaluada siguiendo criterios muy estrictos, considerando como respuesta adecuada aquella en la que se observara remisión tanto clínica, como endoscópica, definida como una reducción  $\geq 30\%$  en la SF y/o una reducción  $\geq 30\%$  en el AP y ambos casos no peores que las puntuaciones basales. En caso de cumplimiento de unos y no de otros, el resultado carecía de validez.<sup>20,21</sup>

Los resultados observados hasta la semana 12 reflejaron una reducción significativamente mayor del CDAI entre los pacientes tratados con risankizumab frente a placebo. En el ADVANCE la respuesta tras el risankizumab fue del 45% frente al 25% de placebo, y en el MOTIVATE, que incluía a los pacientes más refractarios a tratamientos previos, del 42% frente a un 20%, respectivamente. Respuesta que fue igualmente satisfactoria con la valoración del SF/APS como podemos observar en los siguientes diagramas de barras.<sup>21</sup> (Figura 16).

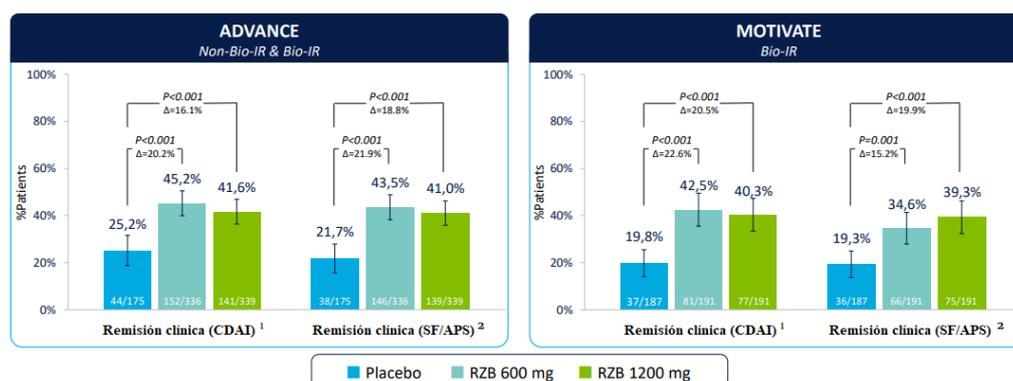


Figura 16. Diagramas de barras con los resultados en el criterio de valoración co-primario. Remisión clínica en la semana 12.<sup>21</sup>

<sup>1</sup>Remisión clínica (CDAI): CDAI < 150.

<sup>2</sup>Remisión clínica (SF/APS): Frecuencia diaria promedio de deposiciones (SF)  $\leq 2.8$ , no peor que el valor basal. Y puntaje promedio diario de dolor abdominal (APS)  $\leq 1$ , no peor que el estado basal.

**Non-Bio-IR:** intolerancia o respuesta inadecuada (IR) a la terapia convencional anterior; **Bio-IR:** intolerancia o respuesta inadecuada a la terapia biológica previa.

En este caso, también se valoraron por primera vez las tasas de hospitalización relacionadas con la EC hasta la semana 12, que se vieron mejoradas notablemente entre los pacientes tratados con el fármaco en comparación con placebo.<sup>21</sup>

En el diagrama de barras que se expone a continuación quedan recogidos los resultados comparativos en lo que a respuesta endoscópica se refiere, en su conjunto definida como una disminución en SES-CD > 50% desde el inicio (o para sujetos con enfermedad ileal aislada y un SES-CD inicial de 4, con al menos una reducción de 2 puntos desde el inicio). Siendo el porcentaje de pacientes respondedores del 32% y 50% según fueran refractarios previos a tratamientos biológicos o no, respectivamente.<sup>21</sup> (Figura 17).

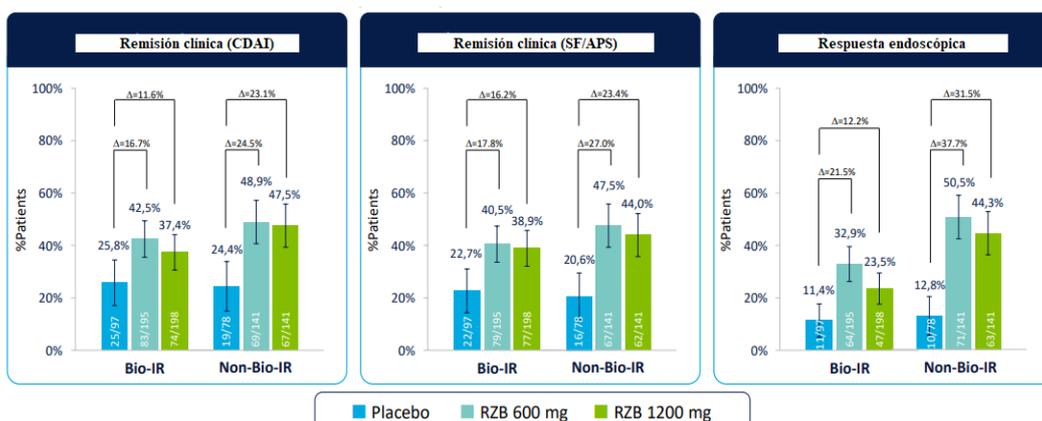


Figura 17. Diagramas de barras con los resultados del estudio ADVANCE. Variables co-primarias en la semana 12: Bio-IR vs Non-Bio-IR.<sup>21</sup>

**Remisión clínica (CDAI):** CDAI < 150.

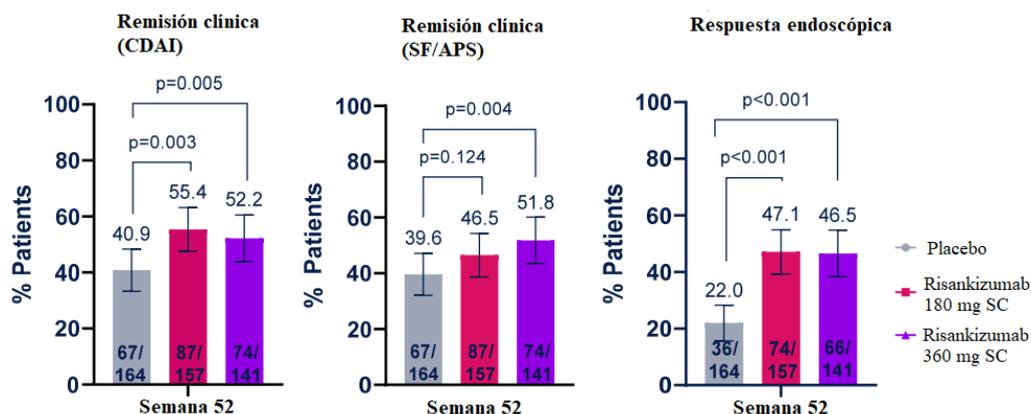
**Remisión clínica (SF/APS):** Frecuencia diaria promedio de deposiciones (SF) ≤ 2,8, no peor que el estado basal. Y puntaje promedio diario de dolor abdominal (APS) ≤ 1, no peor que el estado basal.

**Respuesta endoscópica:** Disminución en SES-CD > 50% desde el inicio (o para sujetos con enfermedad ileal aislada y un SES-CD inicial de 4, con al menos una reducción de 2 puntos desde el inicio), según la puntuación de los revisores centrales.

Fueron descritos 91 pacientes que no tuvieron una respuesta clínica de SF/AP 12 semanas después de la inducción con risankizumab en los estudios ADVANCE y MOTIVATE. Éstos recibieron una dosis subcutánea de rescate de 360 mg de risankizumab en la semana 12 y en la semana 20. Tras esto, el 64% alcanzó una respuesta clínica de SF/AP en la semana 24; 33 de los pacientes que alcanzaron una

respuesta clínica de SF/AP se incluyeron en FORTIFY y continuaron recibiendo 360 mg de risankizumab por vía SC cada 8 semanas durante 52 semanas con un resultado favorable de remisión clínica del 55% y endoscópica del 45% en la semana 52.<sup>22</sup>

En el FORTIFY las tasas de remisión profunda (remisión clínica y remisión endoscópica) en la semana 52 fueron más altas en los pacientes tratados con risankizumab IV/risankizumab SC en comparación con los pacientes que recibieron risankizumab IV/placebo SC. De manera que de cara a la puntuación de CDAI, respondieron el 55% frente al 41%, respectivamente y de cara al SF/AP el 52% frente a un 39% de placebo, con una  $p < 0,01$ .<sup>22</sup> (**Figura 18**).



**Figura 18. Diagramas de barras con los resultados del estudio FORTIFY.** Variables co-primarias en la semana 52 tras el tratamiento con Risankizumab y placebo.<sup>22</sup>

Sin embargo, se notificaron casos de pérdida de respuesta al tratamiento durante este estudio en 30 pacientes, que requirieron una dosis adicional de rescate con risankizumab de 1 200 mg por vía IV, seguida de 360 mg por vía SC cada 8 semanas. De éstos, el 57% recuperó la respuesta al fármaco según SF/AP.<sup>22</sup>

### 3.4.2 Seguridad del risankizumab en la enfermedad de Crohn

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron infecciones de las vías respiratorias altas (15,6 %), aunque los datos aportados por los estudios tanto de

inducción como de mantenimiento reflejaron una mayor incidencia global de las mismas en el grupo placebo frente al que recibió el fármaco.<sup>22</sup>

#### **4. DISCUSIÓN**

El tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal ha avanzado de forma significativa en los últimos años. Las tasas de remisión logradas con los fármacos inmunosupresores y biológicos actuales (anti-TNF y vedolizumab) son altas, pero ninguno de estos tratamientos consigue la remisión clínica de la mayoría de los pacientes. Es por ello que se necesitan nuevas estrategias de tratamiento con diferentes mecanismos de acción.

Las moléculas pequeñas, con las cuales se ha ido ganando en experiencia durante los últimos años puesto que se han estado utilizando en el tratamiento de otras enfermedades autoinmunes de carácter inflamatorio como algunas de tipo reumatológico, constituyen una herramienta prometedora de cara a solucionar parte de este problema en el campo de la enfermedad inflamatoria intestinal. Además, a diferencia de lo que ocurre con los fármacos biológicos, y muy especialmente los anti-TNF, debido a su gran especificidad a la hora de actuar no producen inmunogenicidad y, por tanto, tampoco se pueden prever pérdidas de respuesta como consecuencia de ello.

Concretamente, para la elaboración de este trabajo se analizaron tres de ellas: el Upadacitinib para el tratamiento tanto de la CU, como de la EC; el Tofacitinib únicamente destinado a tratar la CU y el Risankizumab como terapia para la EC.

Todas ellas de administración oral, excepto el Risankizumab, que en los episodios agudos se pautaría de forma intravenosa y en el tratamiento crónico, subcutáneo. Considerando que los tratamientos biológicos por lo general se administran de forma parenteral, tanto el Upadacitinib como el Tofacitinib en este sentido presentan una ventaja evidente frente a éstos.

En el caso del Upadacitinib, los estudios revisados para la elaboración de este trabajo concluyeron que, en pacientes con colitis ulcerosa activa de moderada a grave, la

terapia de inducción y mantenimiento cumplió con los criterios principales de valoración de la remisión clínica: la frecuencia de deposición, el sangrado rectal y los resultados endoscópicos. Además, en los dos estudios de inducción U-ACHIEVE y U-ACCOMPLISH el inicio de acción del fármaco a una dosis de 45 mg fue rápido, con una respuesta clínica estadísticamente significativa en más pacientes de este grupo que en el placebo a partir de la semana 2.

En los pacientes que en la semana 8 no habían presentado aún remisión clínica tras haber recibido el tratamiento óptimo de upadacitinib, se comprobó que extendiendo el período de inducción 8 semanas más, el número de respondedores acababa ascendiendo, siendo una vez más, significativamente superior con respecto al grupo control.

También en el estudio de mantenimiento, U-ACHIEVE Maintenance, los resultados mostraron una superioridad estadísticamente significativa de upadacitinib 15 mg y 30 mg versus placebo. Eficacia que además se confirmó en una población de pacientes resistentes al tratamiento (aproximadamente el 50 % había presentado una respuesta insuficiente a la terapia biológica previa) con enfermedad activa de moderada a grave y de larga evolución.

En relación a los riesgos de reacciones adversas, se notificó un mayor riesgo de infecciones por herpes zoster, aunque no fueron eventos considerados de gravedad relevante y tampoco dieron lugar a la interrupción del estudio. Así como un incremento de la prevalencia de neutropenia y elevación de la creatina fosfoquinasa.

Es de destacar que la anemia, una complicación común en la colitis ulcerosa, se notificó con más frecuencia con el tratamiento con placebo que con upadacitinib, lo que podría reflejar la mejoría de la colitis ulcerosa en pacientes tratados con upadacitinib (es decir, reducción del sangrado gastrointestinal y la inflamación).

También se observaron aumentos de lípidos, otro efecto conocido de los inhibidores de JAK, en pacientes tratados con upadacitinib en los tres estudios de fase 3. Sin embargo, aún no se ha determinado el impacto de estos cambios en la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Una limitación de estos estudios es la restricción a un régimen terapéutico de inducción de 8 semanas y mantenimiento de 52 semanas con exposición limitada del paciente, lo

que podría limitar la detección e interpretación de eventos adversos con incidencias bajas (p. ej., malignidad).

Con lo previamente comentado, podríamos considerar el upadacitinib como una alternativa terapéutica adecuada y segura en pacientes con brotes moderados-graves de CU corticorresistente y con mala respuesta a tratamientos biológicos, antes de proceder al tratamiento quirúrgico con colectomía.

En los pacientes con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave y mala respuesta a tratamientos convencionales previos en los que se aplicó el tratamiento de inducción de la remisión (estudios U-EXCEED y U-EXCEL) con 45 mg/día de upadacitinib, también se observó cómo una proporción significativamente mayor de estos, en comparación al grupo que recibió placebo, cumplió con los criterios de valoración coprimarios de remisión clínica y respuesta endoscópica en la semana 12. Por lo que el upadacitinib podría ser considerado un fármaco beneficioso tanto de primera línea en pacientes con diagnóstico reciente de enfermedad de Crohn, como en aquellos que hayan demostrado previamente ser malos respondedores a las terapias médicas habituales.

El estudio de la fase de mantenimiento (U-ENDURE), concluyó de forma similar, evidenciándose una mayor tasa de respuesta tanto clínica como endoscópica con las dosis de upadacitinib frente a placebo en todos los grupos de pacientes. De manera que la respuesta observada ya desde la semana 12 continuó siendo evidente hacia la semana 52, independientemente del número de tratamientos convencionales o biológicos previos fallidos.

Los resultados de seguridad de los estudios analizados hasta la fecha fueron generalmente consistentes con el perfil conocido de upadacitinib, sin que se objetivaran nuevos riesgos asociados. Los eventos adversos graves de los que se tiene constancia aparecieron en sujetos con múltiples factores de riesgo previos, por lo que a día de hoy no sea considerado que exista una relación directa entre éstos y el tratamiento con este fármaco.

Teniendo en cuenta que, en la enfermedad de Crohn, el tofacitinib no está en ficha técnica como alternativa terapéutica de 3º línea, el upadacitinib se podría considerar como tratamiento adecuado para aquellos pacientes que previamente hayan presentado una respuesta inadecuada o deficiente a biológicos.

El tofacitinib por su parte, de indicación exclusiva para la CU, demostró en pacientes refractarios al resto de alternativas terapéuticas, con colitis ulcerosa activa de moderada a grave, ser eficaz para alcanzar y mantener la remisión clínica en una cantidad nada desdeñable de sujetos.

Tanto en los estudios de inducción (OCTAVE Induction 1 y OCTAVE Induction 2) como de mantenimiento (OCTAVE Sustain) se observó una tasa de respuesta significativamente superior, puntuada según el índice de Mayo, entre los participantes que recibieron el tratamiento con tofacitinib frente a placebo. Sin observarse variaciones en la eficacia en función del tratamiento previo o no con anti-TNF.

En cuanto a la seguridad, cabe destacar que la Agencia Europea de Medicamentos recomendó que las dosis de mantenimiento de 10 mg dos veces al día no deben usarse en pacientes con CU que tienen un alto riesgo de coágulos sanguíneos a menos que no exista un tratamiento alternativo adecuado, debido al mayor riesgo de trombosis venosa profunda. Esta recomendación debe tenerse en cuenta a la hora de decidir el esquema de tratamiento con tofacitinib. No obstante, los datos sobre el aumento del riesgo de eventos tromboembólicos de forma dosis-dependiente provienen de estudios en pacientes con artritis reumatoide y el mencionado riesgo aún no ha sido confirmado en pacientes con CU. En este sentido, en el análisis de los ensayos OCTAVE, fueron 5 los pacientes que desarrollaron eventos tromboembólicos y todos ellos tenían factores de riesgo de tromboembolias venosas y estaban predominantemente por debajo de los 10 mg/12 h dosis.

Para terminar, nos centraremos en el Risankizumab, cuyo empleo se analizó por vez primera en pacientes con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave a través de los estudios de inducción (ADVANCE y MOTIVATE) y mantenimiento (FORTIFY). En los primeros, con Risankizumab a una dosis de 600 y 1200 mg iv se observó cómo

una proporción significativamente mayor entre los pacientes que la recibieron, con respecto al placebo, cumplían con los criterios de valoración coprimarios de remisión clínica y respuesta endoscópica a la semana 12. Siendo evidente la mejoría sintomática ya desde la semana 4, que siguió mejorando de ahí en adelante. Por lo que el *Risankizumab* podría ser beneficioso tanto de primera línea en pacientes con diagnóstico reciente de enfermedad de Crohn, como en aquellos que hayan demostrado previamente ser malos respondedores a los tratamientos médicos convencionales.

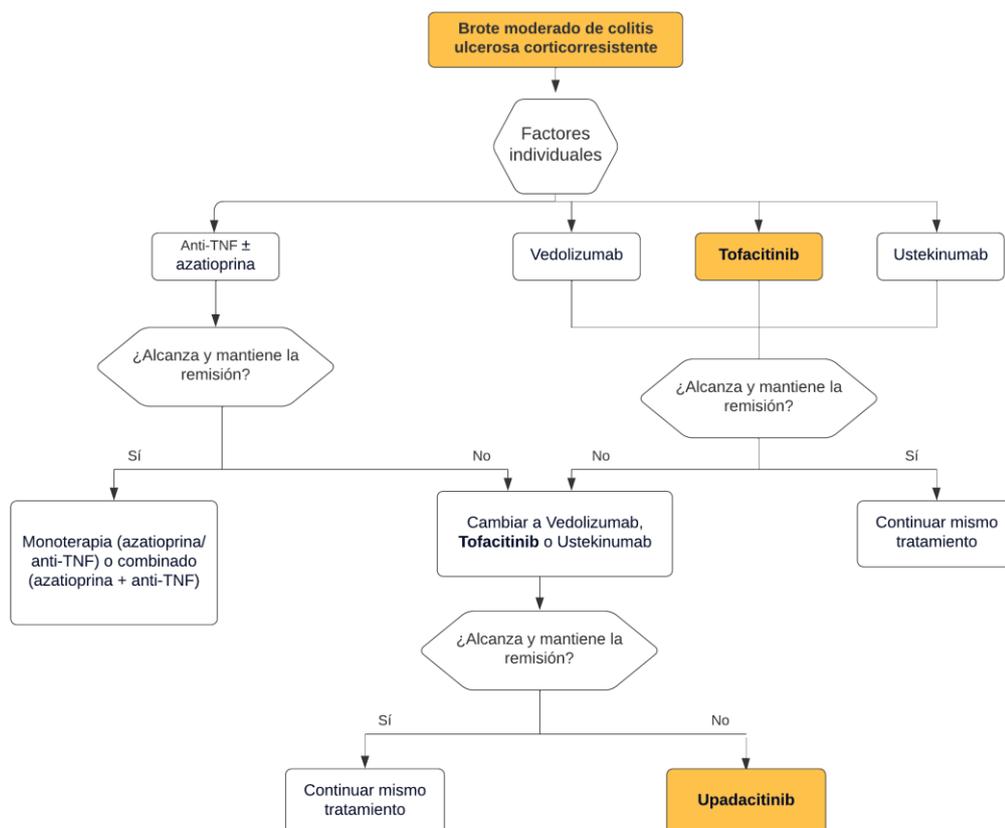
Durante el estudio FORTIFY, la respuesta endoscópica y la tasa de remisión clínica en la semana 12 fueron igual de satisfactorias que las obtenidas durante las semanas de inducción de la remisión. Además, en el grupo de pacientes respondedores tardíos, que en la semana 12 no habían manifestado una mejoría clínica o endoscópica significativa, se llegó a objetivar un beneficio clínico con el tratamiento de mantenimiento posterior. De manera que entre un 60-70% de estos llegaron a responder de manera eficaz en la semana 24. Los que llegados a este punto continuaban sin exhibir mejorías significativas, tampoco las comenzaron a mostrar en las semanas posteriores.

Para los sujetos que experimentaron una respuesta inadecuada durante la fase de mantenimiento o requirieron de la interrupción del mismo, se observó de cara a la terapia de rescate, que una dosis de 1200 mg IV de *Risankizumab*, seguida de 360 mg sc cada 8 horas, tenía un efecto beneficioso por contribuir a un incremento en la tasa de respuestas al fármaco, especialmente tras la inyección de los 1200 mg iv.

Por último, cabe destacar que incluso en aquellos pacientes que tuvieron una mala respuesta al *Ustekinumab* previamente (en torno al 20%) y a pesar de compartir mecanismo de acción con el *Risankizumab*, se observaron buenas respuestas en el tratamiento de inducción y mantenimiento con éste último. Siendo por lo tanto efectivo como fármaco de cuarta línea en aquellos sujetos con fracaso de todas las alternativas terapéuticas previas.

De entre las limitaciones que se pueden describir asociadas a la comercialización de este fármaco, destacamos que la vía de administración utilizada en los estudios que se han descrito para la enfermedad de Crohn no está disponible hoy en día en Europa. De manera que, en lugar del tratamiento oral, se tendría que pautar el tratamiento con plumas que se venía utilizando ya previamente para los casos de psoriasis, en las dosis para las cuales está indicado. También se encuentra sujeto a la estipulación del precio de venta. Por lo que, a pesar de ser un fármaco ya aprobado por la AEMPS, se espera que no sea hasta que estas cuestiones se resuelvan completamente que se pueda empezar a pautar siguiendo las indicaciones descritas.

Como resumen de lo descrito hasta ahora y con intención de actualizar la Figura 1 representada al inicio del presente trabajo se recogen a continuación los algoritmos terapéuticos que se podrían emplear, incluyendo las nuevas alternativas terapéuticas, para el tratamiento de los brotes moderados de CU corticorresistente o brotes leves-graves de EC. (**Figuras 19 y 20**).



**Figura 19. Algoritmo terapéutico en la inducción de la remisión del paciente con brote moderado de colitis ulcerosa corticorresistente.**

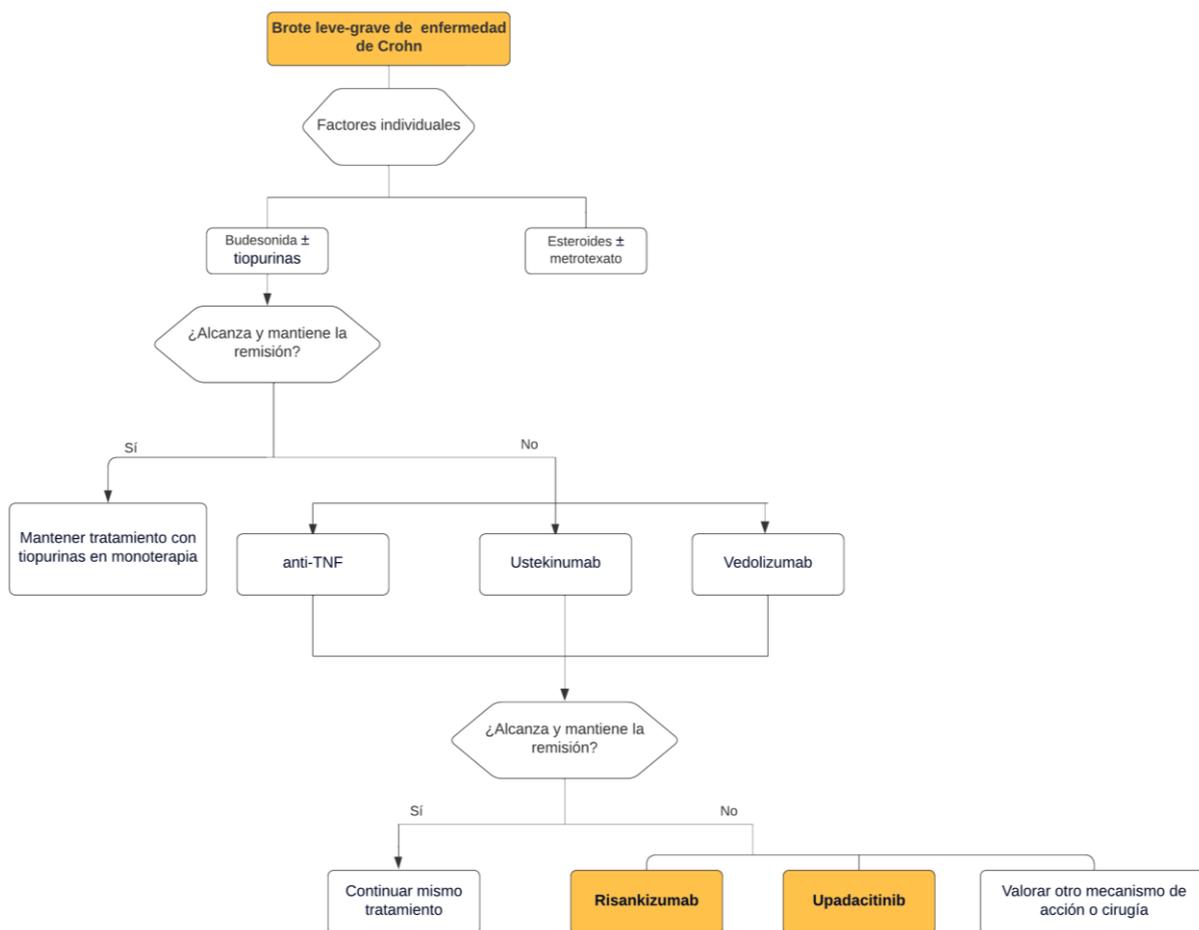


Figura 20. Algoritmo terapéutico en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-grave de enfermedad de Crohn.

## 5. CONCLUSIONES

- Con todo lo mencionado, podemos concluir que los datos de eficacia y seguridad aportados por los estudios revisados respaldan el potencial, tanto de Upadacitinib como de Tofacitinib y Risankizumab como alternativas terapéuticas prometedoras en pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn activa de moderada a grave, donde, a pesar del amplio abanico terapéutico del que dispone hoy en día, aún persisten necesidades médicas no cubiertas.
- La evaluación de cara a la durabilidad del tratamiento con los tres fármacos, la tasa de recaídas y la respuesta al aumento de la dosis en caso de rescate ante refractariedad fue satisfactoria a nivel global. Estos datos sugieren que sean fármacos con potencial para ayudar a abordar las necesidades de los pacientes que padecen cualquiera de los dos tipos de EII, especialmente en aquellos refractarios o difíciles de tratar.
- A la vista de lo descrito, los resultados finales cumplen de forma satisfactoria con los objetivos inicialmente planteados.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. Enfermedad Inflamatoria Intestinal [Internet]. Vols. 26, N° 2. 2018. Disponible en: [https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2018/es\\_def/adjuntos/INFAC-Vol-26-2\\_Enfermedad-inflamatoria-intestinal.pdf](https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2018/es_def/adjuntos/INFAC-Vol-26-2_Enfermedad-inflamatoria-intestinal.pdf)
2. Silva F, Gatica T, Pavez C. Etiología y fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal. Rev médica Clín Las Condes [Internet]. 2019;30(4):262–72. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864019300574>
3. Chaparro M, Gisbert JP. Nuevas moléculas en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2016;39(6):411–23. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570515002447>
4. Sicilia B, García-López S, González-Lama Y, Zabana Y, Hinojosa J, Gomollón F, et al. Guía GETECCU 2020 para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Elaborada con metodología GRADE. Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2020 [citado el 14 de marzo de 2023];43 Suppl 1:1–57. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-linkresolver-guia-geteccu-2020-el-tratamiento-S021057052030265X>
5. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in crohn’s disease: Medical treatment. J Crohns Colitis [Internet]. 2020 [citado el 14 de marzo de 2023];14(1):4–22. Disponible en: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/14/1/4/5620479?login=true>
6. Sociedad Andaluza de Patología Digestiva. El papel de los nuevos fármacos biológicos en el algoritmo terapéutico de la enfermedad inflamatoria intestinal. RAPD [Internet]. 2016;39 (5). Disponible en: <https://www.sapd.es/revista/2016/39/5/02>

7. Prospecto stelara 130 mg concentrado para solución para perfusión [Internet]. Aemps.es. [citado el 14 de marzo de 2023]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/108494005/P\\_108494005.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/108494005/P_108494005.html)
8. Harris C, Cummings JRF. JAK1 inhibition and inflammatory bowel disease. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2021;60(Supple 2):45–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keaa896>
9. Ficha técnica rinvoq 15 mg comprimidos de liberación prolongada [Internet]. Aemps.es. [citado el 14 de marzo de 2023]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191404001/FT\\_1191404001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191404001/FT_1191404001.html)
10. Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffledeen J, Greenbloom S, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *The Lancet* [Internet]. 2022;399(10341):2113–28. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00581-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00581-5)
11. Colombel J-F, Panes J, Lacerda AP, Peyrin-Biroulet L, D’Haens GR, Panaccione R, et al. Efficacy and safety of upadacitinib induction therapy in patients with moderately to severely active crohn’s disease who failed prior biologics: results from a randomized phase 3 u-exceed study. *Gastroenterology* [Internet]. 2022;162(7):S-1394. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085\(22\)64061-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085(22)64061-7)
12. Loftus EV, Colombel J-F, Lacerda AP, Peyrin-Biroulet L, D’Haens G, Panaccione R, et al. Efficacy and safety of upadacitinib induction therapy in patients with moderately to severely active Crohn’s disease: Results from a randomized phase 3 U-EXCEL study. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2022;117(10S):e518–e518. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14309/01.ajg.0000859584.83560.ef>

13. Panes J, Loftus E, Lacerda A, Peyrin-Biroulet L, D’Haens G, Panaccione R, et al. Efficacy and safety of upadacitinib maintenance therapy in patients with moderately to severely active Crohn’s disease: U-ENDURE phase 3 results. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2022;117(1):S10–S10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14309/01.ajg.0000897656.25080.34>
  
14. López-Sanromán A, Esplugues JV, Domènech E. Farmacología y seguridad de tofacitinib en colitis ulcerosa. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 [citado el 14 de marzo de 2023];44(1):39–48. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-pdf-S0210570520302363>
  
15. Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Quirk D, Wang W, Nduaka CI, Mukherjee A, et al. Efficacy and safety of extended induction with tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2022;20(8):1821-1830. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542356520314968>
  
16. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D’Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;376(18):1723–36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1606910>
  
17. Panés J, Gisbert JP. Eficacia de tofacitinib en el tratamiento de la colitis ulcerosa. *Gastroenterología* [Internet]. 2019;42 (6):403–12. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570519300949?via%3Dihub>
  
18. Ficha técnica skyrizi 75 mg solución inyectable en jeringa precargada [Internet]. Aemps.es. [citado el 14 de marzo de 2023]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1191361001/FT\\_1191361001.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1191361001/FT_1191361001.html)

19. Zhou L, Wang Y, Wan Q, Wu F, Barbon J, Dunstan R, et al. A non-clinical comparative study of IL-23 antibodies in psoriasis. *MAbs* [Internet]. 2021;13(1):1964420. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/19420862.2021.1964420>
20. Ferrante M, Peyrin-Biroulet L, Dignass A, Rubin DT, Danese S, D'Haens G, et al. Clinical and endoscopic improvements with risankizumab induction and maintenance dosing versus placebo are observed irrespective of number of prior failed biologics. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2022 [citado el 14 de marzo de 2023];117(10S):e498–9. Disponible en: [https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2022/10002/S715\\_Clinical\\_and\\_Endoscopic\\_Improvements\\_With.715.aspx](https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2022/10002/S715_Clinical_and_Endoscopic_Improvements_With.715.aspx)
21. D'Haens G, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel J-F, Danese S, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *The Lancet* [Internet]. 2022 [citado el 14 de marzo de 2023];399(10340):2015–30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35644154/>
22. D'Haens G, Panaccione R, Panés J, Hisamatsu T, Bossuyt P, Danese S, et al. 52-week risankizumab subcutaneous maintenance dosing is efficacious and well tolerated in patients with moderate to severe Crohn's disease who had delayed response to 12-weeks IV risankizumab induction. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2022 [citado el 14 de marzo de 2023];117(10S):e497–8. Disponible en: [https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2022/10002/S714\\_52\\_Week\\_Risankizumab\\_Subcutaneous\\_Maintenance.714.aspx](https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2022/10002/S714_52_Week_Risankizumab_Subcutaneous_Maintenance.714.aspx)