

Estudio comparativo SEQUENCE

SEQUENCE es un estudio head-to head fase 3b abierto en cuanto al tratamiento asignado y con evaluación ciega de la eficacia que compara de manera directa risankizumab y ustekinumab para el tratamiento de adultos con enfermedad de Crohn (EC) activa de moderada a grave y que no han respondido a uno o más inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF)¹.

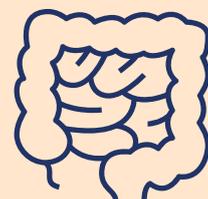
La enfermedad de Crohn es una enfermedad crónica y sistémica que se manifiesta con inflamación en el tracto gastrointestinal, de manera más común en la zona entre el intestino delgado (íleon) y el colon.^{2,3}

Diseño del Estudio¹

SEQUENCE es un estudio de fase 3b, multicéntrico, aleatorizado, de comparación directa abierto en cuanto al tratamiento asignado y con evaluación ciega de la eficacia diseñado para evaluar risankizumab en comparación con ustekinumab en el tratamiento de adultos con enfermedad de Crohn (EC) activa de moderada a grave que habían tenido antecedentes de uno o más tratamientos fallidos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) debido a intolerancia o respuesta inadecuada.

En la Parte 1, el objetivo es comparar la eficacia y la seguridad de risankizumab frente a ustekinumab durante 48 semanas en el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave que no habían respondido al tratamiento con terapia anti-TNF. Con una duración de 48 semanas, los participantes fueron asignados de manera aleatoria para recibir dosis intravenosas (IV) de 600 mg de risankizumab en las semanas 0, 4 y 8, seguidas de dosis de mantenimiento subcutáneas (SC) de 360 mg de risankizumab comenzando en la semana 12 y a continuación cada 8 semanas, o una única dosis de ustekinumab por vía intravenosa basada en el peso corporal en semana 0 y dosis de mantenimiento SC de 90 mg cada 8 semanas, comenzando en la semana 8.

En la Parte 2, los participantes que recibieron risankizumab en la Parte 1 y completaron la visita la semana 48 continuaron recibiendo risankizumab subcutáneo durante 220 semanas adicionales con el objetivo de evaluar la seguridad a largo plazo de risankizumab.



Objetivos primarios¹

- No inferioridad en conseguir la remisión clínica en semana 24 según el Índice de Actividad de la enfermedad de Crohn [CDAI]^a en la semana 24 (margen de no inferioridad predefinido del 10% en el 50% de los pacientes)*.
- Superioridad en conseguir la remisión endoscópica^b en la semana 48, definida como Índice de Actividad Endoscópica Simplificado (SES-CD)^c ≤ 4 o al menos 2 puntos por debajo del SES-CD basal y sin ningún sub-índice mayor que 1 en ninguna variable individual.

Objetivos secundarios jerarquizados¹

(superioridad en el 100% de los sujetos):

- Conseguir la remisión clínica (según el CDAI)^a en la semana 48.
- Conseguir la respuesta endoscópica^c en la semana 24 según el índice SES-CD.
- Conseguir la respuesta endoscópica^c en la semana 48 según el índice SES-CD.
- Conseguir remisión endoscópica sin corticoides en la semana 48.
- Conseguir la remisión clínica sin corticoides (según el CDAI) en la semana 48.

* Este objetivo también se analizó de manera post-hoc para estudiar la superioridad.

Criterios de inclusión¹



Uno o más fallos previos a terapia anti-TNF.



CDAI 220-450



Frecuencia promedio de deposiciones diarias ≥ 4 y/o puntuación promedio de dolor abdominal diario ≥ 2.0



Puntuación Endoscópica Simple para la enfermedad de Crohn (SES-CD) > 6 o > 4 en caso de enfermedad ileal aislada.

En colaboración con AbbVie

AbbVie ES-RISN-240001 julio 2024 Ficha técnica de Skyrizi® (risankizumab) disponible aquí: <https://www.abbviepro.com/es/es/sites/o/ft/skrz-ec.html>

abbvie

Resultados del estudio SEQUENCE de comparación directa^{1*}

		Risankizumab(n=255)	Ustekinumab(n=265)
Objetivos Primarios	Remisión clínica ^a (Semana 24; no inferioridad) Risankizumab, n=128† Ustekinumab, n=137†	59%	40%
	Remisión endoscópica ^b (Semana 48; superioridad)	32%	16%
Objetivos Secundarios (Jerarquizados)	Remisión clínica ^a (superioridad en semana 48)	61%	41%
	Respuesta endoscópica ^c (superioridad en semana 48)	45%	22%
	Respuesta endoscópica ^c (superioridad en semana 24)	45%	26%
	Remisión endoscópica sin corticoides ^d (superioridad en semana 48)	31%	16%
	Remisión clínica sin corticoides ^e (superioridad en semana 48)	61%	40%

* El primer objetivo primario fue la no inferioridad en remisión clínica (según el CDAI) en la semana 24, y el segundo fue la superioridad en remisión endoscópica (según el SES-CD) en la semana 48. Se consiguió la no inferioridad para el primer objetivo primario. El segundo objetivo primario y todos los secundarios alcanzaron significación estadística con un valor de $p < 0.0001$ en comparación con ustekinumab.

† El primer objetivo primario se evaluó cuando el 50% de los participantes completaron la visita de la semana 24 o finalizaron su participación en el estudio.

a La remisión clínica (según el CDAI) se definió como un CDAI < 150 .

b La remisión endoscópica (según el SES-CD) se definió como un SES-CD ≤ 4 con al menos una reducción de 2 puntos desde el inicio y ningún subíndice mayor que 1 en ningún componente individual, con la evaluación ciega de lectura centralizada.

c La respuesta endoscópica (según el SES-CD) se definió como una disminución del SES-CD $> 50\%$ desde el inicio (o para los sujetos con enfermedad ileal aislada y un SES-CD inicial de 4, al menos una reducción de 2 puntos desde el inicio), con la evaluación ciega de lectura centralizada.

d La remisión endoscópica sin corticoides se definió como la consecución de la remisión endoscópica sin recibir corticoides en la visita correspondiente.

e La remisión clínica sin corticoides (según el CDAI) se definió como la consecución de la remisión clínica sin recibir corticoides en la visita correspondiente.

Eventos adversos surgidos con el tratamiento^{1**}

AESI	Risankizumab		Ustekinumab	
	N=262 N (%)	PYs=257.6 Eventos (E/100PYs)	N=265 N (%)	PYs = 269.9 Eventos (E/100PYs)
Adjudicated MACE/ Extended MACE	0	0	1 (0.4) ⁱⁱ	1 (0.4) ⁱⁱ
Infecciones graves	8 (3.1)	10 (3.9)	11 (4.2)	14 (5.2)
Tuberculosis activa	0	0	0	0
Infecciones oportunistas excluyendo tuberculosis y herpes zoster	1 (0.4) ⁱⁱⁱ	1 (0.4) ⁱⁱⁱ	0	0
Herpes zoster	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Tumores malignos	1 (0.4) ^{iv}	1 (0.4) ^{iv}	1 (0.4) ^v	1 (0.4) ^v
Cáncer de piel no melanoma (CPNM)	1 (0.4) ^{iv}	1 (0.4) ^{iv}	0	0
Neoplasias malignas excluyendo CPNM	0	0	1 (0.4) ^v	1 (0.4) ^v
Hipersensibilidad	28 (10.7)	37 (14.4)	24 (9.1)	32 (11.9)
Hipersensibilidad grave	0	0	0	0
Reacción anafiláctica adjudicada	0	0	0	0
Eventos hepáticos	18 (6.9)	26 (10.1)	14 (5.3)	23 (8.5)
Reacciones en el lugar de inyección	5 (1.9)	5 (1.9)	6 (2.3)	8 (3.0)

i MACE: evento cardiovascular mayor, definido como muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal; MACE extendido definido como MACE junto con hospitalización por angina inestable y procedimientos de revascularización coronaria.

ii MACE: infarto de miocardio no fatal.

iii Infección oportunista: RZB, candidiasis esofágica no grave.

iv Tumor maligno: RZB, carcinoma de células escamosas de la piel.

v Tumor maligno: UST, carcinoma escamoso anal.

Principales conclusiones

- Se alcanzaron ambos objetivos primarios (no inferioridad de risankizumab vs. ustekinumab en remisión clínica CDAI en semana 24 y superioridad de risankizumab vs. ustekinumab en remisión endoscópica en semana 48).
- Se alcanzaron todos los objetivos secundarios jerarquizados (superioridad de risankizumab frente ustekinumab).
- La tasa de incidencia total de acontecimientos adversos surgidos con el tratamiento fue similar en risankizumab y ustekinumab, mientras que la incidencia de acontecimientos adversos graves o acontecimientos adversos que llevaron a la discontinuación del tratamiento fue numéricamente menor en el caso de risankizumab vs ustekinumab.
- No se identificaron nuevos acontecimientos adversos; los perfiles de seguridad fueron consistentes con los perfiles de seguridad ya conocidos de risankizumab y ustekinumab.

Referencias:

- Peyrin-Biroulet L, et al. LB01 Presented at UEGW 2023, Copenhagen, Denmark
- The fact about inflammatory bowel diseases. Crohn's & Colitis Foundation of America. Accessed August 23, 2023. <https://www.crohnscolitisfoundation.org/sites/default/files/2019-02/Updated%20IBD%20Factbook.pdf>
- Crohn's disease. Symptoms and causes. Mayo Clinic. Accessed August 23, 2023. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/crohns-disease/symptoms-causes/syc-20353304>

En colaboración con AbbVie

AbbVie ES-RISN-240001 julio 2024 Ficha técnica de Skyrizi® (risankizumab) disponible aquí: <https://www.abbviepro.com/es/es/sites/o/ft/skrz-ec.html>



abbvie