

Una revisión sobre monitorización terapéutica de risankizumab en enfermedad de Crohn: ¿Tenemos evidencia de correlación entre exposición y respuesta?

PEÑA OGÁYAR A., GARCÍA B. DEL ROSARIO, RAMOS LÓPEZ L., BETANCOR GARCÍA I., NAZCO CASARIEGO G. J., GUTIÉRREZ NICOLÁS F.

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, España

Fecha de recepción: 20/08/2025 Fecha de aceptación: 01/09/2025

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000600007>

RESUMEN

Actualmente, los fármacos biológicos están ampliamente posicionados en la enfermedad de Crohn debido a su gran efectividad. Sin embargo, éstos presentan una alta variabilidad interindividual en su comportamiento farmacocinético, mientras que su posología está ciertamente estandarizada. Esto implica que una parte de los pacientes no alcancen concentraciones terapéuticas suficientes y fracasen al tratamiento.

En este sentido, en los últimos años ha surgido evidencia que respalda las correlaciones entre concentraciones plasmáticas y efectividad de varios anticuerpos monoclonales utilizados en la patología. Esto ha permitido desarrollar estrategias de monitorización terapéutica que han mejorado la efectividad de dichos fármacos. Sin embargo, con respecto al risankizumab, no se ha propuesto hasta la fecha ninguna estrategia de monitorización terapéutica. Por ello, hemos realizado esta revisión bibliográfica con el objetivo de investigar la posible implementación de una estrategia similar.

En nuestra revisión hemos hallado un sólido modelo farmacocinético y la existencia de una alta variabilidad interindividual en el comportamiento del risankizumab en la enfermedad de Crohn. Sin embargo, la evidencia sobre la correlación entre exposición y respuesta al risankizumab es todavía escasa y preliminar. Tanto estudios que respaldan la existencia de esta correlación, como la ausencia de la misma, presentan limitaciones metodológicas o incongruencias en sus resultados.

Por lo tanto, consideramos necesario continuar investigando la prometedora correlación exposición-respuesta del risankizumab en la enfermedad de Crohn. De confirmarse, ésta permitiría desarrollar una estrategia de monitorización terapéutica que incrementaría la efectividad del fármaco, tal y como ha sucedido con otros anticuerpos monoclonales.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn, risankizumab, relación exposición-respuesta, monitorización terapéutica farmacológica.

A Review of the therapeutic drug monitoring of risankizumab in Crohn's disease: Is there evidence of an exposure-response correlation?

ABSTRACT

Currently, biologic drugs are well-established in the treatment of Crohn's disease due to their high efficacy. However, they exhibit high interindividual variability in their pharmacokinetic behavior, while their posology is certainly standardized. As a result, some patients fail to achieve sufficient therapeutic drug concentrations, leading to treatment failure.

In recent years, evidence has emerged supporting correlations between plasma concentrations and effectiveness for several monoclonal antibodies used in this condition. This has enabled the development of therapeutic drug monitoring strategies that have improved the efficacy of these drugs. However, no therapeutic drug monitoring strategy has yet been proposed for risankizumab. Therefore, we conducted this systematic review to explore the potential implementation of a similar approach.

Our review identified a robust pharmacokinetic model and confirmed high interindividual variability in risankizumab's behavior in Crohn's disease. Nevertheless, evidence regarding the exposure-response relationship for risankizumab remains scarce and preliminary. Studies both supporting and refuting this correlation present methodological limitations or inconsistencies in their results.

Thus, we believe further investigation into the promising exposure-response relationship of risankizumab in Crohn's disease is warranted. If confirmed, this could enable the development of a therapeutic drug monitoring strategy to enhance the drug's effectiveness, as has been observed with other monoclonal antibodies.

Keywords: Crohn's disease, risankizumab, exposure-response analysis, therapeutic drug monitoring.

INTRODUCCIÓN

La incorporación de los fármacos biológicos al arsenal terapéutico de la enfermedad de Crohn (EC) ha supuesto un gran avance cualitativo en la evolución clínica de los pacientes¹. Sin embargo, una parte no responde inicialmente a algunos de estos fármacos o pierde respuesta con el paso del tiempo, lo cual ha sido atribuido, en gran medida, al desarrollo de posologías estándar consecuentes al diseño de los ensayos clínicos^{1,2}. Esto, junto con una alta variabilidad interindividual farmacocinética, implica que una parte de los pacientes no alcancen concentraciones plasmáticas suficientes^{1,2,3}.

En este contexto, numerosas publicaciones han demostrado una correlación entre las concentraciones plasmáticas y la efectividad de varios anticuerpos monoclonales, principalmente anti-TNF (como adalimumab e infliximab), aunque también en el caso de ustekinumab^{4,5,6,7,8,9,10}. Esta evidencia ha permitido mejorar la tasa de respuesta de los pacientes mediante el desarrollo de estrategias de monitorización terapéutica, ya sean estrategias proactivas o reactivas^{2,3,4}.

Sin embargo, para risankizumab no se ha propuesto hasta la fecha ninguna estrategia de monitorización terapéutica mediante la cual podamos maximizar su efectividad^{2,4}. No obstante, se ha descrito una alta variabilidad interindividual farmacocinética, lo que sugiere que concentraciones plasmáticas concretas podrían correlacionarse con respuesta al fármaco, del mismo modo que se han determinado con otros anticuerpos monoclonales^{5,6,7,8,9,10,11,12}.

Este trabajo tiene como objetivo revisar la evidencia disponible sobre el comportamiento farmacocinético del risankizumab en la EC y las posibles correlaciones entre concentraciones plasmáticas y su efectividad. Estos aspectos constituyen los fundamentos necesarios para desarrollar una estrategia de monitorización terapéutica específica para este fármaco en la patología, del mismo modo que se han establecido para otros anticuerpos monoclonales.

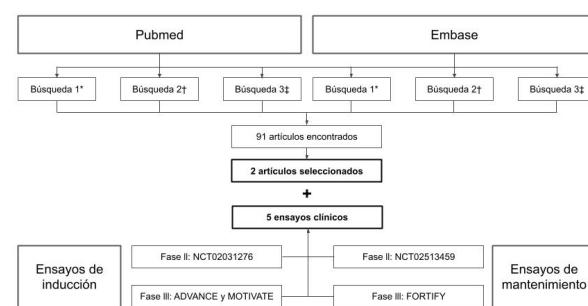
METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Pubmed y Embase. Los términos introducidos en los buscadores de estas bases de datos fueron: Risankizumab and "Crohn disease" and pharmacokinetics; Risankizumab and "Crohn disease" and "therapeutic drug monitoring"; y Risankizumab and "Crohn disease" and "exposure-response analysis". Posteriormente, se incluyeron en la revisión

aquellos artículos que describieron una estrategia de monitorización terapéutica, un modelo farmacocinético o un análisis de exposición-respuesta del fármaco en la patología. La búsqueda bibliográfica se actualizó hasta el 15 de julio de 2025.

Adicionalmente, se incluyeron de facto aquellos ensayos clínicos de fase II y de fase III previos a la autorización de la indicación de risankizumab en enfermedad de Crohn, ya que evaluaron eficacia con diferentes regímenes posológicos. La metodología de búsqueda se encuentra resumida en la Figura 1.

Figura 1: Diagrama de flujo de los estudios



*Términos de búsqueda: Risankizumab and "Crohn disease" and pharmacokinetics

†Términos de búsqueda: Risankizumab and "Crohn disease" and "therapeutic drug monitoring"

‡Términos de búsqueda: Risankizumab and "Crohn disease" and "exposure-response analysis"

RESULTADOS

Desarrollo del fármaco y establecimiento de la posología "estándar":

En el estudio del risankizumab en EC, se ha investigado la eficacia del fármaco en dos etapas del tratamiento diferenciadas en la exposición al mismo: la inducción y el mantenimiento^{13,14,15,16,17}. En base a los resultados, la posología aprobada por las agencias reguladoras consiste en una inducción con administración de 600 mg vía intravenosa en semanas 0, 4 y 8; y un mantenimiento de 360 mg vía subcutánea cada ocho semanas comenzando en semana 12¹⁷.

En cuanto al estudio de risankizumab en EC en la inducción, en el ensayo de fase II NCT02031276, los pacientes tratados con dosis de 600 mg de risankizumab mostraron mayores tasas de remisión clínica en semana 12 (definida como CDAI<150) frente a 200 mg y placebo, lo que indica una correlación entre la exposición y la eficacia del fármaco¹³. Posteriormente, en

los fases III de inducción ADVANCE y MOTIVATE, los pacientes tratados con dosis de 600 mg mostraron superioridad frente a placebo, sin diferencias frente a los tratados con 1200 mg en las tres variables coprimarias: remisión clínica definida como CDAI<150, remisión clínica según escala de dolor abdominal y frecuencia de deposiciones (SF/APS) y respuesta endoscópica (definida como reducción >50% en el índice endoscópico simple de la EC (SES-CD)) en semana 12¹⁴.

En cuanto al mantenimiento, en el ensayo de fase II NCT02513459, de extensión del fase II de inducción NCT02031276, el mantenimiento con 180 mg de risankizumab mostró superioridad frente a placebo en remisión clínica definida como CDAI<150¹⁵. Posteriormente en el ensayo de fase III FORTIFY, que incluyó a los pacientes en respuesta clínica tras las fases III de inducción (ADVANCE Y MOTIVATE), los tratados con 360 mg de risankizumab mostraron superioridad frente a placebo en las mismas tres variables coprimarias del ADVANCE y MOTIVATE en semana 52, mientras que los pacientes tratados con 180 mg únicamente mostraron superioridad frente a placebo en remisión clínica basada en CDAI y respuesta endoscópica¹⁶.

Por lo tanto, aunque en la inducción no pareció ser más eficaz una dosificación superior a 600 mg, en el mantenimiento no se han investigado regímenes de dosificación más intensivos que la dosificación de 360 mg cada 8 semanas^{14,16}.

Relación exposición-respuesta a risankizumab:

La relación exposición-respuesta y el perfil cinético del risankizumab en la EC fueron estudiados en un metaanálisis realizado por Suleiman et al., que incluyó los ensayos de fase II, de fase III y el fase I (NCT05305222). Se estudiaron como variables de eficacia las tres variables coprimarias de los ensayos de fase III (remisión clínica según CDAI, remisión clínica según SF/APS y respuesta endoscópica), a las 12 semanas para el análisis de inducción y a las 52 semanas para el de mantenimiento. Como variables de exposición, se estudió la concentración media (Cmedia) entre las semanas 0 a 12, para el análisis de inducción, y la Cmedia entre las semanas 12 a 52, para el de mantenimiento. El análisis de exposición-respuesta concluyó que sí existe correlación entre exposición y respuesta con menores exposiciones a las alcanzadas con la posología aprobada. Sin embargo, esta correlación desaparecería con las exposiciones obtenidas con esta posología, de modo que la intensificación del tratamiento no lograría mayores

tasas de respuesta, ni en la inducción ni en el mantenimiento. Por lo tanto, la posología de 600 mg IV en semanas 0, 4 y 8 durante la inducción y de 360 mg SC cada 8 semanas durante el mantenimiento, sería la óptima y este metaanálisis vendría a revalidarla¹¹.

Sin embargo, la principal limitación de este estudio es la utilización como variable de exposición la Cmedia¹¹. La variable de exposición de referencia en el tratamiento con anticuerpos monoclonales en la EC es la Cmín⁴. Posiblemente, la utilización de la Cmedia como variable de exposición, el hallazgo de ausencia de correlación exposición-respuesta más allá de las concentraciones alcanzadas con la posología aprobada y la revalidación de dicha posología, estén influenciadas por los conflictos de interés del estudio.

Por otra parte, un estudio prospectivo de Roblin et al. de 28 pacientes con EC tratados con la posología aprobada de risankizumab, mostró una correlación exposición-respuesta utilizando como variable de exposición la Cmín. Mediante una curva ROC, hallaron que la Cmín con más óptima relación sensibilidad-especificidad es de 11,5 µg/mL, con elevada sensibilidad (81,8%) y especificidad (80,3%). Adicionalmente, una prueba de log-rank mostró en un gráfico de Kaplan-Meier superioridad en supervivencia con remisión clínica y bioquímica (CDAI<150, PCR<5 mg/L y CF<250 µg/g) en los pacientes que alcanzaron una Cmín en semana 12 > 11,5 µg/mL, frente a aquellos con Cmín en semana 12 < 11,5 µg/mL, (HR: 1,36; IC 95%: 1,05-1,35; p=0,02). Con lo cual, en este artículo sí se mostraría una correlación exposición-respuesta con la posología aprobada, al utilizar como variable de exposición la Cmín¹².

Esta Cmín efectiva descrita por Roblin et al. concuerda en cierto sentido con el modelo farmacocinético de Suleiman et al. y los resultados de los ensayos pivotales ADVANCE, MOTIVATE y FORTIFY^{12,13,14,16}. Suleiman et al. prevén unas Cmín medias (SD) de 41,0 (22,6) µg/mL en semana 12 y 9,19 (11,1) µg/mL en semana 48¹¹. Si tenemos en cuenta que la Cmín efectiva descrita por Roblin et al. es de 11,5 µg/mL, aparentemente menos del 5% de los pacientes tendría una Cmín infraterapéutica en semana 12, mientras que más de la mitad tendrían Cmín infraterapéuticas al año de iniciar el tratamiento^{11,12}. Esta hipótesis concuerda con el hecho de que en los estudios de fases III de inducción ADVANCE y MOTIVATE, la dosificación de 1200 mg, no mostró mayor eficacia frente a la de 600 mg, pero sin embargo, en el fase III de mantenimiento FORTIFY, no se investigó una poso-

logía más intensiva frente a la finalmente aprobada de 360 mg^{14,15,16}. Sin embargo, en la interpretación del estudio de Roblin et al. se han de tener en cuenta ciertas aparentes incongruencias¹²:

La metodología de la publicación de Roblin et al. halla una misma Cmín terapéutica en agregado con Cmín postinducción (semana 12) y Cmín del mantenimiento 12. Esto contrasta con otras publicaciones que han mostrado correlación de Cmín de anticuerpos monoclonales con respuesta en EC, y que lo han hecho de forma específica con Cmín postinducción o con Cmín en mantenimiento 5,6,7,8,9,10,12. En el caso de ustekinumab, se ha correlacionado una Cmín postinducción (semana 8) de 11,1 µg/mL con curación mucosa en semana 24, mientras que ha sido la Cmín de 4,5 µg/mL la correlacionada con respuesta endoscópica en semana 26 5,6. Sin embargo, ambas Cmín efectivas no son comparables, ya que la Cmín de 11,1 µg/mL en postinducción se correlacionó con curación mucosa (SES-CD=0) como variable de respuesta, mientras que la menor Cmín de 4,5 µg/mL en mantenimiento fue hallada con respuesta endoscópica (reducción >50% SES-CD), una variable de respuesta menos exigente^{5,6}. Por otra parte, la Cmín postinducción (t=4 semanas) y Cmín en mantenimiento de adalimumab que se han correlacionado con curación mucosa son la misma, de 12 µg/ml^{7,8}. También las Cmín de infliximab que se han correlacionado con remisión endoscópica son similares en postinducción (semana 6) y en mantenimiento: 10,0 µg/mL y 9,7 µg/mL respectivamente^{9,10}.

Por lo tanto, aunque el estudio de Roblin et al. pudiera parecer metodológicamente inadecuado, es verosímil que la Cmín terapéutica objetivo en postinducción pueda ser la misma que en mantenimiento, y que ésta haya podido ser hallada mediante una correlación en agregado con muestras de ambas fases del tratamiento¹².

Sin embargo, el estudio de Roblin et al. cuenta con algunas incoherencias en sus hallazgos. En primer lugar, en cuanto a la curva ROC, los autores afirman que la sensibilidad es del 81,8 % y la especificidad del 80,3 %, sin embargo la representación gráfica de la curva ROC no pasa por la intersección de estos valores. Por otra parte, en la gráfica de Kaplan-Meier, el hazard ratio de 1,36 estaría excluido del IC95%(1,05-1,35), lo cuál no es posible estadísticamente. Además, en la propia gráfica de Kaplan-Meier a tiempo=0, 22 pacientes de 28 se supone que están en remisión clínica y bioquímica. Esto de por sí es llamativo en una población de pacientes que inician

un tratamiento biológico. Sin embargo, además, no es posible que haya una mayoría de pacientes en remisión clínica y bioquímica según la propia definición del estudio (CDAI<150, PCR<5 mg/L y CF<250 microg/g) y tengan tales características basales (CDAI: 295 (240-328); CF: 721 (343-1031,5)). En definitiva, las mencionadas incongruencias generan incertidumbre acerca de la credibilidad del hallazgo de la Cmín efectiva de 11,5 µg/mL 12.

DISCUSIÓN

La Cmín efectiva de risankizumab hallada por Roblin et al. parece coherente, en el contexto del fundamentado modelo farmacocinético de Suleiman et al., con los resultados de los estudios pivotales de inducción y mantenimiento^{11,12,13,14,15,16}. Sin embargo, parece precipitado afirmar que contamos con bibliografía sólida que muestre una Cmín de risankizumab que se correlacione con efectividad en el tratamiento de la EC, dadas las incongruencias presentes en la publicación de Roblin et al.¹². Tampoco parece creíble que con la posología estándar aprobada por las agencias reguladoras, la totalidad de los pacientes logren una exposición que maximice la respuesta, tal y como afirman Suleiman et al. utilizando controvertialmente la Cmedia como variable de exposición¹¹.

Por otra parte, existe una amplia evidencia publicada sobre correlación entre Cmín y respuesta en EC con otros biológicos empleados en la patología, por lo que consideramos probable que también los niveles plasmáticos de risankizumab puedan optimizarse mediante monitorización terapéutica^{5,6,7,8,9,10}. Por lo tanto, creemos necesarias futuras investigaciones acerca la Cmín de risankizumab que se correlacione con efectividad en el tratamiento de la EC, en la inducción y el mantenimiento, con perspectivas de maximizar la efectividad del fármaco y los resultados en salud de los pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a las médicas especialistas en aparato digestivo y a las biólogas implicadas en esta línea de trabajo, pertenecientes respectivamente a la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (Marta Carrillo Palau, Inmaculada Alonso Abreu y Cristina Reygosa Castro) y a la Unidad de Investigación (Ruth Ramos Díaz y Ana Salas Pérez) del Hospital Universitario de Canarias.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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* [Internet]. 2024;18(10):1531–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjae091>
2. Dutt K, Vasudevan A. Therapeutic drug monitoring for biologic and small-molecule therapies for inflammatory bowel disease. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2024;60(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina60020250>
3. Papamichael K, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: for every patient and every drug? *Curr Opin Gastroenterol* [Internet]. 2019;35(4):302–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MOG.0000000000000536>
4. Rodríguez-Moranta F, Argüelles-Arias F, Hinojosa Del Val J, Iborra Colomino M, Martín-Arranz MD, Menchén Viso L, et al. Monitorización terapéutica de los fármacos biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal. Documento de Posicionamiento del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2024;47(5):522–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2024.01.007>
5. Hanžel J, Zdovc J, Kurent T, Sever N, Javornik K, Tuta K, et al. Peak concentrations of ustekinumab after intravenous induction therapy identify patients with Crohn's disease likely to achieve endoscopic and biochemical remission. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021;19(1):111–118.e10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2020.02.033>
6. Battat R, Kopylov U, Bessisow T, Bitton A, Cohen A, Jain A, et al. Association between ustekinumab trough concentrations and clinical, biomarker, and endoscopic outcomes in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017;15(9):1427–1434.e2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2017.03.032>
7. Chiu Y-L, Rubin DT, Vermeire S, Louis E, Robinson AM, Lomax KG, et al. Serum adalimumab concentration and clinical remission in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2013;19(6):1112–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0b013e3182813242>
8. Ungar B, Levy I, Yavne Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, et al. Optimizing anti-TNF-α therapy: Serum levels of infliximab and adalimumab are associated with mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016;14(4):550–557.e2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2015.10.025>
9. Dreesen E, G D'Haens, Baert F, Pariente B, Y Bouhnik, J vander Woude, et al. DOP047 Infliximab exposure predicts superior endoscopic outcomes in patients with active Crohn's disease: pharmacokinetic–pharmacodynamic analysis of TAILORIX. *Journal of Crohn's and Colitis* [Internet]. 2018 Jan 16;12(supplement_1):S063–4. Available from: https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-abstract/12/supplement_1/S063/4808072?redirectedFrom=fulltext
10. Papamichael K, Rakowsky S, Rivera C, Cheifetz AS, Osterman MT. Association between serum infliximab trough concentrations during maintenance therapy and biochemical, endoscopic, and histologic remission in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2018;24(10):2266–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ibd/izy132>
11. Suleiman AA, Goebel A, Bhatnagar S, D'Cunha R, Liu W, Pang Y. Population pharmacokinetic and exposure-response analyses for efficacy and safety of risankizumab in patients with active Crohn's disease. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2023;113(4):839–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cpt.2831>
12. Roblin X, Moschetti E, Barrau M, Cheifetz AS, Papamichael K, Paul S. Risankizumab concentration but not IL-22 levels are associated with clinical and biochemical remission in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2024;22(11):2340–2343.e2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2024.03.039>
13. Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, Panés J, Kaser A, Ferrante M, et al. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10080):1699–709. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30570-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30570-6)
14. 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. *Lancet* [Internet]. 2022;399(10340):2015–30. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00467-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00467-6)
15. Ferrante M, Feagan BG, Panés J, Baert F, Louis E, Dewit O, et al. Long-term safety and efficacy of risankizumab treatment in patients with Crohn's disease: Results from the phase 2 open-

label extension study. J Crohns Colitis [Internet]. 2021;15(12):2001–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab093>

16. Ferrante M, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel J-F, Danese S, et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. Lancet [Internet]. 2022;399(10340):2031–46. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00466-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00466-4)

17. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) CHMP assessment report on group of extensions of marketing authorisation [Internet]. 2022 [cited 2025 May 27]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/skyrizi-h-c-004759-x-0020-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento No Comercial Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.

