

Eficacia y seguridad con terapias de moléculas pequeñas en la enfermedad inflamatoria intestinal

Carlos Martínez-Flores e Ignacio Marín-Jiménez*

Servicio de Medicina del Aparato Digestivo, Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Resumen

Objetivo: Revisión descriptiva de la eficacia y la seguridad de las terapias de pequeñas moléculas en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). **Procedimiento:** En esta revisión se describe el estado actual de la eficacia y la seguridad de las «nuevas pequeñas moléculas» en la EII, para lo cual se han descrito y analizado los principales ensayos clínicos sobre dicho tema hasta la fecha (noviembre de 2018), organizados en función de los diferentes mecanismos de acción. **Conclusión:** Los diferentes mecanismos de inhibición de las vías de señalización intracelular amplían el horizonte de tratamiento para la EII. Estos fármacos aportan soluciones a muchos pacientes con fallo a las terapias convencionales y abren un nuevo campo dentro del arsenal terapéutico de la EII. (IBD Rev. 2018;4:123-30)

Correspondencia: Ignacio Marín-Jiménez, dmachomarin@hotmail.com

Palabras clave: Moléculas pequeñas. Terapia. Seguridad. Enfermedad inflamatoria intestinal. Enfermedad de Crohn. Colitis ulcerosa.

Introducción

La EII incluye un amplio número de trastornos inflamatorios crónicos del tracto gastrointestinal, entre los que se incluyen la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), caracterizados por ser progresivos, limitantes y causa de morbimortalidad en individuos

generalmente jóvenes y en edad laboral. A día de hoy, su etiología es multifactorial, aparece en individuos genéticamente predispuestos que presentan una activación anómala o disfuncional de su sistema inmunitario y es desencadenada por un agente ambiental que actúa sobre la microbiota intestinal¹.

La gran mayoría de las terapias para la EII van encaminadas a controlar la respuesta inmunitaria disfuncional.

A pesar de la gran cantidad de tratamientos biológicos que se están desarrollando y empleando en los últimos años, existe un interés creciente sobre la investigación y el desarrollo de nuevas pequeñas moléculas (*new small*

Correspondencia:

*Ignacio Marín-Jiménez

E-mail: dmachomarin@hotmail.com

moléculas), que van dirigidas a bloquear las vías de señalización intracelular necesarias para la patogénesis de la EII.

Ventajas de las nuevas pequeñas moléculas

Las nuevas pequeñas moléculas tienen varias potenciales ventajas si se comparan con los tratamientos biológicos clásicos de la EII, como son:

- Elevada potencia de acción, debido a la capacidad de interactuar con las vías intracelulares que resultan de la convergencia de varios procesos extracelulares.
- Posibilidad de administración por vía oral porque su estructura no está basada en proteínas, por lo que resultan más resistentes a la degradación enzimática, lo cual mejora su posología, la administración y la adherencia al tratamiento, y tiene un potencial menor impacto sobre la vida socio-laboral del paciente.
- Ausencia de inmunogenicidad, sin la formación de anticuerpos ni la potencial pérdida de respuesta asociada que presentan el resto de las terapias biológicas convencionales.

Diferentes mecanismos de acción

Inhibidores de la janus cinasa

Los receptores tirosina cinasa son un tipo especial de receptores formados por tres partes fundamentales: región extracelular, región intramembrana y región intracelular. La particularidad de estos receptores se basa en la imposibilidad de autofosforilar sus restos de tirosina, por lo que van a necesitar la ayuda de otras proteínas, las llamadas proteínas *janus* cinasa (JAK), que están situadas en la región intracelular del receptor tirosina cinasa.

Las proteínas JAK tienen la capacidad de autofosforilarse y posteriormente fosforilar los restos de tirosina de los receptores, lo que

permite la interacción entre el receptor tirosina cinasa y factor de transcripción (STAT).

A modo de resumen, el receptor tirosina cinasa se encuentra en reposo hasta que se produce la interacción entre una citocina extracelular y la región extracelular del receptor tirosina cinasa; posteriormente se produce una fosforilación cruzada de ambas proteínas JAK, para que puedan fosforilar los restos de tirosina de los receptores. Estas tirosinas fosforiladas son capaces de reclutar las proteínas STAT que se encuentran en el citosol y las fosforilan. Cuando las proteínas STAT ya están fosforiladas, se dimerizan y finalmente se translocan en el núcleo celular. Una vez allí, activarán la transcripción de los genes objetivos.

Las citocinas relacionadas en esta vía de señalización en la EII son: interferon γ (INF- γ), interleucinas (IL) IL-2, IL-6, IL-12 e IL-23.

A su vez, existe una vía fisiológica de inhibición del proceso de señalización que indica que ésta debe frenarse. Además de transcribirse los genes objetivos, también se van a transcribir las proteínas *suppressors of cytokine signaling* (SOCS), cuyo mecanismo de acción se basa fundamentalmente en dos puntos:

- Inhibición competitiva: las proteínas SOCS se unen a las tirosinas fosforiladas, de forma que impiden la unión y el reclutamiento de las proteínas STAT, lo cual frena el proceso.
- Inhibición directa de la proteína JAK tras unirse a la proteína SOCS, por lo que se impide la fosforilación cruzada de JAK y se frena el proceso (Fig. 1).

Las principales pequeñas moléculas que actúan a nivel de esta vía de señalización son:

- Tofacitinib: es un inhibidor no selectivo de la proteína JAK aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide² y la CU. Está aprobado por la *European Medicines Agency* (EMA) para su comercialización en toda la Unión Europea desde marzo de 2017. Su mecanismo de inhibición actúa preferentemente sobre JAK-1 y JAK-3.

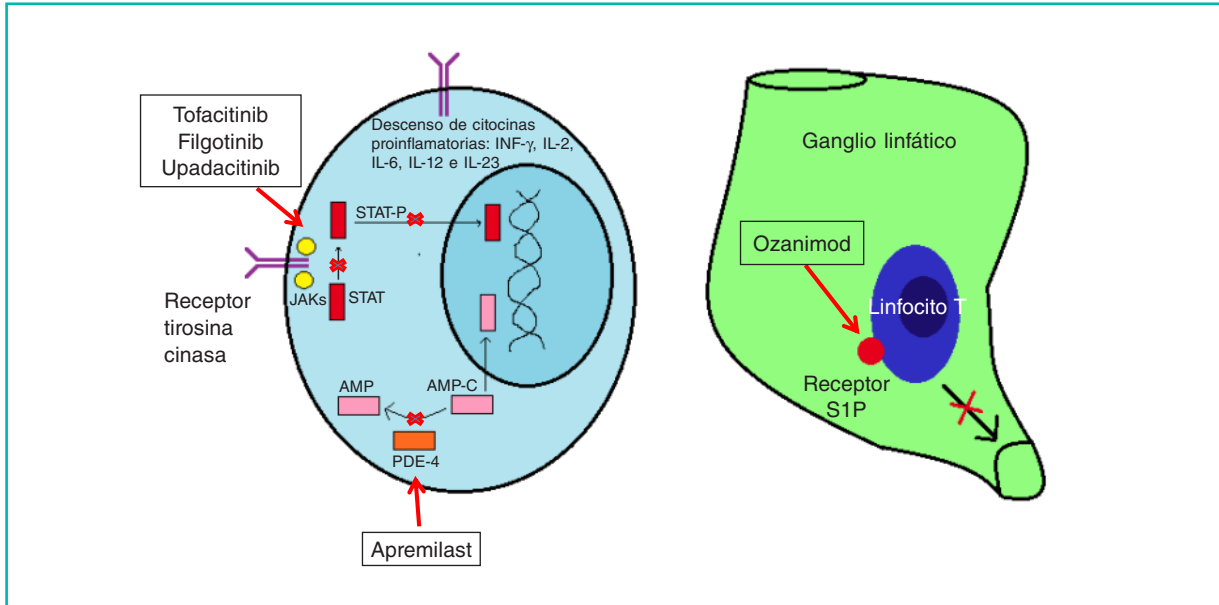


Figura 1. Esquema del mecanismo de acción intracelular de las pequeñas moléculas estudiadas (*Editado: Martínez-Flores C.*).

Los tres estudios OCTAVE, en fase III, se centran en el uso del tofacitinib para el tratamiento del brote moderado-grave de la CU, tanto para inducción como en mantenimiento³.

Los estudios son: OCTAVE Induction 1 y 2 (para la inducción) y OCTAVE Sustain (para el mantenimiento). En los dos ensayos de terapia de inducción con tofacitinib en pacientes con CU activa moderada-grave, las tasas de remisión a las 8 semanas fueron significativamente más altas entre los pacientes que recibieron tofacitinib oral 10 mg 2/día que entre los que recibieron placebo. Las tasas de curación mucosa, la respuesta clínica a las 8 semanas y las mejoras en la calidad de vida fueron significativamente mayores con el tofacitinib que con el placebo. El inicio de acción fue más rápido con tofacitinib, lo que objetiva una mejoría significativa en la puntuación del índice de Mayo a la segunda semana de haber iniciado el tratamiento.

En el ensayo de tratamiento de mantenimiento con tofacitinib (OCTAVE Sustain), la eficacia se mantuvo a las 52 semanas con dosis de 5 o 10 mg 2/día, siendo el efecto del tratamiento significativamente mayor con cualquier dosis de tofacitinib que con placebo. Los

resultados farmacocinéticos del ensayo OCTAVE no demostraron una disminución de las concentraciones plasmáticas de tofacitinib durante el tratamiento con cualquiera de las dosis. En esto se diferencian de las terapias biológicas que se usan en la actualidad, las cuales son susceptibles de pérdida de exposición plasmática debido al desarrollo de inmunogenicidad³.

En cuanto a las complicaciones infecciosas, el uso de tofacitinib se ha asociado a un mayor número de infecciones, incluido el herpes zóster. Dichas infecciones eran más frecuentes con dosis más elevadas del fármaco si se compara con el placebo. Sin embargo, estos hallazgos son consistentes con los observados con el uso de tofacitinib para otras indicaciones, como en la artritis reumatoide. Por lo tanto, tofacitinib debe usarse sin otros inmunosupresores concomitantes e intentando que las dosis de esteroides se retiren tan pronto como sea posible⁴. No obstante, no se indica la realización de un periodo de «lavado» de fármacos inmunosupresores si el paciente los tomaba antes de recibir tratamiento con tofacitinib, por lo que se puede empezar con este último al día siguiente de

haber suspendido, por ejemplo, el tratamiento con azatioprina.

En cuanto a la predisposición de neoplasias de piel no melanoma, con el uso de tofacitinib hubo más casos que con placebo en los ensayos OCTAVE, hallazgo que coincide con el encontrado en otras indicaciones terapéuticas⁵.

El efecto clínico del tofacitinib se hace evidente a las dos semanas de iniciar el tratamiento, mientras que las tiopurinas generalmente tienen un efecto a más largo plazo y suelen necesitar más de ocho semanas para ejercer su efecto⁴.

Según los datos de los estudios pivotaes, el tofacitinib es igual de efectivo en pacientes con o sin exposición previa a tratamiento biológico⁴.

- Filgotinib: inhibidor selectivo de la JAK-1, lo cual lo diferencia del tofacitinib (inhibición no selectiva de JAK).

El estudio FITZROY (en fase IIb)⁶ examinó la eficacia y la seguridad del filgotinib para el tratamiento de la EC con actividad moderada-grave. Se incluyeron pacientes expuestos y no expuestos previamente a terapia antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF). El objetivo principal del estudio fue la remisión clínica, definida como *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI < 150), en la semana 10.

En dicho estudio, el filgotinib fue superior al placebo de manera significativa en la remisión clínica a la semana 10. Filgotinib fue superior al placebo en la respuesta de mejoría de parámetros de CDAI. Los pacientes tratados con filgotinib lograron un *simple endoscopic score for crohn's disease* (SES-CD) del 50%; sin embargo, las diferencias frente al placebo no alcanzaron una significación estadística, lo cual se podría explicar por el carácter transmural de la afectación de la EC, que suele requerir más tiempo para mostrar mejoría endoscópica.

Sólo se probó una dosis de filgotinib, 200 mg/día, por lo que no es posible establecer si es la dosis óptima para estos pacientes^{4,6}.

- Upadacitinib: el estudio Celest (en fase IIb) evaluó la eficacia y la seguridad de

upadacitinib (ABT-494), un inhibidor oral de la JAK-1, en pacientes con EC con actividad moderada-grave no respondedores o con respuesta insuficiente a anti-TNF.

Este estudio, de rango de dosis, demostró una mejoría endoscópica y un beneficio clínico del upadacitinib como terapia de inducción en pacientes con brote refractario moderado-grave de EC⁷.

En general, las perspectivas del futuro en cuanto a la inhibición de la vía JAK-STAT parecen tener un gran potencial para el desarrollo de nuevas moléculas para el tratamiento de la EII. Las principales ventajas de estas moléculas son su forma de administración (oral) y la ausencia de inmunogenicidad.

A pesar de los resultados de los estudios que disponemos, se requieren más estudios con cohortes de seguimiento más amplias, así como con una selección de pacientes en función de los hallazgos endoscópicos⁴.

Inhibidores de receptores fosfato esfingosina-1

Los receptores fosfato esfingosina-1 regulan procesos tales como el tráfico de linfocitos en los órganos linfáticos periféricos, mediado por el receptor subtipo 1.

Este proceso se inicia con la unión de un agonista al receptor subtipo 1, que lleva consigo la internalización de este receptor al interior del linfocito T y evita que el linfocito T pueda abandonar el ganglio linfático, produciéndose un «secuestro» del mismo y, por lo tanto, evita que se dirija a la circulación y explica la linfopenia relativa que se observa al emplear dicho fármaco.

Entre los inhibidores del receptor fosfato esfingosina-1 se encuentran:

- Fingolimod: fue el primer modulador que se aprobó para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM), y su mecanismo de acción consiste en inhibir de una forma no específica el receptor *Sphingosine-1 phosphate receptor* (receptor S1P).

En 2010, Kappos, et al. publicaron un ensayo clínico realizado en pacientes con EM cuyo objetivo principal fue demostrar la tasa de recaída anual de la enfermedad con dosis de 0.5 y 1.5 mg de fingolimod versus placebo⁸. La tasa de eficacia fue similar entre ambas dosis del fármaco y no hubo diferencias significativas. Respecto a los efectos secundarios y las complicaciones, son explicados por el mecanismo de acción del fármaco y su falta de especificidad, siendo éstos dosis-dependientes. Las principales complicaciones son aumento relativo del número de infecciones –en concreto de infecciones herpetiformes– y problemas cardiovasculares –como bradicardia y bloqueo completo AV por inhibición del receptor S1P de las células maculares lisas cardíacas.

Dicha medicación no se ha ensayado en la EII; sin embargo, basándose en su efecto se han desarrollado nuevas moléculas más selectivas, como el ozanimod.

- Ozanimod: inhibidor selectivo de receptor S1P específico para los subtipos del receptor S1P 1 y 5.

El estudio TOUCHSTONE –un ensayo clínico en fase II publicado por Sandborn, et al. en 2016⁹– demuestra que el uso de ozanimod tiene un efecto beneficioso para inducir la remisión clínica y la curación mucosa a dosis de 1 mg/día en la CU moderada-grave. En este estudio se aleatorizaron un total de 197 pacientes con CU moderada-grave a tomar dosis de ozanimod de 0.5 o 1 mg/día o placebo (1:1:1) durante 32 semanas. El objetivo primario fue demostrar una respuesta clínica, medida por un descenso de la puntuación del índice de Mayo ≥ 3 puntos y un descenso de $\geq 30\%$ de la puntuación de sangrado. A las 8 semanas se produjo respuesta clínica en el 57% de los pacientes con 1 mg/día, en el 54% con 0.5 mg/día y en el 37% con placebo. En la semana 32, la tasa de respuesta clínica se produjo en el 51% de los pacientes con 1 mg/día, en el 35% con 0.5 mg/día y en el 20% con placebo. Por las características del estudio, el tamaño muestral y la

duración del mismo, no fue posible establecer la eficacia clínica o evaluar la seguridad, por lo que actualmente está en fase III de desarrollo⁹.

Inhibidores de la fosfodiesterasa 4

La fosfodiesterasa 4 es una enzima que se encuentra a nivel intracelular, su función principal es la degradación y regulación del adenosín monofosfato cíclico (AMPc), y cuyos niveles modulan la liberación de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias.

Por lo tanto, la inhibición de la fosfodiesterasa 4 desencadena un aumento de niveles intracelulares de AMPc y de esta manera un descenso de citocinas proinflamatorias (IFN- γ , TNF, IL-12, IL-17 e IL-23) y un aumento de citocinas antiinflamatorias (IL-10).

El principal inhibidor de la fosfodiesterasa 4 es apremilast, actualmente aprobado para el tratamiento de la psoriasis y la artritis psoriásica.

En enero de 2018 Danese, et al.¹⁰ publicaron un ensayo clínico en fase II, basado en el análisis de 170 pacientes con CU activa, definida por puntuación de Mayo total de ≥ 6 a ≤ 11 , con una puntuación de endoscopia de Mayo de ≥ 2 , que venían de fracaso de un tratamiento estándar y eran *naive* para tratamiento biológico. Se aleatorizaron 1:1:1 para recibir apremilast 30 mg/día, apremilast 40 mg/día o placebo durante 12 semanas.

El objetivo primario era la remisión clínica (definida como puntuación de índice Mayo total ≤ 2) a las 12 semanas. La valoración de clasificación de Mayo endoscópico fue realizada de forma centralizada por expertos ciegos a dicha aleatorización.

Los resultados del estudio demuestran que el tratamiento con apremilast 30 mg/día consigue la remisión clínica del 18% de los pacientes, con una diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo de placebo. Una proporción no significativa de pacientes tratados con apremilast a dosis de 30 y 40 mg/día consiguieron una respuesta clínica a las 12 semanas; sin embargo, sólo el grupo de apremilast tratado con dosis de 40 mg/día

consiguió una diferencia significativa respecto al placebo.

Asimismo, los grupos tratados con apremilast lograron una tendencia, aunque no clínicamente significativa, a conseguir la remisión endoscópica (definida por una puntuación de Geboes < 2), en comparación con el grupo de placebo. El grupo de pacientes tratados con apremilast a dosis de 30 mg/día consiguió reducir de forma clínicamente significativa los niveles de calprotectina fecal en las semanas 2, 4 y 8 respecto al grupo de placebo¹⁰.

Inhibidores de SMAD7

La proteína *Mothers against decapentaplegic homolog 7* (SMAD7) tiene actividad inhibidora sobre citocinas inmunorreguladoras como *transforming growth factor beta 1* (TGF- β 1), que tiene acciones antiinflamatorias. En la EC existe de forma característica una disminución de la citocina TGF- β 1, como consecuencia de un aumento en la proteína SMAD7, que es una molécula intracelular que se une al TGF- β 1 e impide su señalización¹¹.

El principal inhibidor de la proteína SMAD7 es mongersen (anteriormente denominado GED-0301), un oligonucleótido antisentido oral cuyo mecanismo de acción consiste en la unión y la degradación del ARN mensajero de SMAD7, por lo que restaura la señalización de TGF- β 1 al aumentar sus niveles y reducir las citocinas proinflamatorias. Los comprimidos orales de mongersen están formados por una tableta pH-dependiente compuesta por acrilato-acetato de ácido metacrílico, con el objetivo de que la liberación del principio activo se realice a nivel del íleon terminal y colon derecho¹².

Respecto a este fármaco, Monteleone, et al.¹² realizaron un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (en fase II) para evaluar la eficacia de mongersen en pacientes con EC con afectación ileal o ileocólica con actividad moderada-grave (CDAI de 220 a 400). Se reclutaron un total de 160 pacientes, de 16 centros hospitalarios italianos, los cuales fueron asignados al azar a

recibir 10, 40 o 160 mg/día de mongersen o placebo durante un periodo de 14 días. Los pacientes fueron evaluados a los 15, 28 y 84 días.

El objetivo primario del estudio era la remisión clínica a los 15 días (CDAI < 150) y su mantenimiento durante 2 semanas. Uno de los objetivos secundarios fue la respuesta clínica, definida como un descenso del CDAI en 100 puntos o más en los días 15 y 28.

Por la forma de actuación del fármaco se excluyeron los pacientes con EC con afectación gástrica, duodenal, intestino delgado proximal, colon transverso o descendente, así como con patrón estenosante/fistulizante o enfermedad perianal.

En cuanto al objetivo primario (remisión clínica), la proporción de pacientes fue significativamente mayor en los grupos de 160 (65%) y 40 mg (55%), respecto a los grupos de 10 mg (12%; $p < 0.001$) y placebo (10%; $p < 0.001$). No se observaron diferencias significativas entre los grupos de 160 y 40 mg, así como tampoco entre los grupos de 10 mg y placebo.

En cuanto al objetivo secundario, esto es, la respuesta clínica:

- En el día 15 la proporción de pacientes con respuesta clínica fue significativamente mayor en los grupos de 160 y 40 mg respecto a los grupos de 10 mg ($p < 0.001$ y $p = 0.03$, respectivamente), así mismo la respuesta clínica fue significativamente mayor en el grupo de 160 mg respecto al de placebo ($p < 0.001$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de 40 mg y placebo.
- En el día 28, la proporción de pacientes con respuesta clínica fue significativamente superior en los grupos de 160, 40 y 10 mg respecto al de placebo ($p < 0.001$, $p < 0.001$ y $p = 0.004$, respectivamente).

Sobre el perfil de seguridad y los efectos adversos, se comunicaron 9 eventos adversos relacionados con complicaciones de la EC, aunque no se produjo ninguna muerte durante el periodo del estudio. La gran parte de los efectos adversos fueron leves (64% en el

Tabla 1. Resumen de las pequeñas moléculas estudiadas para el tratamiento de la EII

Tratamiento	Tipo	Objetivo	Fase de desarrollo	Indicación
Tofacitinib	Inhibidor oral de JAK	JAK-1 y JAK-3	Fase III	CU y EC
Filgotinib	Inhibidor oral de JAK	JAK-1	Fase IIb	EC
Upadacitinib	Inhibidor oral de JAK	JAK-1	Fase II	EC
Ozanimod	Inhibidor oral de receptores esfingosina-1	Esfingosina-1 (subtipos tipo 1 y 5)	Fase II	CU
Apremilast	Inhibidor de PDE4	Fosfodiesterasa 4	Fase II	CU
Mongersen	Inhibidor oral de SMAD7	SMAD7	Fase II	EC

PDE4: phosphodiesterase-4.

grupo de placebo y 65% en los grupos tratados con mongersen).

Tres años después, en el 2018, Feagan, et al.¹³ realizaron un ensayo clínico diseñado para evaluar la eficacia del mongersen respecto a la actividad endoscópica.

Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego y multicéntrico en fase Ib, en el que se incluyeron pacientes con EC ileal o ileocólica con afectación de colon ascendente, actividad moderada-grave (CDAI de 220 a 450), afectación endoscópica (SES-CD ≥ 7) o SES-CD ≥ 4 si sólo presentaban afectación ileal, así como con fallo terapéutico con aminosalicilatos, budesónida, corticosteroides sistémicos, inmunosupresores o antagonistas de TNF- α .

Se excluyeron los pacientes con EC de intestino delgado proximal, colon izquierdo, cirugías abdominales previas (menos de 6 meses a la inclusión) o fallo a dos anti-TNF- α .

El objetivo principal del estudio era evaluar los resultados endoscópicos medidos mediante la clasificación de SES-CD (al inicio del tratamiento y a las 12 semanas del mismo). Todas las imágenes fueron enviadas a un lector centralizado.

La respuesta endoscópica se definió como una reducción de $\geq 25\%$ en SES-CD desde el inicio. La remisión endoscópica se definió como SES-CD de ≤ 2 en la semana 12.

Finalmente se incluyeron un total de 63 pacientes con EC, procedentes de 34 hospitales

internacionales, que fueron aleatorizados (1:1:1) a recibir durante 4, 8 o 12 semanas el tratamiento con mongersen 160 mg/día. Las características basales eran similares en los tres grupos.

En la semana 12, un total de 52 pacientes tenían endoscopia de revisión. De ellos, un 37% (19 pacientes) lograron una respuesta endoscópica, aunque no se alcanzó una diferencia estadística en ninguno de los tres grupos. De los pacientes que de forma basal presentaban un grado de afectación endoscópica más severa (SES-CD >12), un 63% lograron una respuesta endoscópica. A pesar de estos datos, el ensayo clínico en fase III fue suspendido por falta de utilidad en un análisis provisional.

Actualmente, el desarrollo de este fármaco para el tratamiento de la EII está interrumpido y no hay perspectivas de que se reanude en el futuro.

Conclusiones

En la actualidad existe un interés creciente en toda la comunidad científica por el desarrollo y la aplicación de nuevas terapias de moléculas pequeñas en la EII.

Históricamente, la gran limitación para el manejo del brote moderado-grave en la EII era tener un arsenal de terapias biológicas reducidas. La primera de las pequeñas moléculas

que estará disponible para el tratamiento de la EII será el tofacitinib, que se emplea ya en la CU moderada-grave con respuesta y remisión tanto en pacientes *naive* como en ya tratados con anti-TNF. A día de hoy se están desarrollando nuevas moléculas para el tratamiento de la CU y la EC, las cuales aparecerán próximamente.

Podemos afirmar que la aparición de este nuevo tipo de tratamientos es una muy buena noticia, y ahora está en nuestras manos, como médicos, decidir cuál es el lugar que deberán ocupar dentro del amplio arsenal terapéutico para el tratamiento de la EII (Tabla 1).

Bibliografía

1. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology*. 1998;115:182-205.
2. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012; 367:495-507.
3. Sandborn WJ, Su C, Panes J. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2017;377:496-7.
4. De Vries LCS, Wildenberg ME, De Jonge WJ, et al. The future of janus kinase inhibitors in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2017;11:885-93.
5. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. *J Rheumatol*. 2014;41:837-52.
6. Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, et al. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389:266-75.
7. Sandborn WJ, Feagan BG, Panés J, et al. Safety and efficacy of ABT-494 (Upadacitinib), an oral jak1 inhibitor, as induction therapy in patients with Crohn's disease: Results from Celest. *Gastroenterology*. 2017;152:S1308-9.
8. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362:387-401.
9. Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, et al. Ozanimod induction and maintenance treatment for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2016; 374:1754-62.
10. Danese S, Neurath M, Kopon A, et al. OP006 Apremilast for active ulcerative colitis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled induction study. *J Crohns Colitis*. 2018;12.
11. Zorzi F, Calabrese E, Monteleone I, et al. A phase 1 open-label trial shows that smad7 antisense oligonucleotide (GED0301) does not increase the risk of small bowel strictures in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:850-7.
12. Monteleone G, Neurath MF, Ardizzone S, et al. Mongersen, an oral SMAD7 antisense oligonucleotide, and Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2015;372:1104-13.
13. Feagan BG, Sands BE, Rossiter G, et al. Effects of Mongersen (GED-0301) on endoscopic and clinical outcomes in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2018;154:61-4e6.