Tremfya®
(guselkumab)

Modificando el curso de la enfermedad de Crohn.

Hay una ventana de oportunidad[1]

1. Bilican G et al. Redefining Early Intervention and the Window of Opportunity in Crohn's Disease Gastrol Hepatol 2026;22(2):72-79.

CP-585317- Septiembre 2026 – Johnson & Johnson, S.A.

Johnson&Johnson

Conflictos de interés del ponente

Esta sesión está organizada y financiada por Johnson & Johnson y está destinada exclusivamente a profesionales sanitarios

Johnson&Johnson

Tremfya® (guselkumab)

SUMARIO

Johnson&Johnson

Tremfya®
(guselkumab)

Sumario

1 **¿Conocemos la carga real de la EC?**

2 ¿Existe una ventana de oportunidad para los pacientes con EC?

3 ¿Cuál podría ser el beneficio a largo plazo de adelantar el inicio de una terapia eficaz?

4 ¿Podemos aspirar a objetivos más ambiciosos y exigentes?

5 ¿Qué resultados tenemos con las terapias actuales?

6 ¿Son todos los pacientes candidatos a una terapia con anti-TNF?

7 ¿Qué puede ofrecer un uso temprano de **TREMFYA®** en EC?

8 ¿Y si se utiliza **TREMFYA®** en pacientes BIO-naïve…?

10 ¿Tiene impacto la duración de la EC en la consecución de objetivos clínicos y endoscópicos?

10 ¿La eficacia es independiente de la vía de administración?

11 **TREMFYA®** tiene la misma posología de inducción y mantenimiento en EC y CU[1]

12 En conclusión: ¿qué ha ofrecido **TREMFYA®** al tratamiento de la CU?

BIO-naïve: sin tratamiento biológico previo; **CU:** colitis ulcerosa; **EC:** enfermedad de Crohn; **TNF:** factor de necrosis tumoral.

1. Ficha técnica de TREMFYA®.

Johnson&Johnson

Tremfya® (guselkumab)

¿Conocemos la carga real de la EC?

Johnson&Johnson

Tremfya®
(guselkumab)

A nivel global, la prevalencia de la EII tiende a aumentar con el tiempo[1-3]

3,8 millones

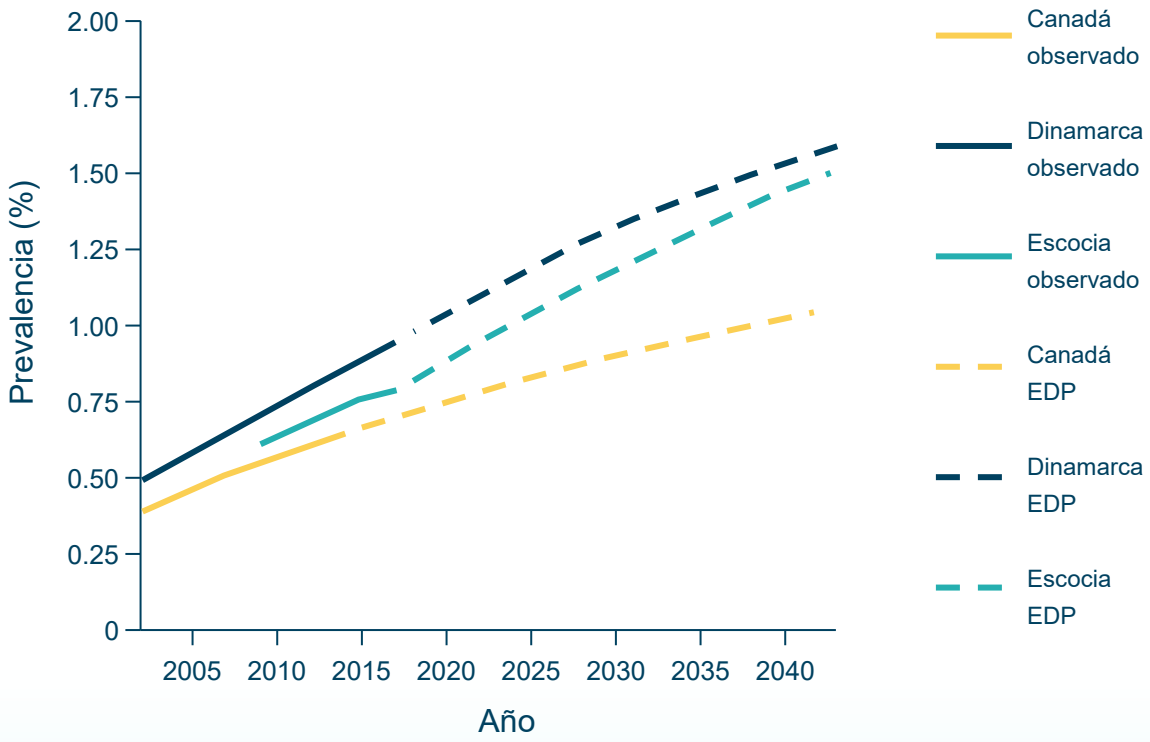
Casos de EII en todo el mundo en 2021*[1]

Se espera que aumente a 4,2 millones en **2050*[1]**

~0,4% de la población europea padece EII[2]

Previsión de un aumento de la prevalencia hasta ~1,5% en **2043$[3]**

Prevalencia de la EII dependiente del tiempo (modelizada)#[3]



Adaptado de la figura 4a de Hracs L, et al.[3] Puede consultar la figura completa en el anexo de esta presentación

*Análisis de los datos del estudio Global Burden of Disease, para calcular la incidencia, prevalencia, mortalidad y discapacidad ajustada a los años de vida en la EII.[1] #Se desarrollaron ecuaciones diferenciales parciales para realizar un modelo de prevalencia dependiente del tiempo basado en la suposición de una incidencia estable a lo largo del tiempo, en 3 regiones: Canadá, Dinamarca y Escocia.[3] $1,59% en Dinamarca y 1,51% en Escocia.[3]

EDP: Ecuación en Derivadas Parciales; **EII:** enfermedad inflamatoria intestinal.

1. Yang K, et al. From west to east: dissecting the global shift in inflammatory bowel disease burden and projecting future scenarios. BMC Public Health. 2025;25:2696. doi: 10.1186/s12889-025-24009-z. 2. Kumar A, et al. Ther Adv Gastroenterol. 2023;16:1-16. doi: 10.1177/17562848231218615. **3.** Hracs L, et al. Global evolution of inflammatory bowel disease across epidemiologic stages Nature. 2025;642:458-66. doi: 10.1038/s41586-025-08940-0.

Johnson&Johnson

Tremfya® (guselkumab)

Datos epidemiológicos en España

Incidencia anual estimada:*[1]

7,5/100.000 h

Incidencia mayor a la previamente reportada y similar a la del norte de Europa[1]

Punto de prevalencia estimado de IMID considerado en el estudio†[2]

IMID, n	Punto de prevalencia estimado, % (IC 95%)
Total IMID, 510	6,39 (6,02-6,76)
Artritis reumatoide, 85	1,07 (0,70-1,44)
Enfermedad de Crohn, 31	**0,39 (0,02-0,76)**
Colitis ulcerosa, 31	**0,39 (0,02-0,76)**
Psoriasis (cualquier tipo), 215	2,69 (2,32-3,06)
Artritis psoriásica, 60	0,75 (0,38-1,12)
Espondilitis anquilosante, 43	0,54 (0,17-0,91)
Lupus eritomatoso sistémico, 18	0,23 (-0,14-0,60)
Uveítis inmunomediada, 13	0,16 (-0,21-0,53)
Hidrosadenitis supurativa, 5	0,06 (-0,31-0,43)
Sarcoidosis, 9	0,11 (-0,26-0,48)

Tabla 3 de Puig l et al, 2019[2]

*EpidemIBD es un estudio de cohortes de incidencia basada en la población, prospectivo, en pacientes adultos, para valorar la incidencia y las características clínicas de pacientes con EII (CU, EC y EIInc) en España, que incluyó 3.611 casos diagnosticados durante 2017 en 108 hospitales con cobertura de 22 millones de habitantes.[1] †Datos de prevalencia de 2019. Estudio epidemiológico transversal de prevalencia puntual basado en entrevistas informatizadas (n=7.980).[2]
CU: colitis ulcerosa; **EC:** enfermedad de Crohn: **EII:** enfermedad inflamatoria intestinal; **EIInc:** enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada; **h:** habitantes; **IC:** intervalo de confianza; **IMID:** enfermedades inflamatorias inmunomediadas; **M:** millones.
1. Chaparro M et al. Incidence, Clinical Characteristics and Management of Inflammatory Bowel Disease in Spain: Large-Scale Epidemiological Study. J Clin Med 2021;10:2885. doi.org/10.3390/jcm10132885. **2.** Puig L et al. La prevalencia de diez enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID) en España. Rev Esp Salud Pública. 2019;93:e201903013.

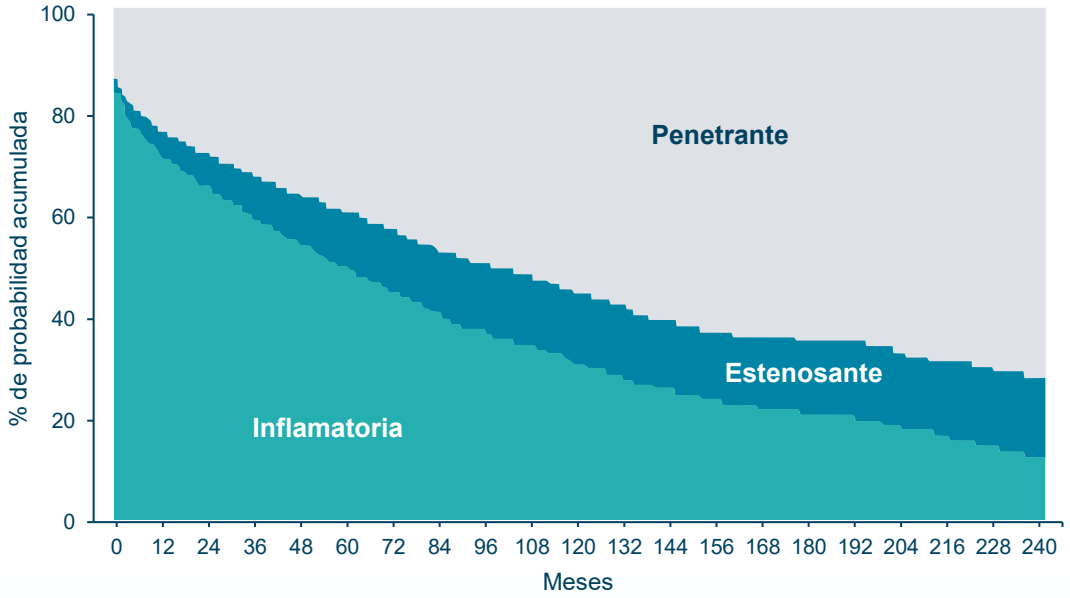
Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

Los pacientes con EC pueden evolucionar con complicaciones a lo largo del tiempo*[1]

Complicaciones[1-3]

- Fístulas
- Abscesos
- Estenosis
- Obstrucción intestinal
- Perforación
- Enfermedad perianal
- Cáncer, cáncer de colon
- Trastornos extraintestinales
- Desnutrición
- Retraso del crecimiento en niños

Evolución a largo plazo de la EC



Pacientes en riesgo:

2002	552	229	95	37

Adaptado de la Figura 1 de Cosnes J, et al. 2002.[1] Puede comprobar la figura original en el anexo de esta presentación.

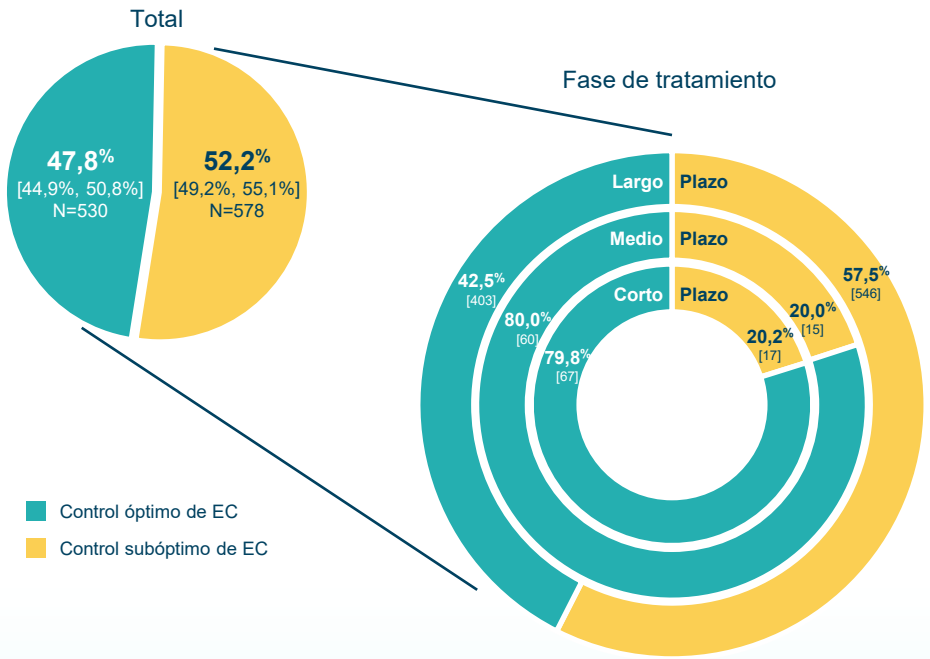
*Estudio retrospectivo en un solo centro realizado en 2.065 pacientes con enfermedad de Crohn entre 1974 y 2000. Desde enero de 1995 se instauró un seguimiento prospectivo de 5 a 6 años en un sbugrupo de 646 pacientes.[1]
EC: enfermedad de Crohn.

1. Cosnes J, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2002 Jul;8(4):244-50. doi: 10.1097/00054725-200207000-00002. **2.** Neurath MF. Targeting immune cell circuits and trafficking in inflammatory bowel disease. Nat Immunol. 2019 Aug;20(8):970-979. doi: 10.1038/s41590-019-0415-0. **3.** Gasparetto M, Guariso G. Crohn's disease and growth deficiency in children and adolescents. World J Gastroenterol. 2014 Oct 7;20(37):13219-33. doi: 10.3748/wjg.v20.i37.13219.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

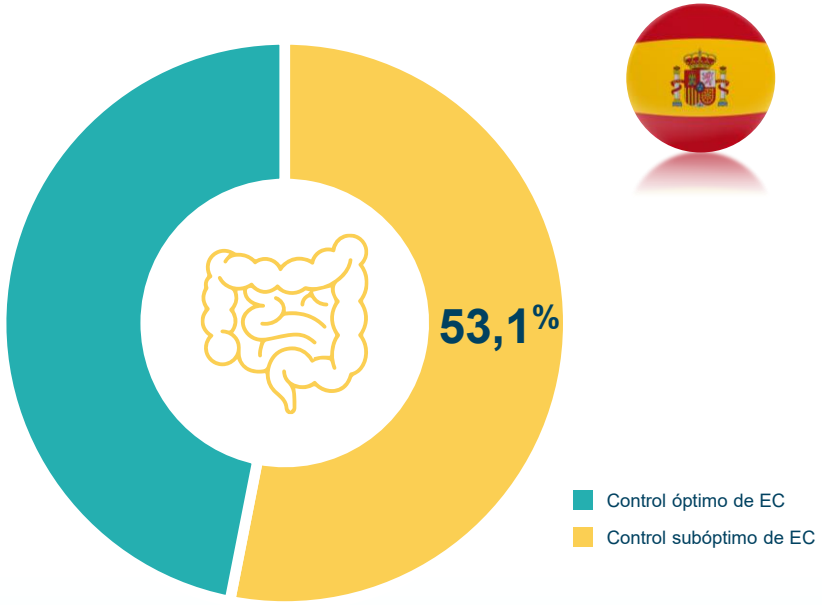
Más de la mitad de los pacientes con EC presentaron un control subóptimo de su enfermedad*[1,2]

Pacientes con control subóptimo de la EC (n=1.108)[1]



Adaptado de la Figura 2 de D'Amico F, et al.[1] Puede comprobar la figura original en el anexo de esta presentación.

Control subóptimo de la EC en España* (n=196)[2]



Adaptado de la figura 1 de Vega P, et al 2024[2]. Puede comprobar la figura completa en el anexo de esta presentación

*IBD-PODCAST fue un estudio transversal y multicéntrico que tuvo como objetivo caracterizar a la población con enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU) con control óptimo o subóptimo, según los criterios STRIDE II y las medidas reportadas tanto por pacientes como por médicos. Pacientes con EC N=1.108.[1] Cohorte Española. Pacientes con EC N=196.[2]
CU: colitis ulcerosa; **EC:** enfermedad de Crohn; **EII:** enfermedad inflamatoria intestinal; **STRIDE:** *Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease.*

1. D'Amico F et al. Proportion of inflammatory bowel diseases patients with suboptimal disease control in daily clinical practice --Real world evidence from the inflammatory bowel diseases podcast study. United European Gastroenterol J. 2024;12:705 -716. doi: 10.1002/ueg2.12572. **2.** Vega P, et al. IBD-PODCAST Spain: A Close Look at Current Daily Clinical Practice in IBD Management. Dig Dis Sci. 2024 Mar;69(3):749-765. doi: 10.1007/s10620-023-08220-9-

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

En España menos del 40% de los pacientes entre 35 y 64 años con EC percibían su estado de salud como bueno o muy bueno*[1]

Estado de salud autopercibido por sexo edad y diagnóstico[1]

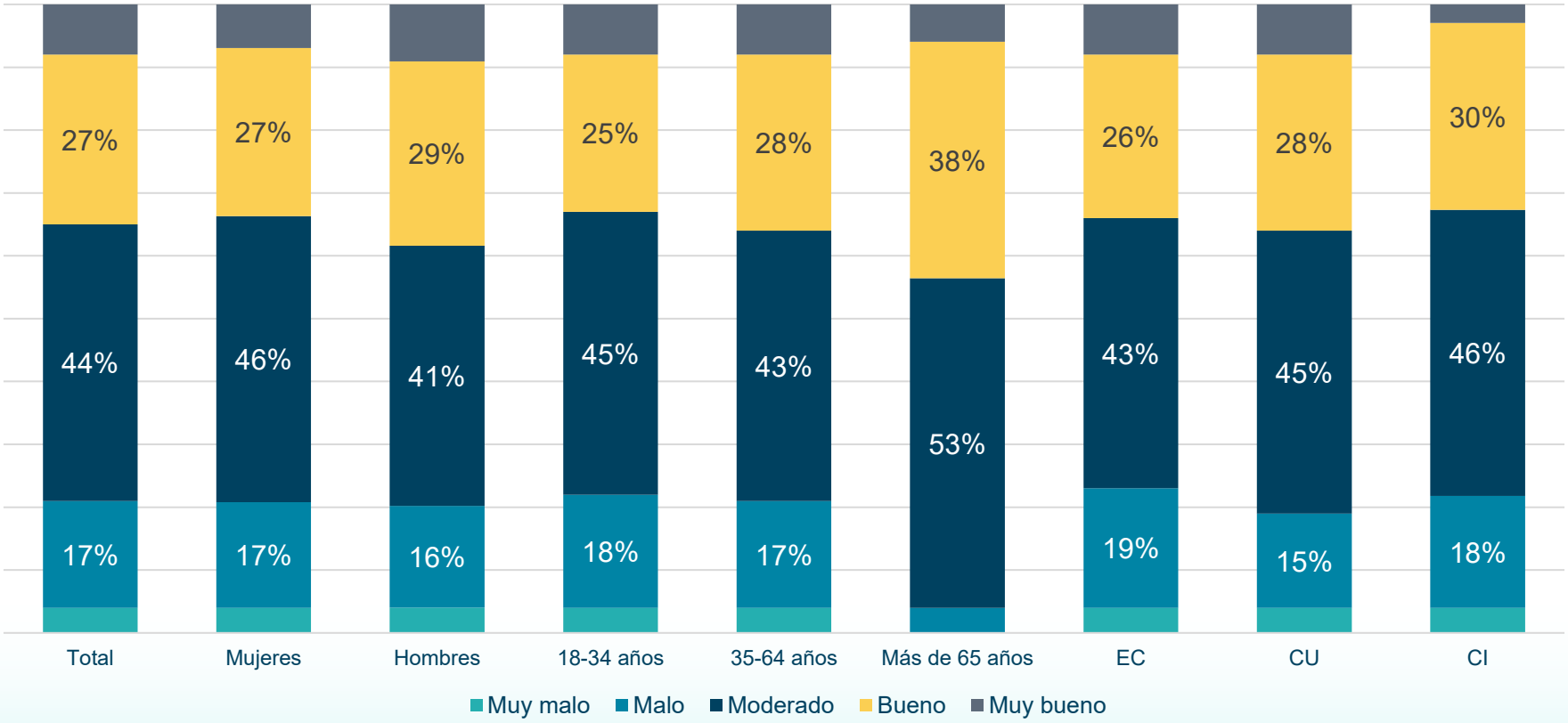


Figura 10 de ACCU España 2025.[1]

*BAREII es un estudio observacional, descriptivo y transversal, basado en la recogida de información mediante un cuestionario estructurado. El enfoque metodológico prioriza la perspectiva directa de las personas que conviven con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), con el objetivo de generar conocimiento aplicado sobre su realidad clínica y asistencial. El cuestionario estuvo activo desde el 1 de agosto de 2025 hasta el 2 de noviembre de 2025. La muestra final válida para el análisis quedó constituida por 822 respuestas.[1]
CI: colitis indeterminada; **CU:** colitis ulcerosa; **EC:** enfermedad de Crohn.

1. Confederación de asociaciones de enfermos de Crohn y colitis ulcerosa de España – ACCU España. Experiencia clínica y asistencial de las personas con Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Diciembre 2025. Disponible en: https://www.infocop.es/wp-content/uploads/2026/04/Informe-BAREII.-Dimension-clinica-y-asistencial.pdf. Acceso: julio 2026.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

7 de cada 10 pacientes con EC en España referían fatiga frecuente o persistente*[1]

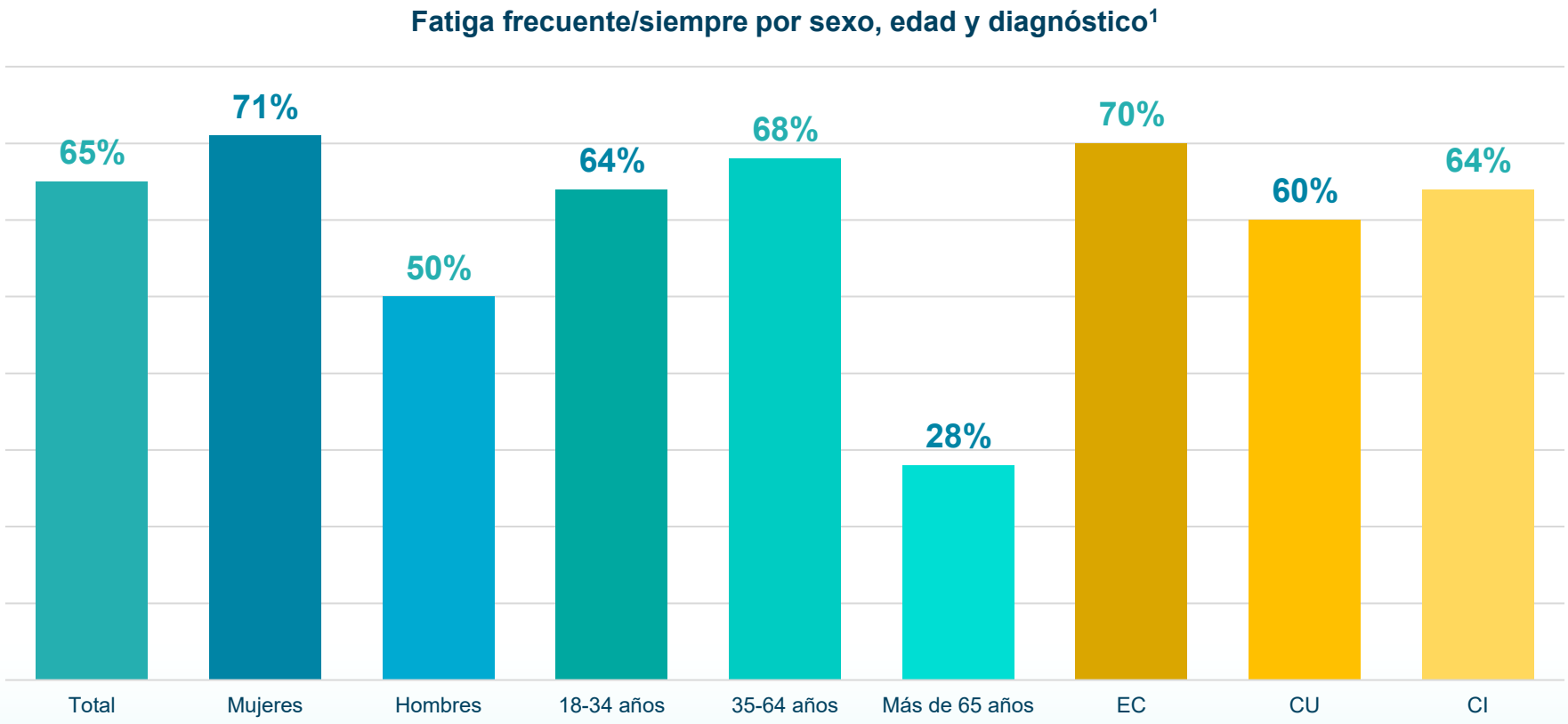


Figura 19 de ACCU España 2025.[1]

*BAREII es un estudio observacional, descriptivo y transversal, basado en la recogida de información mediante un cuestionario estructurado. El enfoque metodológico prioriza la perspectiva directa de las personas que conviven con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), con el objetivo de generar conocimiento aplicado sobre su realidad clínica y asistencial. El cuestionario estuvo activo desde el 1 de agosto de 2025 hasta el 2 de noviembre de 2025. La muestra final válida para el análisis quedó constituida por 822 respuestas.[1]
CI: colitis indeterminada; **CU:** colitis ulcerosa; **EC:** enfermedad de Crohn.

1. Confederación de asociaciones de enfermos de Crohn y colitis ulcerosa de España – ACCU España. Experiencia clínica y asistencial de las personas con Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Diciembre 2025. Disponible en: https://www.infocop.es/wp-content/uploads/2026/04/Informe-BAREII.-Dimension-clinica-y-asistencial.pdf. Acceso: julio 2026.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

3 de cada 4 pacientes con EC en España consideraban que la enfermedad tenía un impacto de moderado o elevado en su vida familiar*[1]

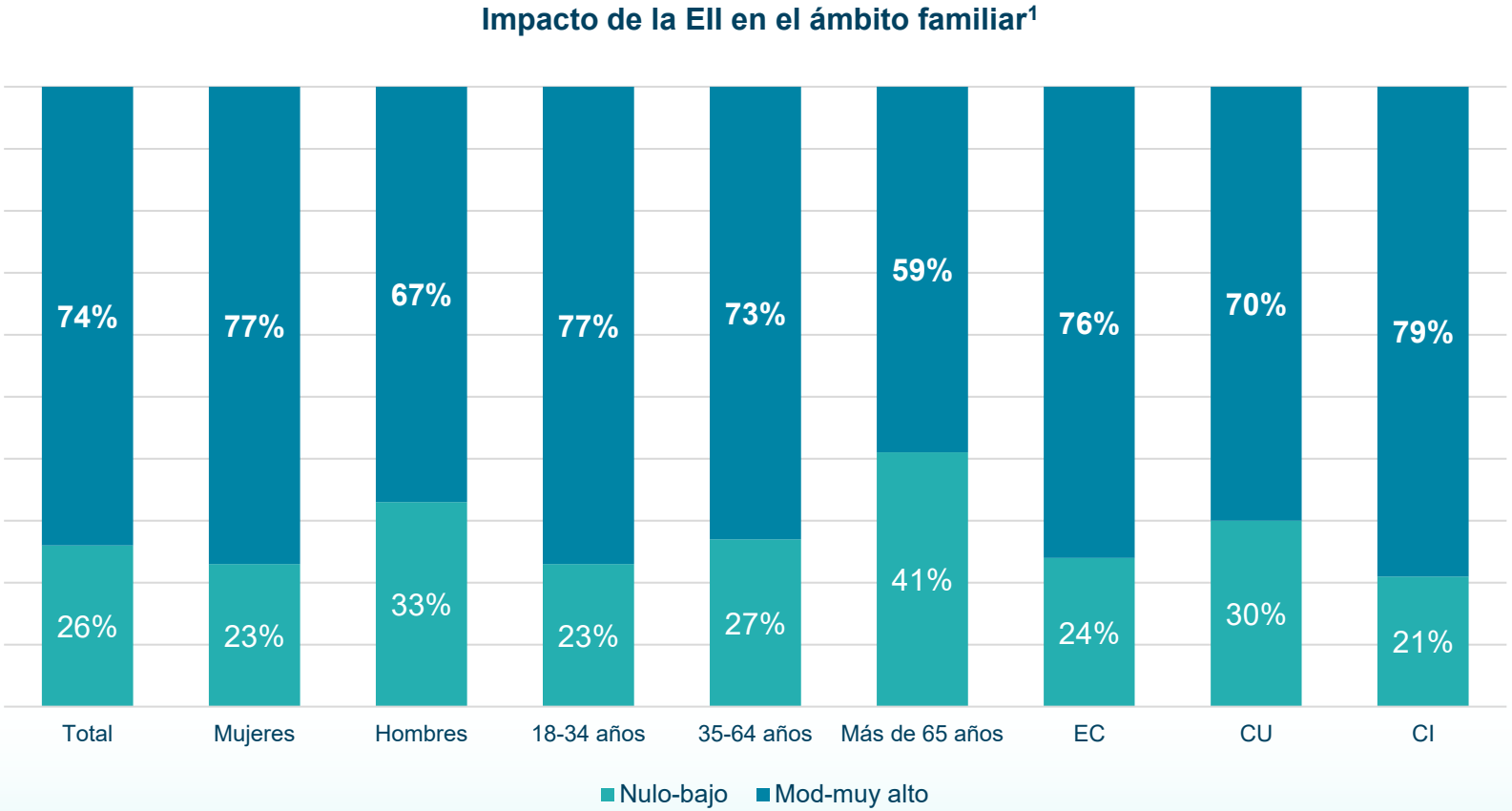


Figura 7 de ACCU España 2026.[1]

*BAREII es un estudio observacional, descriptivo y transversal, basado en la recogida de información mediante un cuestionario estructurado. El enfoque metodológico prioriza la perspectiva directa de las personas que conviven con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), con el objetivo de generar conocimiento aplicado sobre su realidad clínica y asistencial. El cuestionario estuvo activo desde el 1 de agosto de 2025 hasta el 2 de noviembre de 2025. La muestra final válida para el análisis quedó constituida por 822 respuestas.[1]
CI: colitis indeterminada; **CU:** colitis ulcerosa; **EC:** enfermedad de Crohn; **EII:** enfermedad inflamatoria intestinal.

1. Confederación de asociaciones de enfermos de Crohn y colitis ulcerosa de España – ACCU España. Experiencia social y emocional de las personas con Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Abril 2026. Disponible en: https://accuesp.com/wp-content/uploads/2026/04/BAREII-socioemocional.pdf. Acceso: julio 2026.

En España 8 de cada 10 de los pacientes con EC refería un impacto moderado o elevado en sus actividades sociales*[1]

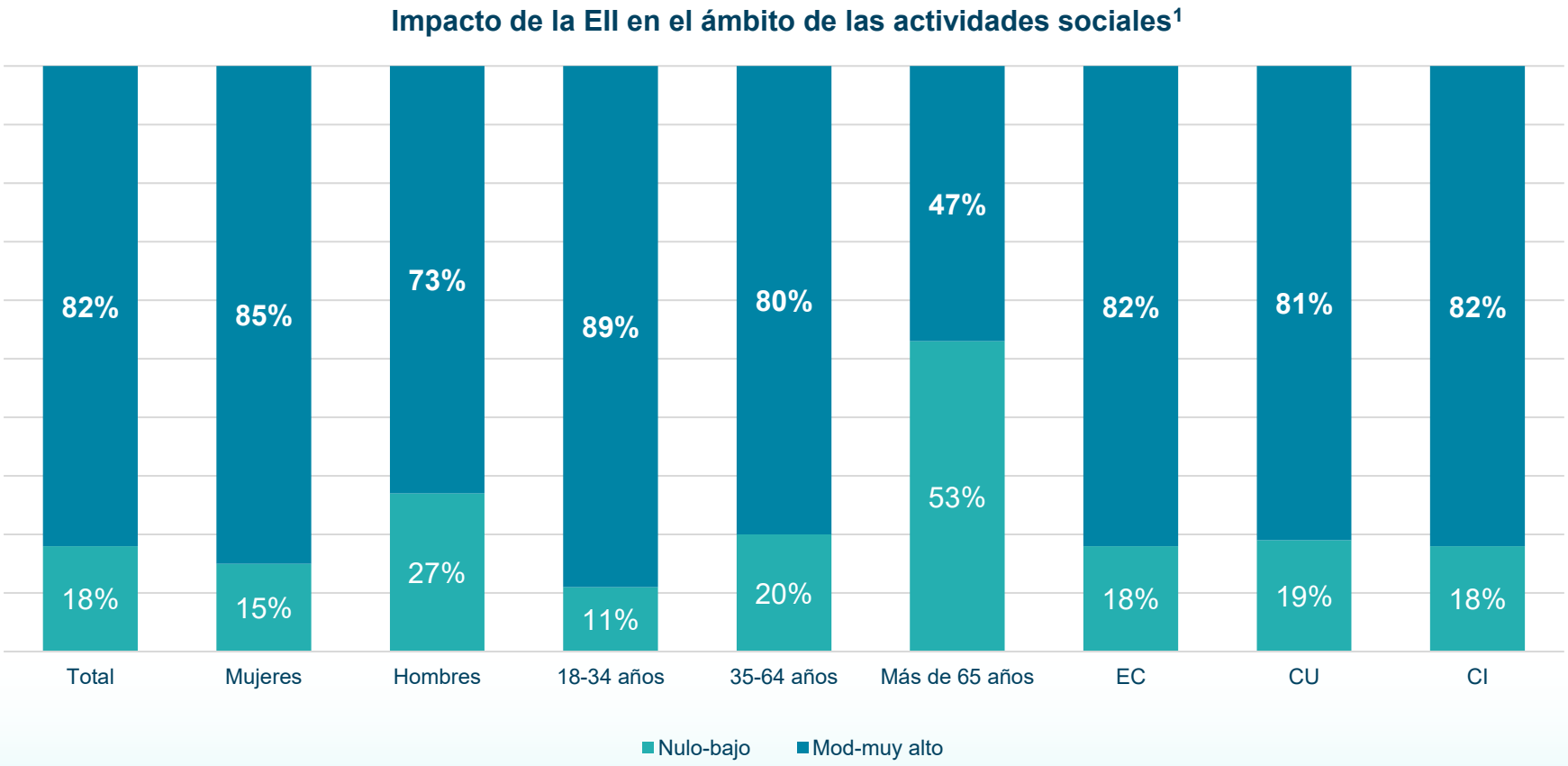


Figura 12 de ACCU España 2026.[1]

*BAREII es un estudio observacional, descriptivo y transversal, basado en la recogida de información mediante un cuestionario estructurado. El enfoque metodológico prioriza la perspectiva directa de las personas que conviven con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), con el objetivo de generar conocimiento aplicado sobre su realidad clínica y asistencial. El cuestionario estuvo activo desde el 1 de agosto de 2025 hasta el 2 de noviembre de 2025. La muestra final válida para el análisis quedó constituida por 822 respuestas.[1]
CI: colitis indeterminada; **CU:** colitis ulcerosa; **EC:** enfermedad de Crohn; **EII:** enfermedad inflamatoria intestinal.

1. Confederación de asociaciones de enfermos de Crohn y colitis ulcerosa de España – ACCU España. Experiencia social y emocional de las personas con Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Abril 2026. Disponible en: https://accuesp.com/wp-content/uploads/2026/04/BAREII-socioemocional.pdf. Acceso: julio 2026.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

En España, 1 de cada 3 pacientes con EC experimentaba siempre o frecuentemente# sentimientos de culpa por su enfermedad*[1]

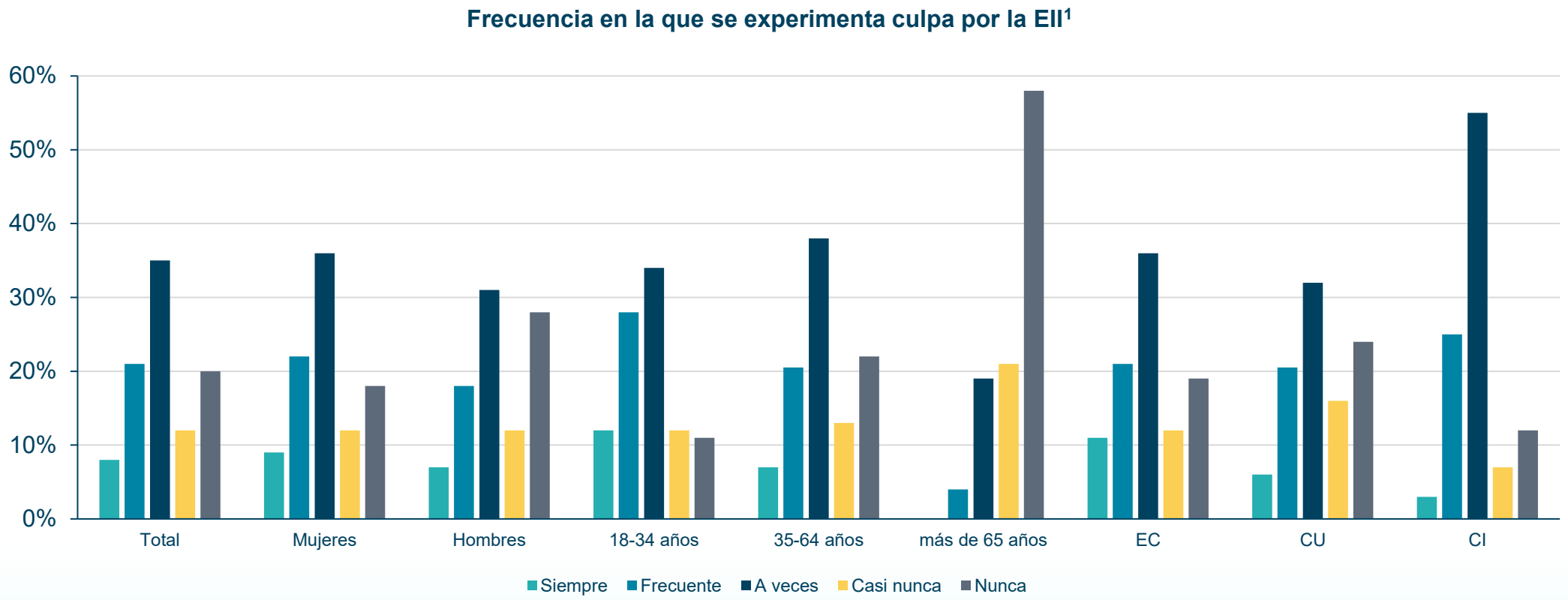


Figura 22 de ACCU España 2026.[1]

*BAREII es un estudio observacional, descriptivo y transversal, basado en la recogida de información mediante un cuestionario estructurado. El enfoque metodológico prioriza la perspectiva directa de las personas que conviven con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), con el objetivo de generar conocimiento aplicado sobre su realidad clínica y asistencial. El cuestionario estuvo activo desde el 1 de agosto de 2025 hasta el 2 de noviembre de 2025. La muestra final válida para el análisis quedó constituida por 822 respuestas.[1]
CI: colitis indeterminada; **CU:** colitis ulcerosa; **EC:** enfermedad de Crohn; **EII:** enfermedad inflamatoria intestinal.
1. Confederación de asociaciones de enfermos de Crohn y colitis ulcerosa de España – ACCU España. Experiencia social y emocional de las personas con Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Abril 2026. Disponible en: https://accuesp.com/wp-content/uploads/2026/04/BAREII-socioemocional.pdf. Acceso: julio 2026.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

En España, 1 de cada 2 de los pacientes con EC presentaba síntomas de ansiedad siempre o con frecuencia*[1]

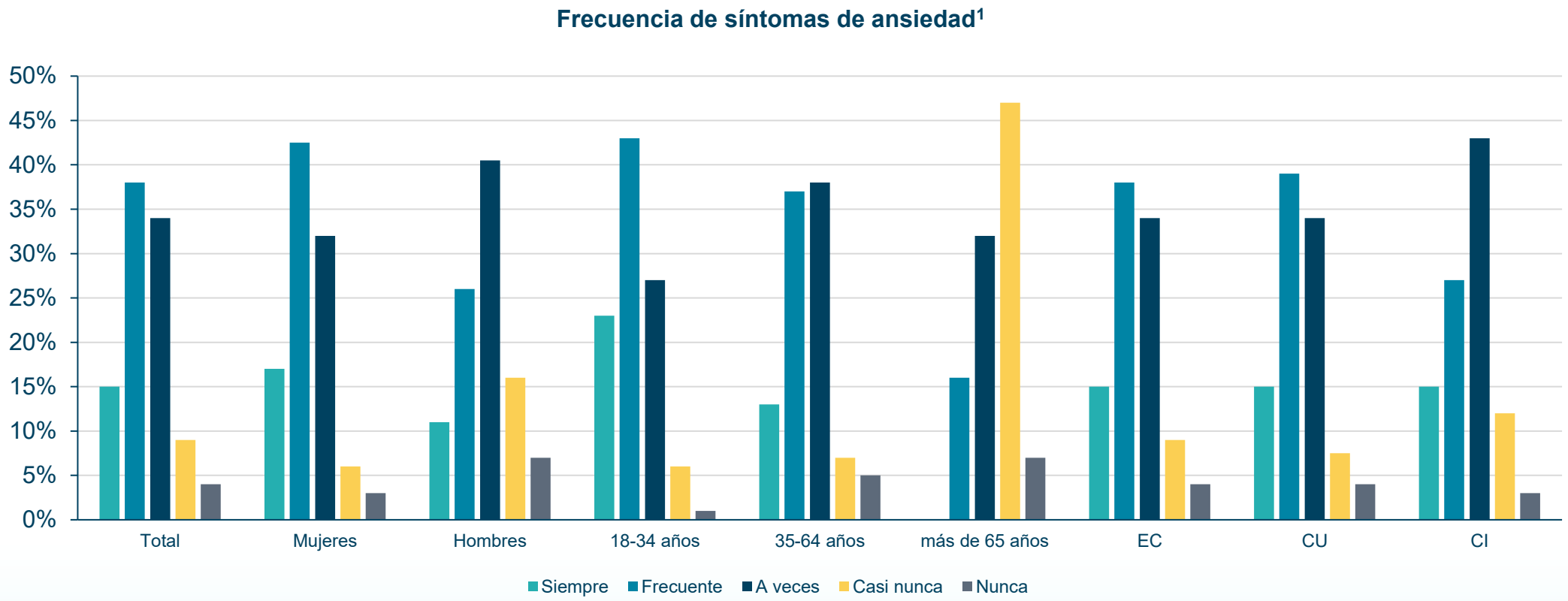


Figura 33 de ACCU España 2026.[1]

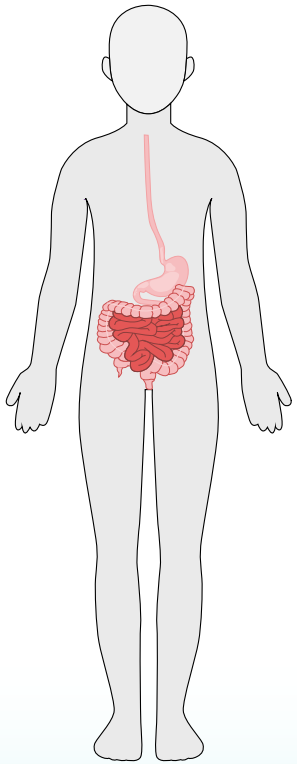
*BAREII es un estudio observacional, descriptivo y transversal, basado en la recogida de información mediante un cuestionario estructurado. El enfoque metodológico prioriza la perspectiva directa de las personas que conviven con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), con el objetivo de generar conocimiento aplicado sobre su realidad clínica y asistencial. El cuestionario estuvo activo desde el 1 de agosto de 2025 hasta el 2 de noviembre de 2025. La muestra final válida para el análisis quedó constituida por 822 respuestas.[1]
CI: colitis indeterminada; **CU:** colitis ulcerosa; **EC:** enfermedad de Crohn; **EII:** enfermedad inflamatoria intestinal.

1. Confederación de asociaciones de enfermos de Crohn y colitis ulcerosa de España – ACCU España. Experiencia social y emocional de las personas con Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Abril 2026. Disponible en: https://accuesp.com/wp-content/uploads/2026/04/BAREII-socioemocional.pdf. Acceso: julio 2026.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

A pesar de los avances de las últimas décadas, los pacientes con EII se enfrentan a varias necesidades no cubiertas, mostrando las limitaciones de los tratamientos disponibles[1]

Carga de síntomas en la **Enfermedad de Crohn**[#2]



- 42,8% **Sangrado rectal**
- 63,0%* **Manifestaciones extraintestinales**
- 66.9% **Dolor abdominal**
- 70,5% **Pérdida de peso**
- 87,0% **Diarrea persistente**
- 78,1% **Fatiga**

Adaptado de la Figura 5 de Ghosh S, et al.[2] Puede comprobar la figura original en el anexo de esta presentación.

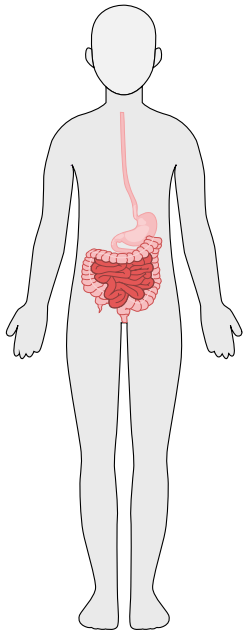
#Estudio observacional transversal basado en una encuesta de 30 preguntas realizada por la EFCCA en 7 países europeos (Dinamarca, Italia, Países Bajos, España, Suiza, Reino Unido y Portugal). Se analizaron con estadística descriptiva 5.636 cuestionarios de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.[2] *Dolor articular.
EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

1. Honig G et al. Research-Based Product Innovation to Address Critical Unmet Needs of Patients with Inflammatory Bowel Diseases. Inflamm Bowel Dis 2021;27:S22 -S37. doi: 10.1093/ibd/izab230. **2.** Ghosh S, Mitchell R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey. J Crohns Colitis. 2007;1(1):10-20. doi:10.1016/j.crohns.2007.06.005.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

¿Cuáles son las mayores necesidades no cubiertas en la EII?[1-4]

- Falta de respuesta y/o recurrencia de la enfermedad*[1]
- Preocupaciones sobre seguridad y tolerabilidad‡[3]
- Establecer las definiciones claras en EII†[2]



- Remisión mantenida#[4]
- Mejorar su calidad de vida y resolver completamente los síntomas‡[3]
- Medicina de precision (biomarcadores)*[1]

Conseguir una remisión duradera, modificar la enfermedad y mejorar los resultados a largo plazo*[1]

*Artículo de revisión.[1] †Revisión sistemática de 22 estudios incluyendo pacientes con EII tratados con terapias avanzadas disponibles hasta la fecha (infliximab, adalimumab, golimumab, ustekinumab, vedolizumab y tofacitinib), para establecer un criterio de falta de respuesta centralizado.[2] ‡Revisión sistemática de 52 estudios de pacientes con EII para para valorar las preferencias y perspectivas de los pacientes durante distintas etapas de su enfermedad.[3] #Revisión sistemática y metanálisis de 36 artículos que incluían 12.075 pacientes para valorar el mantenimiento de la remisión clínica de los tratamientos biológicos o no biológicos *vs.* placebo.[4]
EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

1. Fanizzi F, et al. Targeting the unmet needs in IBD: Emerging therapies beyond biologics and small molecules. Curr Opin Pharmacol. 2025 Dec;85:102577. doi: 10.1016/j.coph.2025.102577. **2.** State M, Negreanu L. Defining the Failure of Medical Therapy for Inflammatory Bowel Disease in the Era of Advanced Therapies: A Systematic Review. Biomedicines. 2023 Feb 13;11(2):544. doi: 10.3390/biomedicines11020544. **3.** Al Khoury A, et al. Patient Perspectives and Expectations in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. Dig Dis Sci. 2022 Jun;67(6):1956-1974. doi: 10.1007/s10620-021-07025-y. **4.** Barberio B, et al. Maintenance of clinical remission with biologics and small molecules in inflammatory bowel disease according to trial design: Meta-analysis. Dig Liver Dis. 2024 Jan;56(1):7-14. doi: 10.1016/j.dld.2023.06.009.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

Sumario

1. ¿Conocemos la carga real de la EC?
2. **¿Existe una ventana de oportunidad para los pacientes con EC?**
3. ¿Cuál podría ser el beneficio a largo plazo de adelantar el inicio de una terapia eficaz?
4. ¿Podemos aspirar a objetivos más ambiciosos y exigentes?
5. ¿Qué resultados tenemos con las terapias actuales?
6. ¿Son todos los pacientes candidatos a una terapia con anti-TNF?
7. ¿Qué puede ofrecer un uso temprano de **TREMFYA®** en EC?
8. ¿Y si se utiliza **TREMFYA®** en pacientes BIO-naïve…?
10. ¿Tiene impacto la duración de la EC en la consecución de objetivos clínicos y endoscópicos?
10. ¿La eficacia es independiente de la vía de administración?
11. **TREMFYA®** tiene la misma posología de inducción y mantenimiento en EC y CU[1]
12. En conclusión: ¿qué ha ofrecido **TREMFYA®** al tratamiento de la CU?

BIO-naïve: sin tratamiento biológico previo; **CU:** colitis ulcerosa; **EC:** enfermedad de Crohn; **TNF:** factor de necrosis tumoral.
1. Ficha técnica de TREMFYA®.

Johnson&Johnson

Tremfya® (guselkumab)

¿Existe una ventana de oportunidad para los pacientes con EC?

Johnson&Johnson

Tremfya® (guselkumab)

La historia natural de la EC es dinámica, produciendo un daño intestinal irreversible en la gran mayoría de los pacientes*[1]

Progresión del daño intestinal y de la actividad inflamatoria en un paciente teórico con EC[1]

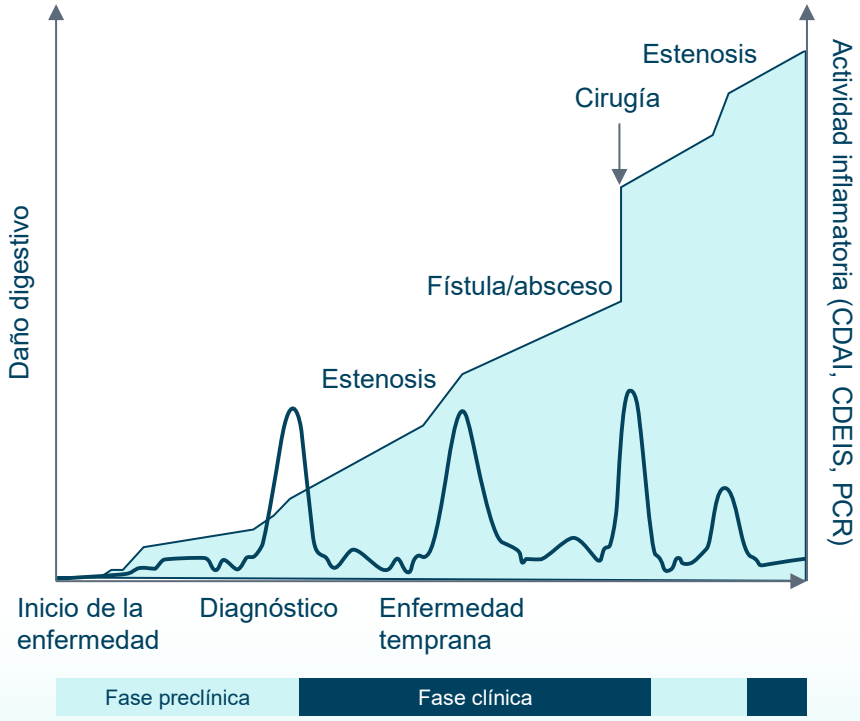


Figura 1 de Pariente B, et al. 2011.[1]

El **índice de Lémann** podría utilizarse para **valorar el efecto del tratamiento** sobre la progresión del daño intestinal[1]

- Representa la **evolución de la EC de un paciente** en un gráfico con el tiempo en el eje X y la gravedad del daño intestinal en Y[1]
- La **pendiente** de la curva **indica la progresión** de la enfermedad[1]

Se considera que **una intervención temprana puede prevenir el daño irreversible[1]**

*Artículo que describe los métodos a utilizar para el desarrollo del índice de Lémann.[1]
CDAI: índice de la actividad de la enfermedad de Crohn; **CDEIS:** índice endoscópico de gravedad de la enfermedad de Crohn; **EC:** enfermedad de Crohn; **PCR:** proteína C reactiva.

1. Pariente B et al. Development of the Crohn's Disease Digestive Damage Score, the Lémann Score. Inflamm Bowel Dis 2011;17(6)1415-1422. doi: 10.1002/ibd.21506.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

El reconocimiento de la EC como enfermedad progresiva, ha cambiado el enfoque de las estrategias de tratamiento*[1]

Controlar los síntomas
Mejorar la CdV

Cambio de enfoque

Bloquear la progresión de la enfermedad

Prevención del daño intestinal
(índice de Lemann)

Evitar la discapacidad
(índice de discapacidad en EII)

*Artículo de revisión.
CdV: calidad de vida; **EC:** enfermedad de Crohn; **EII:** enfermedad inflamatoria intestinal.
1. Colombel JF, et al. Management Strategies to Improve Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology. 2017 Feb;152(2):351-361.e5.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

La remisión profunda (remisión clínica y endoscópica) es el nuevo objetivo propuesto junto con una estrategia "*treat to target*"*[1]

Adaptado de Figura 2 de Turner D, et al. Pude comprobar la figura original en el anexo de esta presentación.[2]

*Artículo de revisión. #Actualización de las declaraciones originales de STRIDE incorporando objetivos de tratamiento en la EII de pacientes adultos y pediátricos, mediante la revisión sistemática de 435 estudios y de encuestas iterativas realizadas a 89 miembros de la IOIBD. Las recomendaciones obtenidas se modificaron mediante 2 encuestas y 2 rondas de votación. El consenso se alcanzó cuando ≥75% de los participantes puntuaron la recomendación entre 7 y 10 en una escala de valoración de 10 puntos.[2]
CdV: calidad de vida; **CU:** colitis ulcerosa; **EC:** enfermedad de Crohn; **EII:** enfermedad inflamatoria intestinal; **IOIBD:** Organización Internacional para el Estudio de la EII; **PCR:** proteína-C reactiva; **STRIDE:** *Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease.*

1. Colombel JF, et al. Management Strategies to Improve Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology. 2017 Feb;152(2):351-361.e5. **2.** Turner D, et al. STRIDE-II: an update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): 1etermining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. Gastroenterology 2021;160(5):1570–1583. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.12.031.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

Existe una ventana de oportunidad en EC*[1]

La **ventana de oportunidad** es un periodo donde se **maximiza la efectividad de la intervención** con el potencial de **modificar el curso de la enfermedad**[1]

- Podemos **atenuar la gravedad** de la progresión clásica de la EC, **adelantando el inicio de la intervención efectiva** tras el diagnóstico[1]

La **ventana de oportunidad se encuentra en el periodo inferior a 1 año** tras el diagnóstico[1]

Redefinición de la ventana de oportunidad en la EC[1]

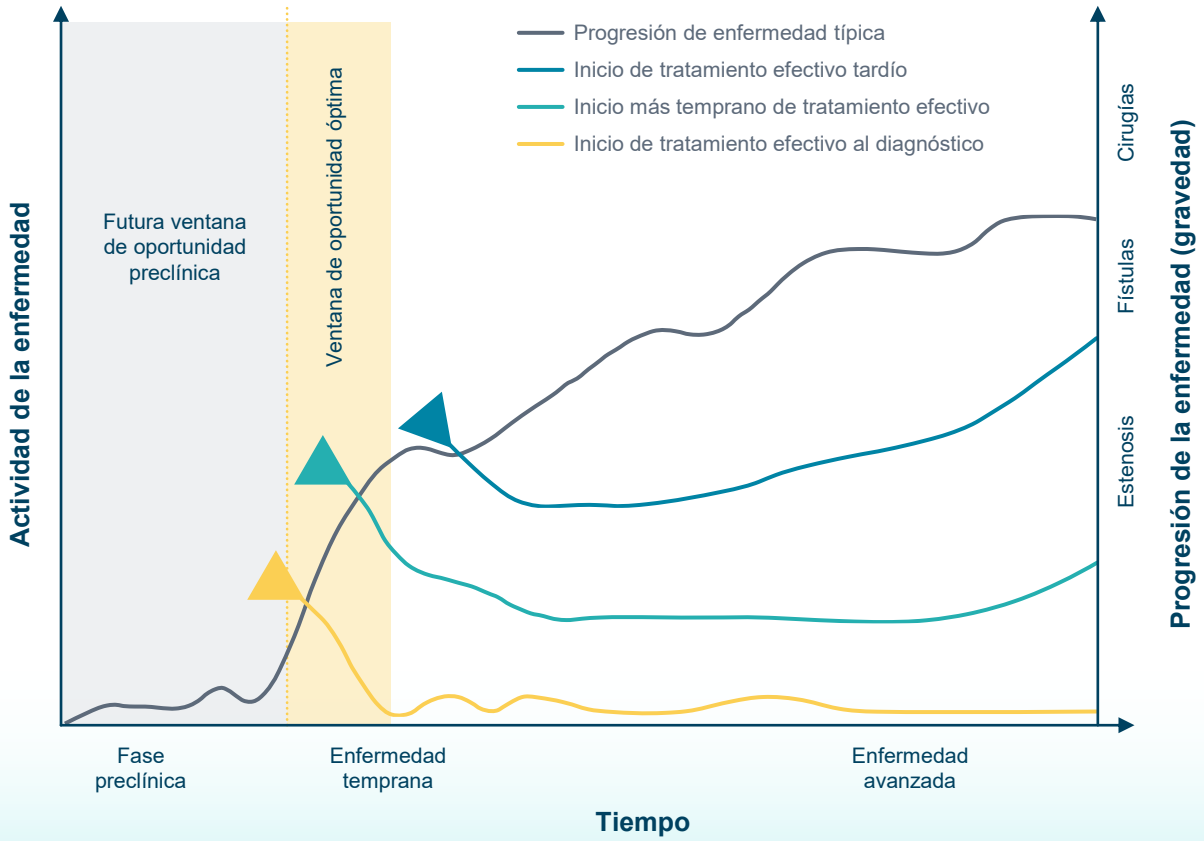


Figura de Bilican G et al. 2026.[1]

*Artículo de revisión.
EC: enfermedad de Crohn.
1. Bilican G et al. Redefining Early Intervention and the Window of Opportunity in Crohn's Disease Gastrol Hepatol 2026;22(2):72-79.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

Tratar la EC durante la ventana de oportunidad podría reducir el daño intestinal, las hospitalizaciones, las intervenciones quirúrgicas y la discapacidad*[1]

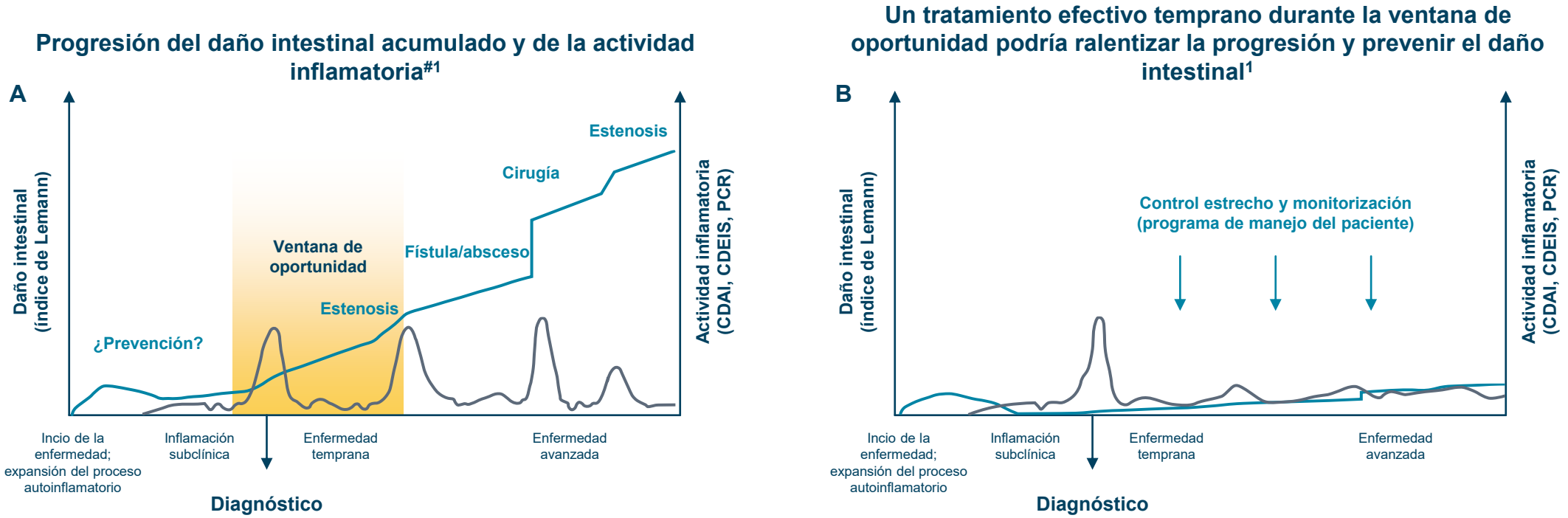


Figura 1 de Colombel JF et al. 2017.[1]

*Artículo de revisión. #Valorados por el índice de Lemann y por los síntomas, endoscopia y biomarcadores, respectivamente.[1]
CDAI: índice de actividad de la enfermedad de Crohn; **CDEIS:** índice endoscópico de gravedad de la enfermedad de Crohn; **EC:** enfermedad de Crohn; **PCR:** proteína C reactiva.

1. Colombel JF et al. Management Strategies to Improve Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology 2017;152:351-361. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.046.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

Sumario

1. ¿Conocemos la carga real de la EC?
2. ¿Existe una ventana de oportunidad para los pacientes con EC?
3. **¿Cuál podría ser el beneficio a largo plazo de adelantar el inicio de una terapia eficaz?**
4. ¿Podemos aspirar a objetivos más ambiciosos y exigentes?
5. ¿Qué resultados tenemos con las terapias actuales?
6. ¿Son todos los pacientes candidatos a una terapia con anti-TNF?
7. ¿Qué puede ofrecer un uso temprano de **TREMFYA®** en EC?
8. ¿Y si se utiliza **TREMFYA®** en pacientes BIO-naïve…?
10. ¿Tiene impacto la duración de la EC en la consecución de objetivos clínicos y endoscópicos?
10. ¿La eficacia es independiente de la vía de administración?
11. **TREMFYA®** tiene la misma posología de inducción y mantenimiento en EC y CU[1]
12. En conclusión: ¿qué ha ofrecido **TREMFYA®** al tratamiento de la CU?

BIO-naïve: sin tratamiento biológico previo; **CU:** colitis ulcerosa; **EC:** enfermedad de Crohn; **TNF:** factor de necrosis tumoral.
1. Ficha técnica de TREMFYA®.

Johnson&Johnson

Tremfya® (guselkumab)

¿Cuál podría ser el beneficio a largo plazo de adelantar el inicio de una terapia eficaz?

Johnson&Johnson
Tremfya®
(guselkumab)

Una intervención temprana se asoció con menor riesgo de progresión del daño intestinal, cirugía intestinal relacionada con EC y escalada terapéutica*[1]

Terapia biológica temprana

(≤12 meses)

Terapia biológica tardía

(>12 meses)

Curación transmural

Terapia biológica temprana
aOR 3,2
(IC 95% 1,4-7,7) *P*<0,01

Resultados a largo plazo

Progresión del daño intestinal
aHR 0,28
(IC 95% 0,10-0,79)
P=0,02

Cirugía relacionada con la EC
aHR 0,21
(IC 95% 0,05-0,88)
P=0,03

Escalada terapéutica
aHR 0,35
(IC 95% 0,14-0,88)
P=0,02

Adaptado de la Figura de Revés J, et al. 2025.[1] Puede consultar la figura completa en el material anexo.

Las **nuevas clases terapéuticas pueden ofrecer mayor seguridad** que las anteriores y constituir la **alternativa de primera línea** a los anti-TNF[#2]

*Estudio multicéntrico retrospectivo en pacientes adultos con enfermedad de Crohn que iniciaron tratamiento biológico (N=154) para valorar el impacto del momento de inicio del tratamiento biológico en la curación transmural y su impacto a largo plazo.1. [#]Encuesta transversal que incluyó a todos los pacientes adultos ambulatorios con EC atendidos durante dos semanas consecutivas en septiembre de 2020. Los médicos pertenecían a 31 centros terciarios de Francia afiliados al *Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif* (GETAID). N=1.293.[2]
aHR: hazard ratio ajustado; **aOR:** odds ratio ajustado; **EC:** enfermedad de Crohn; **IC**: intervalo de confianza; **TNF:** factor de necrosis tumoral.

1. Revés J, et al. Early Biological Therapy Within 12 Months of Diagnosis Leads to Higher Transmural Healing Rates in Crohn's Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2025 Jun;23(7):1194-1203.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2024.07.034. **2.** Amiot A et al. Prevalence of anti-TNF contraindications in Crohn's disease: A cross-sectional survey from the GETAID. Dig Liver Dis. 2022 Oct;54(10):1350-1357. doi: 10.1016/j.dld.2022.04.011

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

La estrategia de tratamiento convencional ha seguido una terapia secuencial "*step-up*"*[1]

- La **estrategia "*step-up*", incrementa gradualmente la intensidad del tratamiento** hasta controlar la tendencia a los brotes[1]

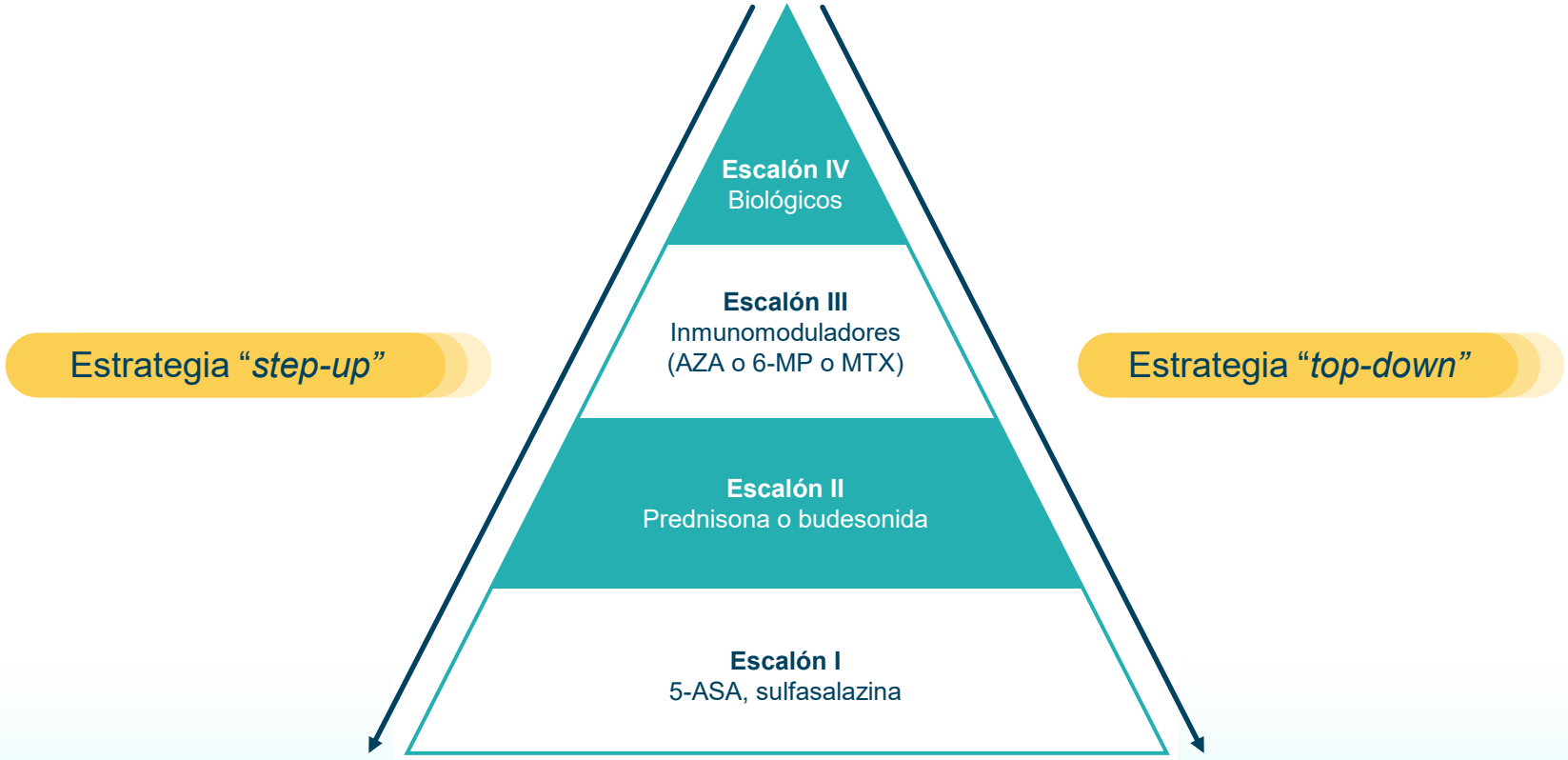


Figura 1 de Tsui JJ, et al. 2018.[#2]

*PROFILE fue un ensayo abierto, multicéntrico, aleatorizado y controlado realizado en hospitales de Reino Unido, que incluyó a 386 pacientes con enfermedad de Crohn activa, aleatorizados a recibir estrategias de tratamiento "*top-down*" (infliximab + inmunomodulador tras el diagnóstico) o "*step-up*" acelerada.[1] #Artículo de revisión.[2]
5-ASA: ácido 5-aminosalicílico; **6-MP:** 6-mercaptopurina; **AZA:** azatioprina; **CS:** corticosteroides; **EC:** enfermedad de Crohn; **MTX**: metotrexato.

1. Noor NM et al. Anti-tumor necrosis factor treatment from diagnosis is more effective and less costly than conventional "step-up" care for patients with active Crohn's disease: a cost-effectiveness analysis from the PROFILE trial. J Crohns Colitis 2025;19(9):jjaf150. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaf150. **2.** Tsui JJ et al. Is top-down therapy a more effective alternative to conventional step-up therapy for Crohn's disease? Ann Gastroenterol. 2018 Jul-Aug;31(4):413-424. doi: 10.20524/aog.2018.0253

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

La estrategia "*top-down*" desde el diagnóstico modifica de forma importante la evolución de la EC y debería considerarse estándar de tratamiento para EC de nuevo diagnóstico[1]

PROFILE*
4 años de seguimiento

- **Una terapia "*top down*", eficaz y temprana se asoció con una reducción de complicaciones a largo plazo en EC[1]**

"Top-down"

x2 **progresión** de la enfermedad

x3 **hospitalizaciones**

x5 necesidad de **cirugía abdominal**

La **progresión hacia la enfermedad B2 / B3 fue más frecuente en "*step-up*" en comparación con "*top-down*"** (33 *vs.* 13; OR=2,61; IC 95%: 1,33-5,12)[1]

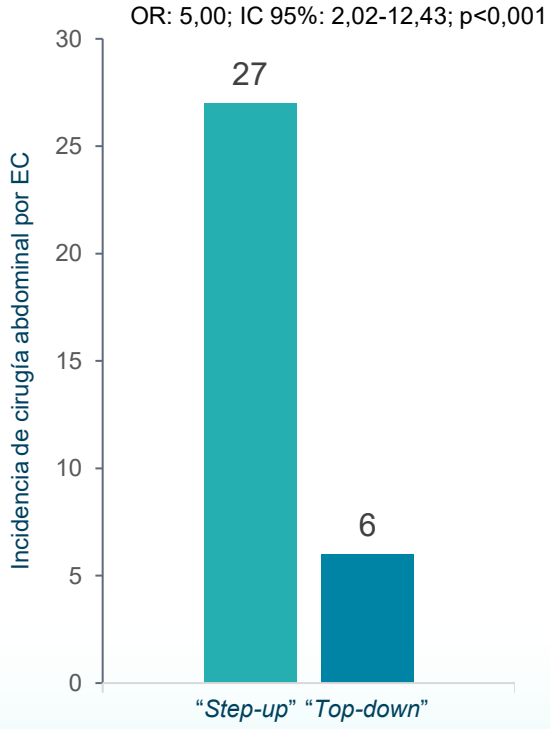
*Estudio aleatorizado en pacientes con EC activa de nuevo diagnóstico que recibieron infliximab + inmunomodulador o tratamiento convencional durante 48 semanas. N=386.
EC: enfermedad de Crohn; **IC**: intervalo de confianza; **OR:** *odds ratio*.
1. Noor N, et al., PROFILE 4-year follow-up shows that early effective "top-down" therapy is associated with reduced long-term Crohn's disease complications. Presentado en 21st ECCO Congress, 2026. OP05,

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

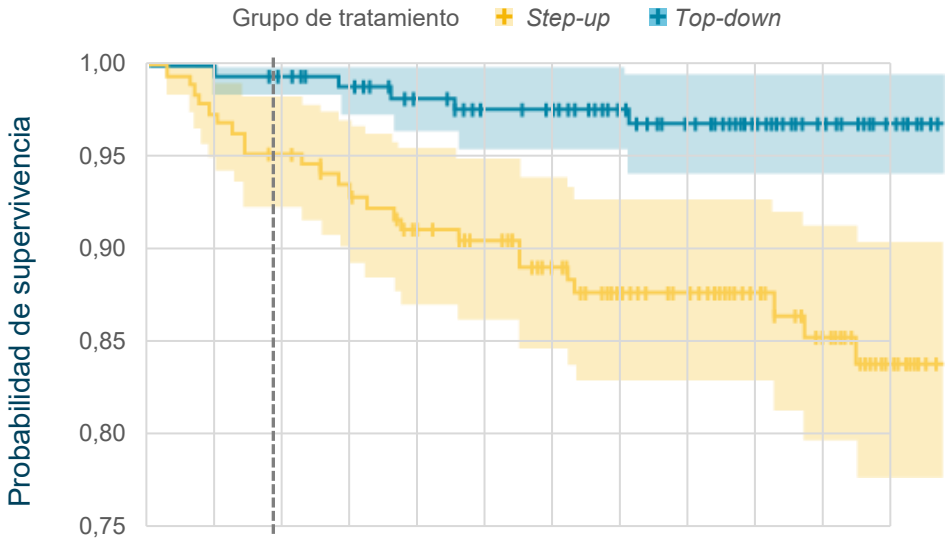
La estrategia "*top-down*" desde el diagnóstico redujo hasta 5 veces la necesidad de cirugía abdominal[1]

PROFILE*
4 años de seguimiento

Número de cirugías abdominales[1]



Tiempo hasta la primera cirugía abdominal durante y después del ensayo PROFILE (a la izquierda / derecha de la línea discontinua, respectivamente)[1]



Visita de cribado del estudio PROFILE	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5

Numero en riesgo

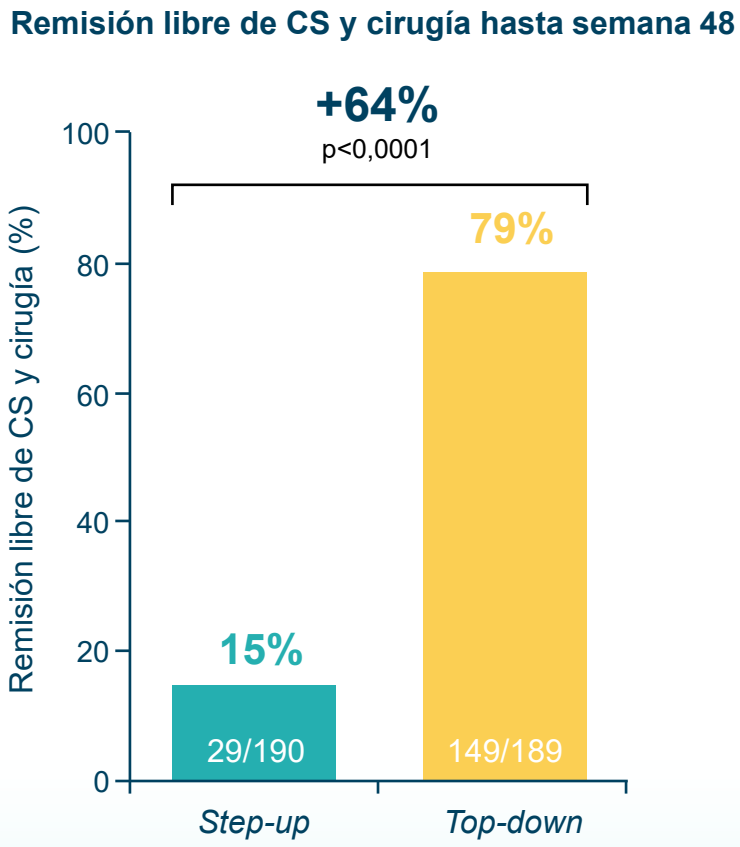
Grupo de tratamiento	Perfil visita cribado	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Step-up	193	166	150	128	98	67
Top-down	193	181	167	156	117	83

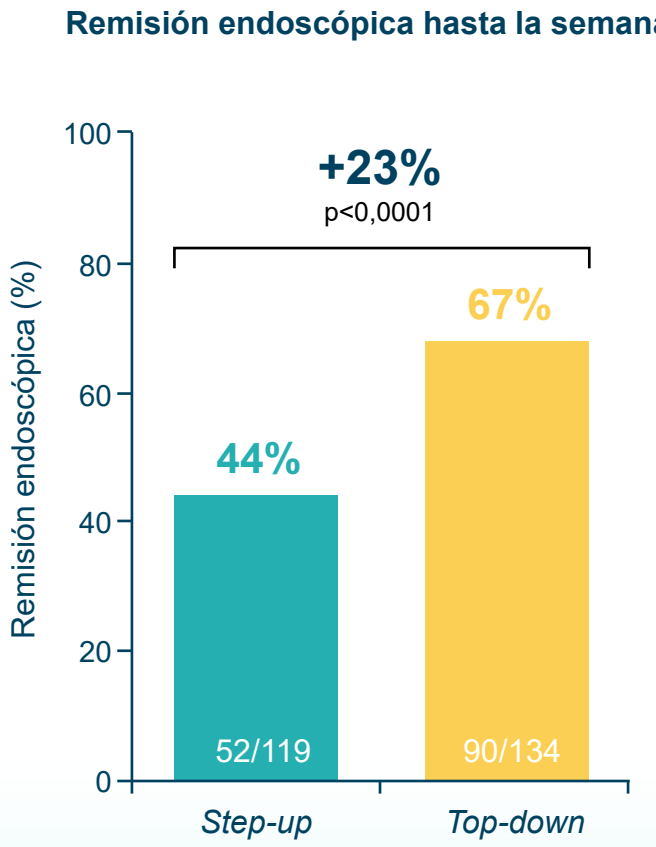
Adaptado de la figura 1 de Noor J et al. ECCO 2026.[1] Puede consultar la figura completa en los anexos a esta presentación

*Estudio aleatorizado en pacientes con EC activa de nuevo diagnóstico que recibieron infliximab + inmunomodulador o tratamiento convencional durante 48 semanas. N=386.
EC: enfermedad de Crohn; **IC**: intervalo de confianza; **OR:** *odds ratio*.
1. Noor N, et al., PROFILE 4-year follow-up shows that early effective "top-down" therapy is associated with reduced long-term Crohn's disease complications. Presentado en 21st ECCO Congress, 2026. OP05,

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

Una estrategia "*top-down*" aumentó significativamente la remisión libre de CS y cirugía y la remisión endoscópica *vs.* "*step-up*"*[1]





Adaptado de la figura 3 de Noor J et al. 2024.[1] Puede consultar la figura completa en el material anexo.

*Estudio PREdicting Outcomes For Crohn's disease using a molecular biomarkEr (PROFILE) fue un estudio multicéntrico, abierto, estratificado por biomarcadores, aleatorizado y controlado en adultos con EC activa de nuevo diagnóstico que comparó las estrategias "*top-down*" y "*step-up*" (N=386).[1] Remisión endoscópica: subescala SES-CD de úlceras=0. **Remisión:** HBI <5 o PCR ≤ULN y calprotectina <200 µg/g, o ambos presents en todas las visitas del ensayo tras el inicio.
CS: corticosteroides; **EC:** enfermedad de Crohn**HBI:** índice de Harvey-Bradshaw; **PRC:** proteína C reactiva; **SES-CD:** puntuación endoscópica simplificada para la enfermedad de Crohn: **ULN:** límite superior de normalidad.

1. Noor N, et al. A biomarker-stratified comparison of top-down versus accelerated step-up treatment strategies for patients with newly diagnosed Crohn's disease (PROFILE): a multicentre, open-label randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2024;9:415–427. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00034-7.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

Una intervención temprana con estrategia "Top-Down" modifica la progresión de la enfermedad y reduce los costes*[1]

- Prevenir la progresión de la enfermedad
- Controlar la inflamación
- Reducir complicaciones
- Reducir la cirugía y las hospitalizaciones
- Reducir los costes indirectos por desempleo o absentismo laboral
- Prevenir lesiones irreversibles
- Reducir los costes a largo plazo

*Artículo de revision.

1. Berg D, et al. The Role of Early Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease *Inflamm Bowel Dis* 2019;25:1896–1905.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

Sumario

1 ¿Conocemos la carga real de la EC?

2 ¿Existe una ventana de oportunidad para los pacientes con EC?

3 ¿Cuál podría ser el beneficio a largo plazo de adelantar el inicio de una terapia eficaz?

4 **¿Podemos aspirar a objetivos más ambiciosos y exigentes?**

5 ¿Qué resultados tenemos con las terapias actuales?

6 ¿Son todos los pacientes candidatos a una terapia con anti-TNF?

7 ¿Qué puede ofrecer un uso temprano de **TREMFYA®** en EC?

8 ¿Y si se utiliza **TREMFYA®** en pacientes BIO-naïve…?

10 ¿Tiene impacto la duración de la EC en la consecución de objetivos clínicos y endoscópicos?

10 ¿La eficacia es independiente de la vía de administración?

11 **TREMFYA®** tiene la misma posología de inducción y mantenimiento en EC y CU[1]

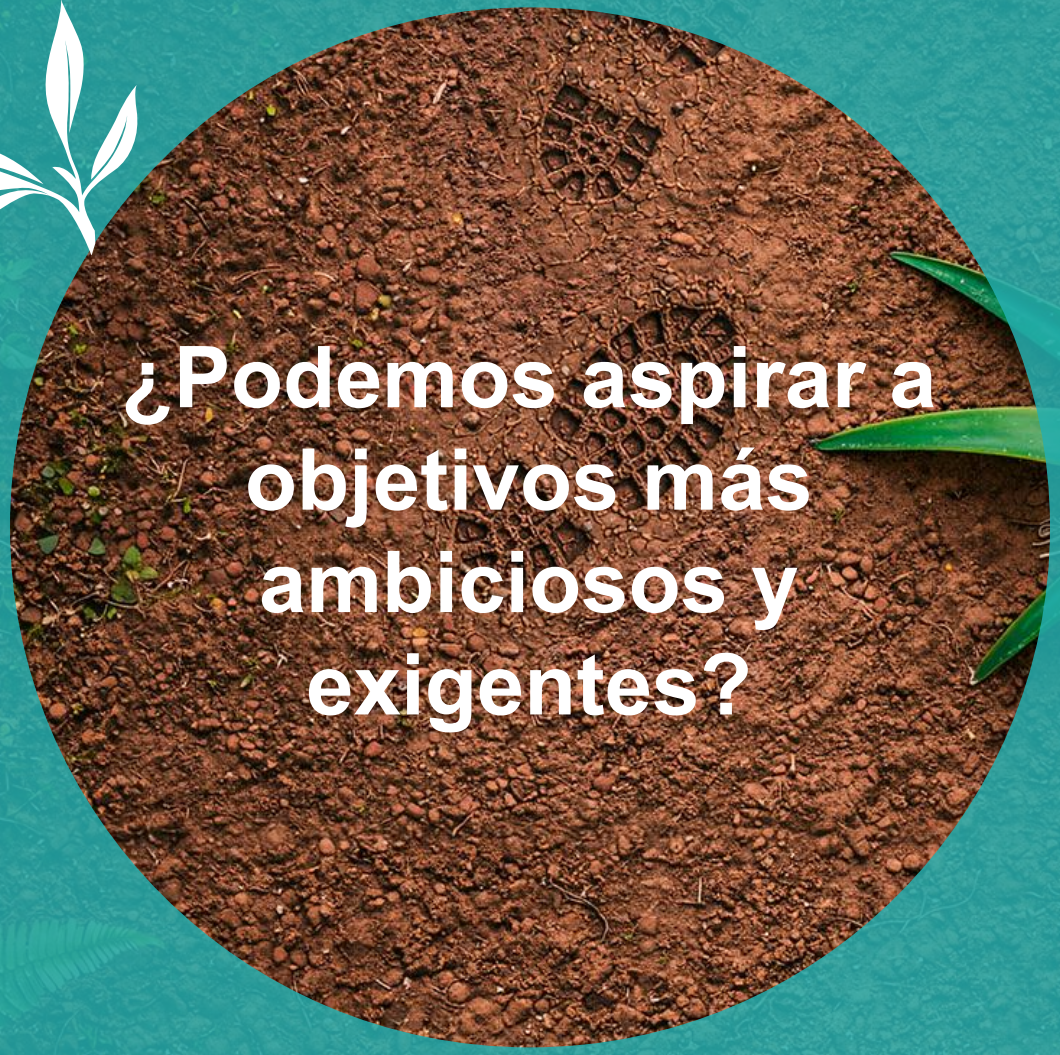
12 En conclusión: ¿qué ha ofrecido **TREMFYA®** al tratamiento de la CU?

BIO-naïve: sin tratamiento biológico previo; **CU:** colitis ulcerosa; **EC:** enfermedad de Crohn; **TNF:** factor de necrosis tumoral.

1. Ficha técnica de TREMFYA®.

Johnson&Johnson

Tremfya® (guselkumab)



¿Podemos aspirar a objetivos más ambiciosos y exigentes?

Johnson&Johnson

Tremfya®
(guselkumab)

La remisión profunda en EC

Estudios GALAXI-2 y GALAXI-3*[1]

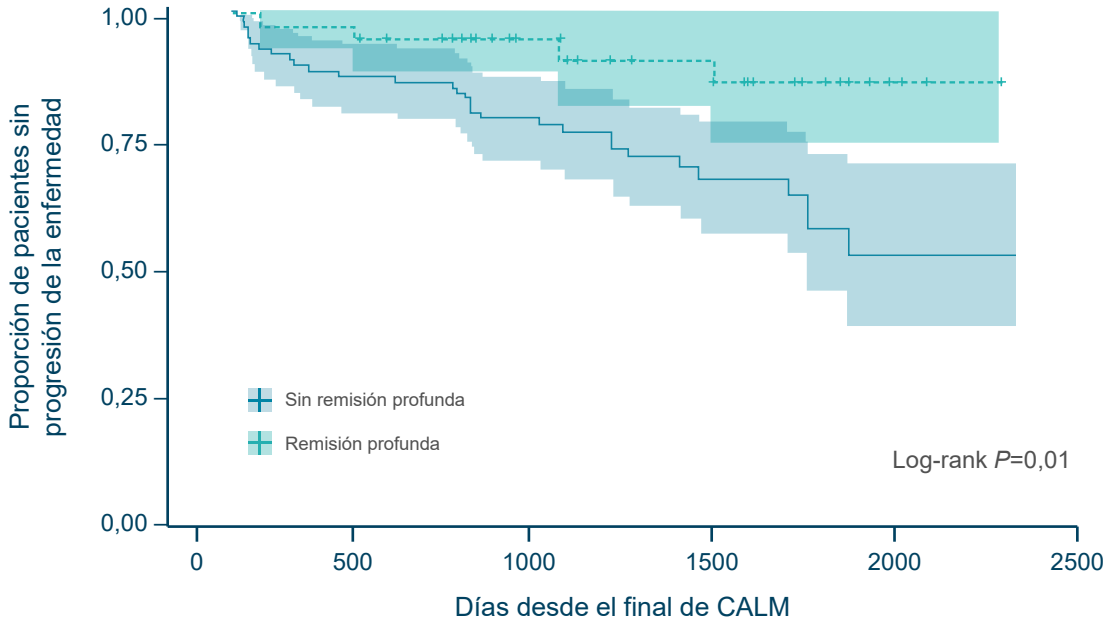
Remisión profunda: remisión clínica (CDAI <150) **+ remisión endoscópica** (SES-CD ≤4, reducción desde el inicio de ≥2 puntos, y sin puntuación >1 en cualquier componente de las subescalas de SES-CD)[1]

*GALAXI-2 (n=508) y GALAXI-3 (n=513) fueron dos ensayos de registro de fase 3, idénticos de 48 semanas de duración, aleatorizados, doble ciego y con doble simulación, controlados con placebo y con un comparador activo (ustekinumab) en diseño *treat-through* en pacientes adultos con enfermedad de Crohn moderada a grave.[1]
CDAI: índice de actividad de la enfermedad de Crohn; **EC:** enfermedad de Crohn; **SES-CD:** puntuación endoscópica simple para la enfermedad de Crohn.

1. Pannaccione R, et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6.

Conseguir la remisión profunda de forma temprana (1 año) redujo el riesgo de progresión durante una mediana de 3 años*[1]

Probabilidad de progresión de la enfermedad según la remisión endoscópica[1]



Nº en riesgo						
Sin remisión profunda	86	70	46	21	2	0
Remisión profunda	36	32	19	12	2	0

Riesgo de progresión de la enfermedad a 3 años[1]

-81%

aHR: 0,19 (IC 95%: 0,07-0,31)

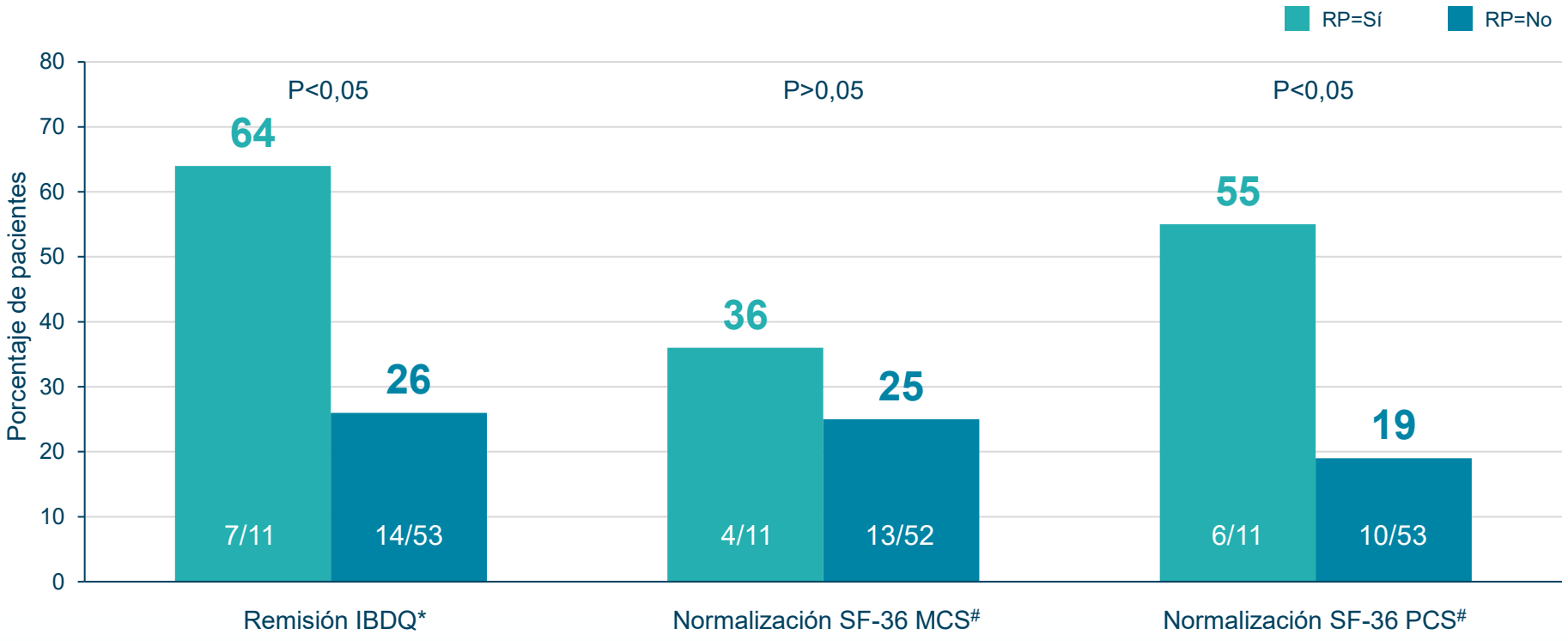
Figura 3 de Ungaro RC et al. 2020.[1].

*Estudio retrospectivo observacional de cohortes según las guías STROBE, en participantes del estudio CALM, que representaban el 50% de la población inicial del estudio (n=122).[1] **Progresión de la enfermedad:** aparición de cualquier evento adverso mayor, según un criterio compuesto que incluía nueva fístula o absceso interno, estenosis, fístula o absceso perianal, hospitalización relacionada con la enfermedad de Crohn o cirugía por enfermedad de Crohn desde la finalización del estudio CALM.
aHR: hazard ratio ajustado; **CALM:** *The Effect of Tight Control Management on CD;* **IC:** intervalo de confianza; **STROBE**: *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*.

1. Ungaro RC, et al. Deep Remission at 1 Year Prevents Progression of Early Crohn's Disease Gastroenterology 2020;159:139 -147. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.039.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

Alcanzar la remisión profunda *vs.* no alcanzarla mejoró significativamente la CdV de los pacientes con EC$[1]



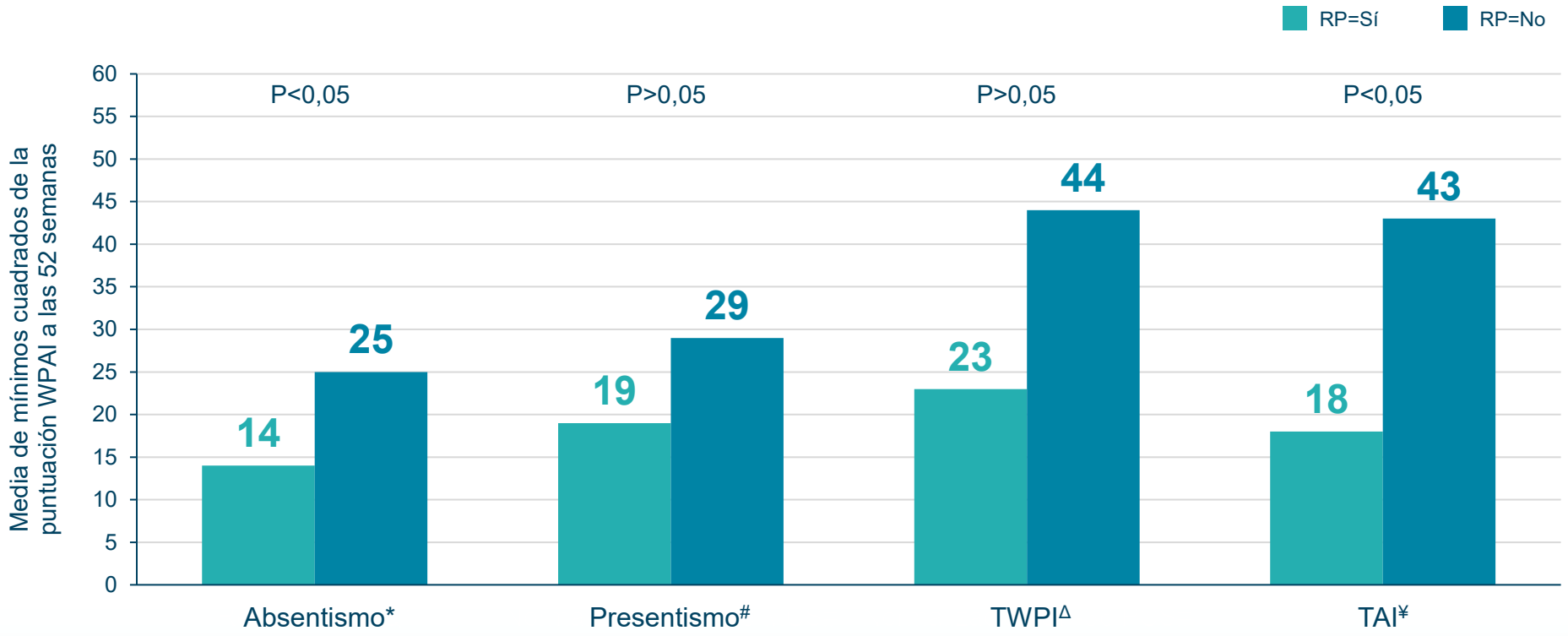
Adaptado de la figura 2A de Colombel JF et al. 2014.[1] Puede consultar la figura completa en los anexos a esta presentación

$EXTEND fue un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 52 semanas de duración, diseñado para evaluar la eficacia de adalimumab en la inducción y el mantenimiento de la curación mucosa en 135 adultos de entre 18 y 75 años con enfermedad de Crohn (EC) ileocólica de moderada a grave de al menos 4 meses de evolución (CDAI de 220 a 450 al inicio del estudio) y evidencia de enfermedad a nivel de la mucosa (n=129).[1] **Remisión profunda:** ausencia de ulceración mucosa y CDAI<150. *Puntuación IBDQ ≥170 puntos; #Puntuación SF-36 MCS/PCS ≥ 50 puntos.
CdV: calidad de vida; **EC:** enfermedad de Crohn; **IBDQ:** cuestionario de la enfermedad inflamatoria intestinal. **MCS:** subescala del componente mental; **PCS:** subescala del componente físico; **RP:** remisión profunda; **SF-36:** cuestionario de salud reducido a 36 preguntas.

1. Colombel JF et al. Adalimumab Induces Deep Remission in Patients With Crohn's Disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12(3):414-422. doi: 10.1016/j.cgh.2013.06.019.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

Alcanzar la remisión profunda *vs.* no alcanzarla redujo significativamente el deterioro en su actividad diaria no laboral[$1]



Adaptado de la figura 2B de Colombel JF et al. 2014.[1] Puede consultar la figura completa en los anexos a esta presentación

[$]EXTEND fue un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 52 semanas de duración, diseñado para evaluar la eficacia de adalimumab en la inducción y el mantenimiento de la curación mucosa en 135 adultos de entre 18 y 75 años con enfermedad de Crohn (EC) ileocólica de moderada a grave de al menos 4 meses de evolución (CDAI de 220 a 450 al inicio del estudio) y evidencia de enfermedad a nivel de la mucosa (Población ITT: N=129). **Remisión profunda:** ausencia de ulceración mucosa y CDAI<150.[1] *Una puntuación más baja de absentismo indica un menor número de días de trabajo perdidos. [#]Una puntuación más baja de presentismo indica un menor deterioro de la productividad laboral mientras se está trabajando. [Δ]Una puntuación más baja de TWPI indica un menor deterioro global de la productividad laboral. [¥]Una puntuación más baja de TAI indica un menor deterioro de las actividades cotidianas no relacionadas con el trabajo.
ITT: intención de tratar; **RP:** remisión profunda; **TAI:** deterioro total de la actividad; **TWPI:** deterioro total de la productividad laboral; **WPAI:** cuestionario sobre deterioro de la productividad laboral y la actividad.

1. Colombel JF et al. Adalimumab Induces Deep Remission in Patients With Crohn's Disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12(3):414-422. doi: 10.1016/j.cgh.2013.06.019

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

Sumario

1 ¿Conocemos la carga real de la EC?

2 ¿Existe una ventana de oportunidad para los pacientes con EC?

3 ¿Cuál podría ser el beneficio a largo plazo de adelantar el inicio de una terapia eficaz?

4 ¿Podemos aspirar a objetivos más ambiciosos y exigentes?

5 **¿Qué resultados tenemos con las terapias actuales?**

6 ¿Son todos los pacientes candidatos a una terapia con anti-TNF?

7 ¿Qué puede ofrecer un uso temprano de **TREMFYA®** en EC?

8 ¿Y si se utiliza **TREMFYA®** en pacientes BIO-naïve…?

10 ¿Tiene impacto la duración de la EC en la consecución de objetivos clínicos y endoscópicos?

10 ¿La eficacia es independiente de la vía de administración?

11 **TREMFYA®** tiene la misma posología de inducción y mantenimiento en EC y CU[1]

12 En conclusión: ¿qué ha ofrecido **TREMFYA®** al tratamiento de la CU?

BIO-naïve: sin tratamiento biológico previo; **CU:** colitis ulcerosa; **EC:** enfermedad de Crohn; **TNF:** factor de necrosis tumoral.

1. Ficha técnica de TREMFYA®.

Johnson&Johnson

Tremfya® (guselkumab)

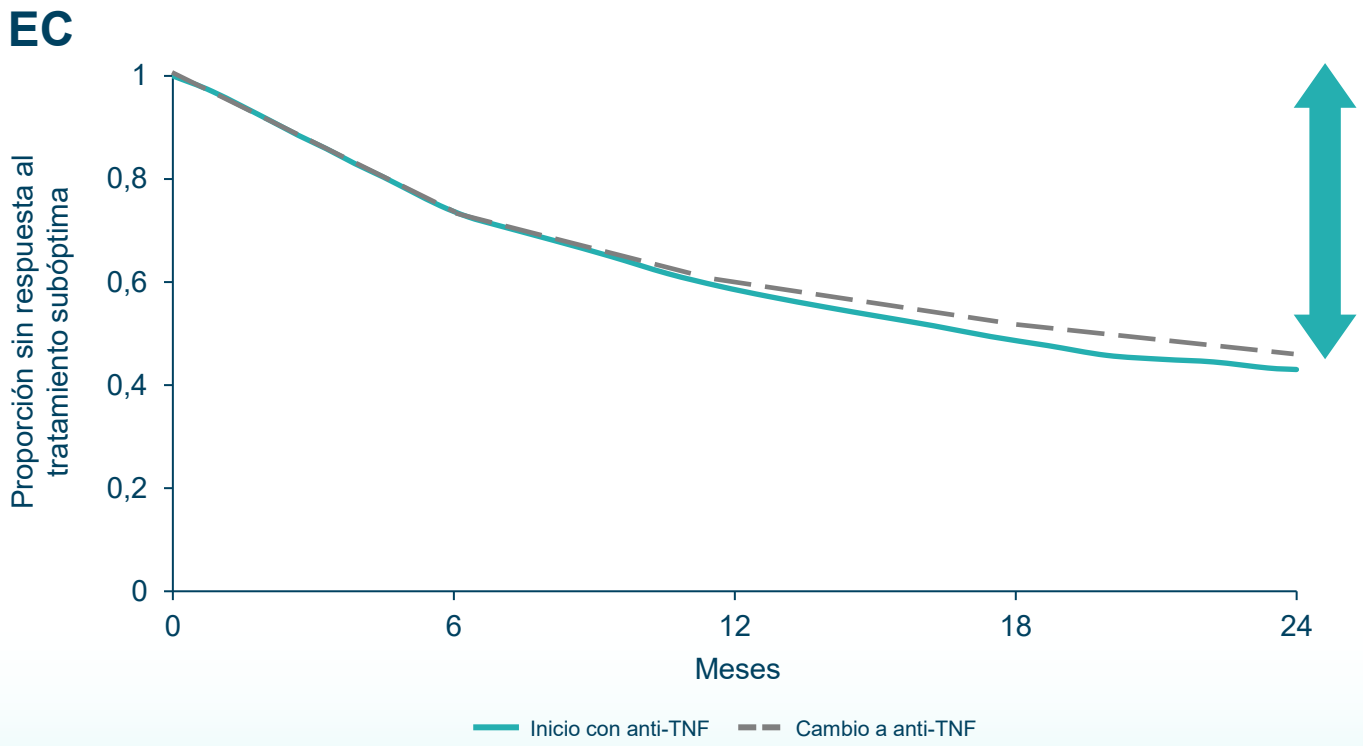
¿Qué resultados tenemos con las terapias actuales?

Johnson&Johnson

Tremfya®
(guselkumab)

Los anti-TNF han sido la base del tratamiento de la EII, pero una proporción considerable de pacientes no responden o perderán la respuesta con el tiempo[1]

- **Los resultados subóptimos en la EC son comunes en pacientes que comienzan terapia anti-TNF^[1]**



El 58% de los pacientes tuvo resultados subóptimos a los 2 años[1]

Adaptado de la Figura 1A de Lindsay JO et al. 2017.[3] Puede comprobar la figura original en el anexo de esta presentación.

^Estudio multinacional retrospectivo de revisión de historias clínicas, 2009-2011 para pacientes con EC. N=1195; población con EC n=657.[1]
EC: enfermedad de Crohn; **EII:** enfermedad inflamatoria intestinal; **TNF:** factor de necrosis tumoral

1. Lindsay JO, et al. Indicators of suboptimal tumor necrosis factor antagonist therapy in inflammatory bowel disease. Dig Liver Dis. 2017 Oct;49(10):1086-1091. doi: 10.1016/j.dld.2017.07.010.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

Los fracasos con anti-TNF son comunes en la EC[1]

Pacientes con EC tratados con anti-TNF*[1]

24% **Fallo a la terapia de inducción ('sin respuesta primaria')[1]**

63% **Sin remisión en la semana 54[1]**

~Un tercio de los tratados con anti-TNF# → **sin respuesta adecuada al tratamiento[2]** (no respuesta primaria)

30-50% con respuesta inicial# → **Probabilidad de pérdida de respuesta durante la continuación del anti-TNF[2]** (no respuesta secundaria)

*Estudio observacional prospectivo realizado en Reino Unido en 1.610 pacientes con EC que recibieron infliximab o adalimumab. Falta de respuesta primaria (n=295): 23,8% (IC 95%: 21,4-26,2); sin remisión a las 54 semanas (n=764): 63,1% (IC 95%: 60,3-65,8).[1] #Artículo de revisión.[2]
EC: enfermedad de Crohn; **IC:** intervalo de confianza; **TNF:** factor de necrosis tumoral.

1. Kennedy NA, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naive patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019 May;4(5):341-353. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30012-3. **2.** Atreya R, Neurath MF. IL-23 Blockade in Anti-TNF Refractory IBD: From Mechanisms to Clinical Reality. J Crohns Colitis. 2022 May 11;16(Supplement_2):ii54-ii63. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac007.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

Mantener el anti-TNF a dosis estándar en pacientes sin respuesta raramente consigue la remisión*[1]

Causas que disminuyen la concentración de fármaco, que origina la falta de remisión[1]

- Obesidad
- Tabaquismo
- Marcadores de actividad de enfermedad elevados
- Desarrollo de inmunogenicidad

*Estudio observacional prospectivo realizado en Reino Unido en 1.610 pacientes con EC que recibieron infliximab o adalimumab.[1]
EC: enfermedad de Crohn; **TNF:** factor de necrosis tumoral.

1. Kennedy NA, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naive patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019 May;4(5):341-353. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30012-3.

La estrategia de intensificación del anti-TNF presenta una eficacia relativa en pacientes con EII BIO-naïve*[1]

Con la intensificación de la dosis en pacientes BIO-*naïve* que perdieron respuesta[#1]

1/3

no consigue respuesta[1]

52%

no alcanza la remisión[1]

*Revisión sistemática y metaanálisis para valorar la incidencia de pérdida de respuesta definida por necesidad de intensificación de dosis y la eficacia de la intensificación en a respuesta y la remisión en pacientes con EII.[1] [#]La tasa de respuesta fue del 63% y la de remisión fue del 48%[1]
BIO-naïve: sin tratamiento biológico previo; **EII**: enfermedad inflamatoria intestinal; **TNF:** factor de necrosis tumoral.

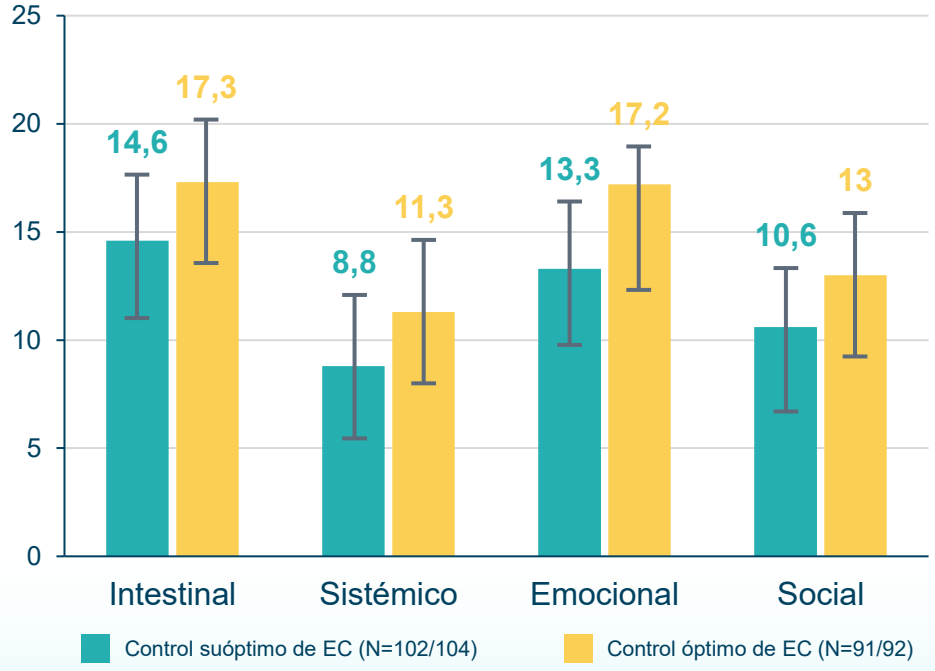
1. Guberna L et al. Frequency and Effectiveness of Empirical Anti-TNF Dose Intensification in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review with Meta-Analysis. J Clin Med 2021;10:2132. doi: 10.3390/jcm10102132.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

El control subóptimo produce disminuciones de la CdV*[1]

- Una **mayor proporción** de pacientes con **control subóptimo mostraban disminuciones de su CdV**, respecto a los que presentaban un control óptimo[1]

Puntuación SIBDQ media por subcategorías en pacientes con EC[1]



Puntuación media SIBDQ total[1]

47,3
EC con control subóptimo[1]

58,9
EC con control óptimo[1]

SIBDQ<50 representa una CdV disminuida[1]

Adaptado de la figura 3B de Vega P, et al 2024.[1] Puede comprobar la figura original en el anexo de esta presentación.

*IBD-PODCAST fue un estudio transversal y multicéntrico que tuvo como objetivo caracterizar a la población con enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU) con control óptimo o subóptimo, según los criterios STRIDE II y las medidas reportadas tanto por pacientes como por médicos. Cohorte Española. Pacientes con EC N=196.[1]
CdV: calidad de vida; **EC:** enfermedad de Crohn; **SIBDQ:** cuestionario corto de enfermedad inflamatoria intestinal; **STRIDE:** *Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease*.

1. Vega P, et al. IBD-PODCAST Spain: A Close Look at Current Daily Clinical Practice in IBD Management. Dig Dis Sci. 2024 Mar;69(3):749-765. doi: 10.1007/s10620-023-08220-9.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

El control subóptimo tiene consecuencias sobre los costes económicos y sociales de la EII*[1]

- Visitas a urgencias[1]
- Hospitalizaciones[1]
- Días en ingreso hospitalario[1]
- Días de enfermedad[1]

Un control parcial de la enfermedad puede tener un impacto económico comparable a un tratamiento ineficaz[#2]

*IBD-PODCAST fue un estudio transversal y multicéntrico que tuvo como objetivo caracterizar a la población con enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU) con control óptimo o subóptimo, según los criterios STRIDE II y las medidas reportadas tanto por pacientes como por médicos. Cohorte Española. Pacientes con EC N=196.[1] #Consulta Delphi de dos rondas con gastroenterólogos especializados en EII, mediante un cuestionario de 22 ítems que abarcó cuatro escenarios clínicos: 1. CU moderada; 2. CU grave aguda; 3. EC luminal; 4. EC perianal. Se definió consenso cuando ≥70% de los panelistas estuvieron de acuerdo con una afirmación, evaluada mediante una escala Likert de 7 puntos.[2] El estudio también analizó los costes anuales asociados a los respondedores parciales y pacientes en remisión, de acuerdo a las definiciones consensuadas, en base a revisiones bibliográficas y experiencia del comité científico. Los costes de los fármacos se excluyeron del análisis.[2]
CdV: calidad de vida; **EII:** enfermedad inflamatoria intestinal; **SIBDQ:** cuestionario corto de enfermedad inflamatoria intestinal.

1. Vega P, et al. IBD-PODCAST Spain: A Close Look at Current Daily Clinical Practice in IBD Management. Dig Dis Sci. 2024 Mar;69(3):749-765. doi: 10.1007/s10620-023-08220-9. **2.** Rodríguez-Lago I, et al. Defining partial response in inflammatory bowel disease: a Delphi consensus and economic evaluation. Ther Adv Gastroenterol 2025, Vol. 18:1 -18. DOI: 10.1177/17562848251360907

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

Sumario

1 ¿Conocemos la carga real de la EC?

2 ¿Existe una ventana de oportunidad para los pacientes con EC?

3 ¿Cuál podría ser el beneficio a largo plazo de adelantar el inicio de una terapia eficaz?

4 ¿Podemos aspirar a objetivos más ambiciosos y exigentes?

5 ¿Qué resultados tenemos con las terapias actuales?

6 **¿Son todos los pacientes candidatos a una terapia con anti-TNF?**

7 ¿Qué puede ofrecer un uso temprano de **TREMFYA®** en EC?

8 ¿Y si se utiliza **TREMFYA®** en pacientes BIO-naïve…?

10 ¿Tiene impacto la duración de la EC en la consecución de objetivos clínicos y endoscópicos?

10 ¿La eficacia es independiente de la vía de administración?

11 **TREMFYA®** tiene la misma posología de inducción y mantenimiento en EC y CU[1]

12 En conclusión: ¿qué ha ofrecido **TREMFYA®** al tratamiento de la CU?

BIO-naïve: sin tratamiento biológico previo; **CU:** colitis ulcerosa; **EC:** enfermedad de Crohn; **TNF:** factor de necrosis tumoral.
1. Ficha técnica de TREMFYA®.

Johnson&Johnson

Tremfya® (guselkumab)

¿Son todos los pacientes candidatos a una terapia con anti-TNF?

TNF: factor de necrosis tumoral.

Johnson&Johnson

Tremfya® (guselkumab)

La importancia de un enfoque individualizado

Un **enfoque individualizado podría tener la ventaja de mejorar la eficacia de los fármacos** y limitar las **reacciones adversas**, mejorando así la calidad de vida de los pacientes y reduciendo los costes*[1]

Avance de la medicina individualizada en EII*[2]

Figura 2 de Ananthakrishnan AN. 2024.[1]

Un **diagnóstico a tiempo** de la EII **seleccionando el tratamiento** llevaría a un **control temprano, completo y sostenido**, evitando las complicaciones y restaurando la **calidad de vida a largo plazo***[3]

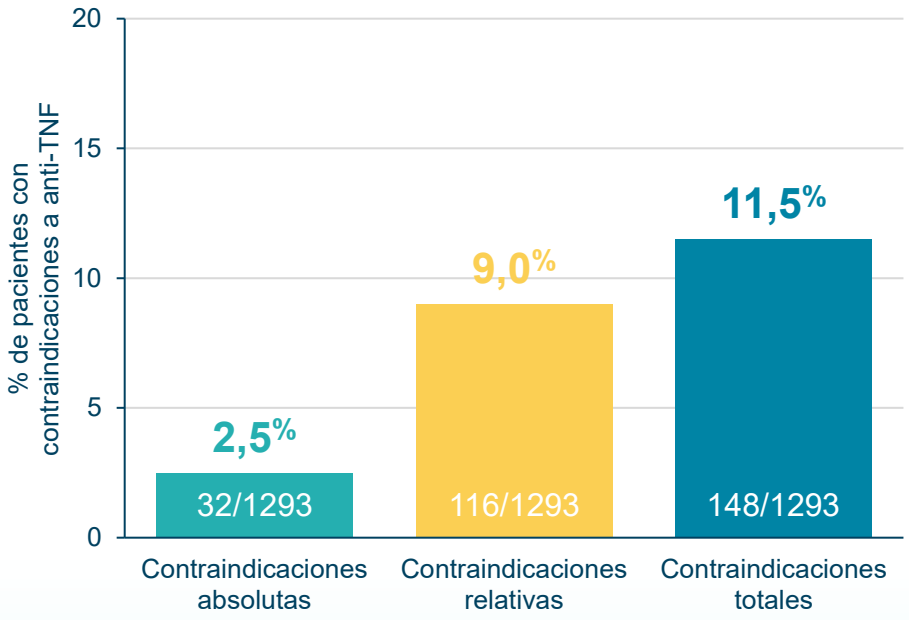
*Artículos de revisión.
EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

1. Marafini I, Monteleone G. Precision Medicine in Inflammatory Bowel Diseases. Front Pharmacol 2021 Apr 13:12:653924. doi:10.3389/fphar.2021.653924. **2.** Ananthakrishnan AN. Precision medicine in inflammatory bowel diseases. Intest Res 2024;22(1):8-14. doi: 10.5217/ir.2023.00087. **3.** Raine T et al. Breaking through the therapeutic ceiling: What will it take? Gastroenterology. 2022 Apr;162(5):1507-1511. doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.078.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

>10% de los pacientes con EC no pueden ser tratados con anti-TNF por presentar algún tipo de contraindicación*[1]

Prevalencia de contraindicaciones a anti-TNF pacientes con EC (n= 1293)[1]



Pacientes con contraindicaciones[1]

11,5%

Figura 1 de Amiot A et al 2022.[1] Puede comprobar la figura original en el anexo de esta presentación.

*Estudio transversal de dos semanas de duración en 31 centros. Los facultativos cumplimentaron un cuestionario para 1.314 pacientes ambulatorios consecutivos con EC. Se valoraron las posibles contraindicaciones al tratamiento anti-TNF, la elección de tratamientos alternativos y las preferencias de tratamiento en un escenario sin restricciones de financiación/reembolso.[1]
EC: enfermedad de Crohn; **TNF:** factor de necrosis tumoral

1. Amiot A et al. Prevalence of anti-TNF contraindications in Crohn's disease: A cross-sectional survey from the GETAID. Dig Liver Dis 2022 Oct;54(10):1350-1357. doi: 10.1016/j.dld.2022.04.011.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

Hay circunstancias que impiden o desaconsejan el uso de anti-TNF en paciente BIO-*naïve*[1-6]

- ECV/insuficiencia cardiaca[#*†1-3]
- **Riesgo de infecciones*[2]**
- Tuberculosis latente*[2]
- Portadores HLA-DQA1*05[‡4]
- **Pacientes frágiles** o edad avanzada[$5]

- Pacientes en riesgo de melanoma[5] o con historial de neoplasias*[2]
- **Comorbilidades múltiples*[2]**
  - **Aumentos** en el índice de comorbilidad de **Charlson** se asociaron a **mayor frecuencia de interrupción** del anti-TNF[Δ6]
- Otras enfermedades autoinmunes (EM, LES)*[2]

[#]Metanálisis en red de 40 estudios (N=126.961 pacientes) para valorar el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con IMIDs tratados con biológicos y no biológicos. La búsqueda de literatura se limitó a los tratamientos utilizados habitualmente para los IMIDs.[1] *Estudio transversal de dos semanas de duración en 31 centros. Los facultativos cumplimentaron un cuestionario para 1.314 pacientes ambulatorios consecutivos con EC. Se valoraron las posibles contraindicaciones al tratamiento anti-TNF, la elección de tratamientos alternativos y las preferencias de tratamiento en un escenario sin restricciones de financiación/reembolso.[2] †Recomendaciones de GETECCU sobre la ECV en pacientes con EII.[3] ‡Documento de posicionamiento GETECCU sobre la monitorización de fármacos biológicos en EII.[4] $Documento de posicionamiento GETECCU sobre la fragilidad y edad avanzada en EII.[5] ΔEstudio retrospectivo unicéntrio en pacientes con EII que iniciaron tratamiento con anti-TNF a una edad >60 años (n=54). Se valoró la probabilidad de permanecer en tratamiento.[6]

BIO-naïve: sin tratamiento biológico previo; **ECV:** enfermedad cardiovascular; **EII:** enfermedad inflamatoria intestinal; **EM:** esclerosis múltiple; **GETECCU:** Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa; **IMIDs:** enfermedades inflamatorias inmunomediadas; **LES:** lupus eritematoso sistémico; **TNF:** factor de necrosis tumoral

1. Shah S et al. Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Immune-Mediated Inflammatory Disorders on Biologics and Small Molecules: Network Meta-Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2024;22(5):961-970. doi: 10.1016/j.cgh.2023.09.033. **2.** Amiot A et al. Prevalence of anti-TNF contraindications in Crohn's disease: A cross-sectional survey from the GETAID. Dig Liver Dis. 2022 Oct;54(10):1350-1357. doi: 10.1016/j.dld.2022.04.011. **3.** Marín-Jiménez I et al. Documento de posicionamiento del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre la enfermedad cardiovascular en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Gastrol Hepatol 2025;48(5):502314. doi: 10.1016/j.gastrohep.2024.502314. **4.** Rodríguez-Moranta F 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). Gastrol Hepatol 2024;47(5):522-552. doi: 10.1016/j.gastrohep.2024.01.007. **5.** Mañosa M et al. Documento de posicionamiento de GETECCU sobre fragilidad, edad avanzada y enfermedad inflamatoria intestinal. Gastrol Hepatol 2025;48:502529. doi: 10.1016/j.gastrohep.2025.502529. **6.** Desai A et al. Older age is associated with higher rate of discontinuation of anti-TNF therapy in patients with Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2013 February ; 19(2): 309–315. doi:10.1002/ibd.23026.

Sumario

1 ¿Conocemos la carga real de la EC?

2 ¿Existe una ventana de oportunidad para los pacientes con EC?

3 ¿Cuál podría ser el beneficio a largo plazo de adelantar el inicio de una terapia eficaz?

4 ¿Podemos aspirar a objetivos más ambiciosos y exigentes?

5 ¿Qué resultados tenemos con las terapias actuales?

6 ¿Son todos los pacientes candidatos a una terapia con anti-TNF?

7 **¿Qué puede ofrecer un uso temprano de TREMFYA® en EC?**

8 ¿Y si se utiliza **TREMFYA®** en pacientes BIO-naïve…?

10 ¿Tiene impacto la duración de la EC en la consecución de objetivos clínicos y endoscópicos?

10 ¿La eficacia es independiente de la vía de administración?

11 **TREMFYA®** tiene la misma posología de inducción y mantenimiento en EC y CU[1]

12 En conclusión: ¿qué ha ofrecido **TREMFYA®** al tratamiento de la CU?

BIO-naïve: sin tratamiento biológico previo; **CU:** colitis ulcerosa; **EC:** enfermedad de Crohn; **TNF:** factor de necrosis tumoral.

1. Ficha técnica de TREMFYA®.

Johnson&Johnson

Tremfya® (guselkumab)

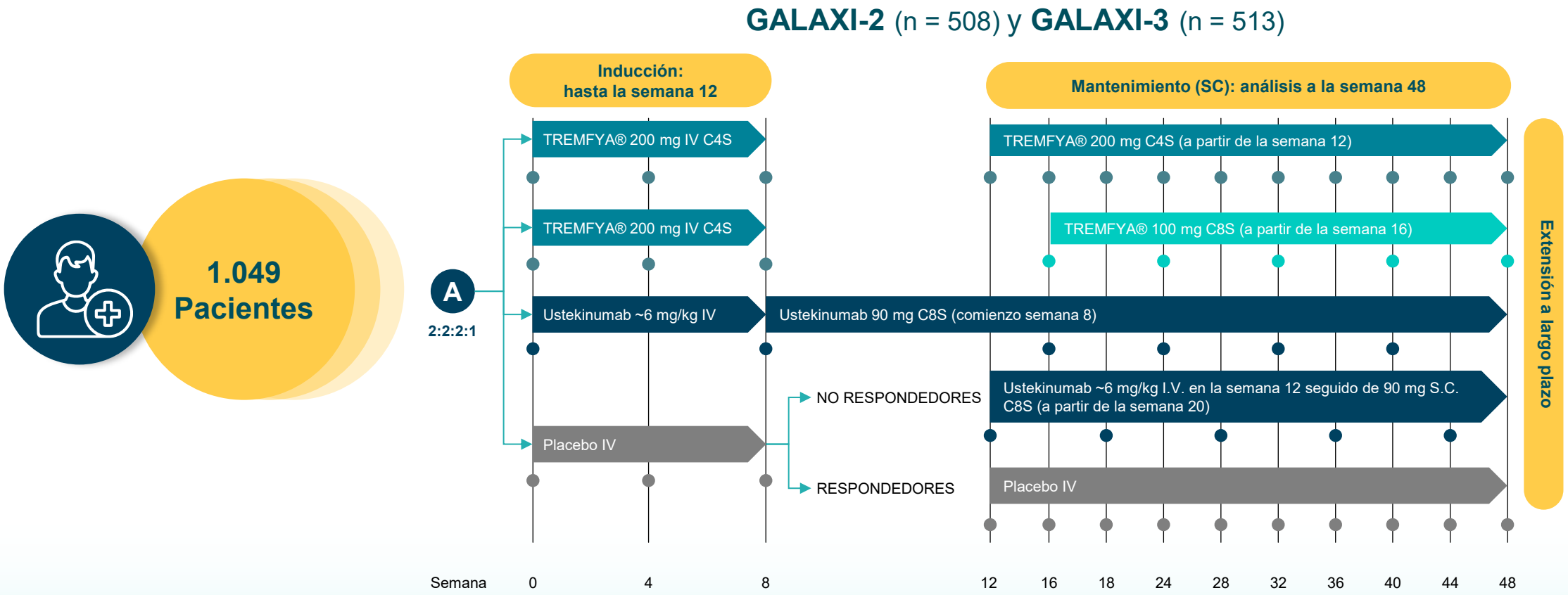
¿Qué puede ofrecer un uso temprano de Tremfya® en EC?

EC: enfermedad de Crohn.

Johnson&Johnson

Tremfya® (guselkumab)

TREMFYA® se evaluó directamente frente a ustekinumab y placebo en dos estudios idénticos de fase III, *treat-through* y doble ciego: GALAXI-2 y 3[1,2]



Adaptado de la figura 1 de Panaccione R, et al. 2025.[2] Puede consultar la figura original en el anexo de esta presentación.

A: aleatorización; **C4S:** cada 4 semanas; **C8S:** cada 8 semanas; **EC:** enfermedad de Crohn; **IV:** intravenoso; **SC:** subcutáneo
Conforme a los requisitos reglamentarios, se llevaron a cabo dos estudios idénticos de fase III de confirmación (GALAXI-2 y GALAXI-3) con fines de aprobación y con criterios de valoración definidos para evaluar la seguridad y eficacia frente a ustekinumab y placebo. Se combinaron dos grupos de tratamiento de TREMFYA® de GALAX-2 y GALAXI-3 porque recibieron la misma pauta intravenosa antes de la semana 12.

1. Ficha técnica de TREMFYA®. Disponible en: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Spain/SMPC/ES-PL-0056.pdf. **2.** Pannaccione R, et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6.

~5 de cada 10 pacientes tratados con TREMFYA® lograron la remisión clínica* tras la inducción#1

Remisión clínica semana 12. Análisis combinado GALAXI-2 y 3*1

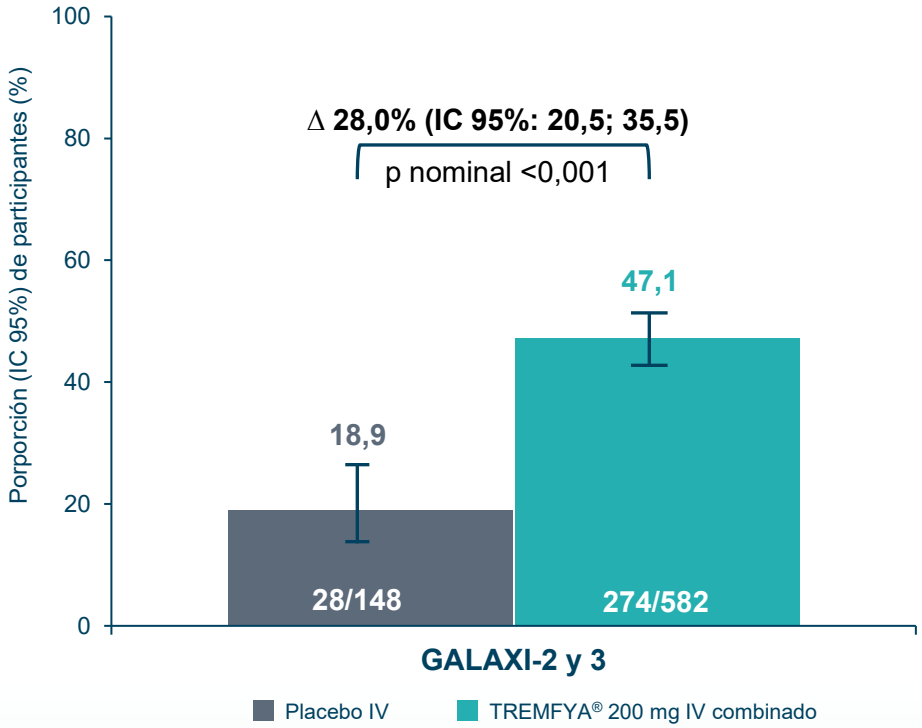


Figura del Suppl. Appendix de Panaccione et al. 2025.[1] Puede consultar la figura completa en el anexo a esta presentación

Tras 3 administraciones de TREMFYA®

~50%

REMISIÓN CLÍNICA*1

#GALAXI-2 (n=508) y GALAXI-3 (n=513) fueron dos ensayos de registro de fase 3, idénticos de 48 semanas de duración, aleatorizados, doble ciego y con doble simulación, controlados con placebo y con un comparador activo (ustekinumab) en diseño *treat-through* en pacientes adultos con enfermedad de Crohn moderada a grave.[2] ***Remisión clínica:** CDAI<150. El análisis de subgrupos y las comparativas combinadas de la semana 12 en el estaban preespecificados, pero no se ajustaron por comparaciones múltiples (los valores de p son nominales). El análisis de subgrupos en el conjunto de datos combinado se realizaron *post hoc*.[1]
CDAI: índice de actividad de la enfermedad de Crohn; **IC:** intervalo de confianza; **IV:** intravenoso.

1. Suppl. Appendix de Pannaccione R et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6. **2.** Pannaccione R et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6.

Aproximadamente 4 de cada 10 pacientes tratados con TREMFYA® lograron una respuesta endoscópica* tras la inducción#[1]

Respuesta endoscópica semana 12. Análisis combinado GALAXI-2 y 3*[1]

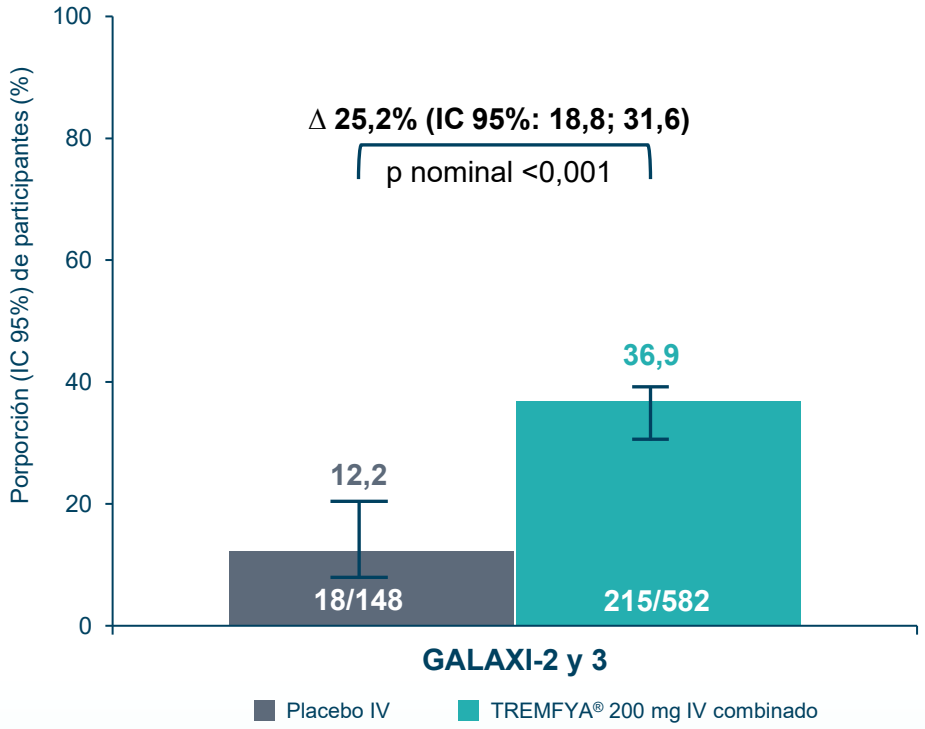


Figura del Suppl. Appendix de Panaccione et al. 2025.[1] Puede consultar la figura completa en el anexo a esta presentación

Tras 3 administraciones de TREMFYA®

~37%

RESPUESTA ENDOSCÓPICA*[1]

#GALAXI-2 (n=508) y GALAXI-3 (n=513) fueron dos ensayos de registro de fase 3, idénticos de 48 semanas de duración, aleatorizados, doble ciego y con doble simulación, controlados con placebo y con un comparador activo (ustekinumab) en diseño *treat-through* en pacientes adultos con enfermedad de Crohn moderada a grave.[2] ***Respuesta endoscópica:** mejoría ≥50% desde el valor basal en el SES-CD o SES-CD ≤ 2. El análisis de subgrupos y las comparativas combinadas de la semana 12 en el estaban preespecificados, pero no se ajustaron por comparaciones múltiples (los valores de p son nominales). El análisis de subgrupos en el conjunto de datos combinado se realizaron *post hoc*.[1]
IC: intervalo de confianza; **IV:** intravenoso; **SES-CD:** puntuación endoscópica simple para la enfermedad de Crohn.

1. Suppl. Appendix de Pannaccione R et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6. **2.** Pannaccione R et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6.

Un tercio de los pacientes en GALAXI-2 presentaron remisión endoscópica a 48 semanas tras la respuesta clínica a 12 semanas*[1]

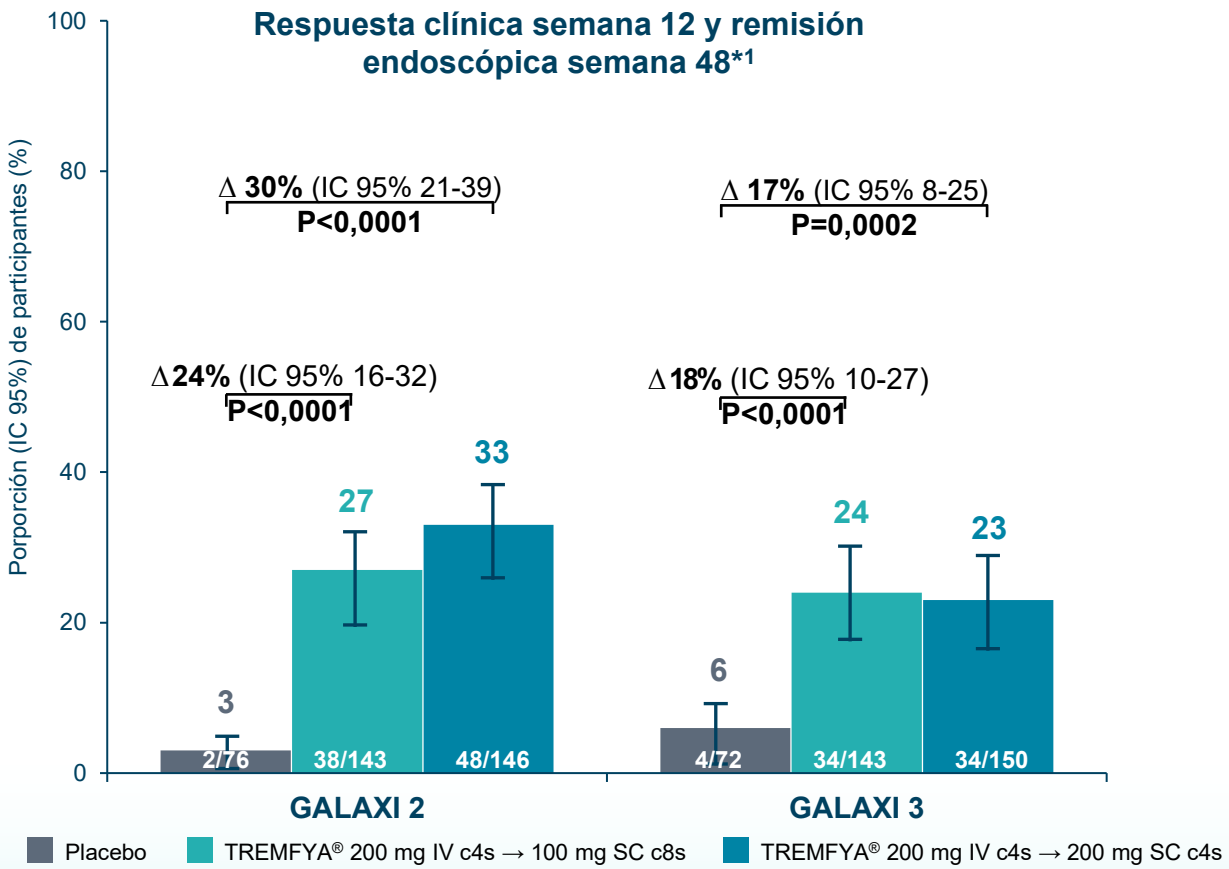


Figura 3B de Panaccione et al. 2025.[1] Puede consultar la figura completa en el anexo a esta presentación

Está demostrado que lograr resultados endoscópicos:[#2]

- Reduce la necesidad de resección quirúrgica
- Reduce el número de brotes de la enfermedad
- Reduce las hospitalizaciones

Alcanzar la **remisión clínica y la curación mucosa de forma temprana** (12 semanas) **redujo las hospitalizaciones, los ajustes de dosis y las intervenciones quirúrgicas**[#3]

*GALAXI-2 (n=508) y GALAXI-3 (n=513) fueron dos ensayos de registro de fase 3, idénticos de 48 semanas de duración, aleatorizados, doble ciego y con doble simulación, controlados con placebo y con un comparador activo (ustekinumab) en diseño *treat-through* en pacientes adultos con enfermedad de Crohn moderada a grave. **Respuesta clínica:** disminución de ≥100 puntos en CDAI desde el inicio o CDAI <150; **remisión endoscópica:** puntuación SES-CD ≤4, reducción desde el inicio de ≥2 puntos, y sin puntuación >1 en cualquier componente de las subescalas de SES-CD; [1] [#]Artículo de revisión.

c4s: cada 4 semanas; **c8s:** cada 8 semanas; **CDAI:** índice de actividad de la enfermedad de Crohn; **IC:** intervalo de confianza; **IV:** intravenoso; **SC:** subcutáneo; **SES-CD:** puntuación endoscópica simple para la enfermedad de Crohn.

1. Pannaccione R et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6. **2.** Benitez JM, et al. Role of endoscopy, cross-sectional imaging and biomarkers in Crohn's disease monitoring Gut 2013; 62:1806–1816. doi:10.1136/gutjnl-2012-303957. **3.** González-Lama Y et al. Mucosal healing in Crohn's disease: Relevance and controversies in real life clinical practice. Rev Esp Enferm Dig 2014;106(7):459-466.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

TREMFYA® demostró superioridad directa frente a ustekinumab en los endpoints clínico-endoscópicos en estudios doble ciego*[1]

GALAXI 2 y 3 agrupados: principales endpoint secundarios*[1]

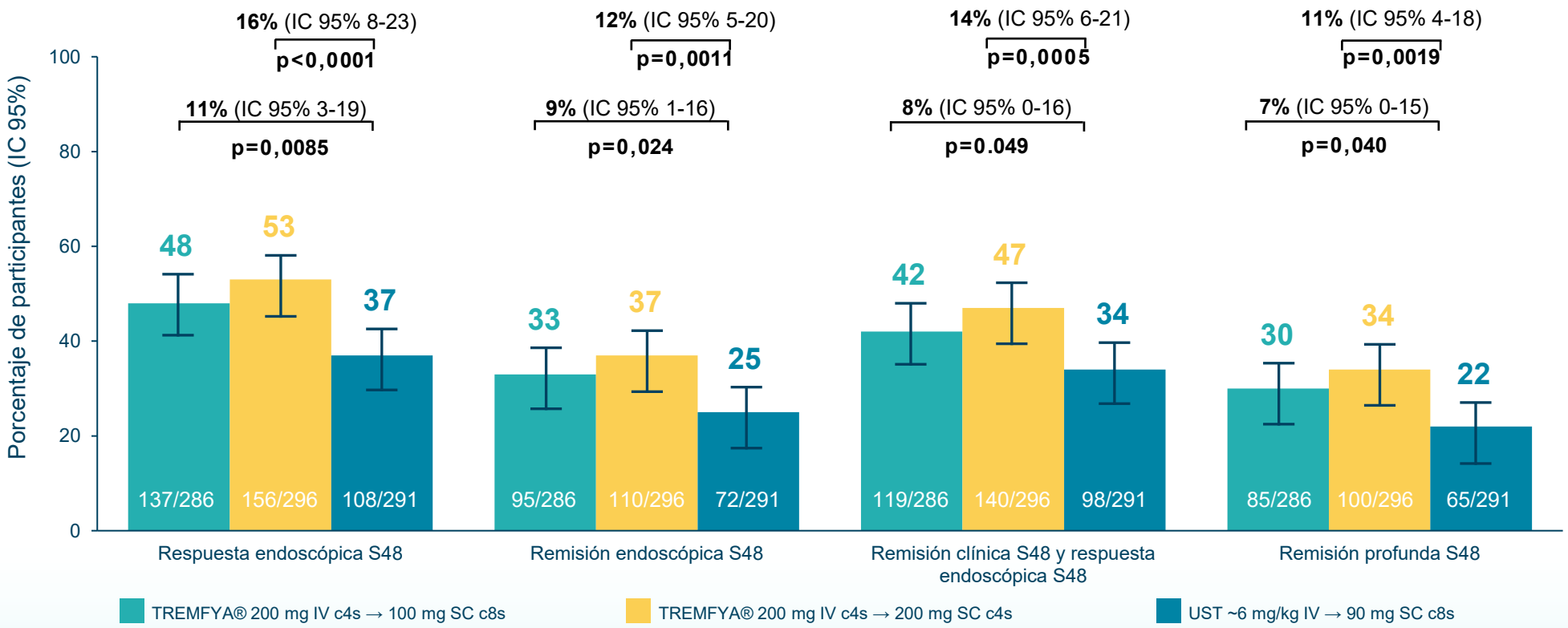


Figura 4 de Panaccione R, et al. 2025. [1]

*GALAXI-2 (n=508) y GALAXI-3 (n=513) fueron dos ensayos de registro de fase 3, idénticos de 48 semanas de duración, aleatorizados, doble ciego y con doble simulación, controlados con placebo y con un comparador activo (ustekinumab) en diseño *treat-through* en pacientes adultos con enfermedad de Crohn moderada a grave. **Respuesta endoscópica:** mejora ≥50% respecto al inicio en la puntuación SES-CD o puntuación SES-CD ≤2; **remisión endoscópica**: puntuación SES-CD ≤4, reducción desde el inicio de ≥2 puntos, y sin puntuación >1 en cualquier componente de las subescalas de SES-CD; **remisión clínica**: CDAI <150; **remisión profunda:** remisión clínica y endoscópica.[1]
c4s: cada 4 semanas; **c8S:** cada 8 semanas; **CDAI:** índice de actividad de la enfermedad de Crohn; **IC:** intervalo de confianza; **IV:** intravenoso; **S48:** semana 48; **SC:** subcutáneo; **SES-CD:** *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease.*

1. Pannaccione R et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6.

Johnson&Johnson

Tremfya® (guselkumab)

8 de cada 10 respondedores a la inducción con TREMFYA® se encontraban en remisión clínica a la semana 48*[1]

Los resultados fueron consistentes entre GALAXI-2 y GALAXI-3[2]

A las 48 semanas®

83,5%

REMISIÓN CLÍNICA*[1]

*Pacientes respondedores a la inducción tratados con TREMFYA® SC 200 mg c4s. Análisis combinado suplementario post-hoc en participantes con o sin respuesta a las 12 semanas de inducción con TREMFYA®.[1] GALAXI-2 (n=508) y GALAXI-3 (n=513) fueron dos ensayos de registro de fase 3, idénticos de 48 semanas de duración, aleatorizados, doble ciego y con doble simulación, controlados con placebo y con un comparador activo (ustekinumab) en diseño *treat-through* en pacientes adultos con enfermedad de Crohn moderada a grave. **Remisión clínica:** puntuación CDAI<150; **respuesta a la inducción:** disminución ≥100 puntos en CDAI respecto al basal o CDAI<150, evaluado en la semana 12.[2]
c4s: cada 4 semanas; **CDAI:** índice de actividad de la enfermedad de Crohn; **SC:** subcutáneo.

1. Apéndice de Pannaccione R, et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6. **2.** Pannaccione R, et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6.

Johnson&Johnson

Tremfya® (guselkumab)

Sumario

1. ¿Conocemos la carga real de la EC?
2. ¿Existe una ventana de oportunidad para los pacientes con EC?
3. ¿Cuál podría ser el beneficio a largo plazo de adelantar el inicio de una terapia eficaz?
4. ¿Podemos aspirar a objetivos más ambiciosos y exigentes?
5. ¿Qué resultados tenemos con las terapias actuales?
6. ¿Son todos los pacientes candidatos a una terapia con anti-TNF?
7. ¿Qué puede ofrecer un uso temprano de **TREMFYA®** en EC?
8. **¿Y si se utiliza TREMFYA® en pacientes BIO-naïve…?**
10. ¿Tiene impacto la duración de la EC en la consecución de objetivos clínicos y endoscópicos?
10. ¿La eficacia es independiente de la vía de administración?
11. **TREMFYA®** tiene la misma posología de inducción y mantenimiento en EC y CU[1]
12. En conclusión: ¿qué ha ofrecido **TREMFYA®** al tratamiento de la CU?

BIO-naïve: sin tratamiento biológico previo; **CU:** colitis ulcerosa; **EC:** enfermedad de Crohn; **TNF:** factor de necrosis tumoral.
1. Ficha técnica de TREMFYA®.

Johnson&Johnson

Tremfya® (guselkumab)

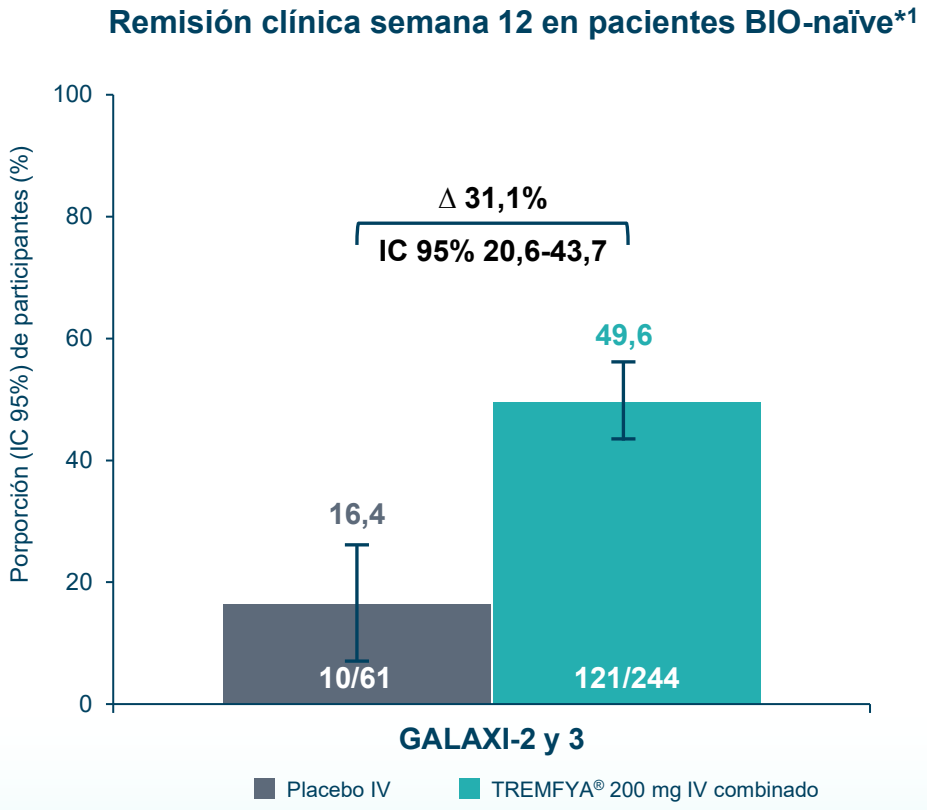
¿Y si se utiliza Tremfya® en pacientes BIO-naïve...?

BIO-naïve: sin tratamiento biológico previo.

Johnson&Johnson

Tremfya® (guselkumab)

~1 de cada 2 pacientes BIO-naïve tratados con TREMFYA® lograron la remisión clínica tras la inducción en la semana 12*[1]



Tras 3 administraciones de TREMFYA®

~50%

REMISIÓN CLÍNICA*[1]

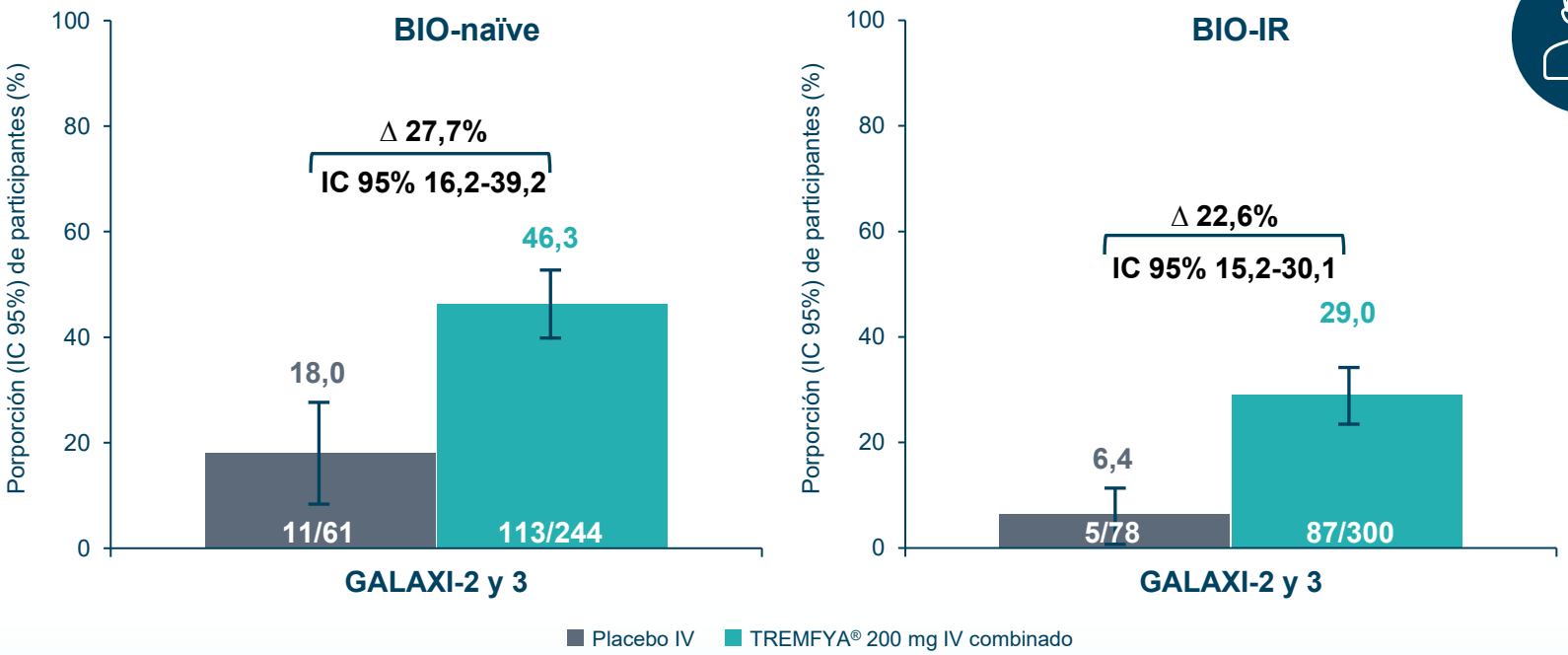
Figura adaptada del supp app.de Panaccione et al. 2025.[1] Puede consultar la figura completa en el anexo de esta presentación

*GALAXI-2 (n=508) y GALAXI-3 (n=513) fueron dos ensayos de registro de fase 3, idénticos de 48 semanas de duración, aleatorizados, doble ciego y con doble simulación, controlados con placebo y con un comparador activo (ustekinumab) en diseño *treat-through* en pacientes adultos con enfermedad de Crohn moderada a grave. **Remisión clínica:** CDAI<150.[2]
BIO-naïve: sin tratamiento biológico previo; **CDAI:** índice de actividad de la enfermedad de Crohn; **IC:** intervalo de confianza; **IV:** intravenoso.

1. Supp Appendix de Pannaccione R, et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6. **2.** Pannaccione R, et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6.

El 46% de los pacientes BIO-naïve alcanzaron respuesta endoscópica tras la inducción, vs. 29% los pacientes BIO-IR en la semana 12*[1]

Respuesta endoscópica semana 12 en pacientes BIO-naïve y BIO-IR*[1]



En pacientes BIO-*naïve*

46%

RESPUESTA ENDOSCÓPICA
a las 12 semanas*[1]

Figura adaptada del supp app.de Panaccione et al. 2025.[1] Puede consultar la figura completa en el anexo de esta presentación

*GALAXI-2 (n=508) y GALAXI-3 (n=513) fueron dos ensayos de registro de fase 3, idénticos de 48 semanas de duración, aleatorizados, doble ciego y con doble simulación, controlados con placebo y con un comparador activo (ustekinumab) en diseño *treat-through* en pacientes adultos con enfermedad de Crohn moderada a grave. **Respuesta endoscópica:** mejoría ≥50% desde el valor basal en el SES-CD o SES-CD ≤ 2.[2]
BIO-IR: intolerantes o con respuesta incompleta a biológico previo; **BIO-naïve:** sin tratamiento biológico previo; **CDAI:** índice de actividad de la enfermedad de Crohn; **IC:** intervalo de confianza; **IV:** intravenoso; **SES-CD:** puntuación endoscópica simple para la enfermedad de Crohn.

1. Supp Appendix de Pannaccione R, et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6. **2.** Pannaccione R, et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6.

TREMFYA® demostró superioridad directa frente a ustekinumab en los endpoints clínico-endoscópicos en pacientes BIO-naïve: remisión endoscópica en la semana 48*[1]

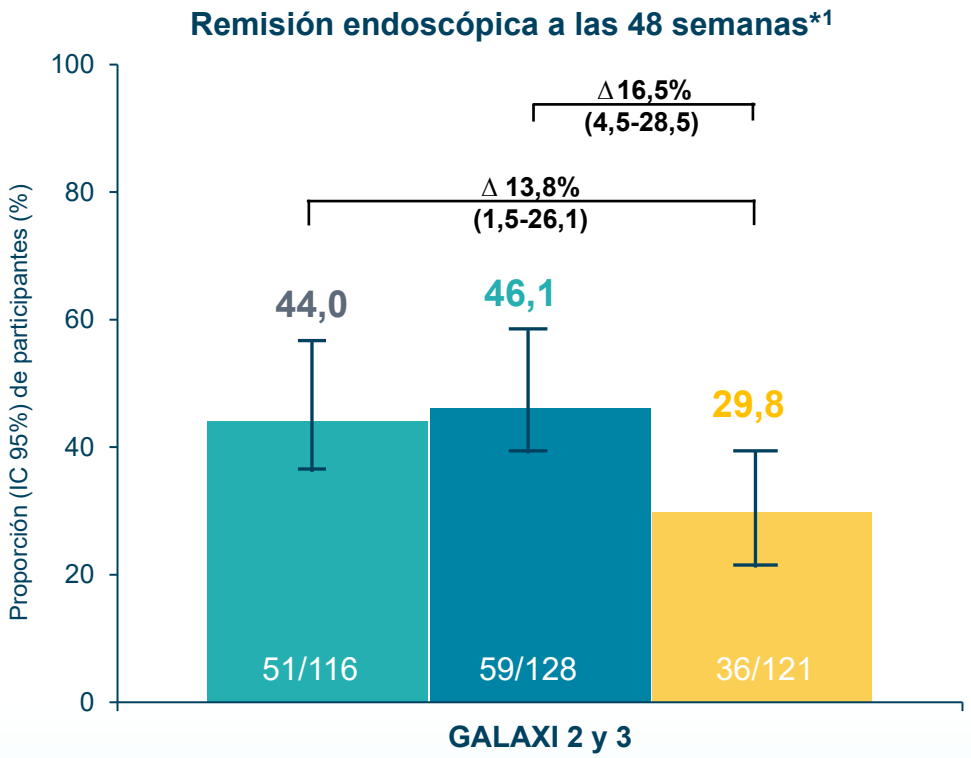


Figura adaptada del supp app.de Panaccione et al. 2025.[1] Puede consultar la figura completa en el anexo de esta presentación

En pacientes BIO-*naïve*

46,1%

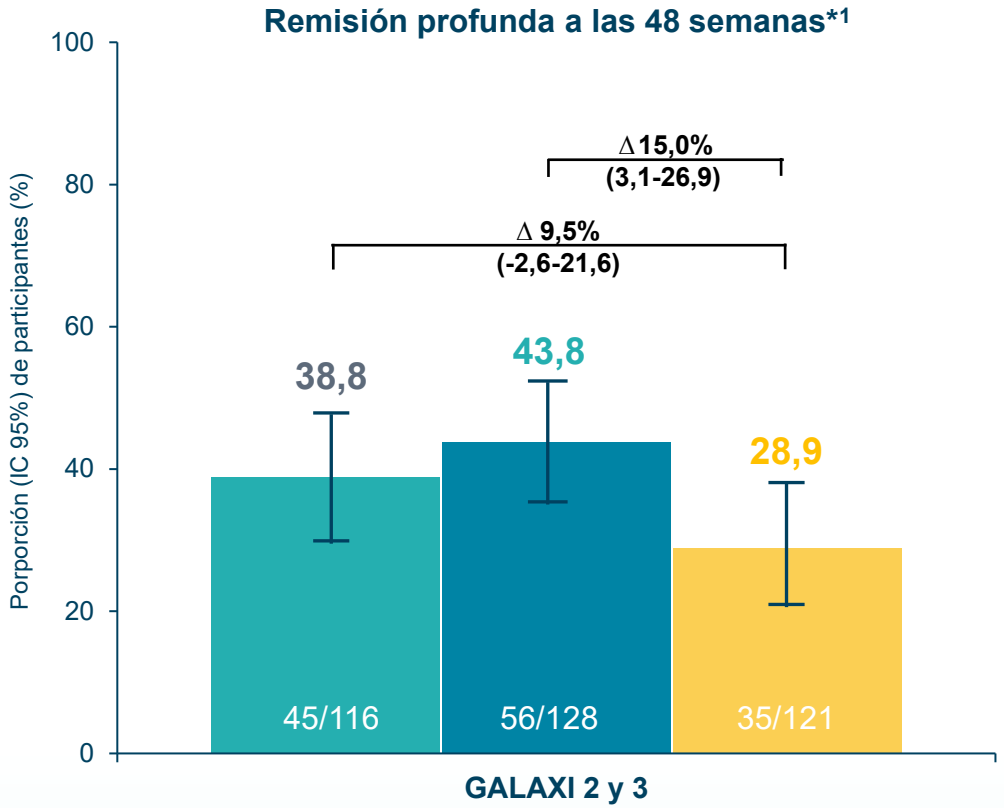
REMISIÓN ENDOSCÓPICA
a las 48 semanas
vs. 29,8% ustekinumab[1‡]

‡Pacientes tratados con TREMFYA® SC 200 mg c4s. *GALAXI-2 (n=508) y GALAXI-3 (n=513) fueron dos ensayos de registro de fase 3, idénticos de 48 semanas de duración, aleatorizados, doble ciego y con doble simulación, controlados con placebo y con un comparador activo (ustekinumab) en diseño *treat-through* en pacientes adultos con enfermedad de Crohn moderada a grave. **Remisión endoscópica:** puntuación SES-CD ≤4, reducción desde el inicio de ≥2 puntos, y sin puntuación >1 en cualquier componente de las subescalas de SES-CD.[2]
c4s: cada 4 semanas; **c8S:** cada 8 semanas; **BIO-naïve:** sin tratamiento biológico previo; **IC:** intervalo de confianza; **IV:** intravenoso; **SC:** subcutáneo; **SES-CD:** puntuación endoscópica simple para la enfermedad de Crohn; **UST**: ustekinumab.

1. Supp Appendix de Pannaccione R, et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6. **2.** Pannaccione R, et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

TREMFYA® demostró superioridad directa frente a ustekinumab en los endpoints clínico-endoscópicos en pacientes BIO-naïve: remisión profunda en la semana 48*[1]



TREMFYA® 200 mg IV c4s → 100 mg SC c8s TREMFYA® 200 mg IV c4s → 200 mg SC c4s UST ~6 mg/kg IV → 90 mg SC c8s

Figura adaptada del supp app.de Panaccione et al. 2025.[1] Puede consultar la figura completa en el anexo de esta presentación

En pacientes BIO-*naïve*

43,8%

REMISIÓN PROFUNDA
a las 48 semanas
vs. 28,9% ustekinumab[1‡]

‡Pacientes tratados con TREMFYA® SC 200 mg c4s. *GALAXI-2 (n=508) y GALAXI-3 (n=513) fueron dos ensayos de registro de fase 3, idénticos de 48 semanas de duración, aleatorizados, doble ciego y con doble simulación, controlados con placebo y con un comparador activo (ustekinumab) en diseño *treat-through* en pacientes adultos con enfermedad de Crohn moderada a grave. **Remisión profunda:** remisión clínica (CDAI<150) y endoscópica. **Remisión endoscópica:** puntuación SES-CD ≤4, reducción desde el inicio de ≥2 puntos, y sin puntuación >1 en cualquier componente de las subescalas de SES-CD.[2]
c4s: cada 4 semanas; **c8S:** cada 8 semanas; **BIO-naïve:** sin tratamiento biológico previo; **CDAI:** índice de actividad de la enfermedad de Crohn; **IC:** intervalo de confianza; **IV:** intravenoso; **SC:** subcutáneo; **SES-CD:** puntuación endoscópica simple para la enfermedad de Crohn; **UST**: ustekinumab.

1. Supp Appendix de Pannaccione R, et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6. **2.** Pannaccione R, et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6.

Johnson&Johnson Tremfya® (guselkumab)

Sumario

1. ¿Conocemos la carga real de la EC?
2. ¿Existe una ventana de oportunidad para los pacientes con EC?
3. ¿Cuál podría ser el beneficio a largo plazo de adelantar el inicio de una terapia eficaz?
4. ¿Podemos aspirar a objetivos más ambiciosos y exigentes?
5. ¿Qué resultados tenemos con las terapias actuales?
6. ¿Son todos los pacientes candidatos a una terapia con anti-TNF?
7. ¿Qué puede ofrecer un uso temprano de **TREMFYA®** en EC?
8. ¿Y si se utiliza **TREMFYA®** en pacientes BIO-naïve…?
10. **¿Tiene impacto la duración de la EC en la consecución de objetivos clínicos y endoscópicos?**
10. ¿La eficacia es independiente de la vía de administración?
11. **TREMFYA®** tiene la misma posología de inducción y mantenimiento en EC y CU[1]
12. En conclusión: ¿qué ha ofrecido **TREMFYA®** al tratamiento de la CU?

BIO-naïve: sin tratamiento biológico previo; **CU:** colitis ulcerosa; **EC:** enfermedad de Crohn; **TNF:** factor de necrosis tumoral.
1. Ficha técnica de TREMFYA®.

Johnson&Johnson

Tremfya® (guselkumab)

¿Tiene impacto la duración de la EC en la consecución de objetivos clínicos y endoscópicos?

EC: enfermedad de Crohn.

Johnson&Johnson

Tremfya® (guselkumab)

Análisis post-hoc de los estudios GALAXI[1,2]

Análisis post-hoc de los datos agrupados de los estudios GALAXI en fase 3, que valoró la eficacia de TREMFYA® en pacientes BIO-*naïve* con una duración de enfermedad ≤2 años, BIO-*naïve* con una duración de enfermedad >2 años y participantes BIO-IR*[2]

Distribución de los pacientes BIO-*naïve* en el análisis post-hoc

42% de los pacientes eran BIO-*naïve*[1] *(n=426)*

180 — **duración enfermedad ≤2 años[2]** (media [DE] 0,88 años [0,479])

246 — **duración enfermedad >2 años[2]** (media [DE] 8,07 años [6,447])

*Análisis *post hoc* de la eficacia de TREMFYA® en participantes BIO-naive con una duración de la enfermedad ≤2 años, participantes BIO-naive con una duración de la enfermedad >2 años y participantes BIO-IR, utilizando los datos combinados de los ensayos GALAXI de fase 3.[1] GALAXI-2 (n=508) y GALAXI-3 (n=513) fueron dos ensayos de registro de fase 3, idénticos de 48 semanas de duración, aleatorizados, doble ciego y con doble simulación, controlados con placebo y con un comparador activo (ustekinumab) en diseño *treat-through* en pacientes adultos con enfermedad de Crohn moderada a grave.[2]

BIO-IR: intolerancia o con respuesta inadecuada a biológicos previos; **BIO-*naïve*:** sin tratamiento biológico previo; **DE:** desviación estándar.

1. Pannaccione R et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3):48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6. **2.** Afzali A et al. Early disease efficacy of guselkumab therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: Post-hoc analysis from the phase 3 GALAXI 2 & 3 studies. Presentado en ECCO 2025 Congress. Berlín. Alemania. DOP060.

Johnson&Johnson

Tremfya® (guselkumab)

A largo plazo, los pacientes *BIO-naïve* con ≤2 años de enfermedad presentaron mayores tasas de remisión endoscópica *vs.* ustekinumab[$1]

Remisión endoscópica a las 48 semanas[1]

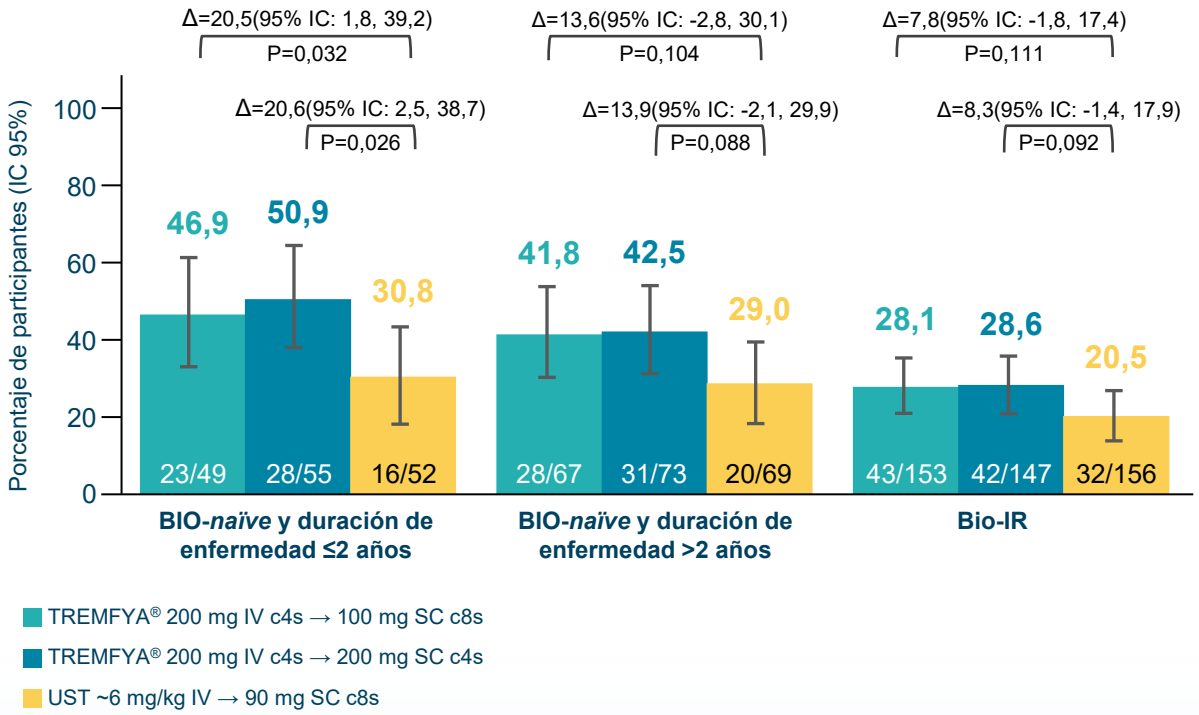


Figura de Afzali A, et al. ECCO 2025.[1]

RESULTADOS A 48 SEMANAS

En pacientes BIO-*naïve**

50,9%

REMISIÓN ENDOSCÓPICA
a las 48 semanas
vs. 30,8% ustekinumab[1‡]
(p nominal=0,026)

[$]Análisis *post hoc* de la eficacia de TREMFYA® en participantes BIO-naive con una duración de la enfermedad ≤2 años, participantes BIO-naive con una duración de la enfermedad >2 años y participantes BIO-IR, utilizando los datos combinados de los ensayos GALAXI de fase 3.[1] GALAXI-2 (n=508) y GALAXI-3 (n=513) fueron dos ensayos de registro de fase 3, idénticos de 48 semanas de duración, aleatorizados, doble ciego y con doble simulación, controlados con placebo y con un comparador activo (ustekinumab) en diseño *treat-through* en pacientes adultos con enfermedad de Crohn moderada a grave.[2] Todos los valores p son nominales. *Pacientes BIO-*naïve* con duración de la enfermedad ≤2 años. ‡Pacientes tratados con TREMFYA® SC 200 mg c4s. **Remisión endoscópica:** puntuación SES-CD ≤4, reducción desde el inicio de ≥2 puntos, y sin puntuación >1 en cualquier componente de las subescalas de SES-CD.

BIO-IR: intolerancia o con respuesta inadecuada a biológicos previos; **BIO-*naïve*:** sin tratamiento biológico previo; **c4s:** cada 4 semanas; **c8S:** cada 8 semanas; **IC:** intervalo de confianza; **IV:** intravenoso; **SC:** subcutáneo; **SES-CD:** puntuación endoscópica simple para la enfermedad de Crohn; **UST**: ustekinumab

1. Afzali A et al. Early disease efficacy of guselkumab therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: Post-hoc analysis from the phase 3 GALAXI 2 & 3 studies. Presentado en ECCO 2025 Congress. Berlín. Alemania. DOP060. **2.** Pannaccione R et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3):48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

A largo plazo, los pacientes *BIO-naïve* con ≤2 años de enfermedad presentaron tasas de remisión profunda más altas que BIO-*naïve* con >2 años de enfermedad y pacientes BIO-IR$[1]

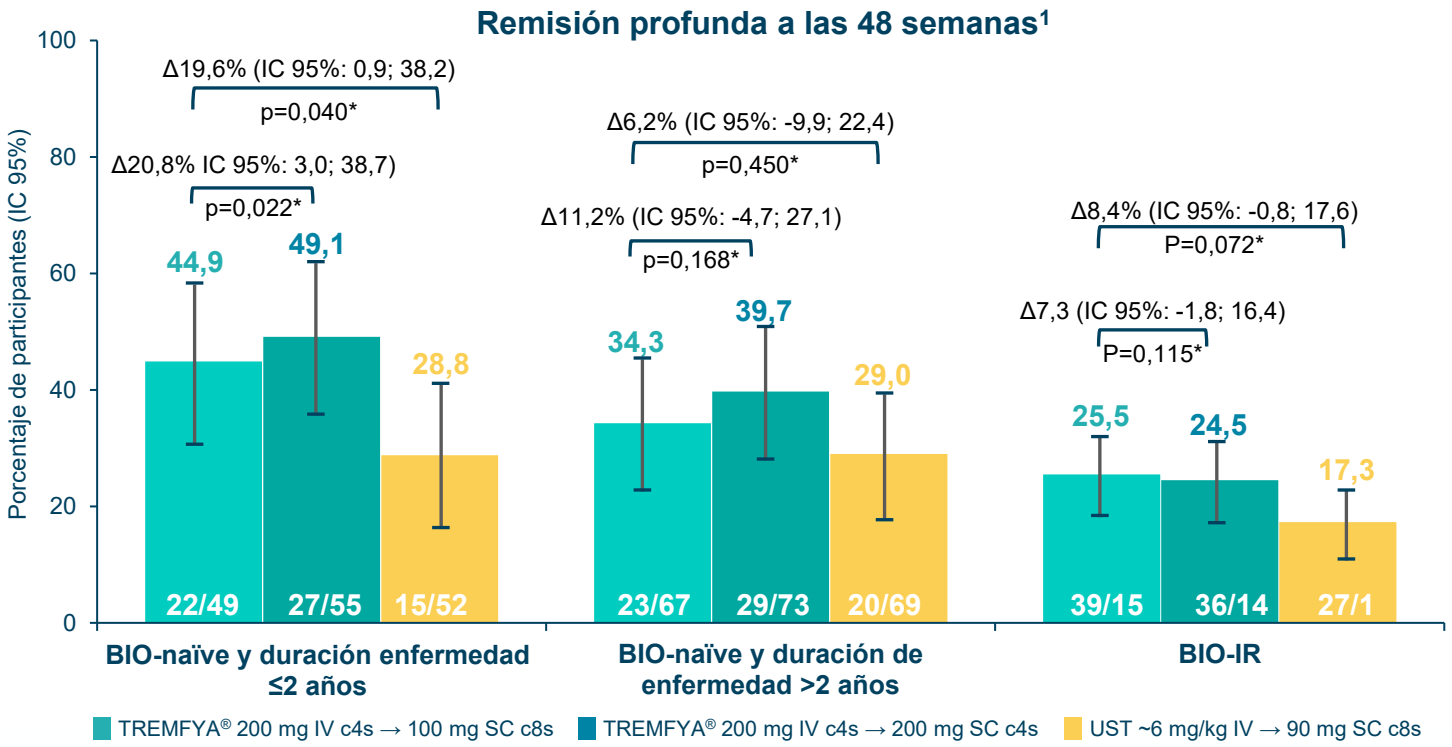


Figura de Afzali A, et al. ECCO 2025.[1]

RESULTADOS A 48 SEMANAS

En pacientes BIO-*naïve*#

1 de cada 2 pacientes

ALCANZARON REMISIÓN PROFUNDA
a las 48 semanas
***vs.* 28,8% ustekinumab[1]‡**
(p nominal=0,022)

No se observaron mayores tasas de remisión profunda con el uso temprano de ustekinumab[1]

$Análisis *post hoc* de la eficacia de TREMFYA® en participantes BIO-naive con una duración de la enfermedad ≤2 años, participantes BIO-naive con una duración de la enfermedad >2 años y participantes BIO-IR, utilizando los datos combinados de los ensayos GALAXI de fase 3.[1] GALAXI-2 (n=508) y GALAXI-3 (n=513) fueron dos ensayos de registro de fase 3, idénticos de 48 semanas de duración, aleatorizados, doble ciego y con doble simulación, controlados con placebo y con un comparador activo (ustekinumab) en diseño *treat-through* en pacientes adultos con enfermedad de Crohn moderada a grave.[2] *Valores p nominales. #Pacientes BIO-*naïve* con duración de la enfermedad ≤2 años. ‡Pacientes tratados con TREMFYA® SC 200 mg c4s. **Remisión profunda:** remisión clínica + remisión endoscópica. **Remisión clínica:** CDAI <150. **Remisión endoscópica:** puntuación SES-CD ≤4, reducción desde el inicio de ≥2 puntos, y sin puntuación >1 en cualquier componente de las subescalas de SES-CD.
BIO-IR: intolerancia o con respuesta inadecuada a biológicos previos; **BIO-*naïve*:** sin tratamiento biológico previo; **c4s:** cada 4 semanas; **c8S:** cada 8 semanas; **CDAI:** índice de actividad de la enfermedad de Crohn; **IC:** intervalo de confianza; **IV:** intravenoso; **SC:** subcutáneo; **SES-CD:** puntuación endoscópica simple para la enfermedad de Crohn; **UST**: ustekinumab.

1. Afzali A et al. Early disease efficacy of guselkumab therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: Post-hoc analysis from the phase 3 GALAXI 2 & 3 studies. Presentado en ECCO 2025 Congress. Berlín. Alemania. DOP060. **2.** Pannaccione R et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3):48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

Análisis *post-hoc* de GALAXI 2 y 3: impacto de la duración de la EC en la consecución de objetivos clínicos y endoscópicos*[1]

- Para el análisis se utilizaron los **datos combinados de GALAXI 2 y 3 de los pacientes tratados con TREMFYA®** según la **duración de la enfermedad**[1]

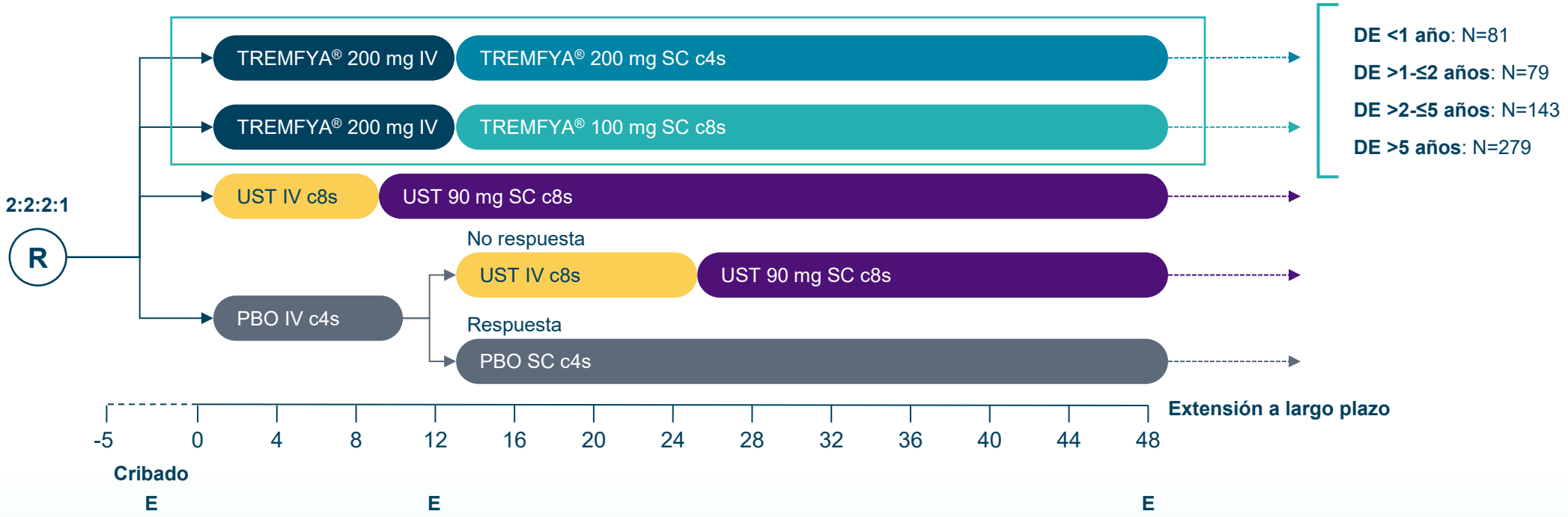


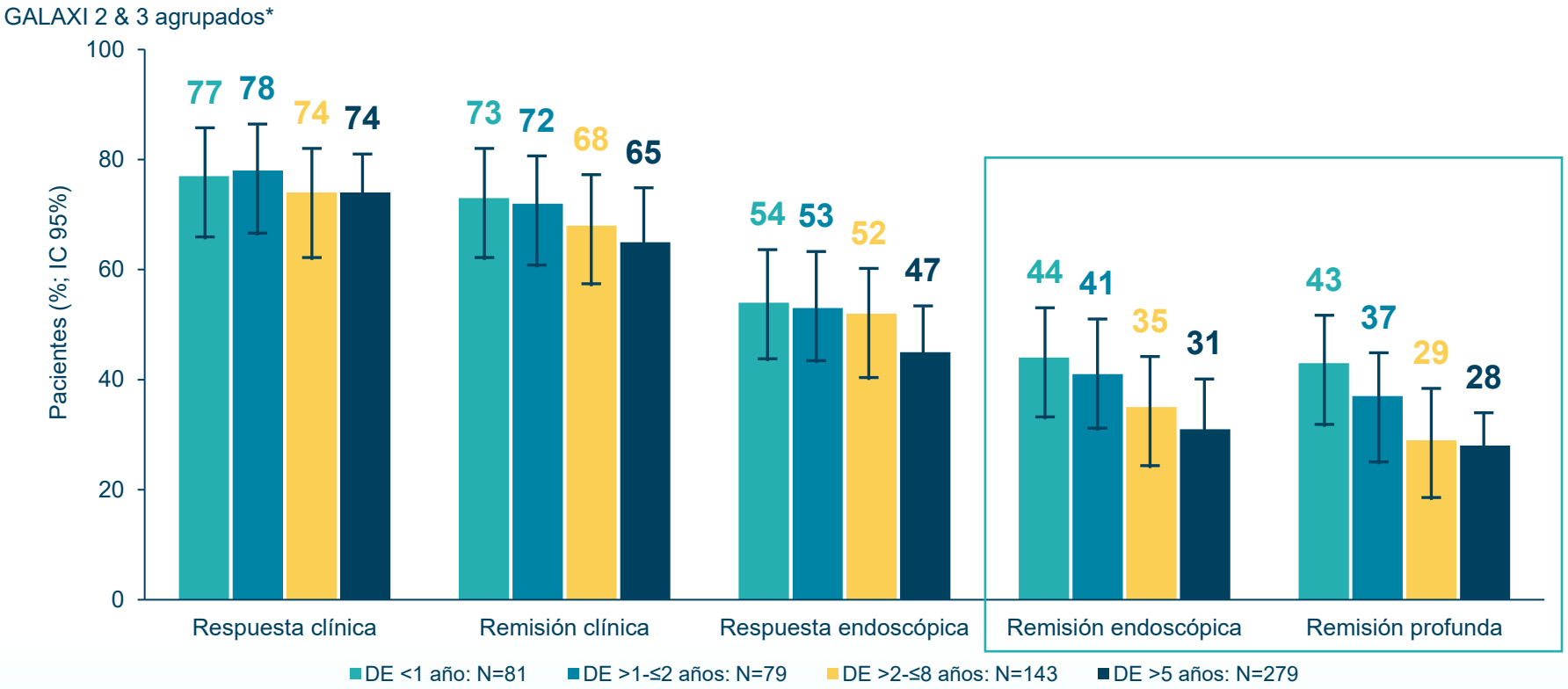
Figura de Ferrante M, et al. ECCO 2026.[1]

*GALAXI-2 (n=508) y GALAXI-3 (n=513) fueron dos ensayos de registro de fase 3, idénticos de 48 semanas de duración, aleatorizados, doble ciego y con doble simulación, controlados con placebo y con un comparador activo (ustekinumab) en diseño *treat-through* en pacientes adultos con enfermedad de Crohn moderada a grave.[2]
c4s: cada 4 semanas; **c8s:** cada 8 semanas; **DE:** duración de la enfermedad; **IV:** intravenoso; **EC:** enfermedad de Crohn **PBO**: placebo; **SC:** subcutáneo; **UST**: ustekinumab.

1. Ferrante M, et al. Impact of Disease Duration on Clinical and Endoscopic Responses at 1 Year in Patients with Crohn's Disease Treated With Guselkumab: Pooled Analysis of the GALAXI 2 & 3 StudiesPresented at ECCO 2026. P1102. **2.** Pannaccione R et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6.

Análisis *post-hoc*: El inicio temprano con TREMFYA® mejoró los resultados terapéuticos en pacientes con EC[1]

Resultados clínicos y endoscópicos a las 48 semanas según duración previa de la enfermedad[1]



Adaptado de la Figura de Ferrante M, et al. ECCO 2026.[1] Puede comprobar la figura original en el anexo de esta presentación.

*Análisis post-hoc de GALAXI-2 y GALAXI-3 combinados, que evaluó el impacto de la duración de la enfermedad sobre la consecución de los objetivos clínicos y endoscópicos en adultos con EC.[1] GALAXI-2 y GALAXI-3 fueron dos ensayos de registro de fase 3, idénticos de 48 semanas de duración, aleatorizados, doble ciego y con doble simulación, controlados con placebo y con un comparador activo (ustekinumab) en diseño *treat-through* en pacientes adultos con enfermedad de Crohn moderada a grave.[2] **Respuesta clínica:** Disminución de 100 puntos desde el inicio en CDAI o CDAI <150. **Remisión clínica:** CDAI <150. **Respuesta endoscópica:** mejora ≥50% desde el inicio en SES-CD o SES-CD ≤2. **Remisión endoscópica:** SES-CD ≤4 y una reducción ≥2 puntos desde el inicio y ninguna subescala con puntuación >1 en ningún componente individual. **Remisión profunda:**: remisión clínica y remisión endoscópica.[2]
CDAI: Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn; **DE:** duración de la enfermedad; **EC:** enfermedad de Crohn; **IC:** intervalo de confianza; **SES-CD**: Índice Endoscópico Simple para la Enfermedad de Crohn;

1. Ferrante M, et al. Impact of Disease Duration on Clinical and Endoscopic Responses at 1 Year in Patients with Crohn's Disease Treated With Guselkumab: Pooled Analysis of the GALAXI 2 & 3 Studies. Presented at ECCO 2026. P1102. **2.** Pannaccione R et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6.

Johnson&Johnson

Tremfya® (guselkumab)

Sumario

1 ¿Conocemos la carga real de la EC?

2 ¿Existe una ventana de oportunidad para los pacientes con EC?

3 ¿Cuál podría ser el beneficio a largo plazo de adelantar el inicio de una terapia eficaz?

4 ¿Podemos aspirar a objetivos más ambiciosos y exigentes?

5 ¿Qué resultados tenemos con las terapias actuales?

6 ¿Son todos los pacientes candidatos a una terapia con anti-TNF?

7 ¿Qué puede ofrecer un uso temprano de **TREMFYA®** en EC?

8 ¿Y si se utiliza **TREMFYA®** en pacientes BIO-naïve…?

10 ¿Tiene impacto la duración de la EC en la consecución de objetivos clínicos y endoscópicos?

10 **¿La eficacia es independiente de la vía de administración?**

11 **TREMFYA®** tiene la misma posología de inducción y mantenimiento en EC y CU[1]

12 En conclusión: ¿qué ha ofrecido **TREMFYA®** al tratamiento de la CU?

BIO-naïve: sin tratamiento biológico previo; **CU:** colitis ulcerosa; **EC:** enfermedad de Crohn; **TNF:** factor de necrosis tumoral.

1. Ficha técnica de TREMFYA®.

Johnson&Johnson

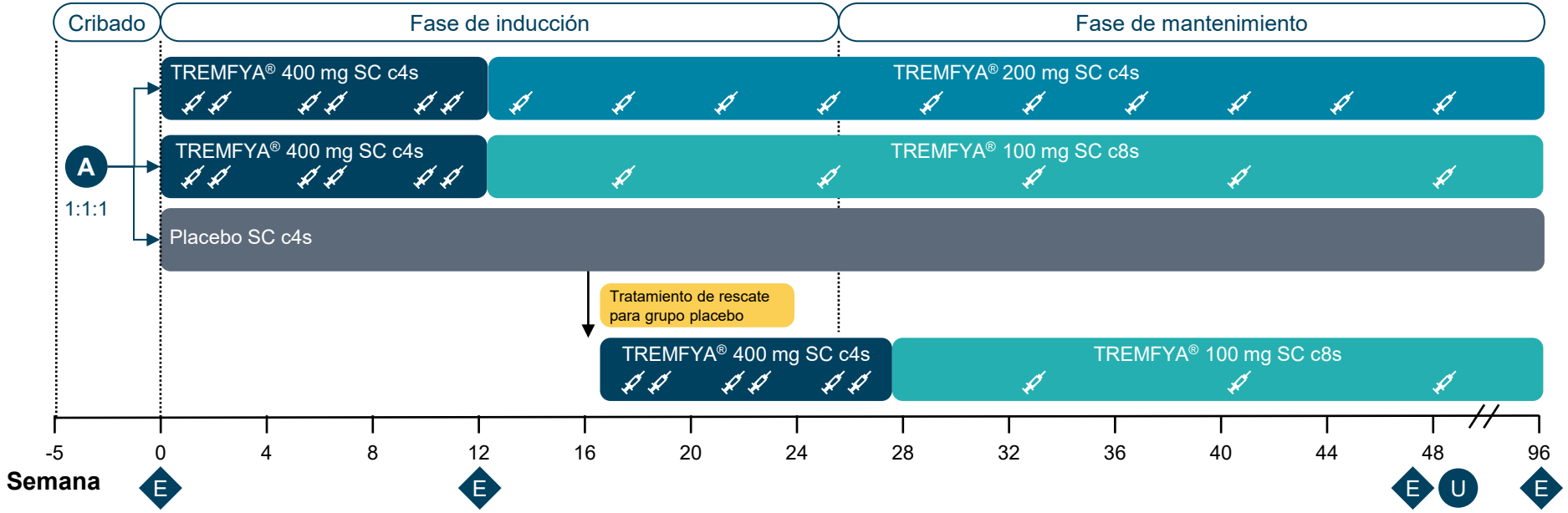
Tremfya® (guselkumab)

¿La eficacia es independiente a la vía de administración?

Johnson&Johnson

Tremfya®
(guselkumab)

Se evaluó la eficacia y seguridad de la inducción SC de TREMFYA®: diseño del estudio GRAVITI*[1]



Aleatorización estratificada por:
- Puntuación CDAI (≤300 o >300)
- SES-CD (≤12 o >12)
- Fracaso previo a biológicos

TREMFYA® 100 mg
TREMFYA® 200 mg
E Endoscopia
U Desenmascaramiento

Criterios para tratamiento de rescate
- CDAI > 220 y reducción <70 puntos desde en CDAI inicial en las semanas 12 y 16 o
- Incremento de SES-CD ≥ 50% desde el inicio en la semana 12

Tratamiento de rescate para brazos TREMFYA®:
Placebo SC para mantener el enmascaramiento

Figura 1 de Hart A, et al. 2025.[1]

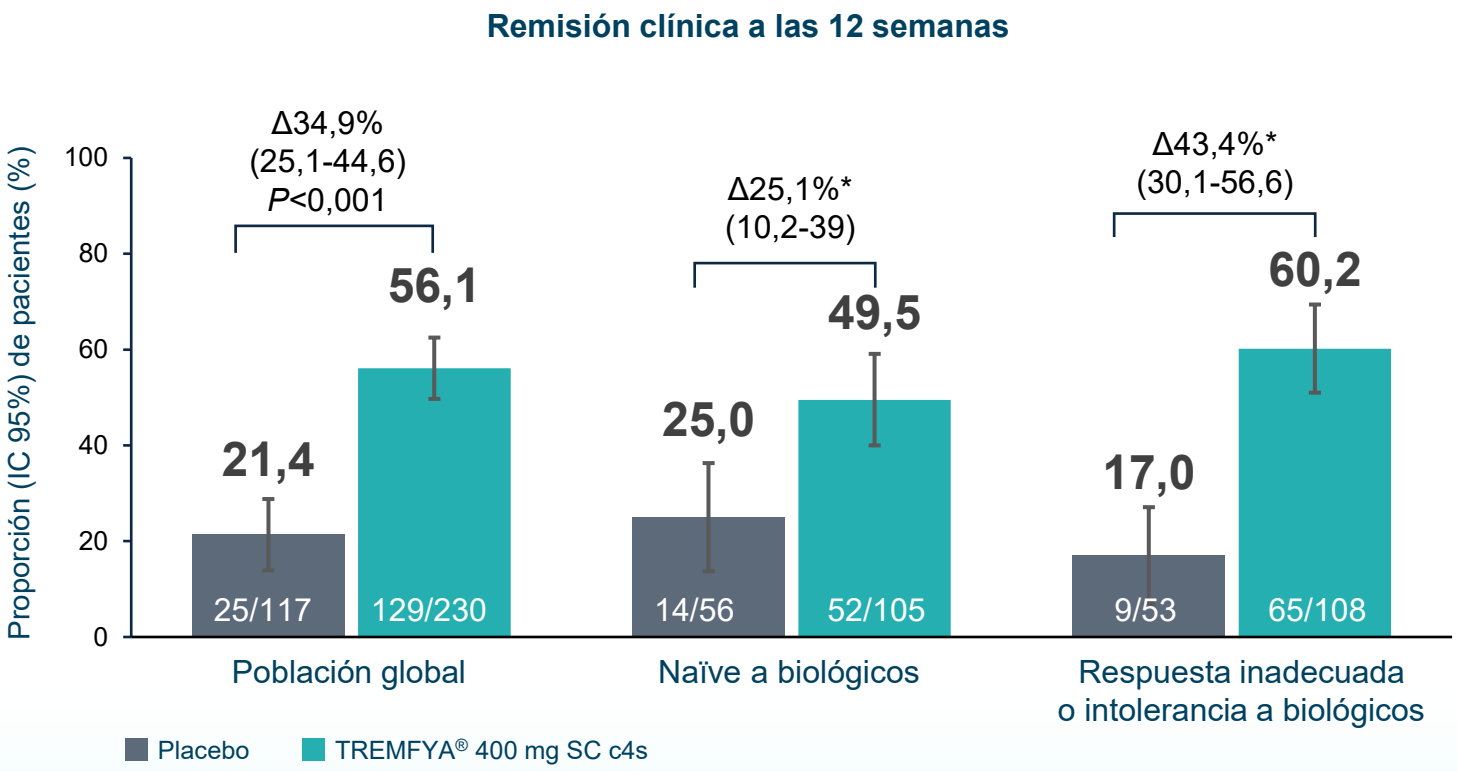
El 46,4% de los pacientes eran pacientes BIO-*naïve*[1]

*GRAVITI (n=347) fue un ensayo de fase 3, doble ciego, controlado con placebo en diseño *treat-through* de 48 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego, que valoró la inducción y mantenimiento subcutáneos de TREMFYA® en pacientes adultos con enfermedad de Crohn moderada a grave.[1]
A: aleatorización; **C4s:** cada 4 semanas; **C8s:** cada 8 semanas; **CDAI:** índice de actividad de la enfermedad de Crohn; **SC:** subcutáneo; **SES-CD:** puntuación endoscópica simple para la enfermedad de Crohn.

1. Hart A, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab Subcutaneous Induction and Maintenance in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results From the Phase 3 GRAVITI Study. Gastroenterology 2025;169:308-325. doi: 10.1053/j.gastro.2025.02.033

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

TREMFYA® en inducción SC: 1 de cada 2 pacientes lograron la remisión clínica tras la inducción[#1]



56%

En remisión clínica tras la inducción SC[1]

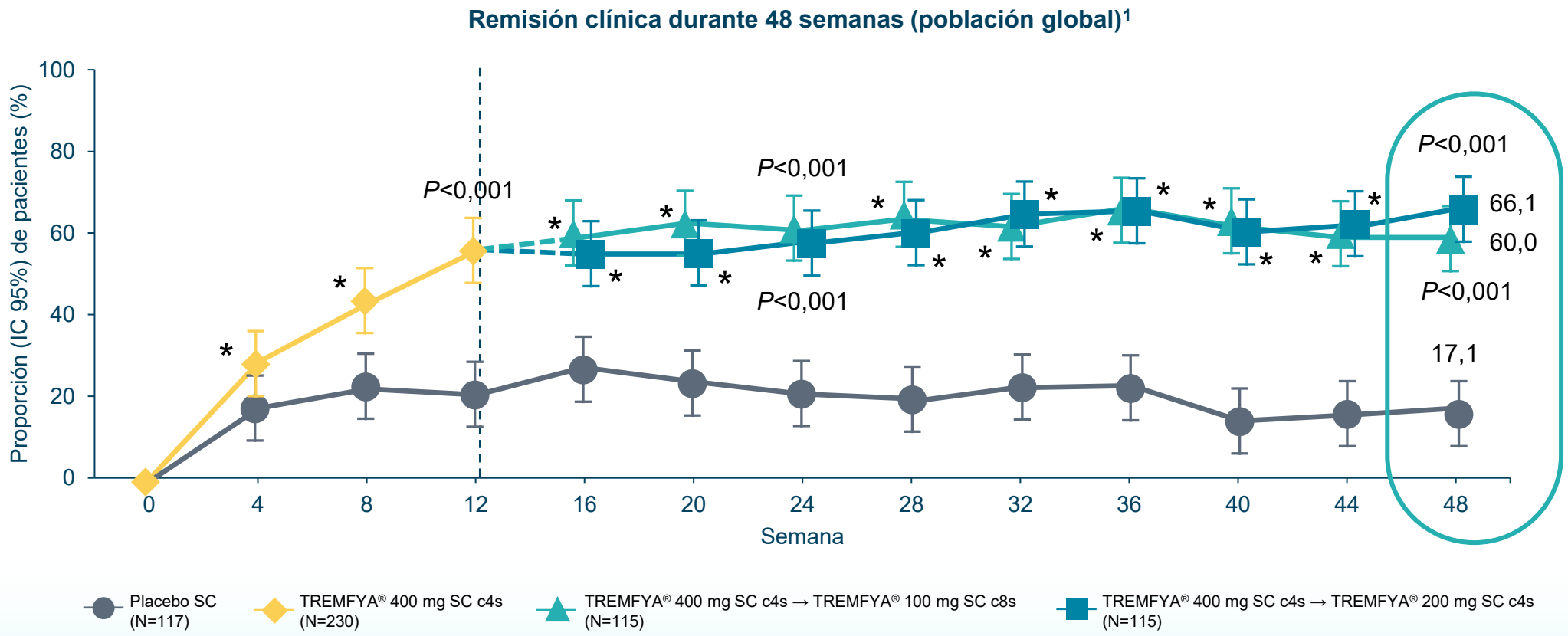
Adaptado de la figura 2A de Hart A, et al. 2025.[1] Puede consultar la figura original en el anexo de esta presentación.

[#]GRAVITI (n=347) fue un ensayo de fase 3, doble ciego, controlado con placebo en diseño *treat-through* de 48 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego, que valoró la inducción y mantenimiento subcutáneos de TREMFYA® en pacientes adultos con enfermedad de Crohn moderada a grave.[1] **Remisión clínica:** puntuación CDAI <150. *P <0,05 nominal
C4s: cada 4 semanas; **CDAI:** índice de actividad de la enfermedad de Crohn; **IC:** interlvalo de confianza; **SC:** subcutáneo.

1. Hart A, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab Subcutaneous Induction and Maintenance in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results From the Phase 3 GRAVITI Study. Gastroenterology 2025;169:308-325. doi: 10.1053/j.gastro.2025.02.033.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

Aproximadamente 6 de cada 10 pacientes tratados con TREMFYA® alcanzaron la remisión clínica a la semana 48 vs. placebo#[1]



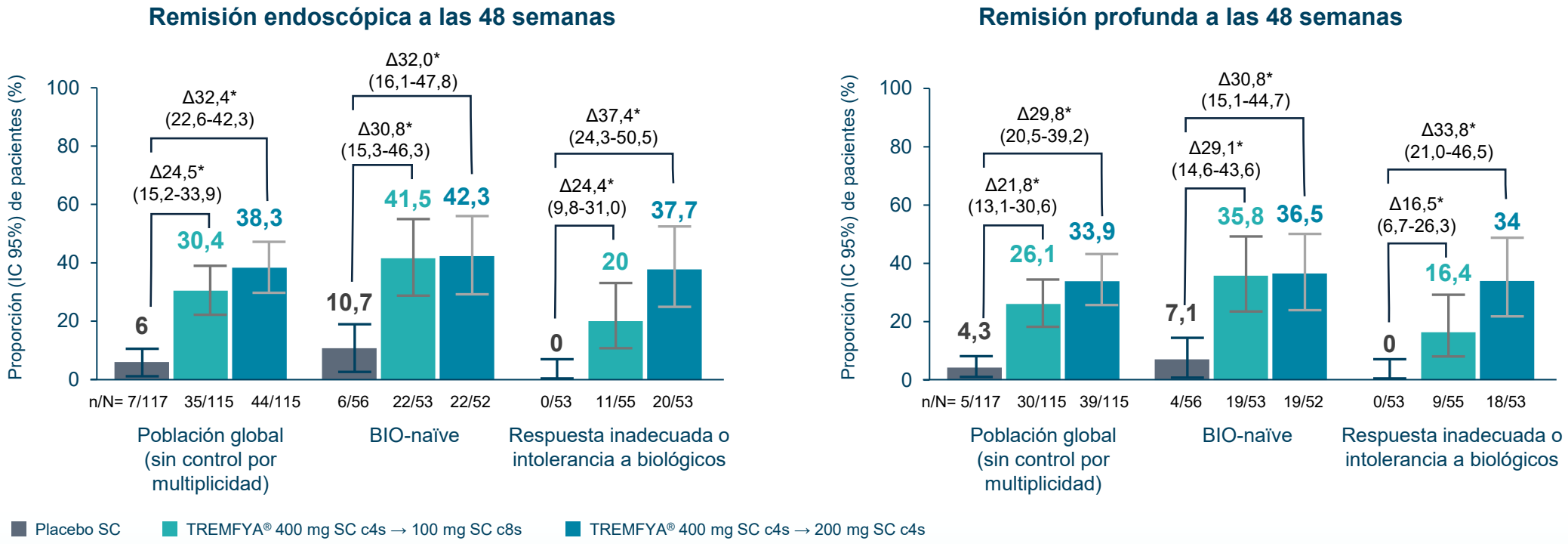
Adaptado de la figura 3C de Hart A, et al. 2025.[1] Puede consultar la figura original en el anexo de esta presentación.

#GRAVITI (n=347) fue un ensayo de fase 3, doble ciego, controlado con placebo en diseño *treat-through* de 48 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego, que valoró la inducción y mantenimiento subcutáneos de TREMFYA® en pacientes adultos con enfermedad de Crohn moderada a grave.[1] **Remisión clínica:** puntuación CDAI <150.[1] *P <0,05 nominal
C4s: cada 4 semanas; **c8s:** cada 8 semanas; **CDAI:** índice de actividad de la enfermedad de Crohn; **IC:** interlvalo de confianza; **SC:** subcutáneo.

1. Hart A et al. Efficacy and Safety of Guselkumab Subcutaneous Induction and Maintenance in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results From the Phase 3 GRAVITI Study. Gastroenterology 2025;169:308-325. doi: 10.1053/j.gastro.2025.02.033.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

La inducción + mantenimiento con TREMFYA® SC mejoró los objetivos endoscópicos a las 48 semanas *vs.* placebo[#1]



Adaptado de la figura 3E de Hart A, et al. 2025.[1] Puede consultar la figura original en el anexo de esta presentación.

[#]GRAVITI (n=347) fue un ensayo de fase 3, doble ciego, controlado con placebo en diseño *treat-through* de 48 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego, que valoró la inducción y mantenimiento subcutáneos de TREMFYA® en pacientes adultos con enfermedad de Crohn moderada a grave.[1] **Remisión endoscópica:** puntuación SES-CD ≤4, reducción desde el inicio de ≥2 puntos, y sin puntuación >1 en cualquier componente de las subescalas de SES-CD. **Remisión profunda:** remisión clínica (CDAI<150) y endoscópica. *P <0,05 nominal. **BIO-naïve:** sin tratamiento biológico previo; **c4s:** cada 4 semanas; **CDAI:** índice de actividad de la enfermedad de Crohn; **IC:** interlvalo de confianza; **SC:** subcutáneo; **SES-CD:** puntuación endoscópica simple para la enfermedad de Crohn.

1. Hart A, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab Subcutaneous Induction and Maintenance in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results From the Phase 3 GRAVITI Study. Gastroenterology 2025;169:308-325. doi: 10.1053/j.gastro.2025.02.033

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

Sumario

1. ¿Conocemos la carga real de la EC?
2. ¿Existe una ventana de oportunidad para los pacientes con EC?
3. ¿Cuál podría ser el beneficio a largo plazo de adelantar el inicio de una terapia eficaz?
4. ¿Podemos aspirar a objetivos más ambiciosos y exigentes?
5. ¿Qué resultados tenemos con las terapias actuales?
6. ¿Son todos los pacientes candidatos a una terapia con anti-TNF?
7. ¿Qué puede ofrecer un uso temprano de **TREMFYA®** en EC?
8. ¿Y si se utiliza **TREMFYA®** en pacientes BIO-naïve…?
10. ¿Tiene impacto la duración de la EC en la consecución de objetivos clínicos y endoscópicos?
10. ¿La eficacia es independiente de la vía de administración?
11. **TREMFYA® tiene la misma posología de inducción y mantenimiento en EC y CU[1]**
12. En conclusión: ¿qué ha ofrecido **TREMFYA®** al tratamiento de la CU?

BIO-naïve: sin tratamiento biológico previo; **CU:** colitis ulcerosa; **EC:** enfermedad de Crohn; **TNF:** factor de necrosis tumoral.
1. Ficha técnica de TREMFYA®.

Johnson&Johnson

Tremfya® (guselkumab)

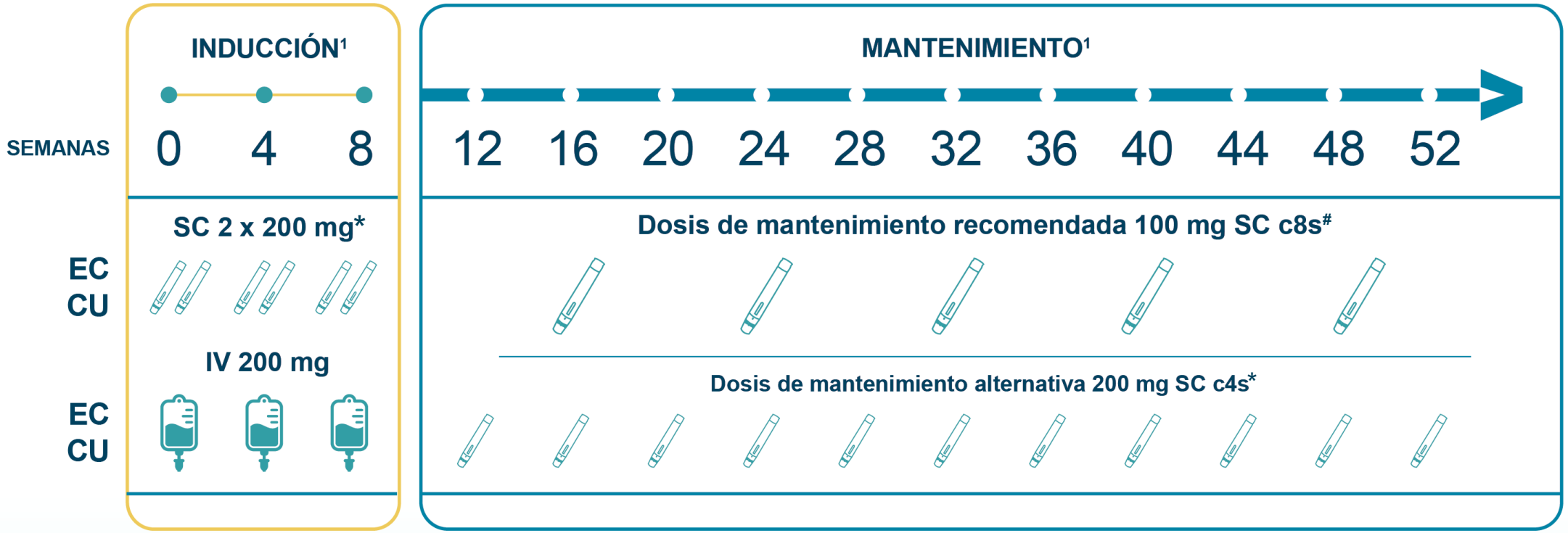
TREMFYA® TIENE LA MISMA POSOLOGÍA DE INDUCCIÓN Y MANTENIMIENTO EN EC Y CU[1]

CU: colitis ulcerosa; **EC:** enfermedad de Crohn.
1. Ficha técnica de TREMFYA®.

Johnson&Johnson

Tremfya® (guselkumab)

TREMFYA® ofrece la misma posología en CU y EC: tanto en la inducción como en el mantenimiento†1



Representación gráfica construida en base a la Ficha Técnica de TREMFYA®[1]

†Para más informacion consultar la seccion 4.2 Posología y forma de administración de la ficha técnica de TREMFYA®.[1] *En PushPen o jeringa precargada. #En pluma precargada o jeringa precargada.
c4S: cada 4 semanas; **c8s:** cada 8 semanas; **CU:** colitis ulcerosa; **EC**: enfermedad de Crohn; **IV:** intravenoso;**SC:** subcutáneo

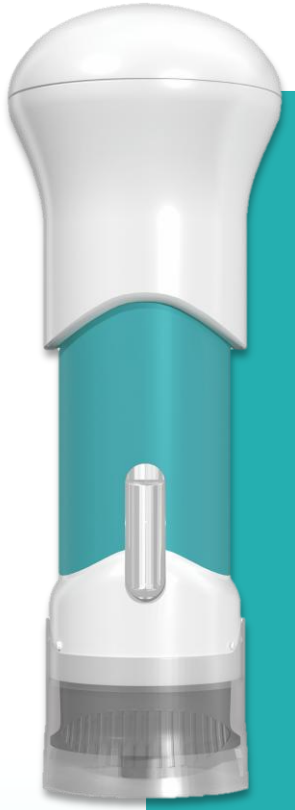
1. Ficha técnica TREMFYA®. Disponible en: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Spain/SMPC/ES-PL-0056.pdf.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

TREMFYA® ofrece dispositivos SC sencillos para adaptarse a las preferencias de los pacientes[1–3]

PUSH-PEN

- Autoinyector de 2 pasos[2]
- Administración al apretar contra la piel[2]
- Señal audible y visual con clics y gran ventana de visualización[2]
- Forma cuadrada antigiro única[2]
- Capacidad de 1 o 2 ml[#1]



ONE-PRESS

- Inyector de una pulsación controlado por el paciente[3,4]
- El 99% de los pacientes notifican estar satisfechos/muy satisfechos a las 28 semanas*[3]
- Ergonómico, se adapta cómodamente a la mano[3]
- La aguja queda oculta durante todo el proceso[3,4]

SC: subcutáneo
[#]Dependiendo de la pluma para dosis de 100 mg o 200 mg. *Evaluación en el estudio ORION, en pacientes con psoriasis en placas (TREMFYA®, n = 62; placebo, n = 16)[3]

1. Ficha técnica de TREMFYA®. Disponible en: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Spain/SMPC/ES-PL-0056.pdf. **2.** ONdrugDELIVERY. Success factors for the YpsoMate family of autoinjectors. Disponible en: https://www.ondrugdelivery.com/success-factors-for-the-ypsomate-family-of-autoinjectors (último acceso: marzo de 2025) **3.** Ferris LK et al. Efficacy and safety of guselkumab, administered with a novel patient-controlled injector (One-Press), for moderate-to-severe psoriasis: results from the phase 3 ORION study J Dermatolog Treat 2020; 31:152–159. doi: 10.1080/09546634.2019.1587145.4. Prospecto de TREMFYA®.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

Sumario

1 ¿Conocemos la carga real de la EC?

2 ¿Existe una ventana de oportunidad para los pacientes con EC?

3 ¿Cuál podría ser el beneficio a largo plazo de adelantar el inicio de una terapia eficaz?

4 ¿Podemos aspirar a objetivos más ambiciosos y exigentes?

5 ¿Qué resultados tenemos con las terapias actuales?

6 ¿Son todos los pacientes candidatos a una terapia con anti-TNF?

7 ¿Qué puede ofrecer un uso temprano de **TREMFYA®** en EC?

8 ¿Y si se utiliza **TREMFYA®** en pacientes BIO-naïve…?

10 ¿Tiene impacto la duración de la EC en la consecución de objetivos clínicos y endoscópicos?

10 ¿La eficacia es independiente de la vía de administración?

11 **TREMFYA®** tiene la misma posología de inducción y mantenimiento en EC y CU[1]

12 **En conclusión: ¿qué ha ofrecido TREMFYA® al tratamiento de la CU?**

BIO-naïve: sin tratamiento biológico previo; **CU:** colitis ulcerosa; **EC:** enfermedad de Crohn; **TNF:** factor de necrosis tumoral.

1. Ficha técnica de TREMFYA®.

Johnson&Johnson

Tremfya® (guselkumab)

EN CONCLUSIÓN: ¿QUE HA OFRECIDO TREMFYA® AL TRATAMIENTO DE LA EC?

EC: enfermedad de Crohn.

Johnson&Johnson

Tremfya® (guselkumab)

CARGA ENFERMEDAD
VENTANA OPORTUNIDAD
TRATAMIENTO TEMPRANO
OBJETIVOS AMBICIOSOS
TRATAMIENTOS ACTUALES
CANDIDATOS ANTI-TNF
USO TEMPRANO DE TREMFYA®
TREMFYA® EN BIO-NAÏVE
DURACIÓN EC
EFICACIA POR VÍA ADMINISTRACIÓN
POSOLOGÍA
TREMFYA®, ¿QUÉ HA OFRECIDO?

TREMFYA® ES EL PRIMER Y ÚNICO ANTI IL-23 CON SUPERIORIDAD DIRECTA DEMOSTRADA FRENTE A USTEKINUMAB EN LOS ENDPOINTS CLÍNICO-ENDOSCÓPICOS EN ESTUDIOS DOBLE CIEGO, TAMBIÉN EN PACIENTES BIO-*NAÏVE**[1,2]

1 EN GENERAL, LOS RESULTADOS DE TREMFYA® SUBRAYARON LOS BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO BIOLÓGICO TEMPRANO Y RESPALDARON EL USO DE TREMFYA® COMO OPCIÓN TEMPRANA DE TRATAMIENTO EN LA EC[#3]

Ficha técnica de TREMFYA® disponible en: Disponible en: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Spain/SMPC/ES-PL-0056.pdf.

*GALAXI-2 (n=508) y GALAXI-3 (n=513) fueron dos ensayos de registro de fase 3, idénticos de 48 semanas de duración, aleatorizados, doble ciego y con doble simulación, controlados con placebo y con un comparador activo (ustekinumab) en diseño *treat-through* en pacientes adultos con enfermedad de Crohn moderada a grave.[1] **Resultados a las 48 semanas:** TREMFYA® 100 mg SC c8s - TREMFYA® 200 mg SC c4s vs. ustekinumab semana 48: respuesta endoscópica: 48% - 53% vs. 37% (p=0,0085 – p<0,0001); remisión endoscópica: 33% - 37% vs. 25% (p=0,024 – p=0,0011); remisión profunda 30% - 34% vs.22% (p=0,040 – P=0,0019).[1] Pacientes BIO-naïve: TREMFYA® 100 mg SC c8s - TREMFYA® 200 mg SC c4s vs. ustekinumab semana 48: respuesta endoscópica 58,6% - 59,4% vs. 37%; remisión endoscópica 44% - 46,1% vs. 29,8%; remisión profunda: 38,8% - 43,8% vs28,9%.[2] *#Análisis *post hoc* de la eficacia de TREMFYA® en participantes BIO-naive con una duración de la enfermedad ≤2 años, participantes BIO-naive con una duración de la enfermedad >2 años y participantes BIO-IR, utilizando los datos combinados de los ensayos GALAXI de fase 3.[3] **Respuesta endoscópica:** mejora ≥50% respecto al inicio en la puntuación SES-CD o puntuación SES-CD ≤2; **remisión endoscópica:** puntuación SES-CD ≤4, reducción desde el inicio de ≥2 puntos, y sin puntuación >1 en cualquier componente de las subescalas de SES-CD; **remisión clínica**: puntuación CDAI <150; **remisión profunda:** remisión clínica y endoscópica.

1L: primera línea; **BIO-*naïve*:** sin tratamiento biológico previo; **C8S:** cada 8 semanas; **CDAI:** índice de actividad de la enfermedad de Crohn; **IL:** interleucina; **SC:** subcutáneo; **SES-CD:** puntuación endoscópica simple para la enfermedad de Crohn.

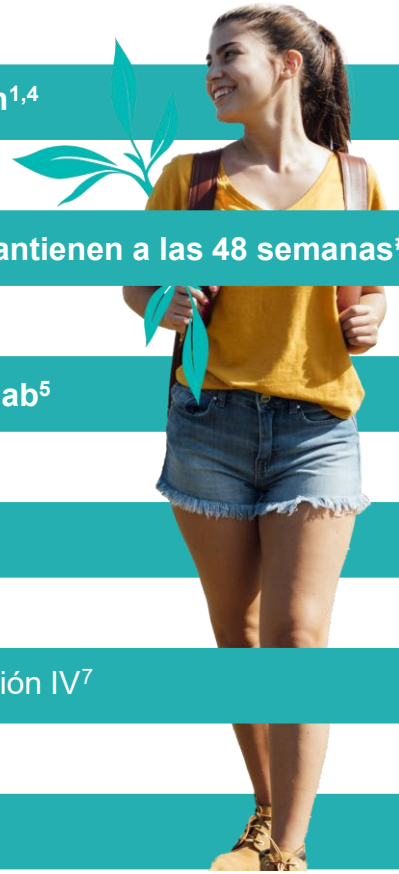
1. Pannaccione R, et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6. **2.** Suppl Appendix de Pannaccione R, et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6. **3.** Afzali A et al. Early disease efficacy of guselkumab therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: Post-hoc analysis from the phase 3 GALAXI 2 & 3 studies. Presentado en ECCO 2025 Congress. Berlín. Alemania. DOP060.

Johnson&Johnson

Tremfya® (guselkumab)

¿Qué ofreció Tremfya®?

- **Un mecanismo de acción diferencial**:[1-4] actúa en el **origen celular de la inflamación**[1,4]
- **Tasas elevadas de respuesta clínica y endoscópica desde la inducción que se mantienen a las 48 semanas**[#5,6]
- **Superioridad demostrada en los parámetros clínico-endoscópicos *vs.* ustekinumab**[5]
- **Un perfil de seguridad favorable y consistente**[1,5]
- **Inducción SC**:[1] para facilitar la vida a los pacientes y reducir el impacto de la administración IV[7]
- **Dispositivo cómodo y fácil de manejar**[1,8,9]



[#]Respuesta endoscópica a las 12 semanas: TREMFYA® 36,9% vs. 12,2% placebo (p nominal <0,001).[6] Respuesta clínica a las 12 semanas y remisión endoscópica a las 48 semanas: 33% TREMFYA® 200 mg c4s, 27% TREMFYA® 100 mg c8s, 3% placebo en GALAXI 2 y 23% TREMFYA® 200 mg c4s, 24% TREMFYA® 100 mg c8s, 6% placebo en GALAXI 3; p<0,0001 para todos los grupos de TREMFYA® *vs.*placebo. excepto TREMFYA® 200 mg SC c4s en GALAXI 3 (p=0,0002).[5] **Respuesta clínica:** reducción de ≥100 puntos desde el inicio en CDAI o CDAI <150; ***r*espuesta endoscópica:** mejora ≥50% respecto al inicio en la puntuación SES-CD o puntuación SES-CD ≤2; **remisión endoscópica:** puntuación SES-CD 4 y reducción de 2 puntos desde el inicio y ninguna puntuación >1 en cualquier componente individual.
c4s: cada 4 semanas; **c8s:** cada 8 semanas; **CDAI:** índice de actividad de la enfermedad de Crohn; **IV:** intravenoso; **SC:** subcutáneo; **SES-CD:** puntuación endoscópica simple para la enfermedad de Crohn.

1. Ficha técnica de TREMFYA®. Disponible en: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Spain/SMPC/ES-PL-0056.pdf. **2.** Ficha técnica de mirikizumab. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/ human/EPAR/omvoh, Ultima consulta: Enero 2026. **3.** Ficha técnica de risankizumab. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skyrizi. Última consulta: Enero 2026. **4.** Pugliano CL et al. Practical considerations for the use of IL-23p19 inhibitors in inflammatory bowel disease: how to choose between them and why it matters?. J Crohn Col 2025;19(8):jjaf144. doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaf144. **5.** Pannaccione R, et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6. **6.** Suppl Appendix de Pannaccione R, et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6. **7.** Bittner B, et al. Subcutaneous Administration of Biotherapeutics: An Overview of Current Challenges and Opportunities. BioDrugs. 2018 Oct;32(5):425-440. doi: 10.1007/s40259-018-0295-0. **8.** ONdrugDELIVERY. Success factors for the YpsoMate family of autoinjectors. Disponible en: https://www.ondrugdelivery.com/success-factors-for-the-ypsomate-family-of-autoinjectors (último acceso: marzo de 2025) **9.** Ferris LK et al. Efficacy and safety of guselkumab, administered with a novel patient-controlled injector (One-Press), for moderate-to-severe psoriasis: results from the phase 3 ORION study J Dermatolog Treat 2020; 31:152–159. doi: 10.1080/09546634.2019.1587145.

Johnson&Johnson

Tremfya® (guselkumab)

ANEXOS

Johnson&Johnson

Tremfya®
(guselkumab)

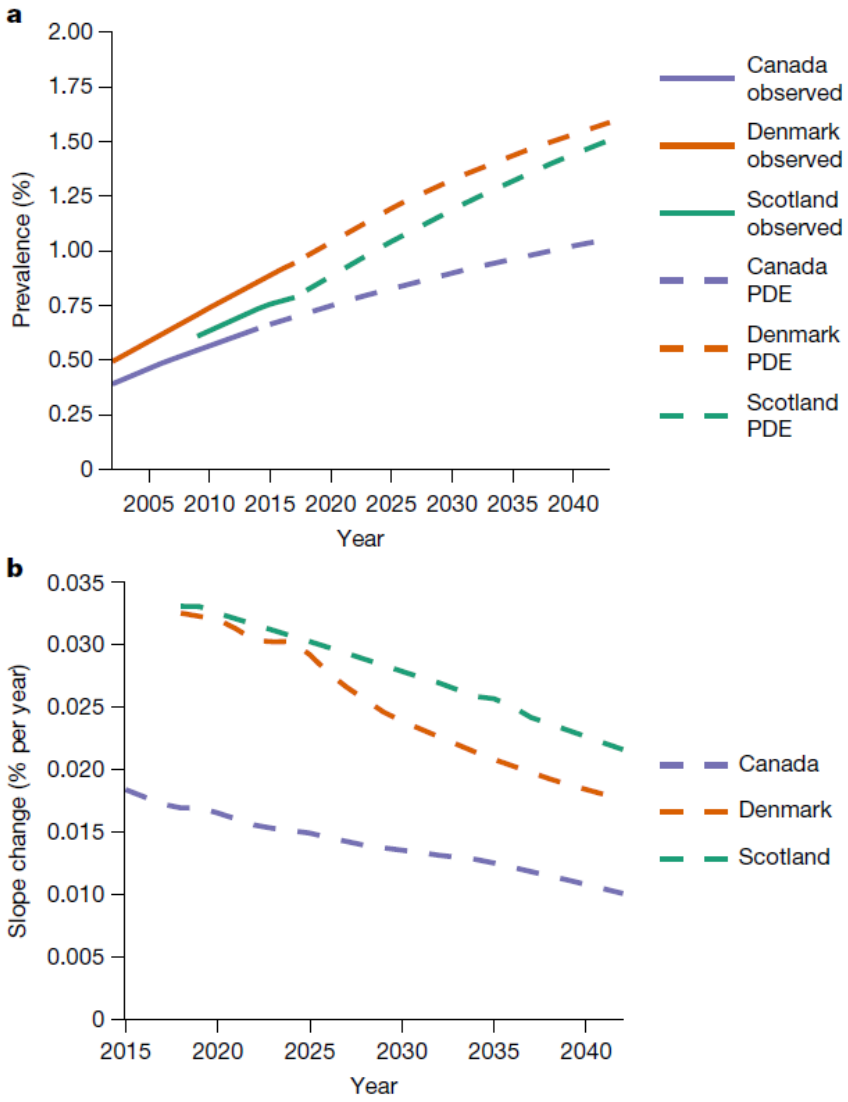


Fig. 4 | PDE-modelled time-dependent prevalence. a, Modelled time-dependent prevalence of IBD in Canada (observed data, 2007–2014), Denmark (observed data, 2010–2017) and Scotland (observed data, 2010–2017). **b**, Central difference approximations of the slopes of time-dependent IBD prevalence.

Hracs L, et al. Global evolution of inflammatory bowel disease across epidemiologic stages Nature. 2025;642:458-66. doi: 10.1038/s41586-025-08940-0.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

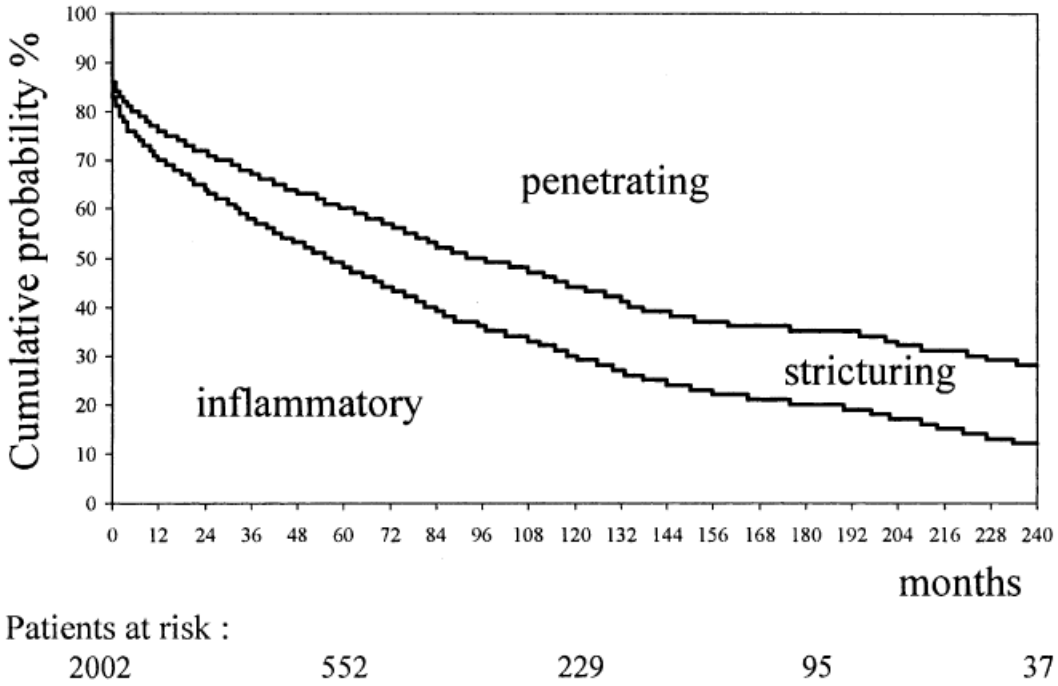


FIG. 1. Kaplan-Meier estimates of remaining free of penetrating complication (upper curve) and free of stricturing and/or penetrating complication (lower curve) in 2,002 patients with Crohn's disease since onset (diagnosis) of the disease. The number of patients at risk referred to the number of patients at risk for any complication.

Cosnes J, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2002 Jul;8(4):244-50. doi: 10.1097/00054725-200207000-00002.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

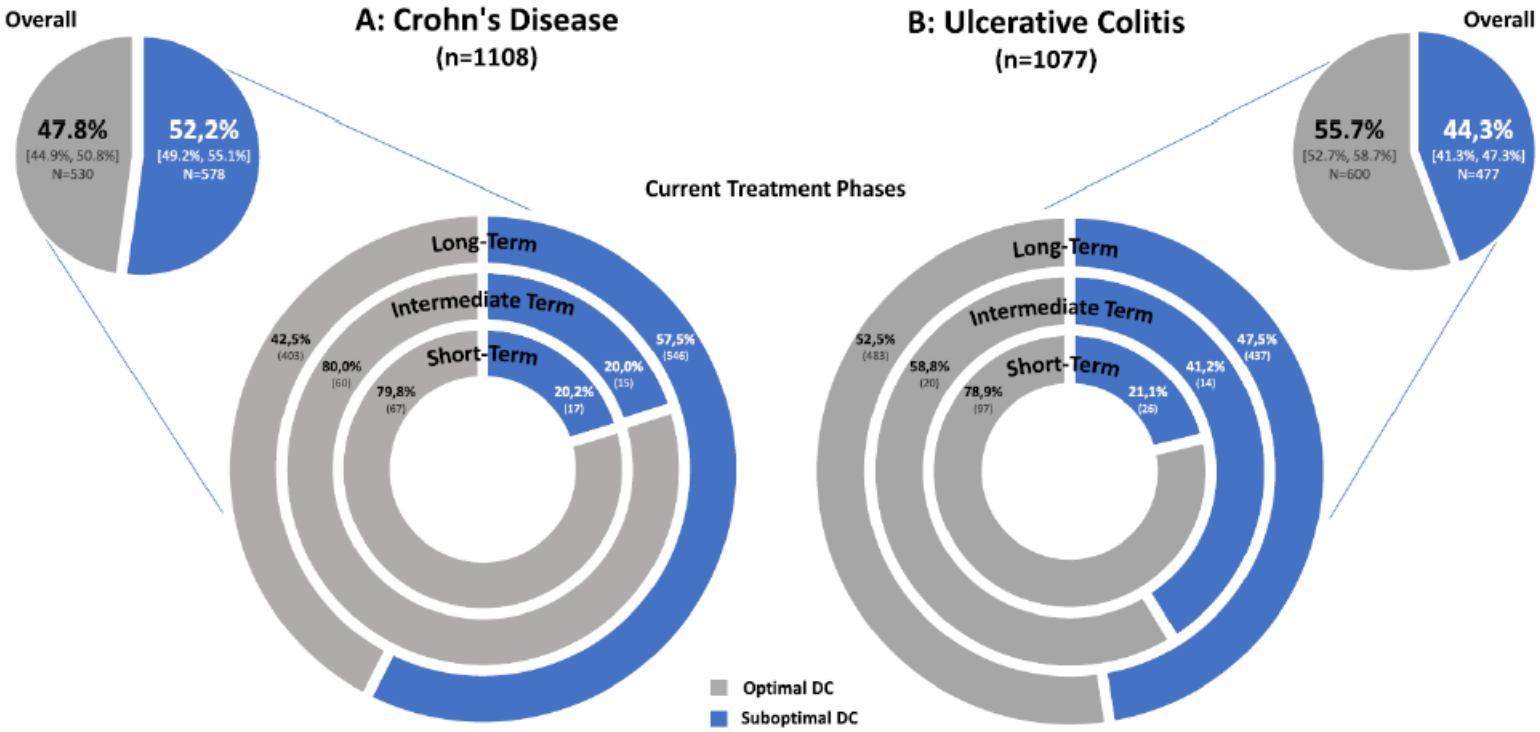
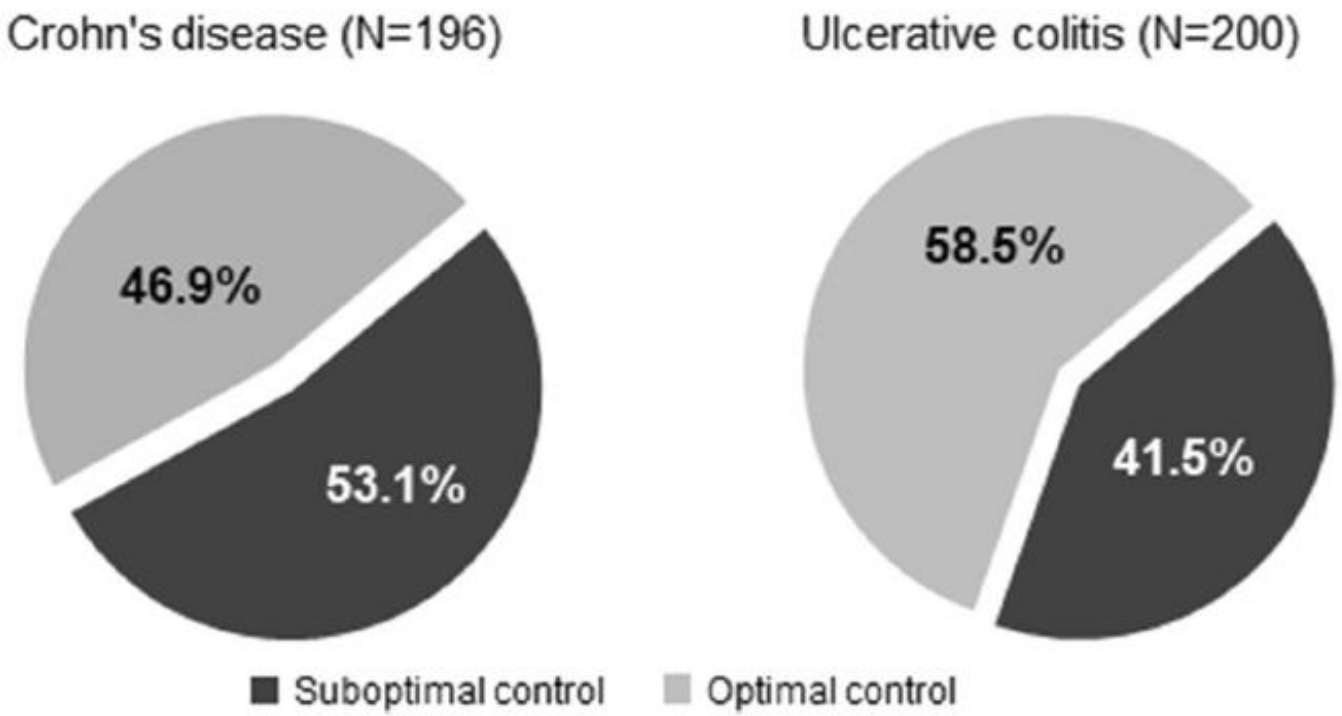


FIGURE 2 Patients with suboptimal disease control at index[a]—overall and by treatment phase. [a]Described as patients with the presence of red flag(s). DC, disease control; *n*, number of patients. Analysis for UC and CD were conducted separately. If there were no red flags indicating a patient had suboptimal disease control by default, the patient was considered to have optimal disease control.

D'Amico F et al. Proportion of inflammatory bowel diseases patients with suboptimal disease control in daily clinical practice --Real world evidence from the inflammatory bowel diseases podcast study. United European Gastroenterol J. 2024;12:705 -716. doi: 10.1002/ueg2.12572.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

Fig. 1 Proportion of patients with suboptimal and optimal control based on red flags according to STRIDE II



Vega P, et al. IBD-PODCAST Spain: A Close Look at Current Daily Clinical Practice in IBD Management. Dig Dis Sci. 2024 Mar;69(3):749-765. doi: 10.1007/s10620-023-08220-9.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

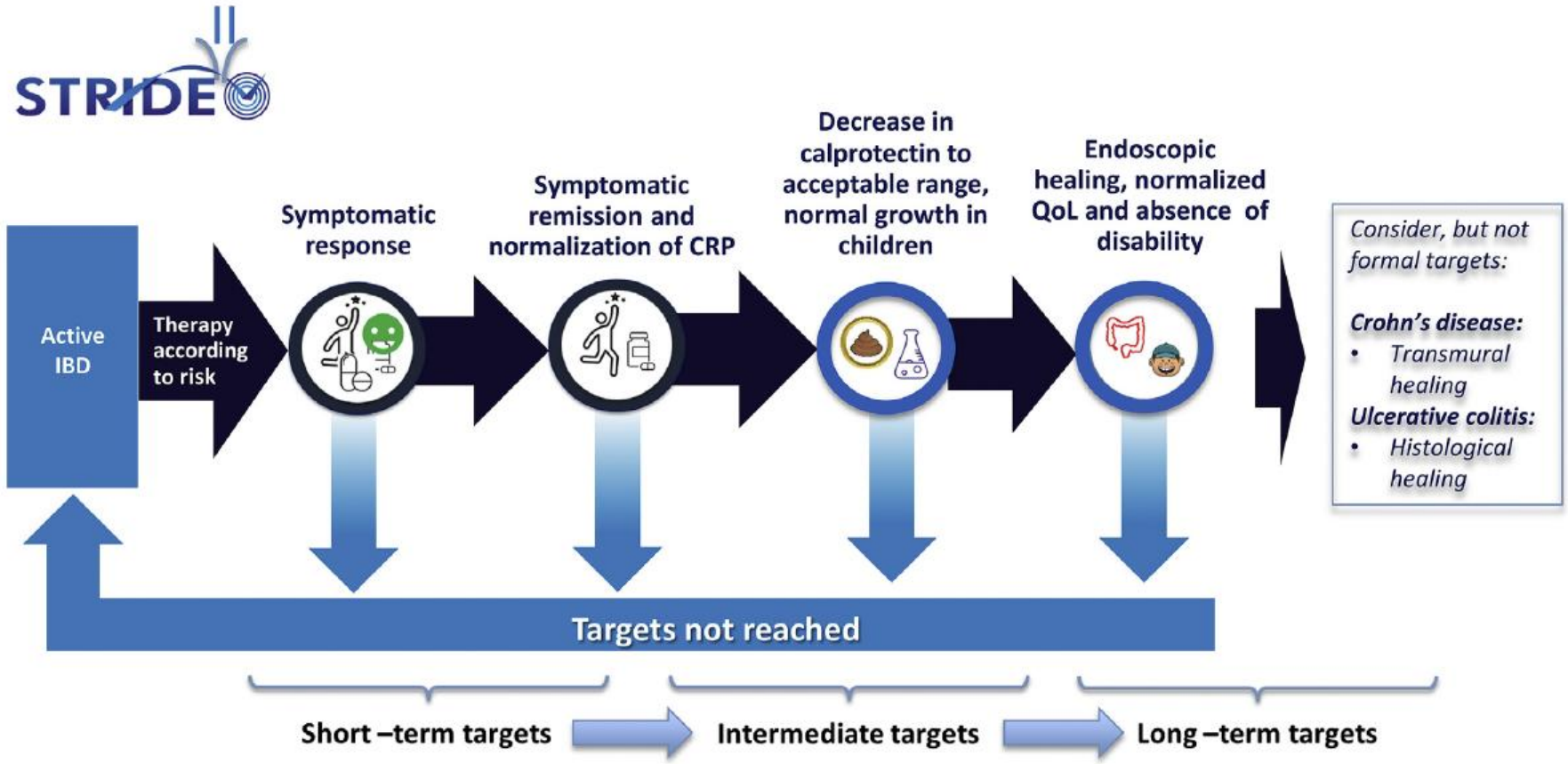
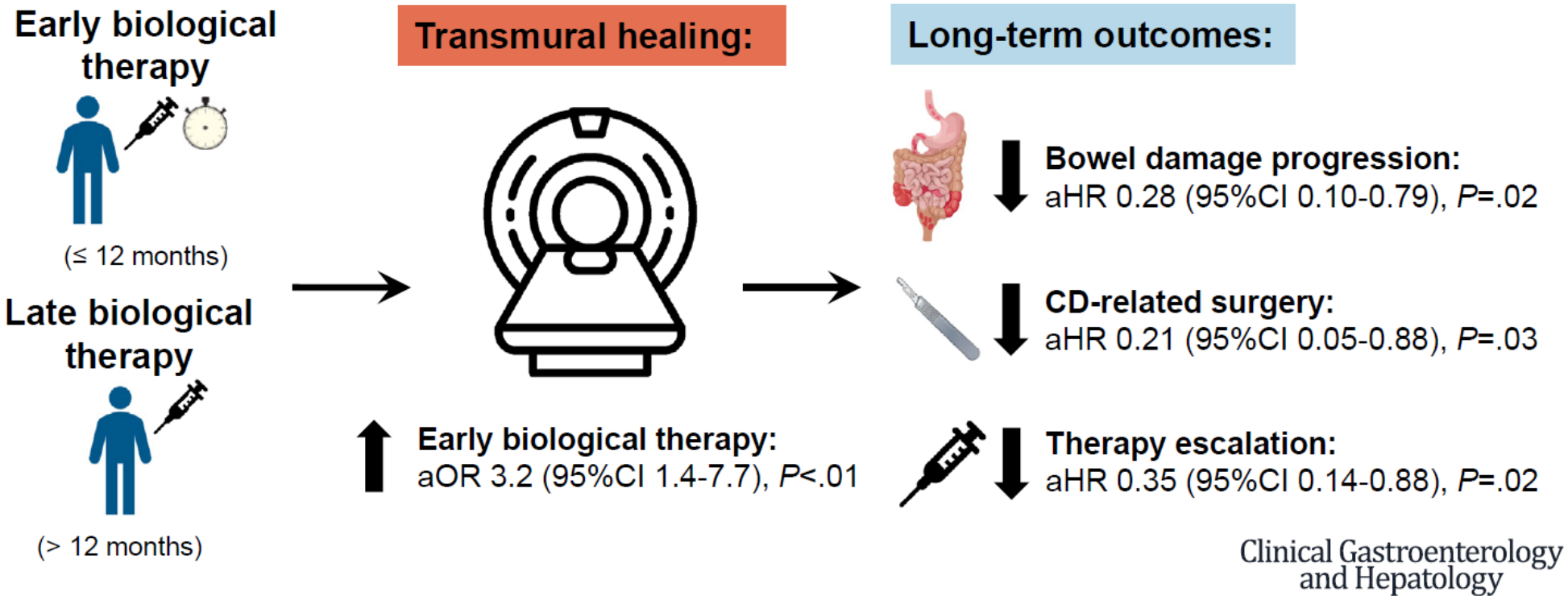


Figure 2. Treatment targets in CD and UC.

Turner D, et al. STRIDE-II: an update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): 1etermining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. Gastroenterology 2021;160(5):1570–1583. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.12.031.

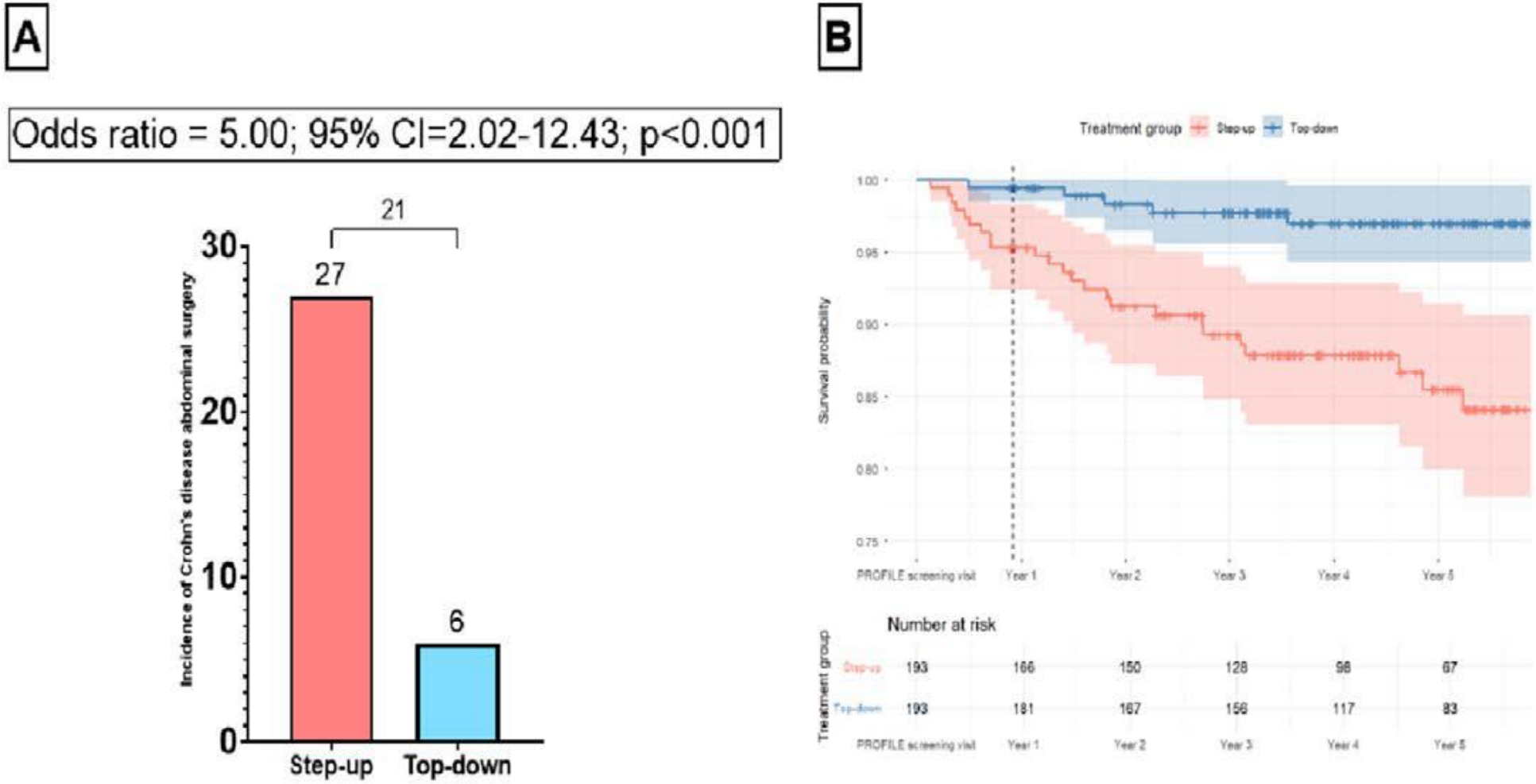
Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)



1. Revés J, et al. Early Biological Therapy Within 12 Months of Diagnosis Leads to Higher Transmural Healing Rates in Crohn's Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2025 Jun;23(7):1194-1203.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2024.07.034.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

Figure 1 – Comparison of Crohn's disease-related abdominal surgeries between "accelerated step-up" versus "top-down" treatment strategies from diagnosis. (A) Total number of abdominal surgeries and (B) Time to first abdominal surgery during and after the PROFILE trial (to left / right of dashed line respectively).



Noor N, et al., PROFILE 4-year follow-up shows that early effective "top-down" therapy is associated with reduced long-term Crohn's disease complications. Presentado en 21st ECCO Congress, 2026. OP05,

Johnson&Johnson

Tremfya® (guselkumab)

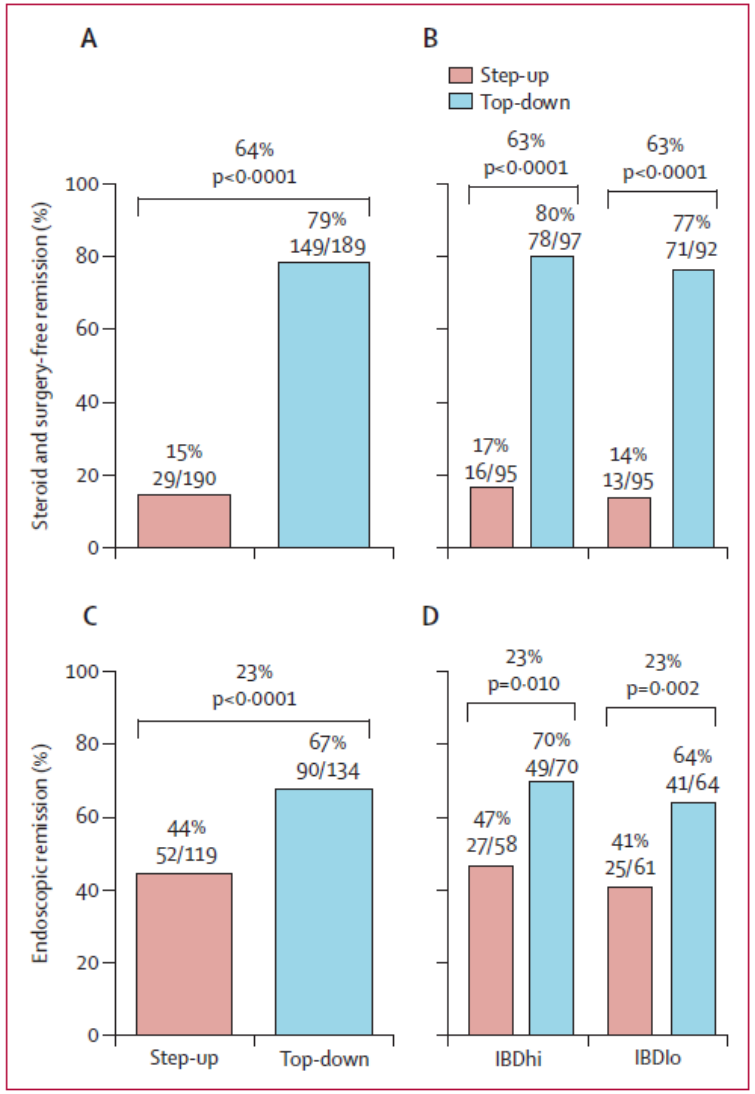


Figure 3: **Primary endpoint and key secondary endpoint**
(A) Sustained steroid-free and surgery-free remission until week 48 for treatment groups. (B) Sustained steroid-free and surgery-free remission until week 48 for biomarker–treatment subgroups. (C) Endoscopic remission (absence of ulceration) at week 48 for treatment groups. (D) Endoscopic remission (absence of ulceration) at week 48 for biomarker-treatment subgroups.

Noor N, et al. A biomarker-stratified comparison of top-down versus accelerated step-up treatment strategies for patients with newly diagnosed Crohn's disease (PROFILE): a multicentre, open-label randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2024;9:415–427. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00034-7.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

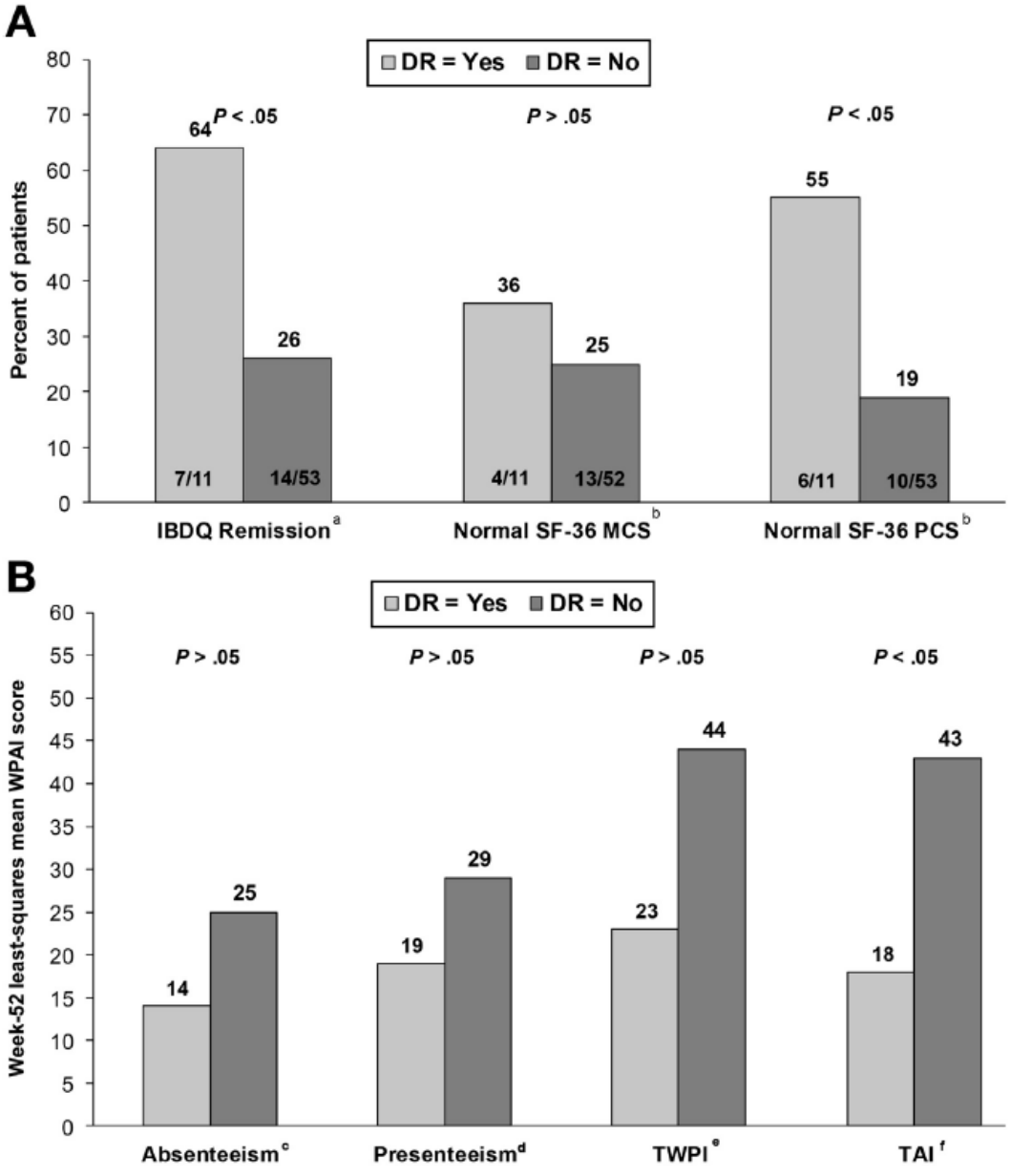


Figure 2. Quality of life and productivity at week 52: adalimumab-treated patients with and without week-12 DR. (*A*) IBDQ remission and normal SF-36 MCS/PCS. (*B*) Mean WPAI component scores. N = 64 ITT adalimumab patients regardless of baseline mucosal healing status; 11 patients achieved DR at week 12, according to site assessment. [a]IBDQ score of 170 points or greater. [b]SF-36 MCS/PCS score of 50 or greater. [c]Lower absenteeism scores indicate fewer work days missed. [d]Lower presenteeism scores indicate less work productivity impairment. [e]Lower TWPI scores indicate greater work productivity. [f]Lower total activity impairment (TAI) scores indicate less daily nonwork activity impairment.

Colombel JF et al. Adalimumab Induces Deep Remission in Patients With Crohn's Disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12(3):414-422. doi: 10.1016/j.cgh.2013.06.019.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

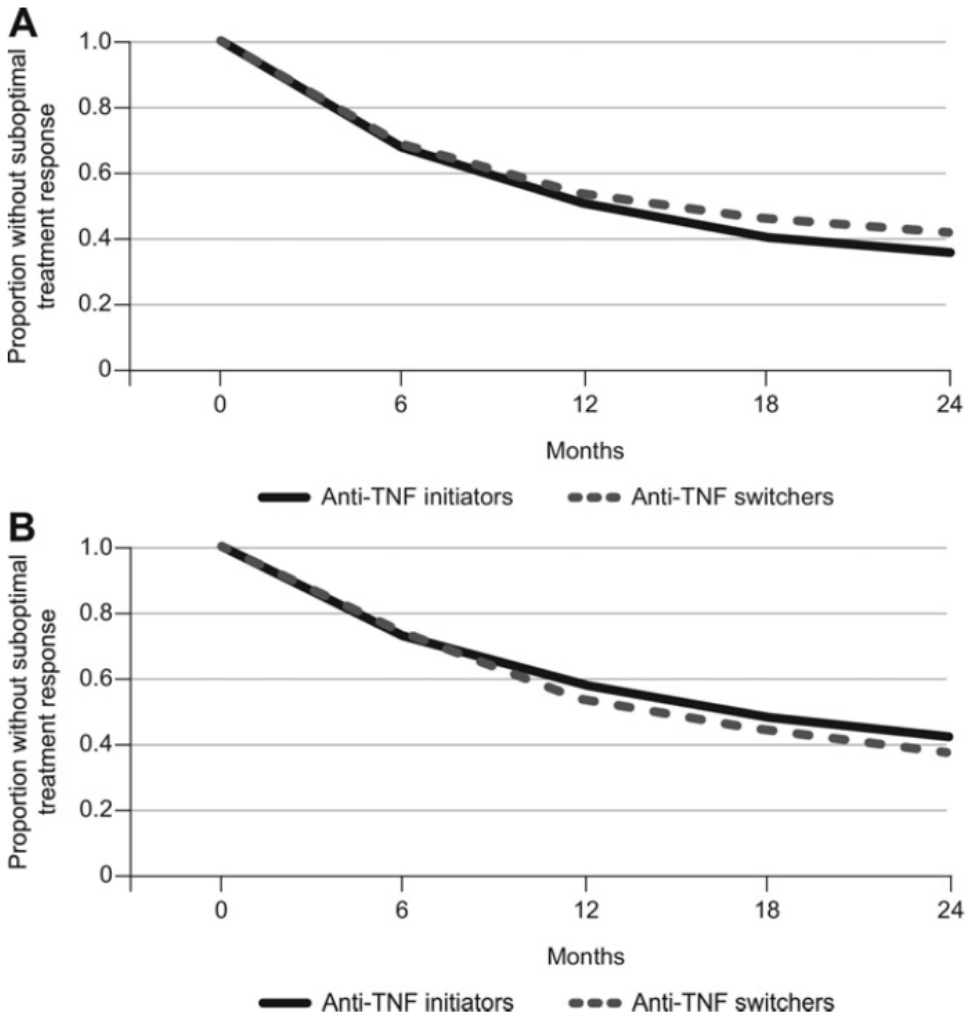


Fig. 1. Time to any of the indicators of suboptimal therapy among ulcerative colitis anti-tumor necrosis factor initiators and switchers (A) and Crohn's disease anti-tumor necrosis factor initiators and switchers (B).
TNF: tumor necrosis factor.

Lindsay JO, et al. Indicators of suboptimal tumor necrosis factor antagonist therapy in inflammatory bowel disease. Dig Liver Dis. 2017 Oct;49(10):1086-1091. doi: 10.1016/j.dld.2017.07.010.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

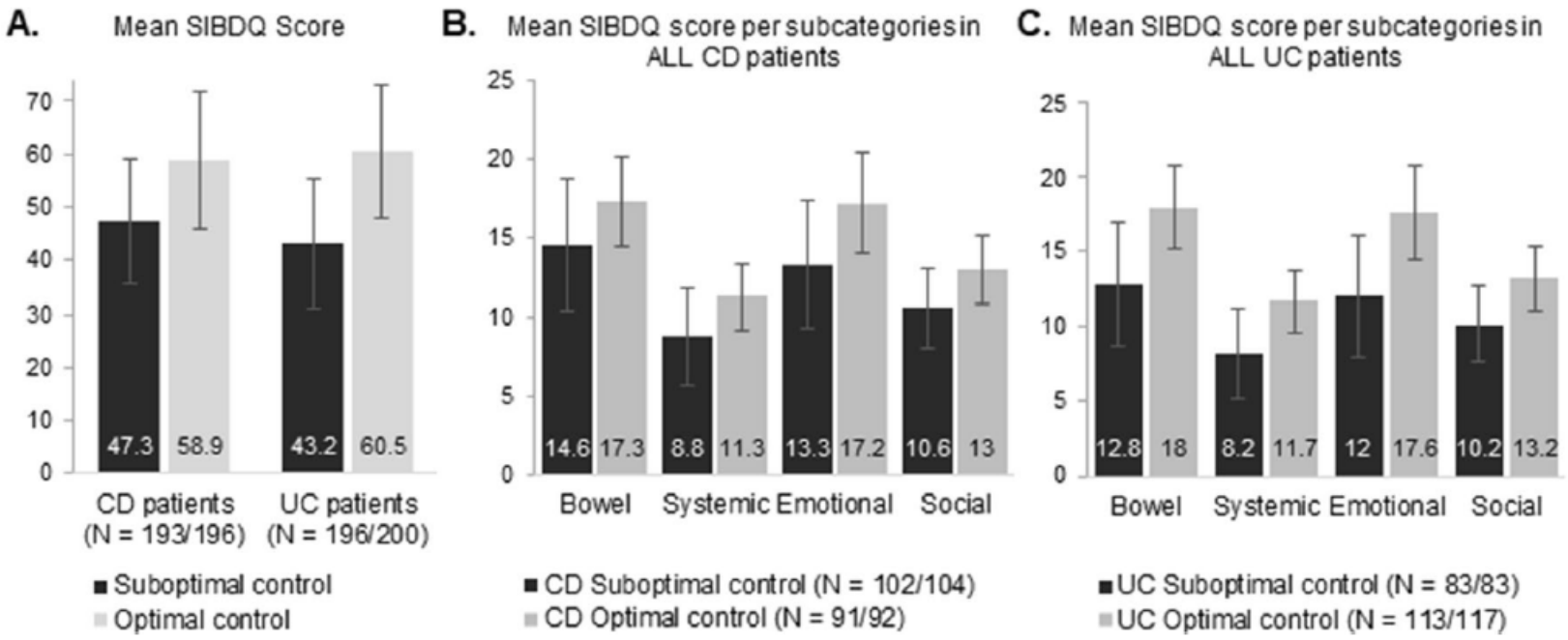


Fig. 3 **a** Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (SIBDQ) Score in suboptimal control vs optimal control patients. Means and standard deviation were calculated based on total number (*N*) of patients defined as SOC by red flags. **b** Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire Sub Items (SIBDQ) Score in suboptimal vs optimal control of all patients. Means and standard deviation were calculated based on total number (*N*) of patients defined as suboptimal control by red flags

Vega P, et al. IBD-PODCAST Spain: A Close Look at Current Daily Clinical Practice in IBD Management. Dig Dis Sci. 2024 Mar;69(3):749-765. doi: 10.1007/s10620-023-08220-9.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

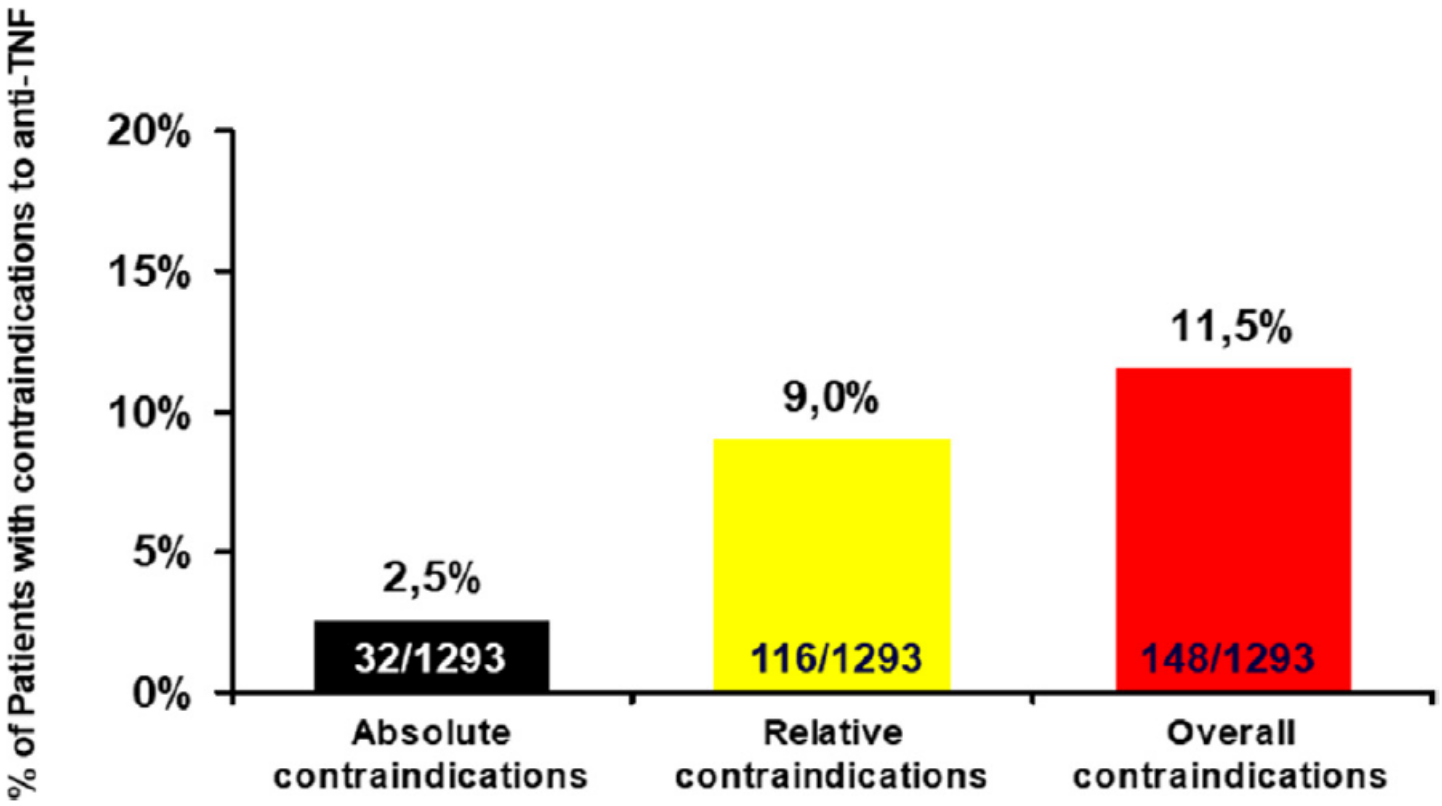


Fig. 1.. Prevalence of contraindications to anti-TNF in 1293 patients with Crohn's disease.

1. Amiot A et al. Prevalence of anti-TNF contraindications in Crohn's disease: A cross-sectional survey from the GETAID. Dig Liver Dis 2022 Oct;54(10):1350-1357. doi: 10.1016/j.dld.2022.04.011.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

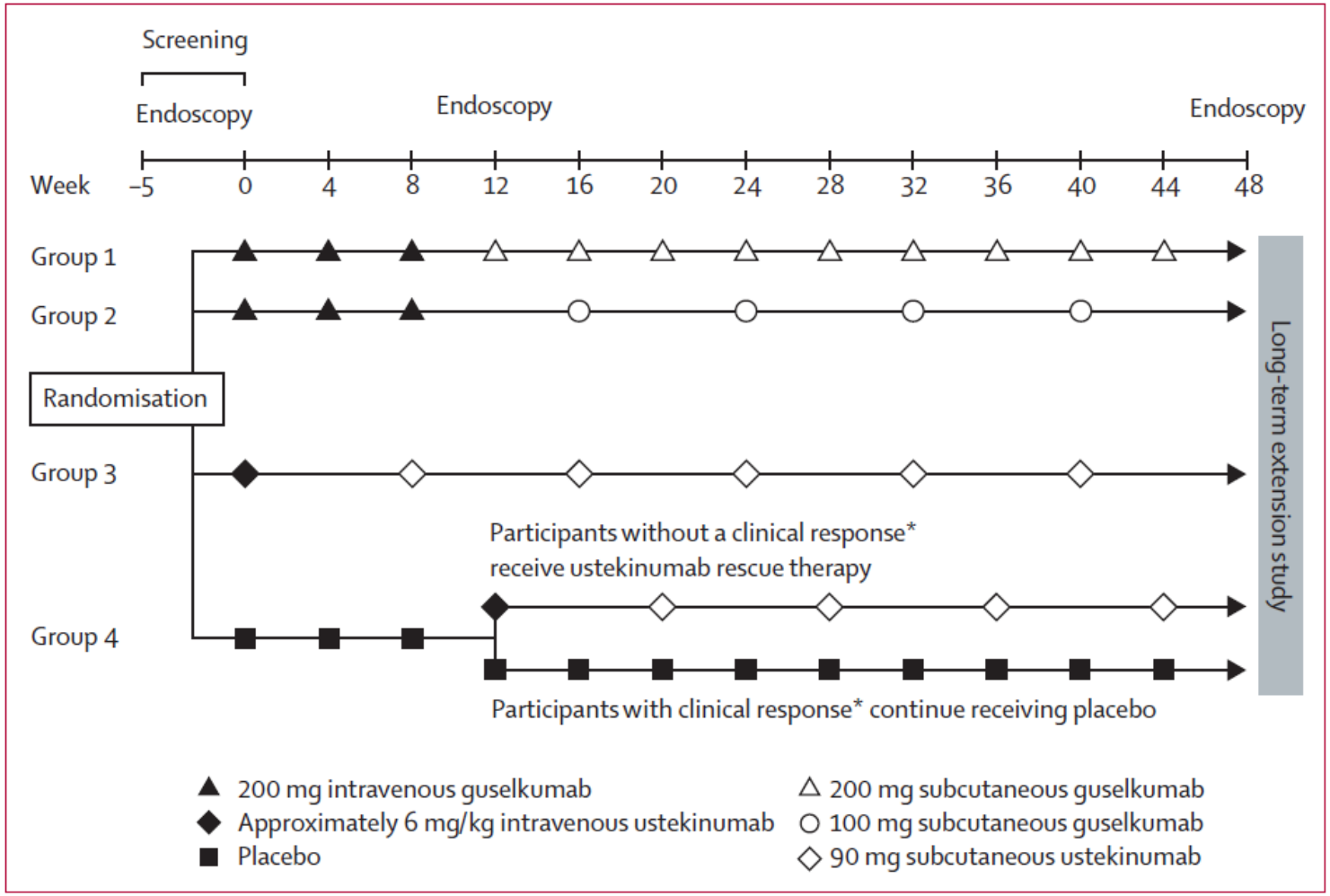


Figure 1: **Study treatment groups and timeline**

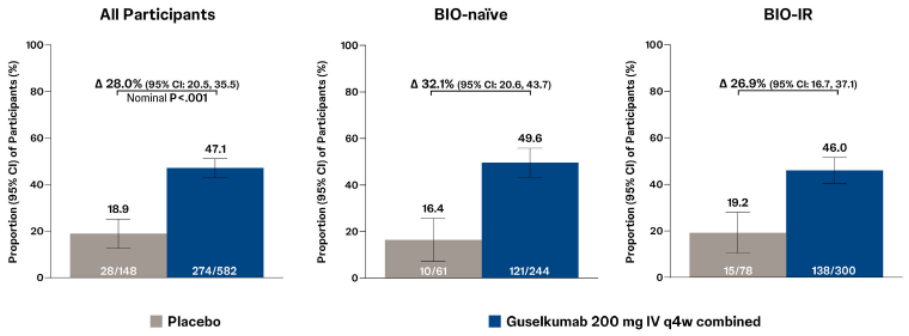
CDAI=Crohn's Disease Activity Index. *Clinical response: ≥100-point decrease in CDAI score from baseline or CDAI score of <150.

Pannaccione R et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6.

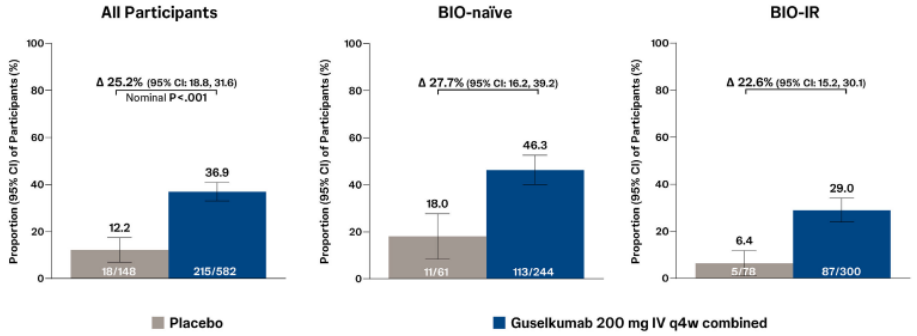
Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

Rates of clinical remission at week 12 and endoscopic response at week 12 with guselkumab IV induction: all participants, participants without prior exposure to biologic therapies (BIO-naïve), and participants with a history of inadequate response or intolerance to biologic therapies (BIO-IR) (pooled GALAXI 2 & 3 dataset)

Clinical remission at week 12 (pooled GALAXI 2 & 3 dataset)



Endoscopic response at week 12 (pooled GALAXI 2 & 3 dataset)



Key: BIO-IR=prior inadequate response/intolerance to biologic therapy for Crohn's disease; BIO-naïve=no history of exposure to biologic therapy for Crohn's disease; IV=intravenous; q4w=every four weeks.

Data presented as n (%); Δ% (adjusted treatment difference) vs placebo.
Clinical remission: CDAI score <150; Endoscopic response: ≥50% improvement from baseline in Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) score or SES-CD score ≤2.

Suppl. Appendix de Pannaccione R et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

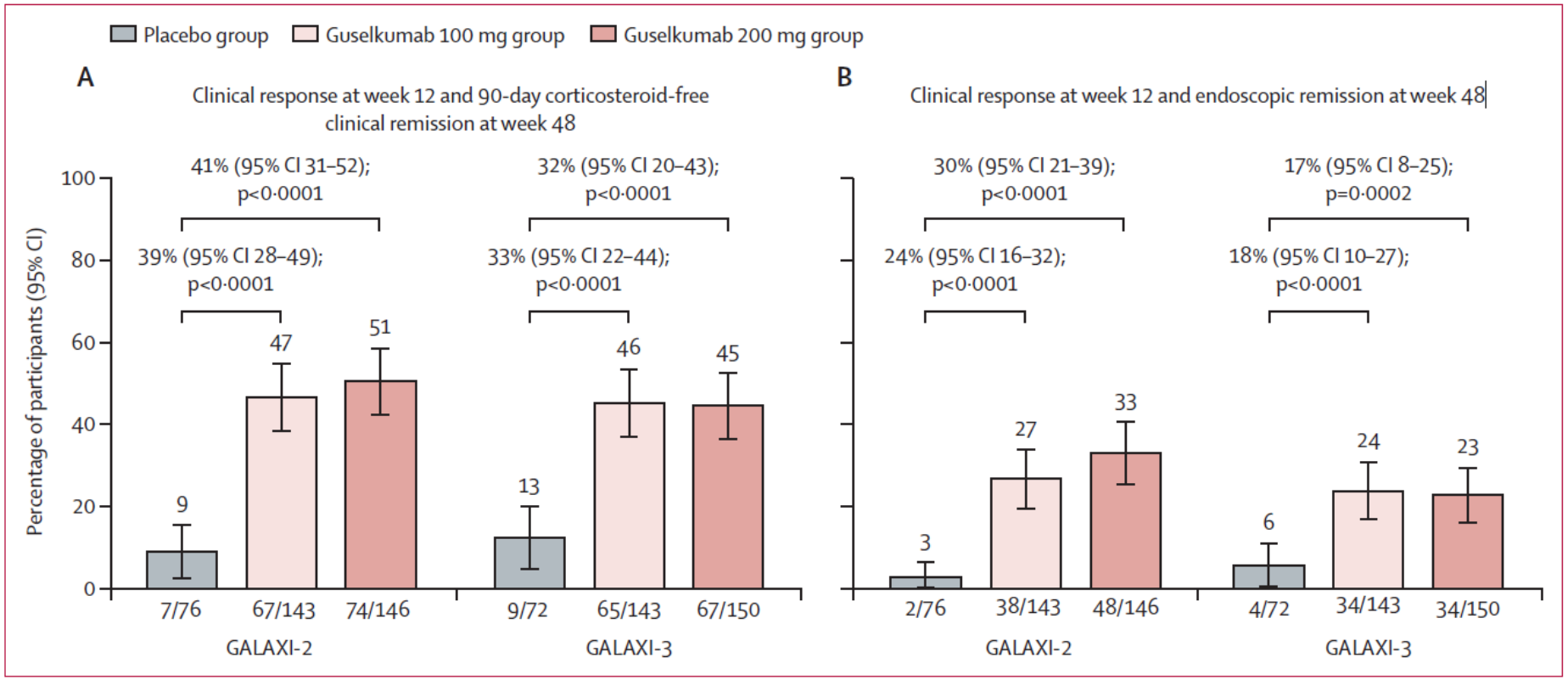


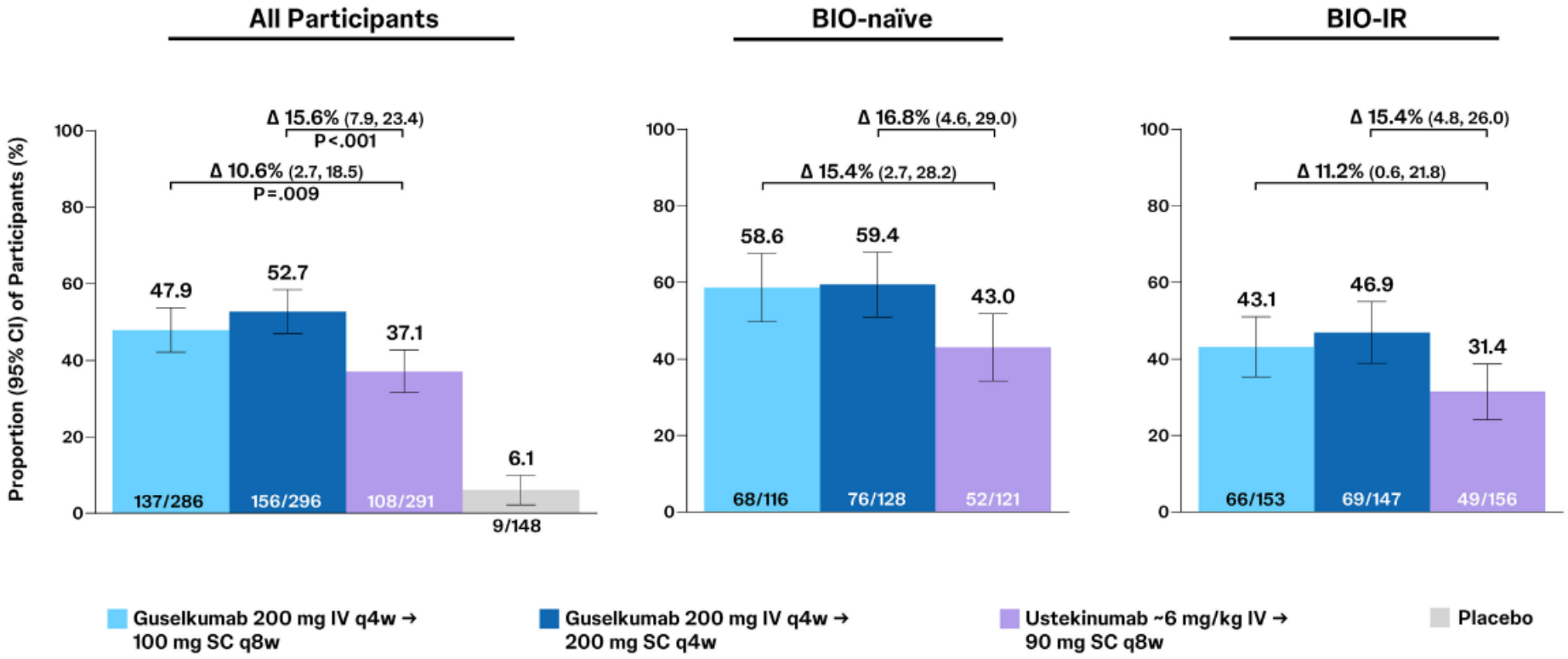
Figure 3: **Long-term efficacy of guselkumab versus placebo measured by major secondary endpoints in GALAXI-2 and GALAXI-3**
Long-term efficacy was assessed with two composite secondary endpoints: clinical response at week 12 and 90-day corticosteroid-free clinical remission at week 48 (A) and clinical response at week 12 and endoscopic remission at week 48 (B). Clinical response was defined as a ≥100-point decrease in CDAI score from baseline or a CDAI score <150. Corticosteroid-free clinical remission was defined as a CDAI score <150 at a designated timepoint and no receipt of corticosteroids for 90 days before that timepoint. Endoscopic remission was defined as a SES-CD score ≤4, a ≥2-point reduction from baseline, and no SES-CD sub-score >1 in any individual component. Efficacy of guselkumab is compared with that of placebo; adjusted treatment differences with 95% CI are presented. Values immediately above the 95% CI bars indicate the percentage of participants attaining the endpoint. CDAI=Crohn's Disease Activity Index. SES-CD=Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease.

Pannaccione R et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6.

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

Long-term efficacy of guselkumab compared with ustekinumab in the pooled GALAXI 2 & 3 dataset in all participants (with outcomes in placebo-treated participants included for reference) and in participants without prior exposure to biologic therapies (BIO-naïve) or with a history of inadequate response or intolerance to biologic therapies (BIO-IR)

Endoscopic response at week 48



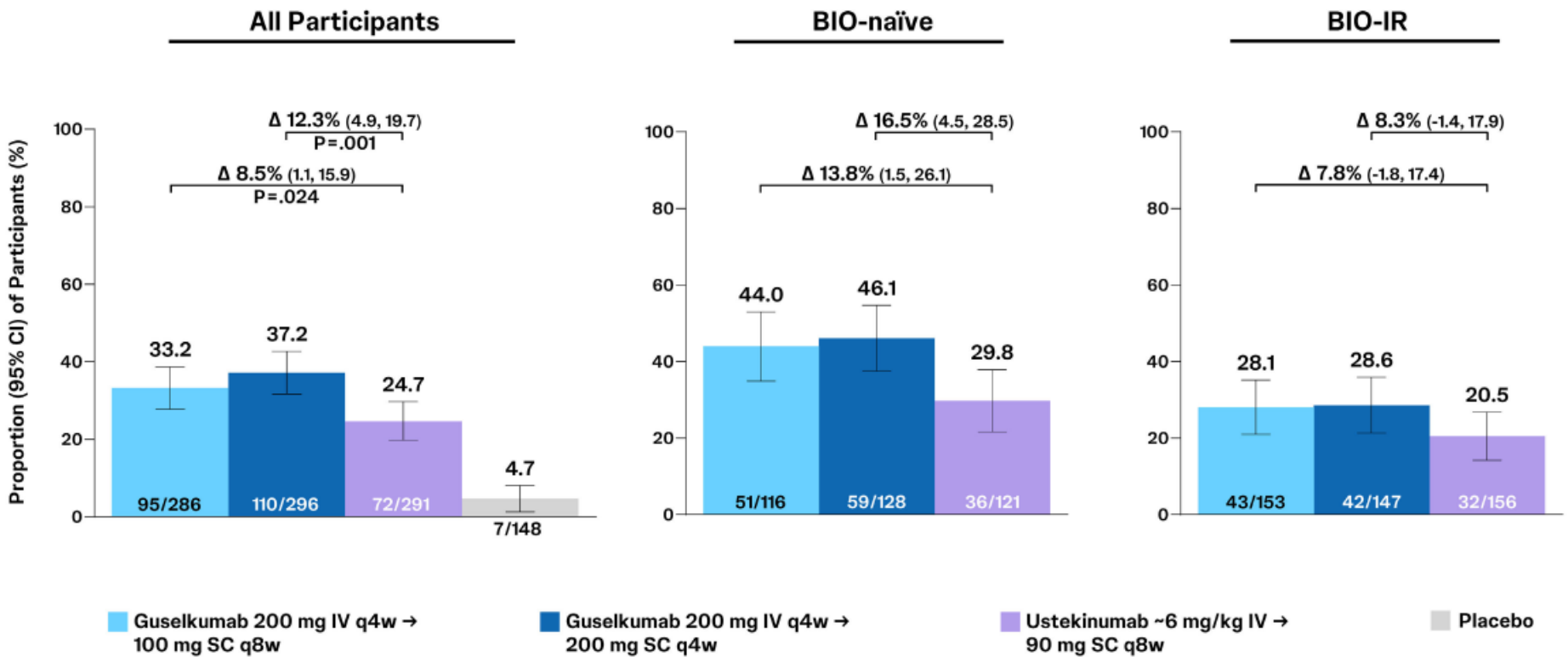
Suppl. Appendix de Pannaccione R et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6.

Johnson&Johnson

Tremfya® (guselkumab)

Long-term efficacy of guselkumab compared with ustekinumab in the pooled GALAXI 2 & 3 dataset in all participants (with outcomes in placebo-treated participants included for reference) and in participants without prior exposure to biologic therapies (BIO-naïve) or with a history of inadequate response or intolerance to biologic therapies (BIO-IR)

Endoscopic remission at week 48

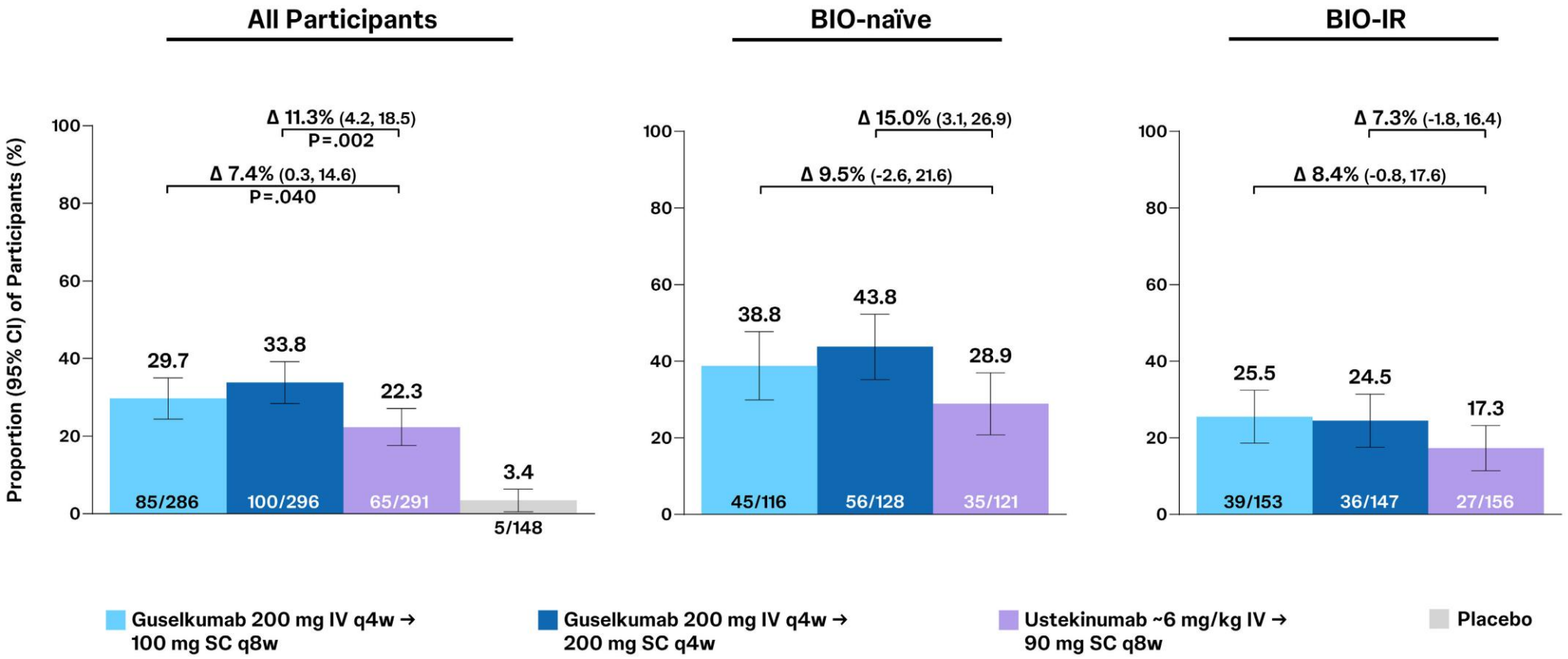


Suppl. Appendix de Pannaccione R et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6.

Johnson&Johnson

Tremfya® (guselkumab)

Long-term efficacy of guselkumab compared with ustekinumab in the pooled GALAXI 2 & 3 dataset in all participants (with outcomes in placebo-treated participants included for reference) and in participants without prior exposure to biologic therapies (BIO-naïve) or with a history of inadequate response or intolerance to biologic therapies (BIO-IR)

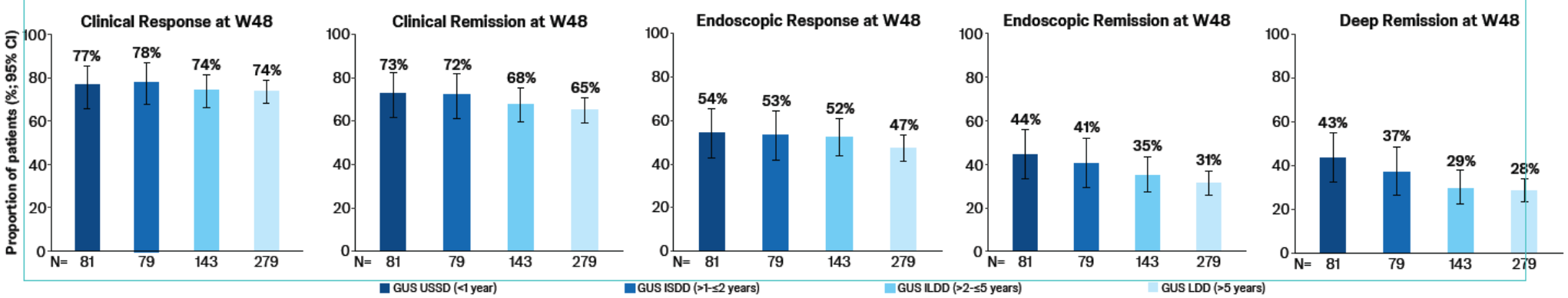


Suppl. Appendix de Pannaccione R et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6.

Johnson&Johnson

Tremfya® (guselkumab)

- Rates of clinical response, clinical remission, and endoscopic response at W48 were comparable across disease duration groups
- Clinically relevant decreases in endoscopic and deep remission rates with GUS were observed at W48 with longer disease duration



Ferrante M, et al. Impact of Disease Duration on Clinical and Endoscopic Responses at 1 Year in Patients with Crohn's Disease Treated With Guselkumab: Pooled Analysis of the GALAXI 2 & 3 Studies. Presented at ECCO 2026. P1102.

Johnson&Johnson

Tremfya® (guselkumab)

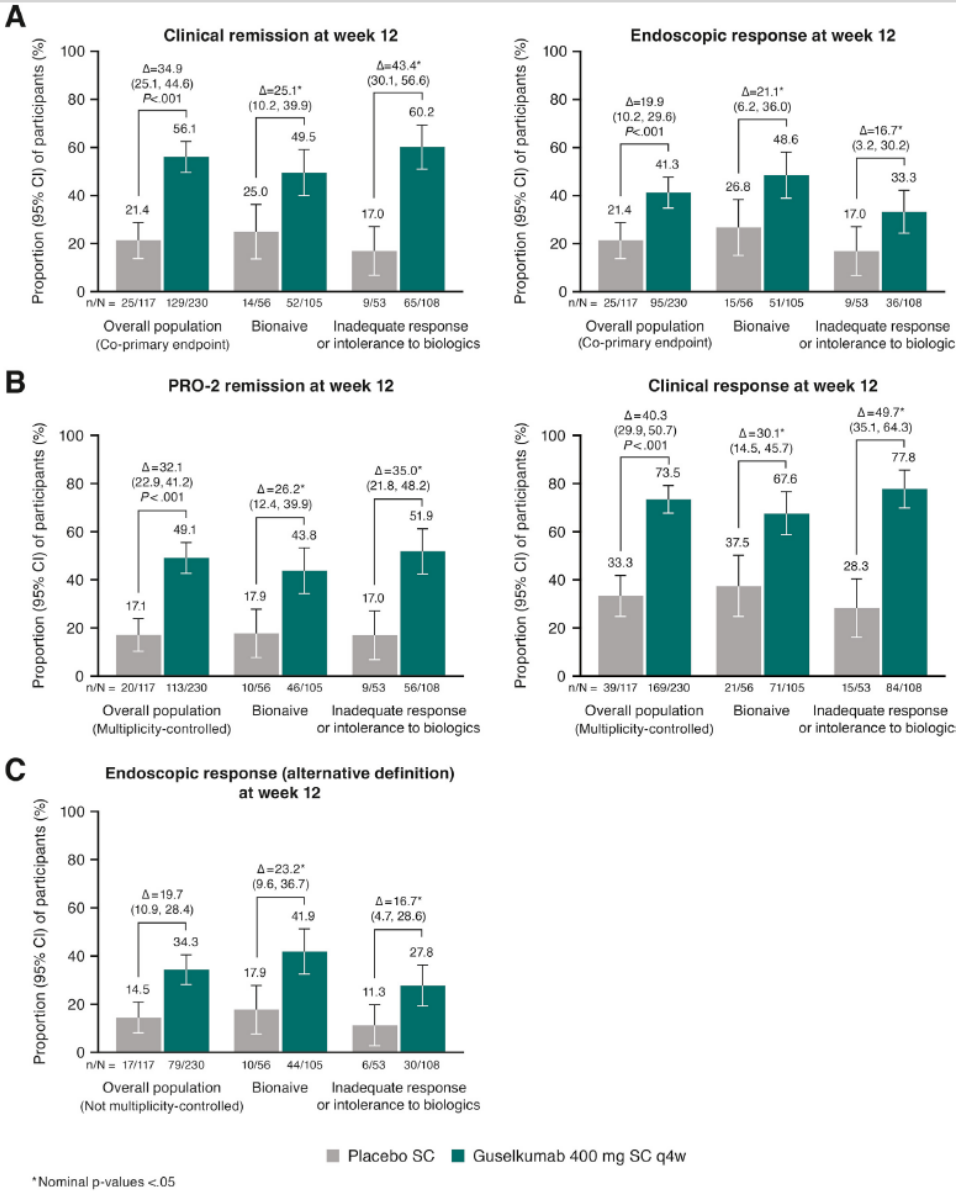


Figure 2. (*A*) Co-primary endpoints: clinical remission (CDAI <150) at week 12, and endoscopic response (≥50% improvement from baseline in the SES-CD score) at week 12. (*B*) PRO-2 remission (abdominal pain average daily score ≤1 and stool frequency average daily score ≤3, and no worsening of abdominal pain or stool frequency from baseline) at week 12, and clinical response (≥100-point reduction from baseline in CDAI score or CDAI score <150) at week 12. (*C*) Endoscopic response alternative definition (>50% improvement from baseline in the SES-CD score or SES-CD score ≤2) at week 12. Participants who had a Crohn's disease-related surgery, a prohibited change in concomitant Crohn's disease medications, discontinued study agent due to lack of efficacy or an adverse event of worsening Crohn's disease, or discontinued study agent due to COVID-19 infection or for reasons other than lack of efficacy or an adverse event of worsening Crohn's disease, COVID-19 related reasons or regional crisis, before the designated analysis timepoint were considered not to have achieved the binary endpoint from that timepoint onward. Participants who had discontinued study agent due to COVID-19 related reasons (excluding COVID-19 infection) or regional crisis had their observed data used, if available, to determine responder status from that timepoint onward.

1. Hart A, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab Subcutaneous Induction and Maintenance in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results From the Phase 3 GRAVITI Study. Gastroenterology 2025;169:308-325. doi: 10.1053/j.gastro.2025.02.033

Johnson&Johnson
Tremfya® (guselkumab)

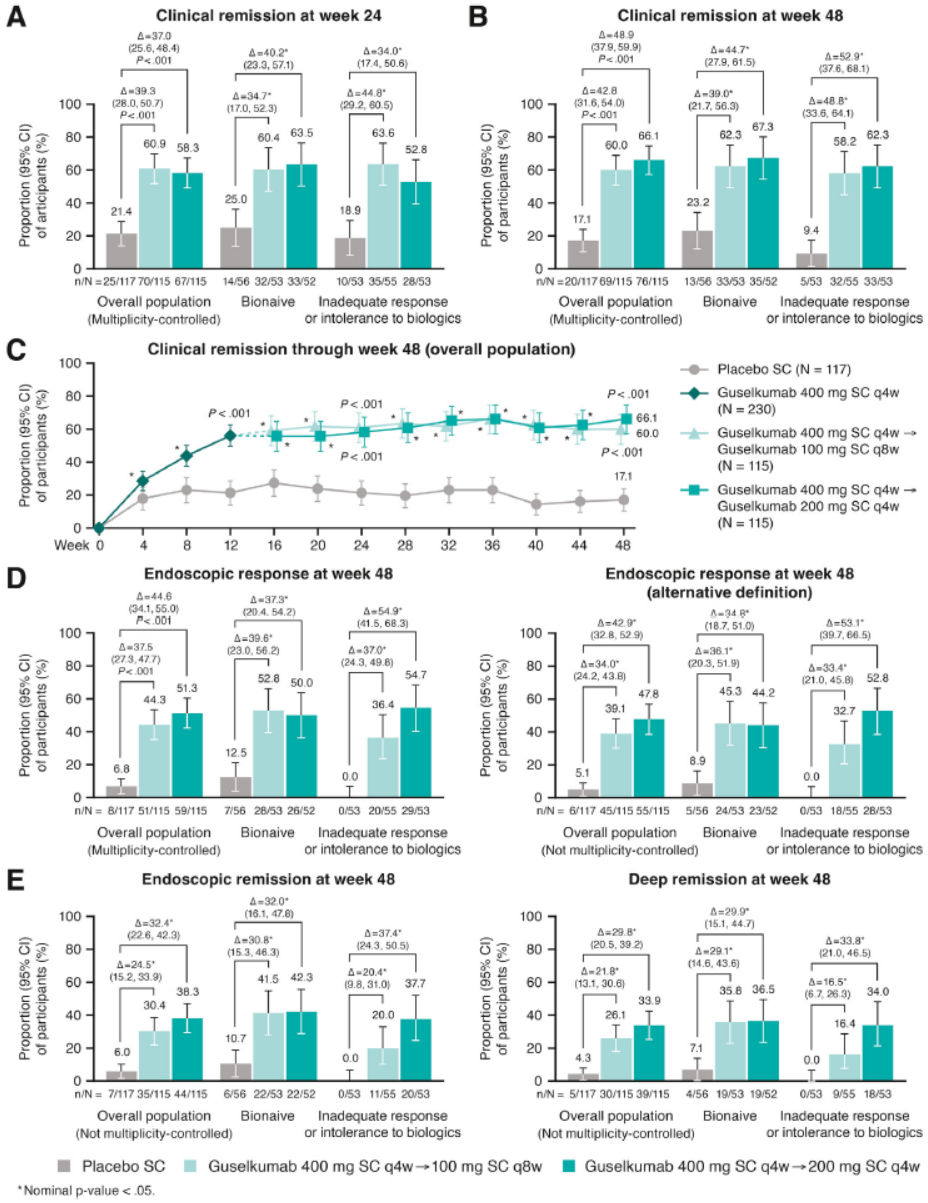


Figure 3. Clinical and endoscopic endpoints during maintenance. (*A*) Clinical remission (CDAI <150) at week 24. (*B*) Clinical remission at week 48. (*C*) Clinical remission over time through week 48. (*D*) Endoscopic response (≥50% improvement from baseline in the SES-CD score) at week 48, and endoscopic response alternative definition (>50% improvement from baseline in the SES-CD score or SES-CD score ≤2) at week 48. (*E*) Endoscopic remission (SES-CD score ≤4 and ≥2-point reduction from baseline and no subscore >1 in any individual component) at week 48, and deep remission (achieving both clinical remission and endoscopic remission) at week 48. In panels *A*, *B*, *D*, and *E*, data are presented for the overall population and subpopulations of bionaive patients and those with inadequate response or intolerance to biologics. In panel *C*, data are presented for the overall population. All participants in all treatment groups who met the rescue criteria were considered not to have met efficacy endpoints after week 16. Participants who had a Crohn's disease-related surgery, a prohibited change in concomitant Crohn's disease medications, discontinued study agent due to lack of efficacy or an adverse event of worsening Crohn's disease, or discontinued study agent due to COVID-19 infection or for reasons other than lack of efficacy or an adverse event of worsening Crohn's disease, COVID-19 related reasons or regional crisis, before the designated analysis timepoint were considered not to have achieved the binary endpoint from that timepoint onward. Participants who had discontinued study agent due to COVID-19 related reasons (excluding COVID-19 infection) or regional crisis had their observed data used, if available, to determine responder status from that timepoint onward.

1. Hart A, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab Subcutaneous Induction and Maintenance in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results From the Phase 3 GRAVITI Study. Gastroenterology 2025;169:308-325. doi: 10.1053/j.gastro.2025.02.033

Johnson&Johnson

Tremfya® (guselkumab)

FICHA TÉCNICA

Para consultar la FT, pincha aquí

Johnson&Johnson

Tremfya® (guselkumab)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tremfya 45 mg/0,45 ml solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada pluma precargada contiene 45 mg de guselkumab en 0,45 ml. 1 ml de la solución contiene 100 mg de guselkumab.

Cada pluma precargada puede suministrar de 0,1 ml a 0,45 ml (correspondientes a de 10 mg a 45 mg de guselkumab) en incrementos de 0,05 ml.

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal (Acm) de inmunoglobulina G1 lambda (IgG1λ) completamente humano producido en células de Ovario de Hámster Chino (CHO) por tecnología del ADN recombinante.

Excipiente(s) con efecto conocido

Este medicamento contiene 0,3 mg de polisorbato 80 (E433) en cada pluma precargada equivalente a 0,5 mg/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable) en pluma precargada (VarioJect)

La solución es transparente y de incolora a color amarillo claro y puede contener algunas partículas pequeñas blancas o transparentes, con un pH objetivo de 5,8 y una osmolaridad aproximada de 367,5 mOsm/l.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Psoriasis en placas pediátrica

Tremfya está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en niños y adolescentes a partir de 6 años candidatos a tratamiento sistémico.

4.2 Posología y forma de administración

Este medicamento ha de utilizarse bajo la dirección y la supervisión de un médico que tenga experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la psoriasis en placas.

Posología

La pluma precargada de 45 mg/0,45 ml es para pacientes pediátricos a partir de 6 años con un peso corporal inferior a 40 kg.
Cada pluma precargada es para un solo uso en un solo paciente, y debe desecharse inmediatamente después de su uso.

Psoriasis en placas pediátrica (de 6 a 17 años)
Niños a partir de 6 años con un peso corporal inferior a 40 kg
La dosis recomendada se muestra a continuación en la Tabla 1, hasta un máximo de 45 mg, administrada mediante inyección subcutánea en las semanas 0 y 4, seguida de una dosis de mantenimiento cada 8 semanas (c8s).

Tabla 1: Dosis recomendada de guselkumab para inyección subcutánea en pacientes pediátricos con un peso corporal inferior a 40 kg

Peso corporal (kg) (en el momento de la administración de dosis)	Dosis (mg)
12-15 kg	20
16-19 kg	25
20-23 kg	30
24-26 kg	35
27-30 kg	40
31-39 kg	45

Niños a partir de 6 años con un peso corporal igual o superior a 40 kg
Para los niños con un peso corporal de 40 kg o más, se dispone de una jeringa precargada de 100 mg. Para más información sobre la posología y la forma de administración, véase la sección 4.2 de la ficha técnica de Tremfya 100 mg jeringa precargada.

Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento en los pacientes pediátricos que no hayan respondido al cabo de 24 semanas de tratamiento.

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, se debe administrar lo antes posible. A partir de entonces, la administración de dosis se debe reanudar a la hora programada.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal o hepática
Tremfya no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. En general, no se espera que estas condiciones tengan un efecto significativo en la farmacocinética de los anticuerpos monoclonales, por lo que no se considera necesario ajustar la dosis. Para más información sobre la eliminación de guselkumab, ver sección 5.2.

Población pediátrica
No se han establecido la seguridad y la eficacia de Tremfya en pacientes menores de 6 años.
No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía subcutánea solamente. Si es posible, se deben evitar como lugar de inyección las zonas de la piel que presenten psoriasis.

Tremfya no está destinado a la autoadministración por parte de pacientes pediátricos. Después de haber aprendido correctamente la técnica de la inyección subcutánea, un cuidador podrá inyectar Tremfya si el médico lo considera apropiado. Sin embargo, el médico se debe asegurar de realizar un adecuado seguimiento de los pacientes. Se indicará a los cuidadores que inyecten la cantidad prescrita de solución según las «Instrucciones de uso» facilitadas en el envase.
Para recomendaciones sobre la preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones activas clínicamente importantes (p. ej., tuberculosis activa, ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Infecciones

Guselkumab puede aumentar el riesgo de infección. El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con cualquier infección activa clínicamente importante hasta que la infección se resuelva o se trate adecuadamente.

Se pedirá a los pacientes tratados con guselkumab que acudan al médico si presentan signos o síntomas de una infección aguda o crónica clínicamente importante. Si un paciente desarrolla una infección clínicamente importante o grave o no responde al tratamiento habitual, el paciente debe ser vigilado atentamente y se interrumpirá el tratamiento hasta que la infección haya sido resuelta.

Evaluación de la tuberculosis previa al tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento, se debe comprobar si el paciente padece tuberculosis (TB). En los pacientes tratados con guselkumab se debe vigilar atentamente la presencia de signos y síntomas de TB activa durante y después del tratamiento. Se debe considerar instaurar un tratamiento antituberculoso antes de administrar el tratamiento en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa cuando no se pueda confirmar que han recibido un ciclo suficiente de tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida anafilaxia, en la fase de poscomercialización (ver sección 4.8). Algunas reacciones de hipersensibilidad graves se produjeron varios días después del tratamiento con guselkumab, incluyendo casos de urticaria y disnea. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir de inmediato la administración de guselkumab y se debe instaurar el tratamiento adecuado.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En ensayos clínicos de artritis psoriásica se observó un aumento en la incidencia de elevaciones de las enzimas hepáticas en los pacientes tratados con guselkumab cada 4 semanas (c4s) en comparación con los pacientes tratados con guselkumab c8s o con placebo (ver sección 4.8).

Vacunas

Antes de iniciar el tratamiento, se debe considerar la administración de todas las vacunas adecuadas a la edad con arreglo a las directrices de vacunación vigentes. No se deben usar de manera simultánea vacunas de organismos vivos en los pacientes tratados con guselkumab. No se dispone de datos sobre la respuesta a vacunas de organismos vivos o inactivas.

Antes de una vacunación con virus vivos o bacterias vivas, se debe retirar el tratamiento durante al menos 12 semanas después de la última dosis y puede ser reinstaurado al menos 2 semanas después de la vacunación. El médico prescriptor debe consultar la ficha técnica de la vacuna específica para

información adicional y orientación sobre el uso concomitante de agentes inmunosupresores después de la vacunación.

Excipientes con efecto conocido

Contenido de polisorbato 80
Este medicamento contiene 0,3 mg de polisorbato 80 (E433) en cada pluma precargada, equivalente a 0,5 mg/ml. Los polisorbatos pueden provocar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con sustratos del CYP450

En un estudio en Fase I de pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave, los cambios en las exposiciones sistémicas (C_{max} y AUC_{inf}) a midazolam, S-warfarina, omeprazol, dextrometorfano y cafeína después de una única dosis de guselkumab no resultaron clínicamente relevantes, lo que indica que son improbables las interacciones entre guselkumab y los sustratos de varias enzimas del CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP1A2). No es necesario un ajuste de dosis cuando se administran conjuntamente guselkumab y sustratos del CYP450.

Terapia inmunosupresora concomitante o fototerapia

En los ensayos de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de guselkumab en combinación con fármacos inmunosupresores, incluyendo medicamentos biológicos, o fototerapia.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 12 semanas después del tratamiento.

Embarazo

Los datos disponibles relativos al uso de guselkumab en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de Tremfya durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si guselkumab se excreta en la leche materna. Se sabe que las IgGs humanas se excretan en la leche materna durante los primeros días tras el nacimiento, y disminuyen a concentraciones bajas poco tiempo después; consecuentemente, no se puede descartar un riesgo para el lactante durante este periodo. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Tremfya tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Ver la información sobre la excreción de guselkumab en la leche de animales (macaco cangrejero) en la sección 5.3.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de guselkumab en la fertilidad en humanos. Los estudios en animales no han indicado efectos perjudiciales directos ni indirectos en la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Tremfya sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente fue infección de las vías respiratorias (aproximadamente el 8 % de los pacientes en los estudios de colitis ulcerosa, el 11 % de los pacientes en los estudios de enfermedad de Crohn y el 15 % de los pacientes en los estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica).

El perfil general de seguridad en los pacientes tratados con Tremfya es similar en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 2 contiene un listado de las reacciones adversas observadas tanto en los estudios clínicos de psoriasis, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn como en reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo a la Clasificación por Órganos y sistemas de MedDRA y por orden de frecuencia, empleando la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100); raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000); muy raras (< 1/10 000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones de las vías respiratorias
	Poco frecuentes	Infección por Herpes simple
	Poco frecuentes	Infección por tiña
	Poco frecuentes	Gastroenteritis
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Hipersensibilidad
	Raras	Anafilaxia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea
	Poco frecuentes	Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Transaminasas elevadas
	Poco frecuentes	Recuento de neutrófilos disminuido

Descripción de algunas reacciones adversas

Transaminasas elevadas
En dos ensayos clínicos de fase III de artritis psoriásica, durante el periodo controlado con placebo, se notificaron reacciones adversas de aumento de las transaminasas (que incluye ALT elevada, AST elevada, enzima hepática aumentada, transaminasas elevadas, prueba de función hepática alterada, hipertransaminasemia) con más frecuencia en los grupos tratados con guselkumab (8,6 % en el grupo tratado con 100 mg por vía subcutánea c4s y 8,3 % en el grupo tratado con 100 mg por vía subcutánea c8s) que en el grupo de placebo (4,6 %). Durante 1 año, se notificaron reacciones adversas de

elevación de las transaminasas (como se indicó anteriormente) en el 12,9 % de los pacientes del grupo c4s y en el 11,7 % de los pacientes del grupo c8s.

Según las evaluaciones analíticas, la mayoría de las elevaciones de las transaminasas (ALT y AST) fueron ≤ 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN). Los aumentos de las transaminasas de > 3 a ≤ 5 veces el LSN y > 5 veces el LSN fueron poco frecuentes y se produjeron con más frecuencia en el grupo de guselkumab c4s que en el de guselkumab c8s (Tabla 3). Se observó un patrón de frecuencia similar por gravedad y por grupo de tratamiento hasta el final del ensayo clínico de fase III de artritis psoriásica de 2 años.

Tabla 3: Frecuencia de pacientes con aumento de las transaminasas después del momento basal en dos ensayos clínicos fase III de artritis psoriásica

	Hasta la Semana 24[a]			Hasta 1 año[b]	
	Placebo N = 370[c]	guselkumab 100 mg c8s N = 373[c]	guselkumab 100 mg c4s N = 371[c]	guselkumab 100 mg c8s N = 373[c]	guselkumab 100 mg c4s N = 371[c]
ALT					
> 1 a ≤ 3 x LSN	30,0 %	28,2 %	35,0 %	33,5 %	41,2 %
> 3 a ≤ 5 x LSN	1,4 %	1,1 %	2,7 %	1,6 %	4,6 %
> 5 x LSN	0,8 %	0,8 %	1,1 %	1,1 %	1,1 %
AST					
> 1 a ≤ 3 x LSN	20,0 %	18,8 %	21,6 %	22,8 %	27,8 %
> 3 a ≤ 5 x LSN	0,5 %	1,6 %	1,6 %	2,9 %	3,8 %
> 5 x LSN	1,1 %	0,5 %	1,6 %	0,5 %	1,6 %

[a] periodo controlado con placebo
[b] no se incluyen los pacientes aleatorizados a placebo en el momento basal y reasignados a guselkumab
[c] número de pacientes con al menos una evaluación después del momento basal para la prueba analítica específica dentro del periodo de tiempo

En los estudios clínicos de psoriasis, durante 1 año, la frecuencia de las elevaciones de las transaminasas (ALT y AST) para la dosis de guselkumab c8s fue parecida a la observada con la dosis de guselkumab c8s en los estudios clínicos de artritis psoriásica. Durante 5 años, la incidencia de elevación de las transaminasas no se incrementó por año de tratamiento con guselkumab. La mayoría de las elevaciones de las transaminasas fueron ≤ 3 x LSN.

En la mayoría de los casos, la elevación de las transaminasas fue temporal y no hizo necesaria la interrupción del tratamiento.

En los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad Crohn, hasta el final del período de inducción controlado con placebo (semana 0-12), se notificaron reacciones adversas de elevación de las transaminasas (incluye elevación de ALT, elevación de AST, elevación de las enzimas hepáticas, elevación de las transaminasas y elevación en las pruebas de la función hepática) con mayor frecuencia en los grupos que recibieron guselkumab (1,7 % de los pacientes) que en el grupo que recibió el placebo (0,6 % de los pacientes). En los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta el final del período de notificación de aproximadamente un año, se notificaron reacciones adversas de elevación de las transaminasas (incluye elevación de ALT, elevación de AST, elevación de las enzimas hepáticas, elevación de las transaminasas, función hepática anormal y elevación en las pruebas de la función hepática) en el 3,4 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y en el 4,1 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s, en comparación con el 2,4 % de los pacientes del grupo de placebo.

Sobre la base de las evaluaciones de laboratorio de los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, la frecuencia de las elevaciones de ALT o AST fue menor que la observada en los estudios clínicos de fase III de artritis psoriásica. En estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta el final del período controlado con placebo (semana 12), se notificaron elevaciones de ALT (< 1 % de los pacientes) y AST (< 1 % de los

pacientes) ≥ 3 veces el LSN en los pacientes que recibieron guselkumab. En los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta el final del período de notificación de aproximadamente un año, se notificaron elevaciones de ALT y/o AST ≥ 3 veces el LSN en el 2,7 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y el 2,6 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s, en comparación con el 1,9 % de los pacientes del grupo de placebo. En la mayoría de los casos, la elevación de las transaminasas fue temporal y no hizo necesaria la interrupción del tratamiento.

Recuento de neutrófilos disminuido
En dos ensayos clínicos de fase III de artritis psoriásica, durante el periodo controlado con placebo se notificó la reacción adversa de disminución del recuento de neutrófilos con mayor frecuencia en el grupo tratado con guselkumab (0,9 %) que en el grupo tratado con placebo (0 %). Durante 1 año, la reacción adversa de disminución del recuento de neutrófilos se notificó en el 0,9 % de los pacientes tratados con guselkumab. En la mayoría de los casos, la disminución del recuento de neutrófilos en sangre fue leve, transitoria, no se asoció a infecciones y no obligó a interrumpir el tratamiento.

Gastroenteritis
En dos ensayos clínicos de psoriasis en fase III durante el periodo controlado con placebo, la gastroenteritis fue más frecuente en el grupo de guselkumab (1,1 %) que en el grupo de placebo (0,7 %). Hasta la semana 264, el 5,8 % de todos los pacientes tratados con guselkumab notificaron gastroenteritis. Las reacciones adversas de gastroenteritis no fueron graves y no obligaron a interrumpir el tratamiento con guselkumab durante el periodo de 264 semanas. Las tasas de gastroenteritis observadas en los ensayos clínicos de artritis psoriásica durante el periodo controlado con placebo fueron similares a las observadas en los estudios clínicos de psoriasis.

Reacciones en el lugar de inyección
En dos ensayos clínicos de psoriasis en fase III hasta la semana 48, el 0,7 % de las inyecciones de guselkumab y el 0,3 % de las inyecciones de placebo se asociaron con reacciones en el lugar de inyección. Hasta la semana 264, el 0,4 % de las inyecciones con guselkumab fueron asociadas con reacciones en el lugar de inyección. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron generalmente de gravedad leve a moderada; ninguna fue grave y una motivó la interrupción del tratamiento con guselkumab.

En dos ensayos clínicos de fase III de artritis psoriásica hasta la semana 24, el número de pacientes que notificaron 1 o más reacciones en el lugar de inyección fue bajo y ligeramente mayor en los grupos de guselkumab que en el grupo de placebo; 5 (1,3 %) pacientes del grupo de guselkumab c8s, 4 (1,1 %) pacientes del grupo de guselkumab c4s y 1 (0,3 %) paciente del grupo de placebo. Un paciente suspendió guselkumab por una reacción en el lugar de inyección durante el periodo controlado con placebo de los ensayos clínicos en artritis psoriásica. Durante 1 año, el porcentaje de pacientes que notificaron 1 o más reacciones en el lugar de inyección fue del 1,6 % y del 2,4 % en los grupos de guselkumab c8s y c4s, respectivamente. En general, la tasa de inyecciones asociadas a reacciones en el lugar de inyección observadas en los ensayos clínicos en artritis psoriásica durante el periodo controlado con placebo fue similar a las observadas en los ensayos clínicos de psoriasis.

En el estudio clínico de mantenimiento de colitis ulcerosa de fase III hasta la semana 44, la proporción de pacientes que notificaron 1 o más reacciones en el lugar de inyección al guselkumab fue del 7,9 %. (2,5 % de las inyecciones) en el grupo de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s (guselkumab 200 mg se administró como dos inyecciones de 100 mg en el estudio clínico de mantenimiento de colitis ulcerosa de fase III) y no se produjeron reacciones en el lugar de la inyección en el grupo de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y ninguna fue grave.

En los estudios clínicos de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta la semana 48, la proporción de pacientes que notificaron 1 o más reacciones a guselkumab en el lugar de la inyección fue del 4,1 % (0,8 % de las inyecciones) en el grupo de tratamiento que recibía la dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso seguida de 200 mg subcutáneo c4s, y del 1,4 % (0,6 % de las inyecciones) de los pacientes del grupo de tratamiento que recibía la dosis de inducción de

guselkumab 200 mg intravenoso seguida de 100 mg subcutáneo c8s. Todas las reacciones en el lugar de la inyección fueron de carácter leve, ninguna fue grave.

En un estudio clínico de fase III de la enfermedad de Crohn, hasta la semana 48, la proporción de pacientes que notificaron 1 o más reacciones adversas en el lugar de la inyección a guselkumab fue del 7 % (1,3 % de las inyecciones) en el grupo de tratamiento que recibió la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y el 4,3 % (0,7 % de las inyecciones) en el grupo de pacientes que recibió la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y ninguna fue grave.

Inmunogenicidad
La inmunogenicidad de guselkumab fue evaluada mediante un inmunoensayo sensible y de farmacotolerancia.

En el análisis conjunto de fase II y fase III en pacientes con psoriasis y artritis psoriásica, el 5 % (n = 145) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco durante un periodo de hasta 52 semanas de tratamiento. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 8 % (n = 12) tenían anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 0,4 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. En el análisis conjunto de fase III realizado en pacientes con psoriasis, aproximadamente el 15 % de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco durante un periodo de hasta 264 semanas de tratamiento. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 5 % tenían anticuerpos que se clasificaron como neutralizantes, lo que equivale al 0,76 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. Los anticuerpos antifármaco no se asociaron con una menor eficacia ni con el desarrollo de reacciones en el lugar de inyección.

En el estudio pediátrico de fase III, el 18 % (n = 21) de los pacientes pediátricos con psoriasis tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco hasta la semana 44. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, ninguno tenía anticuerpos clasificados como neutralizantes. Los anticuerpos contra el guselkumab no se asociaron a cambios en la farmacocinética, la eficacia clínica o el desarrollo de reacciones en el lugar de inyección. Sin embargo, el número de pacientes con anticuerpos contra el guselkumab es demasiado pequeño para extraer conclusiones definitivas sobre el efecto en la eficacia y la seguridad del guselkumab.

En análisis agrupados de fase II y fase III en pacientes con colitis ulcerosa, aproximadamente el 12 % (n = 58) de los pacientes tratados con guselkumab durante un máximo de 56 semanas desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 16 % (n = 9) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 2 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. Los anticuerpos antifármaco no se asociaron a una menor eficacia ni a la aparición de reacciones en el lugar de la inyección.

En análisis agrupados de fase II y fase III hasta la semana 48 en pacientes con enfermedad de Crohn tratados con la pauta de inducción intravenosa seguida de la pauta de mantenimiento subcutánea, aproximadamente el 5 % (n = 30) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 7 % (n = 2) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 0,3 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. En un análisis de fase III hasta la semana 48 en pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron la pauta de inducción subcutánea seguida de la pauta de mantenimiento subcutánea, aproximadamente el 9 % (n = 24) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco. De estos pacientes, el 13 % (n = 3) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 1 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. Los anticuerpos antifármaco no se asociaron a una menor eficacia ni a la aparición de reacciones en el lugar de la inyección.

Población pediátrica

Psoriasis en placas
La seguridad de guselkumab se evaluó en un estudio de fase III controlado con placebo y con medicación activa en pacientes pediátricos con psoriasis en placas de moderada a grave. En este estudio clínico se evaluó la seguridad durante un máximo de 52 semanas en 120 pacientes de 6 a 17 años de edad. El perfil de seguridad de la inyección subcutánea de guselkumab, utilizando la pluma precargada de 45 mg/0,45 ml o la jeringa precargada de 100 mg en pacientes pediátricos de 6 a 17 años, fue consistente con el perfil de seguridad comunicado en los estudios de adultos con psoriasis en placas (ver sección 4.2)

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

En los estudios clínicos se han administrado dosis intravenosas de guselkumab de hasta 1 200 mg y dosis subcutáneas de hasta 400 mg en una visita de administración única sin toxicidad limitante de dosis. En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas y administrar el tratamiento sintomático apropiado inmediatamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la interleucina, código ATC: L04AC16.

Mecanismo de acción

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal (Acm) IgG1λ humano que se une selectivamente a la proteína interleucina 23 (IL-23) con gran especificidad y afinidad a través del sitio de unión al antígeno. La IL-23 es una citocina que participa en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Al impedir la unión de la IL-23 a su receptor, guselkumab inhibe la señalización celular dependiente de IL-23 y la liberación de citocinas proinflamatorias.

Las concentraciones de IL-23 están elevadas en la piel de los pacientes con psoriasis en placas. Se ha observado en modelos *in vitro* que guselkumab inhibe la bioactividad de la IL-23 bloqueando su interacción con el receptor de IL-23 de la superficie celular, lo que altera la señalización, la activación y las cascadas de citocinas mediadas por la IL-23. Guselkumab ejerce su efecto clínico en la psoriasis en placas y la artritis psoriásica mediante el bloqueo de la vía de la citocina IL-23.

Se ha observado que las células mieloides que expresan el Fc-gamma receptor 1 (CD64) son una fuente predominante de IL-23 en el tejido inflamado en la psoriasis. Guselkumab ha demostrado *in vitro* el bloqueo de la IL-23 y su unión a CD64. Estos resultados indican que el guselkumab es capaz de neutralizar la IL-23 en el origen celular de la inflamación.

Efectos farmacodinámicos

En un estudio en fase I, el tratamiento con guselkumab redujo la expresión de los genes de la vía de IL-23/Th17 y los perfiles de expresión de los genes asociados a la psoriasis, tal como demostraron análisis de ARNm obtenidos de biopsias de lesiones cutáneas de pacientes con psoriasis en placas en la semana 12 en comparación con el momento basal. En el mismo estudio en fase I, el tratamiento con

guselkumab mejoró las mediciones histológicas de la psoriasis en la semana 12, incluyendo reducción del grosor de la epidermis y de la densidad de linfocitos T. Además, se observó una disminución de las concentraciones séricas de IL-17A, IL-17F e IL-22 en los pacientes tratados con guselkumab, en comparación con placebo, en los estudios en fase II y fase III de psoriasis en placas. Estos resultados son consistentes con el beneficio clínico observado del tratamiento con guselkumab en la psoriasis en placas.

En los pacientes con artritis psoriásica que participaron en los estudios de fase III, las concentraciones séricas de la proteína C reactiva de la fase aguda, el amiloide A sérico, la IL-6 y las citocinas efectoras del Th17, IL-17A, IL-17F e IL-22 estaban elevadas en el momento basal. Guselkumab redujo las concentraciones de estas proteínas en las 4 semanas siguientes al inicio del tratamiento. Guselkumab redujo aún más las concentraciones de estas proteínas en semana 24 en comparación con el momento basal y también con el placebo.

Eficacia clínica y seguridad

Psoriasis en placas en adultos
La eficacia y la seguridad de guselkumab fueron evaluadas en tres estudios en fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con medicación activa en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que eran candidatos a fototerapia o tratamiento sistémico.

VOYAGE 1 y VOYAGE 2
En dos estudios (VOYAGE 1 y VOYAGE 2) se evaluó la eficacia y la seguridad de guselkumab comparado con placebo y adalimumab en 1 829 pacientes adultos. Los pacientes aleatorizados al grupo de guselkumab (N = 825) recibieron 100 mg en las semanas 0 y 4, y luego cada 8 semanas (c8s) hasta la Semana 48 (VOYAGE 1) y la Semana 20 (VOYAGE 2). Los pacientes aleatorizados al grupo de adalimumab (N = 582) recibieron 80 mg en la Semana 0 y 40 mg en la Semana 1, y seguido de 40 mg cada 2 semanas (c2s) hasta la Semana 48 (VOYAGE 1) y la Semana 23 (VOYAGE 2). En ambos estudios, los pacientes aleatorizados al grupo de placebo (N = 422) recibieron guselkumab 100 mg en las Semanas 16 y 20 y luego c8s. En VOYAGE 1, todos los pacientes, incluyendo aquellos aleatorizados a recibir adalimumab en la Semana 0, empezaron a recibir guselkumab de forma abierta c8s en la semana 52. En VOYAGE 2, los pacientes aleatorizados a recibir guselkumab en la Semana 0 que alcanzaron una respuesta según el Índice de Gravedad y Área afectada de Psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index 90, PASI 90) en la semana 28 se volvieron a aleatorizar para continuar con guselkumab c8s (tratamiento de mantenimiento) o recibir placebo (retirada del tratamiento). Los pacientes con retirada del tratamiento reiniciaron guselkumab (administrado en el momento de retratamiento, 4 semanas después y luego c8s) cuando presentaron una pérdida de al menos el 50 % de su mejoría en la respuesta PASI en la Semana 28. Los pacientes aleatorizados a recibir adalimumab en la Semana 0 que no habían logrado una respuesta PASI 90 recibieron guselkumab en las Semanas 28, 32 y luego c8s. En VOYAGE 2, todos los pacientes comenzaron a recibir guselkumab de forma abierta c8s en la Semana 76.

Las características basales de la enfermedad fueron uniformes en las poblaciones de VOYAGE 1 y 2, con una mediana de Superficie Corporal Afectada (Body Surface Area, BSA) del 22 % y 24 %, una mediana de puntuación basal del PASI de 19 en ambos estudios, una mediana de puntuación basal del Índice de Calidad de Vida en Dermatología (Dermatology Quality of Life Index, DLQI) de 14 y 14,5, una puntuación basal en la Evaluación Global del Investigador (Investigator Global Assessment, IGA) de gravedad en el 25 % y 23 % de los pacientes, y antecedentes de artritis psoriásica en el 19 % y 18 % de los pacientes, respectivamente.

De todos los pacientes incluidos en VOYAGE 1 y 2, el 32 % y el 29 % no habían recibido anteriormente tratamiento biológico ni sistémico convencional, el 54 % y el 57 % habían recibido previamente fototerapia y el 62 % y 64 % habían recibido previamente tratamiento sistémico convencional, respectivamente. En ambos estudios, el 21 % había recibido previamente tratamiento biológico, incluyendo un 11 % que había recibido al menos un fármaco contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) y aproximadamente el 10 % había recibido un fármaco anti-IL-12/IL-23.

La eficacia de guselkumab se evaluó con respecto a la enfermedad cutánea global, la enfermedad regional (cuero cabelludo, manos y pies, y uñas), la calidad de vida y los resultados comunicados por los pacientes. Las variables co-primarias de VOYAGE 1 y 2 fueron el porcentaje de pacientes que consiguieron una puntuación de IGA de desaparición de las lesiones o lesiones mínimas (IGA 0/1) y una respuesta PASI 90 en la semana 16 en comparación con placebo (ver Tabla 4).

Enfermedad cutánea global

El tratamiento con guselkumab mejoró significativamente las medidas de la actividad de la enfermedad en comparación con placebo y adalimumab en la semana 16 y en comparación con adalimumab en las semanas 24 y 48. Los resultados de eficacia esenciales de las variables primarias y las variables secundarias principales de los estudios se muestran a continuación en la Tabla 4.

Tabla 4: Resumen de las respuestas clínicas en VOYAGE 1 y VOYAGE 2

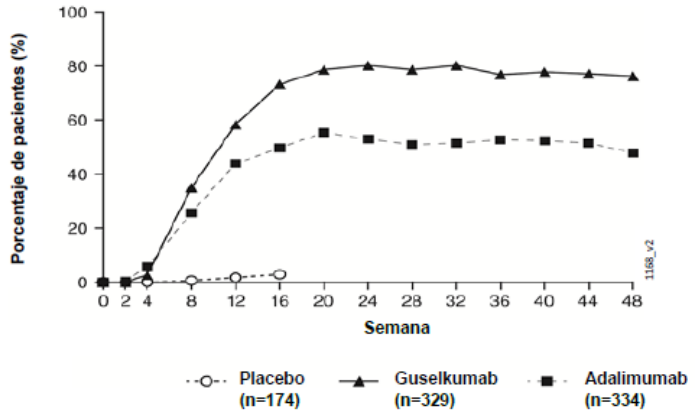
	Número de pacientes (%)					
	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo (N = 174)	guselkumab (N = 329)	adalimumab (N = 334)	Placebo (N = 248)	guselkumab (N = 496)	adalimumab (N = 248)
Semana 16						
PASI 75	10 (5,7)	300 (91,2)[a]	244 (73,1)[b]	20 (8,1)	428 (86,3)[a]	170 (68,5)[b]
PASI 90	5 (2,9)	241 (73,3)[c]	166 (49,7)[b]	6 (2,4)	347 (70,0)[c]	116 (46,8)[b]
PASI 100	1 (0,6)	123 (37,4)[a]	57 (17,1)[d]	2 (0,8)	169 (34,1)[a]	51 (20,6)[d]
IGA 0/1	12 (6,9)	280 (85,1)[c]	220 (65,9)[b]	21 (8,5)	417 (84,1)[c]	168 (67,7)[b]
IGA 0	2 (1,1)	157 (47,7)[a]	88 (26,3)[d]	2 (0,8)	215 (43,3)[a]	71 (28,6)[d]
Semana 24						
PASI 75	-	300 (91,2)	241 (72,2)[e]	-	442 (89,1)	176 (71,0)[e]
PASI 90	-	264 (80,2)	177 (53,0)[b]	-	373 (75,2)	136 (54,8)[b]
PASI 100	-	146 (44,4)	83 (24,9)[e]	-	219 (44,2)	66 (26,6)[e]
IGA 0/1	-	277 (84,2)	206 (61,7)[b]	-	414 (83,5)	161 (64,9)[b]
IGA 0	-	173 (52,6)	98 (29,3)[b]	-	257 (51,8)	78 (31,5)[b]
Semana 48						
PASI 75	-	289 (87,8)	209 (62,6)[e]	-	-	-
PASI 90	-	251 (76,3)	160 (47,9)[b]	-	-	-
PASI 100	-	156 (47,4)	78 (23,4)[e]	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80,5)	185 (55,4)[b]	-	-	-
IGA 0	-	166 (50,5)	86 (25,7)[b]	-	-	-

[a] $p < 0,001$ para la comparación entre guselkumab y placebo.
[b] $p < 0,001$ para la comparación entre guselkumab y adalimumab en las variables secundarias principales.
[c] $p < 0,001$ para las comparaciones entre guselkumab y placebo en las variables co-primarias.
[d] no se realizaron comparaciones entre guselkumab y adalimumab.
[e] $p < 0,001$ para la comparación entre guselkumab y adalimumab.

Respuesta a lo largo del tiempo

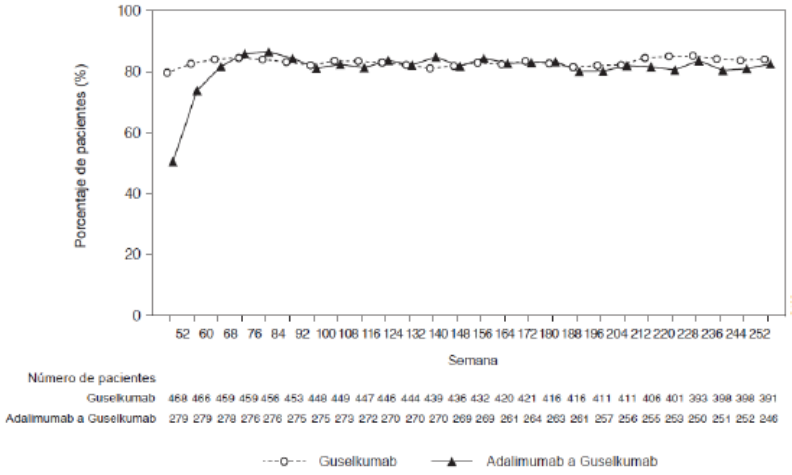
Guselkumab demostró eficacia de manera rápida, con una mejoría porcentual significativamente mayor del PASI en comparación con placebo ya en la Semana 2 ($p < 0,001$). El porcentaje de pacientes que consiguieron una respuesta PASI 90 fue numéricamente mayor con guselkumab que con adalimumab a partir de la Semana 8; la diferencia fue máxima en la semana 20 (VOYAGE 1 y 2) y se mantuvo hasta la semana 48 (VOYAGE 1) (ver Figura 1).

Figura 1: Porcentaje de pacientes que lograron una respuesta PASI 90 hasta la semana 48 en función de la visita (pacientes aleatorizados en la Semana 0) en VOYAGE 1



En VOYAGE 1, para los pacientes que habían recibido tratamiento continuado con guselkumab, se mantuvo la tasa de respuesta PASI 90 desde la Semana 52 hasta la Semana 252. Para los pacientes aleatorizados a adalimumab en la Semana 0 que fueron reasignados al grupo de guselkumab en la Semana 52, la tasa de respuesta PASI 90 fue en aumento desde la Semana 52 hasta la Semana 76 y se mantuvo después hasta la Semana 252 (ver Figura 2).

Figura 2: Porcentaje de pacientes que lograron respuesta PASI 90 en función de la visita en la fase abierta en VOYAGE 1



La eficacia y la seguridad de guselkumab fueron demostradas, con independencia de la edad, sexo, raza, peso corporal, localización de las placas, intensidad basal del PASI, artritis psoriásica

concomitante y tratamiento previo con un fármaco biológico. Guselkumab resultó eficaz en pacientes no tratados previamente con fármacos sistémicos convencionales, no tratados previamente con fármacos biológicos y tratados anteriormente con medicamentos biológicos.

En VOYAGE 2, el 88,6 % de los pacientes que recibían tratamiento de mantenimiento con guselkumab en la Semana 48 presentaron una respuesta PASI 90, en comparación con el 36,8 % de los pacientes que suspendieron el tratamiento en la Semana 28 ($p < 0,001$). La pérdida de la respuesta PASI 90 se advirtió ya a las 4 semanas tras la retirada del tratamiento con guselkumab con una mediana del tiempo transcurrido hasta la pérdida de la respuesta PASI 90 de 15 semanas aproximadamente. Entre los pacientes a los que se les retiró el tratamiento y que posteriormente reiniciaron guselkumab, el 80 % recuperó una respuesta PASI 90 en la evaluación realizada 20 semanas después del comienzo del retratamiento.

En VOYAGE 2, de los 112 pacientes aleatorizados a adalimumab que no consiguieron una respuesta PASI 90 en la Semana 28, el 66 % y el 76 % alcanzaron una respuesta PASI 90 después de 20 y 44 semanas de tratamiento con guselkumab, respectivamente. Además, entre los 95 pacientes aleatorizados a guselkumab que no lograron una respuesta PASI 90 en la Semana 28, el 36 % y el 41 % lograron una respuesta PASI 90 con 20 y 44 semanas adicionales de tratamiento continuado con guselkumab, respectivamente. No se observaron nuevos hallazgos de seguridad en los pacientes que cambiaron de adalimumab a guselkumab.

Enfermedad regional

En VOYAGE 1 y 2 se observaron mejorías significativas de la psoriasis en el cuero cabelludo, manos y pies, y uñas (medidas con la Evaluación global por el investigador específica del cuero cabelludo [ss-IGA], la Evaluación global de las manos y/o pies por el médico [hf-PGA], la Evaluación global de las uñas por el médico [f-PGA] y el Índice de intensidad de la psoriasis ungueal [NAPSI], respectivamente) en los pacientes tratados con guselkumab en comparación con los tratados con placebo en la Semana 16 ($p < 0,001$, Tabla 5). Guselkumab demostró superioridad frente a adalimumab en la psoriasis del cuero cabelludo y en la psoriasis de manos y pies en la Semana 24 (VOYAGE 1 y 2) y la Semana 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, excepto para psoriasis en pie y mano en la Semana 24 [VOYAGE 2] y Semana 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabla 5: Resumen de las respuestas de enfermedad regional en VOYAGE 1 y VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
ss-IGA (N)[a]	145	277	286	202	408	194
ss-IGA 0/1[b], n (%)						
Semana 16	21 (14,5)	231 (83,4)[c]	201 (70,3)[d]	22 (10,9)	329 (80,6)[c]	130 (67,0)[d]
hf-PGA (N)[a]	43	90	95	63	114	56
hf-PGA 0/1[b], n (%)						
Semana 16	6 (14,0)	66 (73,3)[e]	53 (55,8)[d]	9 (14,3)	88 (77,2)[e]	40 (71,4)[d]
f-PGA (N)[a]	88	174	173	123	246	124
f-PGA 0/1, n (%)						
Semana 16	14 (15,9)	68 (39,1)[e]	88 (50,9)[d]	18 (14,6)	128 (52,0)[e]	74 (59,7)[d]
NAPSI (N)[a]	99	194	191	140	280	140
Mejoría porcentual, media (DE)						
Semana 16	-0,9 (57,9)	34,4 (42,4)[e]	38,0 (53,9)[d]	1,8 (53,8)	39,6 (45,6)[e]	46,9 (48,1)[d]

[a] Incluye únicamente los pacientes con una puntuación ≥ 2 en ss-IGA, f-PGA, hf-PGA en el momento basal o una puntuación basal en NAPSI > 0.
[b] Incluye solo los pacientes con una mejoría de grado ≥ 2 en ss-IGA y/o hf-PGA con respecto al momento basal.
[c] $p < 0,001$ para la comparación entre guselkumab y placebo en la variable secundaria principal.
[d] no se realizaron comparaciones entre guselkumab y adalimumab.
[e] $p < 0,001$ para la comparación entre guselkumab y placebo.

Calidad de vida relacionada con la salud/ Resultados comunicados por los pacientes

En VOYAGE 1 y 2 se observaron mejorías significativamente superiores de la calidad de vida relacionada con la salud, medida con el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI), y de los

síntomas (prurito, dolor, escozor, quemazón y tirantez de la piel) y signos (sequedad de la piel, agrietamiento, descamación, exfoliación o desprendimiento, enrojecimiento y hemorragia) de psoriasis comunicados por los pacientes, medidos con el Diario de síntomas y signos de psoriasis (Psoriasis Symptoms and Signs Diary, PSSD), en los pacientes tratados con guselkumab comparado con los tratados con placebo en la semana 16 (Tabla 6). Los signos de mejoría de los resultados comunicados por los pacientes se mantuvieron hasta la semana 24 (VOYAGE 1 y 2) y la semana 48 (VOYAGE 1). En VOYAGE 1, en los pacientes que recibieron tratamiento continuo con guselkumab, estas mejoras se mantuvieron durante la fase abierta hasta la Semana 252 (Tabla 7).

Tabla 6: Resumen de los resultados comunicados por los pacientes en la semana 16 en VOYAGE 1 y VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
DLQI, pacientes con puntuación basal	170	322	328	248	495	247
Variación con respecto al valor basal, media (desviación estándar)						
Semana 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2)[c]	-9,3 (7,8)[b]	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8)[c]	-9,7 (6,8)[b]
PSSD Puntuación de los síntomas, pacientes con puntuación basal > 0	129	248	273	198	410	200
Puntuación de los síntomas = 0, n (%)						
Semana 16	1 (0,8)	67 (27,0)[a]	45 (16,5)[b]	0	112 (27,3)[a]	30 (15,0)[b]
PSSD Puntuación de los signos, pacientes con puntuación basal > 0	129	248	274	198	411	201
Puntuación de los signos = 0, n (%)						
Semana 16	0	50 (20,2)[a]	32 (11,7)[b]	0	86 (20,9)[a]	21 (10,4)[b]

[a] $p < 0,001$ para la comparación entre guselkumab y placebo.
[b] no se hicieron comparaciones entre guselkumab y adalimumab.
[c] $p < 0,001$ para la comparación entre guselkumab y placebo en las variables secundarias principales.

Tabla 7: Resumen de los resultados comunicados por los pacientes en la fase abierta en VOYAGE 1

	guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	Semana 76	Semana 156	Semana 252	Semana 76	Week 156	Week 252
Puntuación **DLQI** basal > 1, n	445	420	374	264	255	235
Pacientes con DLQI 0/1	337 (75,7 %)	308 (73,3 %)	272 (72,7 %)	198 (75,0 %)	190 (74,5 %)	174 (74,0 %)
PSSD Puntuación de los síntomas, pacientes con puntuación basal > 0	347	327	297	227	218	200
Puntuación de los síntomas = 0, n (%)	136 (39,2 %)	130 (39,8 %)	126 (42,4 %)	99 (43,6 %)	96 (44,0 %)	96 (48,0 %)

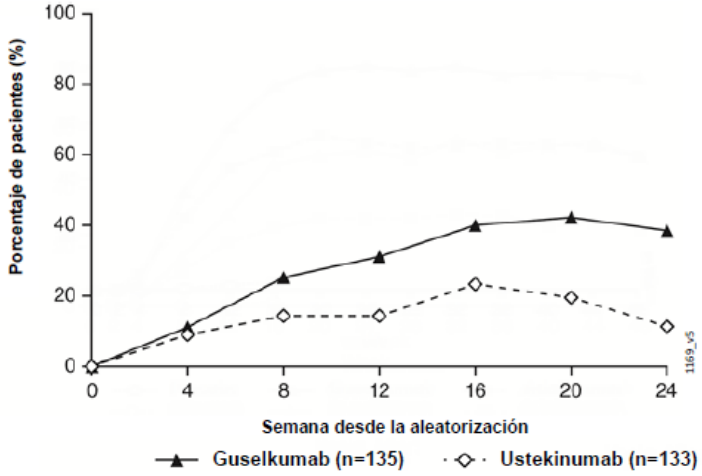
PSSD Puntuación de los signos, pacientes con puntuación basal > 0	347	327	297	228	219	201
Puntuación de los signos = 0, n (%)	102 (29,4 %)	94 (28,7 %)	98 (33,0 %)	71 (31,1 %)	69 (31,5 %)	76 (37,8 %)

En VOYAGE 2, los pacientes tratados con guselkumab experimentaron una mejoría significativamente superior en comparación con placebo con respecto al momento basal de la calidad de vida relacionada con la salud, la ansiedad y la depresión, y las mediciones de limitación en el trabajo en la Semana 16, según el Cuestionario de Salud (Short Form, SF36), la Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) y el Cuestionario de Limitaciones en el Trabajo (Work Limitations Questionnaire, WLQ), respectivamente. Las mejorías del SF-36, la HADS y el WLQ se mantuvieron hasta la semana 48 y en la fase abierta hasta la Semana 252 entre los pacientes aleatorizados a recibir tratamiento de mantenimiento en la Semana 28.

NAVIGATE
El estudio NAVIGATE evaluó la eficacia de guselkumab en pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada (es decir, no habían conseguido una respuesta de «desaparición de las lesiones» o «lesiones mínimas», definida como IGA ≥ 2) a ustekinumab en la Semana 16. Todos los pacientes (N = 871) recibieron ustekinumab en régimen abierto (45 mg ≤ 100 kg y 90 mg > 100 kg) en las Semanas 0 y 4. En la Semana 16, 268 pacientes con una puntuación en IGA ≥ 2 fueron aleatorizados para continuar el tratamiento con ustekinumab (N = 133) c12s o iniciar el tratamiento con guselkumab (N = 135) en las Semanas 16, 20 y c8s posteriormente. Las características basales de los pacientes aleatorizados eran semejantes a las observadas en VOYAGE 1 y 2.

Después de la aleatorización, la variable principal fue el número de visitas posteriores a la aleatorización entre las semanas 12 y 24 en las que los pacientes obtuvieron una puntuación en IGA de 0/1 y experimentaron una mejoría de grado ≥ 2. Los pacientes fueron examinados en cuatro visitas en total con intervalos de cuatro semanas. Entre los pacientes con una respuesta inadecuada a ustekinumab en el momento de la aleatorización, se observó un aumento significativamente superior de la eficacia en los que cambiaron a guselkumab que en los que siguieron el tratamiento con ustekinumab. Entre las semanas 12 y 24 después de la aleatorización, los pacientes tratados con guselkumab alcanzaron una puntuación en IGA de 0/1 y una mejoría de grado ≥ 2 con una frecuencia dos veces mayor que los pacientes tratados con ustekinumab (media de 1,5 versus 0,7 visitas, respectivamente, p < 0,001). Adicionalmente, a las 12 semanas tras la aleatorización, un porcentaje mayor de pacientes tratados con guselkumab que de pacientes tratados con ustekinumab alcanzó una puntuación en IGA de 0/1 y una mejoría de grado ≥ 2 (31,1 % versus 14,3 %, respectivamente; p = 0,001) y una respuesta PASI 90 (48 % versus 23 %, respectivamente, p < 0,001). Las diferencias en las tasas de respuesta entre los pacientes tratados con guselkumab y ustekinumab se observaron ya a las 4 semanas tras la aleatorización (11,1 % y 9,0 %, respectivamente) y alcanzaron un valor máximo 24 semanas tras la aleatorización (ver la Figura 3). No se observaron nuevos hallazgos de seguridad en los pacientes que cambiaron de ustekinumab a guselkumab.

Figura 3: Porcentaje de pacientes que consiguieron una puntuación en IGA de desaparición de las lesiones (0) o lesiones mínimas (1) y al menos una mejoría de grado 2 en el IGA entre la semana 0 y la semana 24 por visita después de la aleatorización en NAVIGATE



ECLIPSE
La eficacia y la seguridad de guselkumab se investigaron también en un estudio doble ciego en comparación con secukinumab. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir guselkumab (N = 534; 100 mg en las semanas 0 y 4, y posteriormente c8s), o secukinumab (N = 514; 300 mg en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y posteriormente c4s). La última dosis se administró en la semana 44 en ambos grupos de tratamiento.

Las características basales de la enfermedad fueron consistentes con una población con psoriasis en placas de moderada a grave con una mediana de BSA de 20 %, una mediana de puntuación PASI de 18, y una puntuación IGA de gravedad para el 24 % de los pacientes.

Guselkumab fue superior a secukinumab, según se determinó mediante la variable primaria de la respuesta PASI 90 en la semana 48 (84,5 % frente a 70,0 %, p < 0,001). Se presentan las tasas comparativas de respuesta PASI en la Tabla 8.

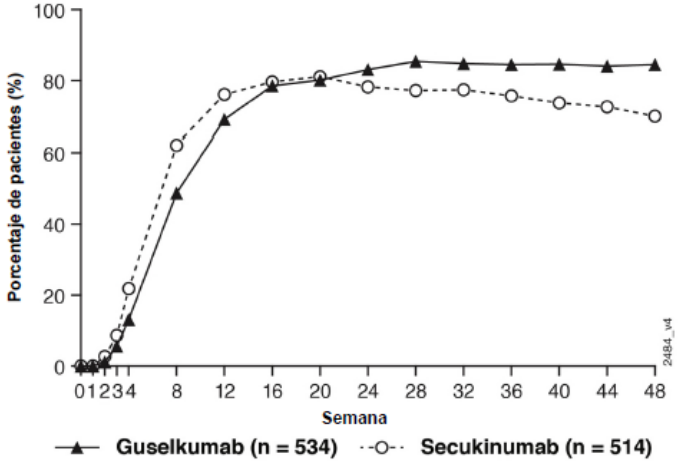
Tabla 8: Tasas de respuesta PASI en el ensayo ECLIPSE

	Número de pacientes (%)	
	guselkumab (N = 534)	secukinumab (N = 514)
Variable primaria		
Respuesta PASI 90 en la semana 48	451 (84,5 %)[a]	360 (70,0 %)
Variables secundarias principales		
Respuesta PASI 75 en la semana 12 y en la semana 48	452 (84,6 %)[b]	412 (80,2 %)
Respuesta PASI 75 en la semana 12	477 (89,3 %)[c]	471 (91,6 %)
Respuesta PASI 90 en la semana 12	369 (69,1 %)[c]	391 (76,1 %)
Respuesta PASI 100 en la semana 48	311 (58,2 %)[c]	249 (48,4 %)

[a] p < 0,001 para la superioridad
[b] p < 0,001 para la no-inferioridad; p = 0,062 para la superioridad
[c] no se realizaron análisis estadísticos formales

En la Figura 4 se presentan las tasas de respuesta PASI 90 con guselkumab y secukinumab hasta la semana 48.

Figura 4: Porcentaje de pacientes que lograron una respuesta PASI 90 hasta la semana 48 en función de la visita (pacientes aleatorizados en la semana 0) en el ensayo ECLIPSE



Población pediátrica

Psoriasis en placas pediátrica
La seguridad y eficacia de guselkumab se evaluaron en un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y comparador biológico activo (PROTOSTAR) en 120 pacientes pediátricos de 6 a 17 años con psoriasis en placas de moderada a grave candidatos a fototerapia o tratamiento sistémico y que estaban controlados de forma inadecuada por la fototerapia y/o las terapias tópicas. PROTOSTAR se realizó en dos partes. La parte 1 consistió en un periodo aleatorizado de 16 semanas, controlado con placebo y comparador activo seguido de un periodo no comparativo de retirada y retratamiento o inicio del tratamiento con guselkumab hasta la semana 52. La parte 2 consistió en un grupo sin enmascaramiento de guselkumab hasta la semana 52.

Los pacientes inscritos tenían una puntuación IGA de ≥ 3 en una escala de 5 puntos de gravedad general de la enfermedad, un PASI ≥ 12, y una BSA afectada mínima de ≥ 10 %, y al menos uno de los siguientes: 1) lesiones muy gruesas, 2) afectación facial, genital o de manos/pies clínicamente relevante, 3) PASI ≥ 20, 4) BSA > 20 %, o 5) IGA=4. Se excluyó a los sujetos con psoriasis guttata, eritrodérmica o pustulosa.

En la parte 1, 92 pacientes de 6 a 17 años de edad fueron aleatorizados para recibir una inyección subcutánea de guselkumab (n = 41) o placebo (n = 25) en las semanas 0, 4 y 12, o un comparador biológico activo (n = 26) semanalmente. En la parte 2, se inscribió a 28 pacientes adolescentes adicionales de 12 a 17 años de edad para recibir la inyección subcutánea de guselkumab en las semanas 0, 4, y cada 8 semanas a partir de entonces. En el grupo de guselkumab, los pacientes con un peso corporal inferior a 70 kg recibieron 1,3 mg/kg administrados con la pluma precargada de 45 mg/0,45 ml, y los pacientes con un peso corporal de 70 kg o más recibieron 100 mg administrados con la jeringa precargada.

Los criterios de valoración coprimarios fueron la proporción de pacientes que lograron una respuesta PASI 75 y la proporción de pacientes que lograron una puntuación IGA de 0 («desaparición de las lesiones») o 1 («mínimo») en la semana 16. Los criterios de valoración secundarios incluían, entre

otros, la proporción de pacientes que lograron una respuesta PASI 90, una puntuación IGA de 0 («desaparición de las lesiones») o una respuesta PASI 100 en la semana 16.

De los 92 pacientes de la parte comparativa del estudio, las características demográficas basales fueron en general comparables entre los grupos de tratamiento. En total, más del 55 % eran varones, el 85 % eran blancos, la media del peso corporal era de aproximadamente 57,3 kg, y la media de edad era de 12,9 años, siendo un 33 % de los pacientes menores de 12 años.

Las características basales de la enfermedad fueron en general comparables en todos los grupos de tratamiento, con una mediana de BSA basal del 20 %, una mediana de la puntuación PASI basal de aproximadamente 17, y una puntuación IGA basal de grave para el 20 % (placebo) y el 24 % (guselkumab) de los pacientes, y antecedentes de artritis psoriásica en el 3,3 % de los pacientes.

Enfermedad cutánea global
El tratamiento con guselkumab mejoró significativamente las medidas de resultados de la actividad de la enfermedad en comparación con placebo en la semana 16. Los resultados de eficacia esenciales para los criterios de valoración del estudio se muestran en la Tabla 9 a continuación.

Tabla 9: Resumen de los criterios de valoración en la semana 16 en PROTOSTAR

	Placebo (N = 25)	Guselkumab (N = 41)	Valor de *p*
Puntuaciones IGA de desaparición de las lesiones (0) o mínimo (1), n (%)	4 (16,0 %)	27 (65,9 %)	< 0,001
Puntuaciones IGA de desaparición de las lesiones (0), n (%)	1 (4,0 %)	16 (39,0 %)	0,004
Con respuesta PASI 75, n (%)	5 (20,0 %)	31 (75,6 %)	< 0,001
Con respuesta PASI 90, n (%)	4 (16,0 %)	23 (56,1 %)	0,003
Con respuesta PASI 100, n (%)	0	14 (34,1 %)	0,002
Cambio desde el inicio en CDLQI, MMC (IC del 95 %)[a]	-1,88 (-3,81, 0,05)	-7,28 (-8,87, -5,68)	< 0,001

CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index (Índice de calidad de vida en dermatología infantil)
[a] MMC = media de mínimos cuadrados

Más allá del periodo de 16 semanas controlado con placebo en la parte 1 de PROTOSTAR, a los pacientes tratados con guselkumab que alcanzaron un PASI 90 en la semana 16 se les retiró el tratamiento. La pérdida de respuesta PASI 90 se observó a las 12 semanas después de la retirada del tratamiento con guselkumab, con una mediana de tiempo hasta la pérdida de respuesta PASI 90 de aproximadamente 24 semanas. De los pacientes tratados con guselkumab que no lograron una respuesta PASI 90 en la semana 16, el 72,2 % de los pacientes que recibieron 32 semanas adicionales de tratamiento continuado con guselkumab lograron una respuesta PASI 75 en la semana 52, y el 61,1 % alcanzó una respuesta PASI 90 en la semana 52.

Los pacientes aleatorizados a placebo en la semana 0 que no lograron una respuesta PASI 90 en la semana 16 y pasaron a recibir guselkumab, el 95,0 % y el 65,0 % lograron una respuesta PASI 75 y PASI 90, respectivamente, en la semana 52.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Población pediátrica

Se alcanzaron las concentraciones séricas mínimas en estado estacionario de guselkumab en la semana 20 en pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad con psoriasis en placas de moderada a grave tratados con la inyección subcutánea de guselkumab, utilizando la pluma precargada de 45

mg/0,45 ml o la jeringa precargada de 100 mg (ver sección 4.2) y estuvieron dentro del intervalo de las observadas en adultos.

La pauta posológica recomendada da lugar a una exposición sérica predicha de guselkumab similar en los pacientes pediátricos con psoriasis en placas en comparación con los adultos en todo el intervalo de peso corporal.

Población adulta

Absorción

Tras una sola inyección subcutánea de 100 mg en personas sanas, guselkumab alcanzó una concentración sérica máxima (C_{max}) media (± DE) de 8,09 ± 3,68 µg/ml aproximadamente 5,5 días tras la dosis. Se estimó que la biodisponibilidad absoluta de guselkumab después de una sola inyección subcutánea de 100 mg fue de aproximadamente un 49 % en personas sanas.

En pacientes con psoriasis en placas, tras administraciones subcutáneas de guselkumab 100 mg en las semanas 0 y 4, y posteriormente cada 8 semanas, las concentraciones séricas de guselkumab en estado estacionario se alcanzaron en la semana 20. Las concentraciones séricas mínimas medias (± DE) en estado estacionario de guselkumab en dos estudios en fase III en pacientes con psoriasis en placas fueron de 1,15 ± 0,73 µg/ml y 1,23 ± 0,84 µg/ml.

Distribución

El volumen de distribución medio durante la fase terminal (V_z) después de una sola administración intravenosa a personas sanas osciló entre aproximadamente 7 y 10 litros en los estudios.

Biotransformación

No se ha caracterizado la vía exacta a través de la cual se metaboliza guselkumab. Como anticuerpo monoclonal de IgG humano, cabe esperar que guselkumab se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas de la misma manera que la IgG endógena.

Eliminación

El aclaramiento sistémico (CL) medio tras una sola administración intravenosa a personas sanas osciló entre 0,288 y 0,479 l/día en los estudios. La semivida ($t_{1/2}$) media de guselkumab fue de aproximadamente 17 días en personas sanas y de aproximadamente 15 a 18 días en pacientes con psoriasis en placas en los estudios.

Los análisis de farmacocinética poblacional indicaron que el uso concomitante de AINEs, corticosteroides orales y FARMEsc como MTX, no afectaba el aclaramiento de guselkumab.

Linealidad/no linealidad

La exposición sistémica a guselkumab (C_{max} y AUC) aumentó de una manera aproximadamente proporcional a la dosis tras una sola inyección subcutánea en dosis de 10 mg a 300 mg en personas sanas o pacientes con psoriasis en placas.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se han realizado estudios específicos para determinar el efecto de la insuficiencia renal o hepática en la farmacocinética de guselkumab. Se espera que la eliminación renal de guselkumab intacto, un Anticuerpo monoclonal de IgG, sea escasa y de poca importancia; de manera análoga, no se espera que la insuficiencia hepática influya en el aclaramiento de guselkumab ya que los Anticuerpos monoclonales de IgG se eliminan principalmente mediante catabolismo intracelular. Según los análisis

farmacocinéticos poblacionales en adultos, el aclaramiento de creatinina o la función hepática no tuvieron un efecto significativo en el aclaramiento de guselkumab.

Peso corporal

El aclaramiento y el volumen de distribución de guselkumab aumentan a medida que aumenta el peso corporal y las dosis se ajustan a un peso corporal de hasta 40 kg.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción y desarrollo pre y posnatal.

En estudios de toxicidad a dosis repetidas con macacos cangrejeros, guselkumab fue bien tolerado por vía intravenosa y subcutánea. Una dosis subcutánea semanal de 50 mg/kg administrada a monos originó valores de exposición (AUC) que fueron al menos 23 veces las exposiciones clínicas máximas tras una dosis de 200 mg administrada por vía intravenosa. Adicionalmente, no se apreciaron efectos farmacológicos adversos de seguridad cardiovascular o inmunotoxicidad durante la realización de los estudios de toxicidad a dosis repetidas o en un estudio de farmacología dirigido a la seguridad cardiovascular con macacos cangrejeros.

No se observaron cambios preneoplásicos en las evaluaciones de histopatología de los animales tratados durante un periodo de hasta 24 semanas, ni después del periodo de recuperación de 12 semanas en el que el principio activo era detectable en suero.

No se han realizado estudios de mutagenicidad o carcinogenicidad con guselkumab.

Guselkumab no pudo ser detectado en la leche materna de macacos cangrejeros tras ser medido a los 28 días tras el parto.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Histidina
Monoclorhidrato de histidina monohidratado
Polisorbato 80 (E433)
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2 °C y 8 °C). No congelar.
Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,45 ml de solución en una jeringa de vidrio precargada montada en una pluma precargada de un solo uso con un protector de aguja automático y un émbolo de selección de dosis ajustable.

Tremfya está disponible en envases que contienen una pluma precargada.

Presentaciones y precios:

Tremfya 45 mg/0,45 ml solución inyectable en pluma precargada:
Precio industrial notificado: PVL: 2.536,10 €; PVP: 2.592,01 €; PVP IVA: 2.695,69 €.

Condiciones de prescripción y dispensación:
Con receta médica. Diagnóstico hospitalario.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Después de sacar la pluma precargada de la nevera, mantener la pluma precargada dentro del envase de cartón y dejar que alcance la temperatura ambiente esperando 30 minutos antes de inyectar Tremfya. La pluma precargada no se debe agitar.

Antes de utilizarla, se recomienda inspeccionar visualmente la pluma precargada. La solución debe ser transparente y de incolora a color amarillo claro, y puede contener algunas partículas pequeñas translúcidas o blancas. Tremfya no se debe usar si la solución está turbia o presenta un cambio de color, o contiene partículas grandes.

Cada envase contiene un prospecto de «Instrucciones de uso» que describe con todo detalle la preparación y administración de la pluma precargada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1234/0012 1 pluma precargada

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 10 de noviembre de 2017
Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tremfya 100 mg solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 100 mg de guselkumab en 1 ml de solución.

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal (Acm) de inmunoglobulina G1 lambda (IgG1λ) completamente humano producido en células de Ovario de Hámster Chino (CHO) por tecnología del ADN recombinante.

Excipiente(s) con efecto conocido

Este medicamento contiene 0,5 mg de polisorbato 80 (E433) en cada jeringa precargada equivalente a 0,5 mg/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable)

La solución es transparente y de incolora a color amarillo claro y puede contener algunas partículas pequeñas blancas o transparentes, con un pH objetivo de 5,8 y una osmolaridad aproximada de 367,5 mOsm/l.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Psoriasis en placas en adultos

Tremfya está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico.

Psoriasis en placas pediátrica

Tremfya está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en niños y adolescentes a partir de 6 años candidatos a tratamiento sistémico.

Artritis psoriásica

Tremfya, solo o en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a un tratamiento previo con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME) (ver sección 5.1).

Colitis ulcerosa

Tremfya está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de la respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico.

Enfermedad de Crohn

Tremfya está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de la respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico.

4.2 Posología y forma de administración

Este medicamento ha de utilizarse bajo la dirección y la supervisión de un médico que tenga experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades para las cuales está indicado.

Posología

Psoriasis en placas en adultos
La dosis recomendada es de 100 mg en inyección subcutánea en las semanas 0 y 4, seguida de una dosis de mantenimiento cada 8 semanas (c8s).

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan respondido al cabo de 16 semanas de tratamiento.

Psoriasis en placas pediátrica (de 6 a 17 años)
Niños a partir de 6 años con un peso corporal igual o superior a 40 kg
La dosis recomendada es de 100 mg en inyección subcutánea en las semanas 0 y 4, seguida de una dosis de mantenimiento cada 8 semanas (c8s).

Niños a partir de 6 años con un peso corporal inferior a 40 kg
Para los niños con un peso corporal inferior a 40 kg, se dispone de una pluma precargada de 45 mg/0,45 ml. Para más información sobre la posología y la forma de administración, véase la sección 4.2 de la ficha técnica de Tremfya 45 mg/0,45 ml pluma precargada.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes pediátricos que no hayan respondido al cabo de 24 semanas de tratamiento.

Artritis psoriásica
La dosis recomendada es de 100 mg en inyección subcutánea en las semanas 0 y 4, seguida de una dosis de mantenimiento cada 8 semanas. Según el criterio clínico, en los pacientes con riesgo de daño articular elevado, se puede considerar una dosis de 100 mg cada 4 semanas (c4s) (ver sección 5.1).

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan mostrado respuesta después de 24 semanas de tratamiento.

Colitis ulcerosa
Se recomienda cualquiera de las siguientes dos pautas de dosis de inducción:

- 200 mg administrados por perfusión intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Ver ficha técnica de Tremfya 200 mg concentrado para solución para perfusión.

o

- 400 mg administrados mediante inyección subcutánea (administrada en forma de dos inyecciones consecutivas de 200 mg cada una) en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Ver ficha técnica de Tremfya 200 mg solución inyectable.

Tras completar la pauta de dosis de inducción, la dosis de mantenimiento recomendada a partir de la semana 16 es de 100 mg administrados mediante inyección subcutánea cada 8 semanas (c8s). Como alternativa, para los pacientes que no muestren un beneficio terapéutico adecuado al tratamiento de inducción según el criterio clínico, se puede considerar una dosis de mantenimiento de 200 mg administrada mediante inyección subcutánea a partir de la semana 12 y posteriormente cada 4 semanas

(c4s) (ver sección 5.1). Para la dosis de 200 mg, véase la ficha técnica de Tremfya 200 mg solución inyectable.

Los inmunomoduladores y/o corticosteroides se pueden continuar durante el tratamiento con guselkumab. En los pacientes que hayan respondido al tratamiento con guselkumab, los corticosteroides se pueden reducir o interrumpir de acuerdo con el tratamiento de referencia.

Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes que no hayan mostrado evidencias de beneficio terapéutico tras 24 semanas de tratamiento.

Enfermedad de Crohn
Se recomienda cualquiera de los siguientes dos regímenes de dosis de inducción:

- 200 mg administrados mediante perfusión intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Ver ficha técnica de Tremfya 200 mg concentrado para solución para perfusión.

o

- 400 mg administrados mediante inyección subcutánea (administrada en forma de dos inyecciones consecutivas de 200 mg cada una) en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Ver ficha técnica de Tremfya 200 mg solución inyectable.

Tras completar la pauta de inducción, la dosis de mantenimiento recomendada a partir de la semana 16 es de 100 mg administrados mediante inyección subcutánea cada 8 semanas (c8s). Como alternativa, para los pacientes que no muestran un beneficio terapéutico adecuado tras el tratamiento de inducción según el criterio clínico, puede considerarse una dosis de mantenimiento de 200 mg administrada mediante inyección subcutánea a partir de la semana 12 y posteriormente cada 4 semanas (c4s) (ver sección 5.1). Para la dosis de 200 mg, véase la ficha técnica de Tremfya 200 mg solución inyectable.

Los inmunomoduladores y/o corticosteroides se pueden continuar durante el tratamiento con guselkumab. En los pacientes que hayan respondido al tratamiento con guselkumab, los corticosteroides se pueden reducir o interrumpir de acuerdo con el tratamiento de referencia.

Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes que no hayan mostrado evidencias de beneficio terapéutico tras 24 semanas de tratamiento.

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, se debe administrar lo antes posible. A partir de entonces, la administración de dosis se debe reanudar a la hora programada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
No se precisa un ajuste de dosis (ver sección 5.2).
Hay información limitada en pacientes de edad ≥ 65 años e información muy limitada en pacientes de ≥ 75 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal o hepática
Tremfya no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. En general, no se espera que estas condiciones tengan un efecto significativo en la farmacocinética de los anticuerpos monoclonales, por lo que no se considera necesario ajustar la dosis. Para más información sobre la eliminación de guselkumab, ver sección 5.2.

Población pediátrica
No se han establecido la seguridad y la eficacia de Tremfya en pacientes menores de 18 años con colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y artritis psoriásica, así como en pacientes de menos de 6 años con psoriasis. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía subcutánea solamente. Los lugares de inyección incluyen el abdomen, el muslo y la parte posterior de la parte superior del brazo. Tremfya no se debe inyectar en zonas donde la piel esté sensible, amoratada, enrojecida, dura, gruesa o escamosa. Si es posible, se deben evitar como lugar de inyección las zonas de la piel que presenten psoriasis.

Después de haber aprendido correctamente la técnica de la inyección subcutánea, los pacientes adultos o los cuidadores podrán inyectar Tremfya si el médico lo considera apropiado. Sin embargo, el médico se debe asegurar de realizar un adecuado seguimiento de los pacientes. Se indicará a los pacientes adultos o los cuidadores que inyecten toda la cantidad de solución según las «Instrucciones de uso» facilitadas en el envase. Tremfya no está destinado a la autoadministración por parte de pacientes pediátricos.
Para recomendaciones sobre la preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones activas clínicamente importantes (p. ej., tuberculosis activa, ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Infecciones

Guselkumab puede aumentar el riesgo de infección. El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con cualquier infección activa clínicamente importante hasta que la infección se resuelva o se trate adecuadamente.

Se pedirá a los pacientes tratados con guselkumab que acudan al médico si presentan signos o síntomas de una infección aguda o crónica clínicamente importante. Si un paciente desarrolla una infección clínicamente importante o grave o no responde al tratamiento habitual, el paciente debe ser vigilado atentamente y se interrumpirá el tratamiento hasta que la infección haya sido resuelta.

Evaluación de la tuberculosis previa al tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento, se debe comprobar si el paciente padece tuberculosis (TB). En los pacientes tratados con guselkumab se debe vigilar atentamente la presencia de signos y síntomas de TB activa durante y después del tratamiento. Se debe considerar instaurar un tratamiento antituberculoso antes de administrar el tratamiento en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa cuando no se pueda confirmar que han recibido un ciclo suficiente de tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida anafilaxia, en la fase de poscomercialización (ver sección 4.8). Algunas reacciones de hipersensibilidad graves se produjeron varios días después del tratamiento con guselkumab, incluyendo casos de urticaria y disnea. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir de inmediato la administración de guselkumab y se debe instaurar el tratamiento adecuado.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En ensayos clínicos de artritis psoriásica se observó un aumento en la incidencia de elevaciones de las enzimas hepáticas en los pacientes tratados con guselkumab cada 4 semanas (c4s) en comparación con los pacientes tratados con guselkumab c8s o con placebo (ver sección 4.8).

Cuando se prescriba guselkumab c4s en artritis psoriásica, se recomienda evaluar las enzimas hepáticas al inicio y posteriormente de acuerdo con el control habitual del paciente. Si se observan aumentos de la alanina aminotransferasa [ALT] o la aspartato aminotransferasa [AST] y se sospecha una lesión hepática inducida por el fármaco, se debe interrumpir temporalmente la administración del tratamiento hasta descartar este diagnóstico.

Vacunas

Antes de iniciar el tratamiento, se debe considerar la administración de todas las vacunas adecuadas con arreglo a las directrices de vacunación vigentes. No se deben usar de manera simultánea vacunas de organismos vivos en los pacientes tratados con guselkumab. No se dispone de datos sobre la respuesta a vacunas de organismos vivos o inactivas.

Antes de una vacunación con virus vivos o bacterias vivas, se debe retirar el tratamiento durante al menos 12 semanas después de la última dosis y puede ser reinstaurado al menos 2 semanas después de la vacunación. El médico prescriptor debe consultar la ficha técnica de la vacuna específica para información adicional y orientación sobre el uso concomitante de agentes inmunosupresores después de la vacunación.

Excipientes con efecto conocido

Contenido de polisorbato 80
Este medicamento contiene 0,5 mg de polisorbato 80 (E433) en cada jeringa precargada, equivalente a 0,5 mg/ml. Los polisorbatos pueden provocar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con sustratos del CYP450

En un estudio en Fase I de pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave, los cambios en las exposiciones sistémicas (C_{max} y AUC_{inf}) a midazolam, S-warfarina, omeprazol, dextrometorfano y cafeína después de una única dosis de guselkumab no resultaron clínicamente relevantes, lo que indica que son improbables las interacciones entre guselkumab y los sustratos de varias enzimas del CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP1A2). No es necesario un ajuste de dosis cuando se administran conjuntamente guselkumab y sustratos del CYP450.

Terapia inmunosupresora concomitante o fototerapia

En los ensayos de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de guselkumab en combinación con fármacos inmunosupresores, incluyendo medicamentos biológicos, o fototerapia. En los estudios sobre artritis psoriásica, el uso concomitante de MTX no pareció influir en la seguridad o eficacia de guselkumab.

En los estudios sobre colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, el uso concomitante de inmunomoduladores (p. ej., azatioprina [AZA], 6-mercaptopurina [6-MP]) o corticosteroides no pareció influir en la seguridad o eficacia de guselkumab.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 12 semanas después del tratamiento.

Embarazo

Los datos disponibles relativos al uso de guselkumab en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de Tremfya durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si guselkumab se excreta en la leche materna. Se sabe que las IgGs humanas se excretan en la leche materna durante los primeros días tras el nacimiento, y disminuyen a concentraciones bajas poco tiempo después; consecuentemente, no se puede descartar un riesgo para el lactante durante este periodo. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Tremfya tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Ver la información sobre la excreción de guselkumab en la leche de animales (macaco cangrejero) en la sección 5.3.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de guselkumab en la fertilidad en humanos. Los estudios en animales no han indicado efectos perjudiciales directos ni indirectos en la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Tremfya sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente fue infección de las vías respiratorias (aproximadamente el 8 % de los pacientes en los estudios de colitis ulcerosa, el 11 % de los pacientes en los estudios de enfermedad de Crohn y el 15 % de los pacientes en los estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica).

El perfil general de seguridad en los pacientes tratados con Tremfya es similar en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 1 contiene un listado de las reacciones adversas observadas tanto en los estudios clínicos de psoriasis, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn como en reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo a la Clasificación por Órganos y sistemas de MedDRA y por orden de frecuencia, empleando la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100); raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000); muy raras (< 1/10 000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones de las vías respiratorias
	Poco frecuentes	Infección por Herpes simple
	Poco frecuentes	Infección por tiña
	Poco frecuentes	Gastroenteritis
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Hipersensibilidad
	Raras	Anafilaxia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea
	Poco frecuentes	Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Transaminasas elevadas
	Poco frecuentes	Recuento de neutrófilos disminuido

Descripción de algunas reacciones adversas

Transaminasas elevadas
En dos ensayos clínicos de fase III de artritis psoriásica, durante el periodo controlado con placebo, se notificaron reacciones adversas de aumento de las transaminasas (que incluye ALT elevada, AST elevada, enzima hepática aumentada, transaminasas elevadas, prueba de función hepática anormal, hipertransaminasemia) con más frecuencia en los grupos tratados con guselkumab (8,6 % en el grupo tratado con 100 mg por vía subcutánea c4s y 8,3 % en el grupo tratado con 100 mg por vía subcutánea c8s) que en el grupo de placebo (4,6 %). Durante 1 año, se notificaron reacciones adversas de elevación de las transaminasas (como se indicó anteriormente) en el 12,9 % de los pacientes del grupo c4s y en el 11,7 % de los pacientes del grupo c8s.

Según las evaluaciones analíticas, la mayoría de las elevaciones de las transaminasas (ALT y AST) fueron ≤ 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN). Los aumentos de las transaminasas de > 3 a ≤ 5 veces el LSN y > 5 veces el LSN fueron poco frecuentes y se produjeron con más frecuencia en el grupo de guselkumab c4s que en el de guselkumab c8s (Tabla 2). Se observó un patrón de frecuencia similar por gravedad y por grupo de tratamiento hasta el final del ensayo clínico de fase III de artritis psoriásica de 2 años.

Tabla 2: Frecuencia de pacientes con aumento de las transaminasas después del momento basal en dos ensayos clínicos fase III de artritis psoriásica

	Hasta la Semana 24[a]			Hasta 1 año[b]	
	Placebo N=370[c]	guselkumab 100 mg c8s N=373[c]	guselkumab 100 mg c4s N=371[c]	guselkumab 100 mg c8s N=373[c]	guselkumab 100 mg c4s N=371[c]
ALT					
>1 a ≤3 x LSN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 a ≤5 x LSN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
>5 x LSN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
AST					
>1 a ≤3 x LSN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 a ≤5 x LSN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
>5 x LSN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

[a] periodo controlado con placebo
[b] no se incluyen los pacientes aleatorizados a placebo en el momento basal y reasignados a guselkumab
[c] número de pacientes con al menos una evaluación después del momento basal para la prueba analítica específica dentro del periodo de tiempo

En los estudios clínicos de psoriasis, durante 1 año, la frecuencia de las elevaciones de las transaminasas (ALT y AST) para la dosis de guselkumab c8s fue parecida a la observada con la dosis de guselkumab c8s en los estudios clínicos de artritis psoriásica. Durante 5 años, la incidencia de elevación de las transaminasas no se incrementó por año de tratamiento con guselkumab. La mayoría de las elevaciones de las transaminasas fueron ≤ 3 x LSN.

En la mayoría de los casos, la elevación de las transaminasas fue temporal y no hizo necesaria la interrupción del tratamiento.

En los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad Crohn, hasta el final del período de inducción controlado con placebo (semana 0-12), se notificaron reacciones adversas de elevación de las transaminasas (incluye elevación de ALT, elevación de AST, elevación de las enzimas hepáticas, elevación de las transaminasas y elevación en las pruebas de la función hepática) con mayor frecuencia en los grupos que recibieron guselkumab (1,7 % de los pacientes) que en el grupo que recibió el placebo (0,6 % de los pacientes). En los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta el final del período de notificación de aproximadamente un año, se notificaron reacciones adversas de elevación de las transaminasas (incluye elevación de ALT, elevación de AST, elevación de las enzimas hepáticas, elevación de las transaminasas, función hepática anormal y elevación en las pruebas de la función hepática) en el 3,4 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y en el 4,1 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s, en comparación con el 2,4 % de los pacientes del grupo de placebo.

Sobre la base de las evaluaciones de laboratorio de los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, la frecuencia de las elevaciones de ALT o AST fue menor que la observada en los estudios clínicos de fase III de artritis psoriásica. En estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta el final del período controlado con placebo (semana 12), se notificaron elevaciones de ALT (< 1 % de los pacientes) y AST (< 1 % de los pacientes) ≥ 3 veces el LSN en los pacientes que recibieron guselkumab. En los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta el final del período de notificación de aproximadamente un año, se notificaron elevaciones de ALT y/o AST ≥ 3 veces el LSN en el 2,7 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y el 2,6 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s, en comparación con el 1,9 % de los pacientes del grupo de placebo. En la mayoría de los casos, la elevación de las transaminasas fue temporal y no hizo necesaria la interrupción del tratamiento.

Recuento de neutrófilos disminuido
En dos ensayos clínicos de fase III de artritis psoriásica, durante el periodo controlado con placebo se notificó la reacción adversa de disminución del recuento de neutrófilos con mayor frecuencia en el grupo tratado con guselkumab (0,9 %) que en el grupo tratado con placebo (0 %). Durante 1 año, la reacción adversa de disminución del recuento de neutrófilos se notificó en el 0,9 % de los pacientes tratados con guselkumab. En la mayoría de los casos, la disminución del recuento de neutrófilos en sangre fue leve, transitoria, no se asoció a infecciones y no obligó a interrumpir el tratamiento.

Gastroenteritis
En dos ensayos clínicos de psoriasis en fase III durante el periodo controlado con placebo, la gastroenteritis fue más frecuente en el grupo de guselkumab (1,1 %) que en el grupo de placebo (0,7 %). Hasta la semana 264, el 5,8 % de todos los pacientes tratados con guselkumab notificaron gastroenteritis. Las reacciones adversas de gastroenteritis no fueron graves y no obligaron a interrumpir el tratamiento con guselkumab durante el periodo de 264 semanas. Las tasas de

gastroenteritis observadas en los ensayos clínicos de artritis psoriásica durante el periodo controlado con placebo fueron similares a las observadas en los estudios clínicos de psoriasis.

Reacciones en el lugar de inyección
En dos ensayos clínicos de psoriasis en fase III hasta la semana 48, el 0,7 % de las inyecciones de guselkumab y el 0,3 % de las inyecciones de placebo se asociaron con reacciones en el lugar de inyección. Hasta la semana 264, el 0,4 % de las inyecciones con guselkumab fueron asociadas con reacciones en el lugar de inyección. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron generalmente de gravedad leve a moderada; ninguna fue grave y una motivó la interrupción del tratamiento con guselkumab.

En dos ensayos clínicos de fase III de artritis psoriásica hasta la semana 24, el número de pacientes que notificaron 1 o más reacciones en el lugar de inyección fue bajo y ligeramente mayor en los grupos de guselkumab que en el grupo de placebo; 5 (1,3 %) pacientes del grupo de guselkumab c8s, 4 (1,1 %) pacientes del grupo de guselkumab c4s y 1 (0,3 %) paciente del grupo de placebo. Un paciente suspendió guselkumab por una reacción en el lugar de inyección durante el periodo controlado con placebo de los ensayos clínicos en artritis psoriásica. Durante 1 año, el porcentaje de pacientes que notificaron 1 o más reacciones en el lugar de inyección fue del 1,6 % y del 2,4 % en los grupos de guselkumab c8s y c4s, respectivamente. En general, la tasa de inyecciones asociadas a reacciones en el lugar de inyección observadas en los ensayos clínicos en artritis psoriásica durante el periodo controlado con placebo fue similar a las observadas en los ensayos clínicos de psoriasis.

En el estudio clínico de mantenimiento de colitis ulcerosa de fase III hasta la semana 44, la proporción de pacientes que notificaron 1 o más reacciones en el lugar de inyección al guselkumab fue del 7,9 %. (2,5 % de las inyecciones) en el grupo de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s (guselkumab 200 mg se administró como dos inyecciones de 100 mg en el estudio clínico de mantenimiento de colitis ulcerosa de fase III) y no se produjeron reacciones en el lugar de la inyección en el grupo de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y ninguna fue grave.

En los estudios clínicos de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta la semana 48, la proporción de pacientes que notificaron 1 o más reacciones a guselkumab en el lugar de la inyección fue del 4,1 % (0,8 % de las inyecciones) en el grupo de tratamiento que recibía la dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso seguida de 200 mg subcutáneo c4s, y del 1,4 % (0,6 % de las inyecciones) de los pacientes del grupo de tratamiento que recibía la dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso seguida de 100 mg subcutáneo c8s. Todas las reacciones en el lugar de la inyección fueron de carácter leve, ninguna fue grave.

En un estudio clínico de fase III de la enfermedad de Crohn, hasta la semana 48, la proporción de pacientes que notificaron 1 o más reacciones adversas en el lugar de la inyección a guselkumab fue del 7 % (1,3 % de las inyecciones) en el grupo de tratamiento que recibió la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y el 4,3 % (0,7 % de las inyecciones) en el grupo de pacientes que recibió la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y ninguna fue grave.

Inmunogenicidad
La inmunogenicidad de guselkumab fue evaluada mediante un inmunoensayo sensible y de farmacotolerancia.

En el análisis conjunto del fase II y fase III en pacientes con psoriasis y artritis psoriásica, el 5 % (n=145) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco durante un periodo de hasta 52 semanas de tratamiento. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 8 % (n=12) tenían anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 0,4 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. En el análisis conjunto de los fase III realizados en pacientes con psoriasis, aproximadamente el 15 % de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco durante un periodo de hasta 264 semanas de

tratamiento. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 5 % tenían anticuerpos que se clasificaron como neutralizantes, lo que equivale al 0,76 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. Los anticuerpos antifármaco no se asociaron con una menor eficacia ni con el desarrollo de reacciones en el lugar de inyección.

En el estudio pediátrico de fase III, el 18 % (n = 21) de los pacientes pediátricos con psoriasis tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco hasta la semana 44. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, ninguno tenía anticuerpos clasificados como neutralizantes. Los anticuerpos contra el guselkumab no se asociaron a cambios en la farmacocinética, la eficacia clínica o el desarrollo de reacciones en el lugar de inyección. Sin embargo, el número de pacientes con anticuerpos contra el guselkumab es demasiado pequeño para extraer conclusiones definitivas sobre el efecto en la eficacia y la seguridad del guselkumab.

En análisis agrupados de fase II y fase III en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron tratamiento de inducción intravenoso seguido de tratamiento de mantenimiento subcutáneo, aproximadamente el 12 % (n=58) de los pacientes tratados con guselkumab durante un máximo de 56 semanas desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 16 % (n=9) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 2 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. En un análisis de fase III hasta la semana 24 en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron tratamiento de inducción subcutánea seguido de tratamiento de mantenimiento subcutáneo, aproximadamente el 9 % (n=24) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, el 13 % (n=3) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 1 % de los pacientes tratados con guselkumab. Los anticuerpos antifármaco no se asociaron a una menor eficacia ni a la aparición de reacciones en el lugar de la inyección.

En análisis agrupados de fase II y fase III hasta la semana 48 en pacientes con enfermedad de Crohn tratados con la pauta de inducción intravenosa seguida de la pauta de mantenimiento subcutánea, aproximadamente el 5 % (n=30) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 7 % (n=2) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 0,3 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. En un análisis de fase III hasta la semana 48 en pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron la pauta de inducción subcutánea seguida de la pauta de mantenimiento subcutánea, aproximadamente el 9 % (n=24) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco. De estos pacientes, el 13 % (n=3) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 1 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. Los anticuerpos antifármaco no se asociaron a una menor eficacia ni a la aparición de reacciones en el lugar de la inyección.

Población pediátrica

Psoriasis en placas
La seguridad de guselkumab se evaluó en un estudio de fase III controlado con placebo y con medicación activa en pacientes pediátricos con psoriasis en placas de moderada a grave. En este estudio clínico se evaluó la seguridad durante un máximo de 52 semanas en 120 pacientes de 6 a 17 años de edad. El perfil de seguridad de la inyección subcutánea de guselkumab, utilizando la pluma precargada de 45 mg/0,45 ml o la jeringa precargada de 100 mg en pacientes pediátricos de 6 a 17 años, fue consistente con el perfil de seguridad comunicado en los estudios de adultos con psoriasis en placas (ver sección 4.2)

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

En los estudios clínicos se han administrado dosis intravenosas de guselkumab de hasta 1 200 mg y dosis subcutáneas de hasta 400 mg en una visita de administración única sin toxicidad limitante de dosis. En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas y administrar el tratamiento sintomático apropiado inmediatamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la interleucina, código ATC: L04AC16.

Mecanismo de acción

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal (Acm) IgG1λ humano que se une selectivamente a la proteína interleucina 23 (IL-23) con gran especificidad y afinidad a través del sitio de unión al antígeno. La IL-23 es una citocina que participa en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Al impedir la unión de la IL-23 a su receptor, guselkumab inhibe la señalización celular dependiente de IL-23 y la liberación de citocinas proinflamatorias.

Las concentraciones de IL-23 están elevadas en la piel de los pacientes con psoriasis en placas. En pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, las concentraciones de IL-23 son elevadas en el tejido del colon. Se ha observado en modelos *in vitro* que guselkumab inhibe la bioactividad de la IL-23 bloqueando su interacción con el receptor de IL-23 de la superficie celular, lo que altera la señalización, la activación y las cascadas de citocinas mediadas por la IL-23. Guselkumab ejerce su efecto clínico en la psoriasis en placas, la artritis psoriásica, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn mediante el bloqueo de la vía de la citocina IL-23.

Se ha observado que las células mieloides que expresan el Fc-gamma receptor 1 (CD64) son una fuente predominante de IL-23 en el tejido inflamado en la psoriasis, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Guselkumab ha demostrado *in vitro* el bloqueo de la IL-23 y su unión a CD64. Estos resultados indican que el guselkumab es capaz de neutralizar la IL-23 en el origen celular de la inflamación.

Efectos farmacodinámicos

En un estudio en fase I, el tratamiento con guselkumab redujo la expresión de los genes de la vía de IL-23/Th17 y los perfiles de expresión de los genes asociados a la psoriasis, tal como demostraron análisis de ARNm obtenidos de biopsias de lesiones cutáneas de pacientes con psoriasis en placas en la semana 12 en comparación con el momento basal. En el mismo estudio en fase I, el tratamiento con guselkumab mejoró las mediciones histológicas de la psoriasis en la semana 12, incluyendo reducción del grosor de la epidermis y de la densidad de linfocitos T. Además, se observó una disminución de las concentraciones séricas de IL-17A, IL-17F e IL-22 en los pacientes tratados con guselkumab, en comparación con placebo, en los estudios en fase II y fase III de psoriasis en placas. Estos resultados son consistentes con el beneficio clínico observado del tratamiento con guselkumab en la psoriasis en placas.

En los pacientes con artritis psoriásica que participaron en los estudios de fase III, las concentraciones séricas de la proteína C reactiva de la fase aguda, el amiloide A sérico, la IL-6 y las citocinas efectoras del Th17, IL-17A, IL-17F e IL-22 estaban elevadas en el momento basal. Guselkumab redujo las concentraciones de estas proteínas en las 4 semanas siguientes al inicio del tratamiento. Guselkumab redujo aún más las concentraciones de estas proteínas en semana 24 en comparación con el momento basal y también con el placebo.

En pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, el tratamiento con guselkumab produjo descensos de los marcadores inflamatorios, incluida la proteína C-reactiva (PCR) y la calprotectina fecal, a lo largo de la inducción hasta la semana 12, descenso que se mantuvo tras un año de tratamiento de mantenimiento. Las concentraciones séricas de las proteínas IL-17A, IL-22 e IFNγ se redujeron ya en la semana 4, y siguieron disminuyendo hasta la semana 12 de inducción. Guselkumab también redujo las concentraciones de ARN de la biopsia de la mucosa del colon de IL-17A, IL-22 e IFNγ en la semana 12.

Eficacia clínica y seguridad

Psoriasis en placas en adultos
La eficacia y la seguridad de guselkumab fueron evaluadas en tres estudios en fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con medicación activa en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que eran candidatos a fototerapia o tratamiento sistémico.

VOYAGE 1 y VOYAGE 2
En dos estudios (VOYAGE 1 y VOYAGE 2) se evaluó la eficacia y la seguridad de guselkumab comparado con placebo y adalimumab en 1 829 pacientes adultos. Los pacientes aleatorizados al grupo de guselkumab (N = 825) recibieron 100 mg en las semanas 0 y 4, y luego cada 8 semanas (c8s) hasta la Semana 48 (VOYAGE 1) y la Semana 20 (VOYAGE 2). Los pacientes aleatorizados al grupo de adalimumab (N = 582) recibieron 80 mg en la Semana 0 y 40 mg en la Semana 1, y seguido de 40 mg cada 2 semanas (c2s) hasta la Semana 48 (VOYAGE 1) y la Semana 23 (VOYAGE 2). En ambos estudios, los pacientes aleatorizados al grupo de placebo (N = 422) recibieron guselkumab 100 mg en las Semanas 16 y 20 y luego c8s. En VOYAGE 1, todos los pacientes, incluyendo aquellos aleatorizados a recibir adalimumab en la Semana 0, empezaron a recibir guselkumab de forma abierta c8s en la semana 52. En VOYAGE 2, los pacientes aleatorizados a recibir guselkumab en la Semana 0 que alcanzaron una respuesta según el Índice de Gravedad y Área afectada de Psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index 90, PASI 90) en la semana 28 se volvieron a aleatorizar para continuar con guselkumab c8s (tratamiento de mantenimiento) o recibir placebo (retirada del tratamiento). Los pacientes con retirada del tratamiento reiniciaron guselkumab (administrado en el momento de retratamiento, 4 semanas después y luego c8s) cuando presentaron una pérdida de al menos el 50 % de su mejoría en la respuesta PASI en la Semana 28. Los pacientes aleatorizados a recibir adalimumab en la Semana 0 que no habían logrado una respuesta PASI 90 recibieron guselkumab en las Semanas 28, 32 y luego c8s. En VOYAGE 2, todos los pacientes comenzaron a recibir guselkumab de forma abierta c8s en la Semana 76.

Las características basales de la enfermedad fueron uniformes en las poblaciones de VOYAGE 1 y 2, con una mediana de Superficie Corporal Afectada (Body Surface Area, BSA) del 22 % y 24 %, una mediana de puntuación basal del PASI de 19 en ambos estudios, una mediana de puntuación basal del Índice de Calidad de Vida en Dermatología (Dermatology Quality of Life Index, DLQI) de 14 y 14,5, una puntuación basal en la Evaluación Global del Investigador (Investigator Global Assessment, IGA) de gravedad en el 25 % y 23 % de los pacientes, y antecedentes de artritis psoriásica en el 19 % y 18 % de los pacientes, respectivamente.

De todos los pacientes incluidos en VOYAGE 1 y 2, el 32 % y el 29 % no habían recibido anteriormente tratamiento biológico ni sistémico convencional, el 54 % y el 57 % habían recibido previamente fototerapia y el 62 % y 64 % habían recibido previamente tratamiento sistémico convencional, respectivamente. En ambos estudios, el 21 % había recibido previamente tratamiento biológico, incluyendo un 11 % que había recibido al menos un fármaco contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) y aproximadamente el 10 % había recibido un fármaco anti-IL-12/IL-23.

La eficacia de guselkumab se evaluó con respecto a la enfermedad cutánea global, la enfermedad regional (cuero cabelludo, manos y pies, y uñas), la calidad de vida y los resultados comunicados por los pacientes. Las variables co-primarias de VOYAGE 1 y 2 fueron el porcentaje de pacientes que consiguieron una puntuación de IGA de desaparición de las lesiones o lesiones mínimas (IGA 0/1) y una respuesta PASI 90 en la semana 16 en comparación con placebo (ver Tabla 3).

Enfermedad cutánea global

El tratamiento con guselkumab mejoró significativamente las medidas de la actividad de la enfermedad en comparación con placebo y adalimumab en la semana 16 y en comparación con adalimumab en las semanas 24 y 48. Los resultados de eficacia esenciales de las variables primarias y las variables secundarias principales de los estudios se muestran a continuación en la Tabla 3.

Tabla 3: Resumen de las respuestas clínicas en VOYAGE 1 y VOYAGE 2

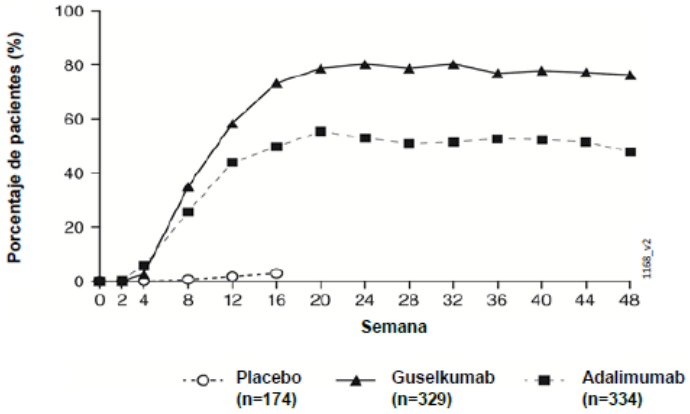
	Número de pacientes (%)					
	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo (N = 174)	guselkumab (N = 329)	adalimumab (N = 334)	Placebo (N = 248)	guselkumab (N = 496)	adalimumab (N = 248)
Semana 16						
PASI 75	10 (5,7)	300 (91,2)[a]	244 (73,1)[b]	20 (8,1)	428 (86,3)[a]	170 (68,5)[b]
PASI 90	5 (2,9)	241 (73,3)[c]	166 (49,7)[b]	6 (2,4)	347 (70,0)[c]	116 (46,8)[b]
PASI 100	1 (0,6)	123 (37,4)[a]	57 (17,1)[d]	2 (0,8)	169 (34,1)[a]	51 (20,6)[d]
IGA 0/1	12 (6,9)	280 (85,1)[c]	220 (65,9)[b]	21 (8,5)	417 (84,1)[c]	168 (67,7)[b]
IGA 0	2 (1,1)	157 (47,7)[a]	88 (26,3)[d]	2 (0,8)	215 (43,3)[a]	71 (28,6)[d]
Semana 24						
PASI 75	-	300 (91,2)	241 (72,2)[e]	-	442 (89,1)	176 (71,0)[e]
PASI 90	-	264 (80,2)	177 (53,0)[b]	-	373 (75,2)	136 (54,8)[b]
PASI 100	-	146 (44,4)	83 (24,9)[e]	-	219 (44,2)	66 (26,6)[e]
IGA 0/1	-	277 (84,2)	206 (61,7)[b]	-	414 (83,5)	161 (64,9)[b]
IGA 0	-	173 (52,6)	98 (29,3)[b]	-	257 (51,8)	78 (31,5)[b]
Semana 48						
PASI 75	-	289 (87,8)	209 (62,6)[e]	-	-	-
PASI 90	-	251 (76,3)	160 (47,9)[b]	-	-	-
PASI 100	-	156 (47,4)	78 (23,4)[e]	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80,5)	185 (55,4)[b]	-	-	-
IGA 0	-	166 (50,5)	86 (25,7)[b]	-	-	-

[a] $p < 0,001$ para la comparación entre guselkumab y placebo.
[b] $p < 0,001$ para la comparación entre guselkumab y adalimumab en las variables secundarias principales.
[c] $p < 0,001$ para las comparaciones entre guselkumab y placebo en las variables co-primarias.
[d] no se realizaron comparaciones entre guselkumab y adalimumab.
[e] $p < 0,001$ para la comparación entre guselkumab y adalimumab.

Respuesta a lo largo del tiempo

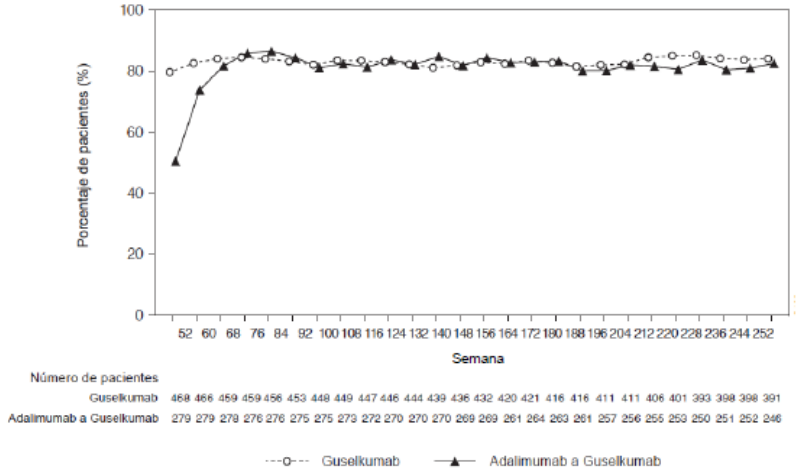
Guselkumab demostró eficacia de manera rápida, con una mejoría porcentual significativamente mayor del PASI en comparación con placebo ya en la Semana 2 ($p < 0,001$). El porcentaje de pacientes que consiguieron una respuesta PASI 90 fue numéricamente mayor con guselkumab que con adalimumab a partir de la Semana 8; la diferencia fue máxima en la semana 20 (VOYAGE 1 y 2) y se mantuvo hasta la semana 48 (VOYAGE 1) (ver Figura 1).

Figura 1: Porcentaje de pacientes que lograron una respuesta PASI 90 hasta la semana 48 en función de la visita (pacientes aleatorizados en la Semana 0) en VOYAGE 1



En VOYAGE 1, para los pacientes que habían recibido tratamiento continuado con guselkumab, se mantuvo la tasa de respuesta PASI 90 desde la Semana 52 hasta la Semana 252. Para los pacientes aleatorizados a adalimumab en la Semana 0 que fueron reasignados al grupo de guselkumab en la Semana 52, la tasa de respuesta PASI 90 fue en aumento desde la Semana 52 hasta la Semana 76 y se mantuvo después hasta la Semana 252 (ver Figura 2).

Figura 2: Porcentaje de pacientes que lograron respuesta PASI 90 en función de la visita en la fase abierta en VOYAGE 1



La eficacia y la seguridad de guselkumab fueron demostradas, con independencia de la edad, sexo, raza, peso corporal, localización de las placas, intensidad basal del PASI, artritis psoriásica

concomitante y tratamiento previo con un fármaco biológico. Guselkumab resultó eficaz en pacientes no tratados previamente con fármacos sistémicos convencionales, no tratados previamente con fármacos biológicos y tratados anteriormente con medicamentos biológicos.

En VOYAGE 2, el 88,6 % de los pacientes que recibían tratamiento de mantenimiento con guselkumab en la Semana 48 presentaron una respuesta PASI 90, en comparación con el 36,8 % de los pacientes que suspendieron el tratamiento en la Semana 28 ($p < 0,001$). La pérdida de la respuesta PASI 90 se advirtió ya a las 4 semanas tras la retirada del tratamiento con guselkumab con una mediana del tiempo transcurrido hasta la pérdida de la respuesta PASI 90 de 15 semanas aproximadamente. Entre los pacientes a los que se les retiró el tratamiento y que posteriormente reiniciaron guselkumab, el 80 % recuperó una respuesta PASI 90 en la evaluación realizada 20 semanas después del comienzo del retratamiento.

En VOYAGE 2, de los 112 pacientes aleatorizados a adalimumab que no consiguieron una respuesta PASI 90 en la Semana 28, el 66 % y el 76 % alcanzaron una respuesta PASI 90 después de 20 y 44 semanas de tratamiento con guselkumab, respectivamente. Además, entre los 95 pacientes aleatorizados a guselkumab que no lograron una respuesta PASI 90 en la Semana 28, el 36 % y el 41 % lograron una respuesta PASI 90 con 20 y 44 semanas adicionales de tratamiento continuado con guselkumab, respectivamente. No se observaron nuevos hallazgos de seguridad en los pacientes que cambiaron de adalimumab a guselkumab.

Enfermedad regional

En VOYAGE 1 y 2 se observaron mejorías significativas de la psoriasis en el cuero cabelludo, manos y pies, y uñas (medidas con la Evaluación global por el investigador específica del cuero cabelludo [ss-IGA], la Evaluación global de las manos y/o pies por el médico [hf-PGA], la Evaluación global de las uñas por el médico [f-PGA] y el Índice de intensidad de la psoriasis ungueal [NAPSI], respectivamente) en los pacientes tratados con guselkumab en comparación con los tratados con placebo en la Semana 16 ($p < 0,001$, Tabla 4). Guselkumab demostró superioridad frente a adalimumab en la psoriasis del cuero cabelludo y en la psoriasis de manos y pies en la Semana 24 (VOYAGE 1 y 2) y la Semana 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, excepto para psoriasis en pie y mano en la Semana 24 [VOYAGE 2] y Semana 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabla 4: Resumen de las respuestas de enfermedad regional en VOYAGE 1 y VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
ss-IGA (N)[a]	145	277	286	202	408	194
ss-IGA 0/1[b], n (%)						
Semana 16	21 (14,5)	231 (83,4)[c]	201 (70,3)[d]	22 (10,9)	329 (80,6)[c]	130 (67,0)[d]
hf-PGA (N)[a]	43	90	95	63	114	56
hf-PGA 0/1[b], n (%)						
Semana 16	6 (14,0)	66 (73,3)[e]	53 (55,8)[d]	9 (14,3)	88 (77,2)[e]	40 (71,4)[d]
f-PGA (N)[a]	88	174	173	123	246	124
f-PGA 0/1, n (%)						
Semana 16	14 (15,9)	68 (39,1)[e]	88 (50,9)[d]	18 (14,6)	128 (52,0)[e]	74 (59,7)[d]
NAPSI (N)[a]	99	194	191	140	280	140
Mejoría porcentual, media (DE)						
Semana 16	-0,9 (57,9)	34,4 (42,4)[e]	38,0 (53,9)[d]	1,8 (53,8)	39,6 (45,6)[e]	46,9 (48,1)[d]

[a] Incluye únicamente los pacientes con una puntuación ≥ 2 en ss-IGA, f-PGA, hf-PGA en el momento basal o una puntuación basal en NAPSI > 0.
[b] Incluye solo los pacientes con una mejoría de grado ≥ 2 en ss-IGA y/o hf-PGA con respecto al momento basal.
[c] $p < 0,001$ para la comparación entre guselkumab y placebo en la variable secundaria principal.
[d] no se realizaron comparaciones entre guselkumab y adalimumab.
[e] $p < 0,001$ para la comparación entre guselkumab y placebo.

Calidad de vida relacionada con la salud/ Resultados comunicados por los pacientes

En VOYAGE 1 y 2 se observaron mejorías significativamente superiores de la calidad de vida relacionada con la salud, medida con el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI), y de los

síntomas (prurito, dolor, escozor, quemazón y tirantez de la piel) y signos (sequedad de la piel, agrietamiento, descamación, exfoliación o desprendimiento, enrojecimiento y hemorragia) de psoriasis comunicados por los pacientes, medidos con el Diario de síntomas y signos de psoriasis (Psoriasis Symptoms and Signs Diary, PSSD), en los pacientes tratados con guselkumab comparado con los tratados con placebo en la semana 16 (Tabla 5). Los signos de mejoría de los resultados comunicados por los pacientes se mantuvieron hasta la semana 24 (VOYAGE 1 y 2) y la semana 48 (VOYAGE 1). En VOYAGE 1, en los pacientes que recibieron tratamiento continuo con guselkumab, estas mejoras se mantuvieron durante la fase abierta hasta la Semana 252 (Tabla 6).

Tabla 5: Resumen de los resultados comunicados por los pacientes en la semana 16 en VOYAGE 1 y VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
DLQI, pacientes con puntuación basal	170	322	328	248	495	247
Variación con respecto al valor basal, media (desviación estándar)						
Semana 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2)[c]	-9,3 (7,8)[b]	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8)[c]	-9,7 (6,8)[b]
PSSD Puntuación de los síntomas, pacientes con puntuación basal > 0	129	248	273	198	410	200
Puntuación de los síntomas = 0, n (%)						
Semana 16	1 (0,8)	67 (27,0)[a]	45 (16,5)[b]	0	112 (27,3)[a]	30 (15,0)[b]
PSSD Puntuación de los signos, pacientes con puntuación basal > 0	129	248	274	198	411	201
Puntuación de los signos = 0, n (%)						
Semana 16	0	50 (20,2)[a]	32 (11,7)[b]	0	86 (20,9)[a]	21 (10,4)[b]

[a] $p < 0,001$ para la comparación entre guselkumab y placebo.
[b] no se hicieron comparaciones entre guselkumab y adalimumab.
[c] $p < 0,001$ para la comparación entre guselkumab y placebo en las variables secundarias principales

Tabla 6: Resumen de los resultados comunicados por los pacientes en la fase abierta en VOYAGE 1

	guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	Semana 76	Semana 156	Semana 252	Semana 76	Semana 156	Semana 252
Puntuación **DLQI** basal > 1, n	445	420	374	264	255	235
Pacientes con DLQI 0/1	337 (75,7 %)	308 (73,3 %)	272 (72,7 %)	198 (75,0 %)	190 (74,5 %)	174 (74,0 %)
PSSD Puntuación de los síntomas, pacientes con puntuación basal > 0	347	327	297	227	218	200
Puntuación de los síntomas = 0, n (%)	136 (39,2 %)	130 (39,8 %)	126 (42,4 %)	99 (43,6 %)	96 (44,0 %)	96 (48,0 %)

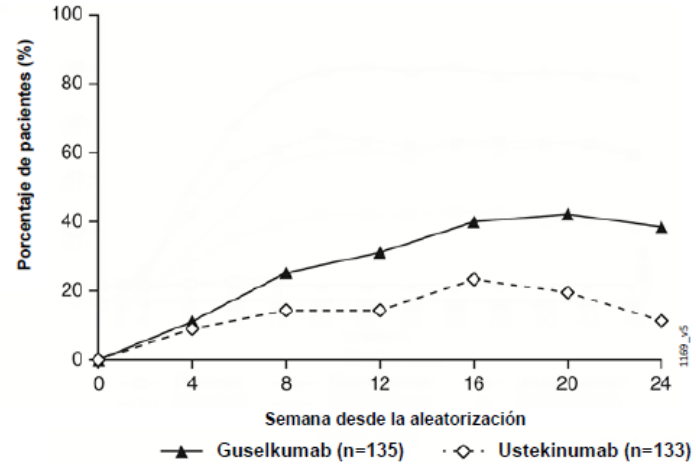
PSSD Puntuación de los signos, pacientes con puntuación basal > 0	347	327	297	228	219	201
Puntuación de los signos = 0, n (%)	102 (29,4 %)	94 (28,7 %)	98 (33,0 %)	71 (31,1 %)	69 (31,5 %)	76 (37,8 %)

En VOYAGE 2, los pacientes tratados con guselkumab experimentaron una mejoría significativamente superior en comparación con placebo con respecto al momento basal de la calidad de vida relacionada con la salud, la ansiedad y la depresión, y las mediciones de limitación en el trabajo en la Semana 16, según el Cuestionario de Salud (Short Form,SF36), la Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) y el Cuestionario de Limitaciones en el Trabajo (Work Limitations Questionnaire, WLQ), respectivamente. Las mejorías del SF-36, la HADS y el WLQ se mantuvieron hasta la semana 48 y en la fase abierta hasta la Semana 252 entre los pacientes aleatorizados a recibir tratamiento de mantenimiento en la Semana 28.

NAVIGATE
El estudio NAVIGATE evaluó la eficacia de guselkumab en pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada (es decir, no habían conseguido una respuesta de «desaparición de las lesiones» o «lesiones mínimas», definida como IGA ≥ 2) a ustekinumab en la Semana 16. Todos los pacientes (N = 871) recibieron ustekinumab en régimen abierto (45 mg ≤ 100 kg y 90 mg > 100 kg) en las Semanas 0 y 4. En la Semana 16, 268 pacientes con una puntuación en IGA ≥ 2 fueron aleatorizados para continuar el tratamiento con ustekinumab (N = 133) c12s o iniciar el tratamiento con guselkumab (N = 135) en las Semanas 16, 20 y c8s posteriormente. Las características basales de los pacientes aleatorizados eran semejantes a las observadas en VOYAGE 1 y 2.

Después de la aleatorización, la variable principal fue el número de visitas posteriores a la aleatorización entre las semanas 12 y 24 en las que los pacientes obtuvieron una puntuación en IGA de 0/1 y experimentaron una mejoría de grado ≥ 2. Los pacientes fueron examinados en cuatro visitas en total con intervalos de cuatro semanas. Entre los pacientes con una respuesta inadecuada a ustekinumab en el momento de la aleatorización, se observó un aumento significativamente superior de la eficacia en los que cambiaron a guselkumab que en los que siguieron el tratamiento con ustekinumab. Entre las semanas 12 y 24 después de la aleatorización, los pacientes tratados con guselkumab alcanzaron una puntuación en IGA de 0/1 y una mejoría de grado ≥ 2 con una frecuencia dos veces mayor que los pacientes tratados con ustekinumab (media de 1,5 versus 0,7 visitas, respectivamente, p < 0,001). Adicionalmente, a las 12 semanas tras la aleatorización, un porcentaje mayor de pacientes tratados con guselkumab que de pacientes tratados con ustekinumab alcanzó una puntuación en IGA de 0/1 y una mejoría de grado ≥ 2 (31,1 % versus 14,3 %, respectivamente; p = 0,001) y una respuesta PASI 90 (48 % versus 23 %, respectivamente, p < 0,001). Las diferencias en las tasas de respuesta entre los pacientes tratados con guselkumab y ustekinumab se observaron ya a las 4 semanas tras la aleatorización (11,1 % y 9,0 %, respectivamente) y alcanzaron un valor máximo 24 semanas tras la aleatorización (ver la Figura 3). No se observaron nuevos hallazgos de seguridad en los pacientes que cambiaron de ustekinumab a guselkumab.

Figura 3: Porcentaje de pacientes que consiguieron una puntuación en IGA de desaparición de las lesiones (0) o lesiones mínimas (1) y al menos una mejoría de grado 2 en el IGA entre la semana 0 y la semana 24 por visita después de la aleatorización en NAVIGATE



ECLIPSE
La eficacia y la seguridad de guselkumab se investigaron también en un estudio doble ciego en comparación con secukinumab. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir guselkumab (N = 534; 100 mg en las semanas 0 y 4, y posteriormente c8s), o secukinumab (N = 514; 300 mg en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y posteriormente c4s). La última dosis se administró en la semana 44 en ambos grupos de tratamiento.

Las características basales de la enfermedad fueron consistentes con una población con psoriasis en placas de moderada a grave con una mediana de BSA de 20 %, una mediana de puntuación PASI de 18, y una puntuación IGA de gravedad para el 24 % de los pacientes.

Guselkumab fue superior a secukinumab, según se determinó mediante la variable primaria de la respuesta PASI 90 en la semana 48 (84,5 % frente a 70,0 %, p < 0,001). Se presentan las tasas comparativas de respuesta PASI en la Tabla 7.

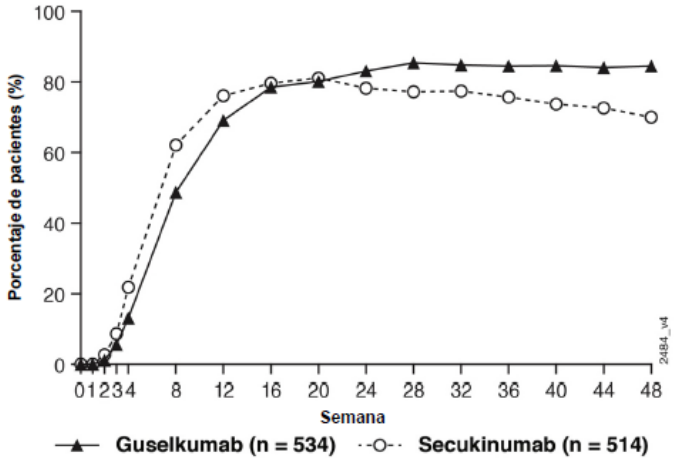
Tabla 7: Tasas de respuesta PASI en el ensayo ECLIPSE

	Número de pacientes (%)	
	guselkumab (N = 534)	secukinumab (N = 514)
Variable primaria		
Respuesta PASI 90 en la semana 48	451 (84,5 %)[a]	360 (70,0 %)
Variables secundarias principales		
Respuesta PASI 75 en la semana 12 y en la semana 48	452 (84,6 %)[b]	412 (80,2 %)
Respuesta PASI 75 en la semana 12	477 (89,3 %)[c]	471 (91,6 %)
Respuesta PASI 90 en la semana 12	369 (69,1 %)[c]	391 (76,1 %)
Respuesta PASI 100 en la semana 48	311 (58,2 %)[c]	249 (48,4 %)

[a] p < 0,001 para la superioridad
[b] p < 0,001 para la no-inferioridad; p = 0,062 para la superioridad
[c] no se realizaron análisis estadísticos formales

En la Figura 4 se presentan las tasas de respuesta PASI 90 con guselkumab y secukinumab hasta la semana 48.

Figura 4: Porcentaje de pacientes que lograron una respuesta PASI 90 hasta la semana 48 en función de la visita (pacientes aleatorizados en la semana 0) en el ensayo ECLIPSE



Artritis psoriásica (APs)

Se ha demostrado que guselkumab mejora los signos y síntomas, la función física y la calidad de vida relacionada con la salud, y reduce la velocidad de progresión del daño articular periférico en pacientes adultos con APs activa.

DISCOVER 1 y DISCOVER 2

Dos ensayos fase III aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (DISCOVER 1 y DISCOVER 2) evaluaron la eficacia y la seguridad de guselkumab comparado con placebo en pacientes adultos con APs activa (≥ 3 articulaciones inflamadas y ≥ 3 articulaciones dolorosas y una concentración de proteína C reactiva (PCR) ≥ 0,3 mg/dl en DISCOVER 1, y ≥ 5 articulaciones inflamadas y ≥ 5 articulaciones dolorosas y una concentración de PCR ≥ 0,6 mg/dl en DISCOVER 2), a pesar del tratamiento con FARME sintéticos convencionales (sc), apremilast o fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los pacientes de estos estudios tenían un diagnóstico de APs basado en los criterios de clasificación de la artritis psoriásica [CASPAR]) durante una mediana de 4 años. En ambos estudios se incluyeron pacientes con diferentes subtipos de APs, incluyendo la artritis poliarticular con ausencia de nódulos reumatoides (40 %), espondilitis con artritis periférica (30 %), artritis periférica asimétrica (23 %), afectación interfalángica distal (7 %) y artritis mutilante (1 %). Más del 65 % y del 42 % de los pacientes presentaban entesitis y dactilitis en el momento basal, respectivamente, y más del 75 % de los pacientes presentaban afectación cutánea psoriásica en ≥ 3 % de la superficie corporal. En DISCOVER 1 y DISCOVER 2 se evaluaron 381 y 739 pacientes, respectivamente, que recibieron tratamiento con guselkumab 100 mg administrado en las semanas 0 y 4, seguido de guselkumab 100 mg cada 8 semanas (c8s) o guselkumab 100 mg c4s, o placebo. En la semana 24, los pacientes que recibieron placebo en ambos estudios, fueron reasignados al grupo de guselkumab 100 mg c4s. Aproximadamente el 58 % de los pacientes de ambos estudios continuaron con dosis estables de MTX (≤ 25 mg/semana).

En ambos estudios, más del 90 % de los pacientes habían recibido tratamiento previo con FARMEsc. En DISCOVER 1, el 31 % de los pacientes había recibido previamente tratamiento anti-TNFα. En DISCOVER 2, todos los pacientes eran naïve a tratamiento biológico previo.

Signos y síntomas

El tratamiento con guselkumab provocó mejoras significativas en las mediciones de la actividad de la enfermedad en comparación con el placebo en la semana 24. La variable primaria en ambos estudios era el porcentaje de pacientes que lograban una respuesta ACR (American College of Rheumatology) 20 en la semana 24. Los resultados clave de eficacia se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8: Respuestas clínicas en DISCOVER 1 y DISCOVER 2

	DISCOVER 1			DISCOVER 2		
	Placebo (N=126)	guselkumab 100 mg c8s (N=127)	guselkumab 100 mg c4s (N=128)	Placebo (N=246)	guselkumab 100 mg c8s (N=248)	guselkumab 100 mg c4s (N=245)
Respuesta ACR 20						
Semana 16	25,4%	52,0% [b]	60,2% [b]	33,7%	55,2% [g]	55,9% [c]
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	26,7 (15,3; 38.1)	34,8 (23,5; 46,0)	-	21,5 (13,1; 30,0)	22,2 (13,7; 30,7)
Semana 24	22,2%	52,0% [a]	59,4% [a]	32,9%	64,1% [a]	63,7% [a]
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	29,8 (18,6; 41,1)	37,1 (26,1; 48,2)	-	31,2 (22,9; 39,5)	30,8 (22,4; 39,1)
Respuesta ACR 50						
Semana 16	12,7%	22,8% [d]	26,6% [c]	9,3%	28,6% [g]	20,8% [c]
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	10,2 (1,0; 19.3)	13,9 (4,4; 23,4)	-	19,3 (12,6; 25,9)	11,5 (5,2; 17,7)
Semana 24	8,7%	29,9% [b]	35,9% [b]	14,2%	31,5% [g]	33,1% [c]
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	21,4 (12,1; 30,7)	27,2 (17,6; 36,8)	-	17,2 (10,0; 24,4)	18,8 (11,5; 26,1)
Respuesta ACR 70						
Semana 24	5,6%	11,8% [d]	20,3% [b]	4,1%	18,5% [g]	13,1% [c]
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	6,4 (-0,3; 13,1)	14,8 (6,9; 22,7)	-	14,5 (9,1; 19,9)	9,0 (4,1; 13,8)
Variación media MC[i] en la DAS 28 (PCR) con respecto al valor basal						
Semana 24[c]	-0,70	-1,43[b]	-1,61[b]	-0,97	-1,59[b]	-1,62[b]
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	-0,73 (-0,98; -0,48)	-0,91 (-1,16; -0,66)	-	-0,61 (-0,80; -0,43)	-0,65 (-0,83; -0,47)
Actividad mínima de la enfermedad						
Semana 24	11,1%	22,8% [f]	30,5% [e]	6,1%	25,0% [e]	18,8% [e]
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	11,9 (2,9; 20,9)	19,3 (9,7; 28,9)	-	18,9 (12,8; 25,0)	12,7 (7,0; 18,4)
Pacientes con ≥ 3% BSA e IGA ≥ 2						
	n=78	n=82	n=89	n=183	n=176	n=184

Respuesta IGA[h]						
Semana 24	15,4%	57,3% [b]	75,3% [b]	19,1%	70,5% [b]	68,5% [b]
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	42,0 (28.9, 55.1)	60,0 (48.3, 71.8)	-	50,9 (42.2, 59.7)	49,8 (41.2, 58.4)
Respuesta PASI 90						
Semana 16	10,3%	45,1% [e]	52,8% [e]	8,2%	55,1% [e]	53,8% [e]
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	34,9 (22,2; 47,6)	42,6 (30,5; 54,8)	-	46,6 (38,4; 54,8)	45,6 (37,6; 53,6)
Semana 24	11,5%	50,0% [e]	62,9% [e]	9,8%	68,8% [e]	60,9% [e]
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	38,6 (25,8; 51,4)	51,7 (39,7; 63,7)	-	58,6 (50,6; 66,6)	51,3 (43,2; 59,3)

[a] p < 0,001 (variable primaria)
[b] p < 0,001 (variable secundaria principal)
[c] p = 0,006 (variable secundaria principal)
[d] estadísticamente no significativo p = 0,086 (variable secundaria principal)
[e] p nominal < 0,001
[f] p nominal = 0,012
[g] no analizado formalmente en el procedimiento de análisis jerárquico, p nominal < 0,001 (variable secundaria principal)
[h] definido como respuesta IGA de 0 (desaparición de las lesiones) o 1 (lesiones mínimas) y reducción ≥ 2 grados con respecto al momento basal de la puntuación de IGA de la psoriasis
[i] Variación media MC = variación media por mínimos cuadrados.

La respuesta clínica se mantuvo hasta la semana 52 según lo evaluado por las tasas de respuesta ACR 20/50/70, DAS 28 (PCR), actividad mínima de la enfermedad, IGA y PASI 90 en DISCOVER 1 y DISCOVER 2 (ver Tabla 9).

Tabla 9: Respuestas clínicas en DISCOVER 1 y DISCOVER 2 en la semana 52[a]

	DISCOVER 1		DISCOVER 2	
	guselkumab 100 mg c8s	guselkumab 100 mg c4s	guselkumab 100 mg c8s	guselkumab 100 mg c4s
ACR 20				
N[b]	112	124	234	228
% respuesta	67,9%	75,8%	79,1%	75,9%
ACR 50				
N[b]	113	124	234	228
% respuesta	43,4%	55,6%	51,3%	49,1%
ACR 70				
N[b]	114	124	234	228
% respuesta	28,9%	29,8%	29,5%	28,1%
Variación en la DAS 28 (PCR) con respecto al valor basal				
N[c]	112	123	234	227
Media (DE)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
Actividad mínima de la enfermedad				
N[b]	112	124	234	228
% respuesta	33,9%	40,3%	32,9%	36,8%
Pacientes con ≥ 3% BSA e IGA ≥ 2 en el momento basal				
Respuesta IGA				
N[b]	75	88	170	173
% respuesta	69,3%	83,0%	77,1%	84,4%

PASI 90				
N[b]	75	88	170	173
% respuesta	66,7%	76,1%	77,1%	81,5%

[a] No hubo grupo de placebo después de la semana 24.
[b] Pacientes evaluables con un estado de respuesta observado.
[c] Pacientes con un cambio observado respecto al valor basal.

La respuesta clínica se mantuvo hasta la semana 100 según lo evaluado por las tasas de respuesta ACR 20/50/70, DAS 28 (PCR), actividad mínima de la enfermedad, IGA y PASI 90 en DISCOVER 2 (ver Tabla 10).

Tabla 10: Respuestas clínicas en DISCOVER 2 en la semana 100[a]

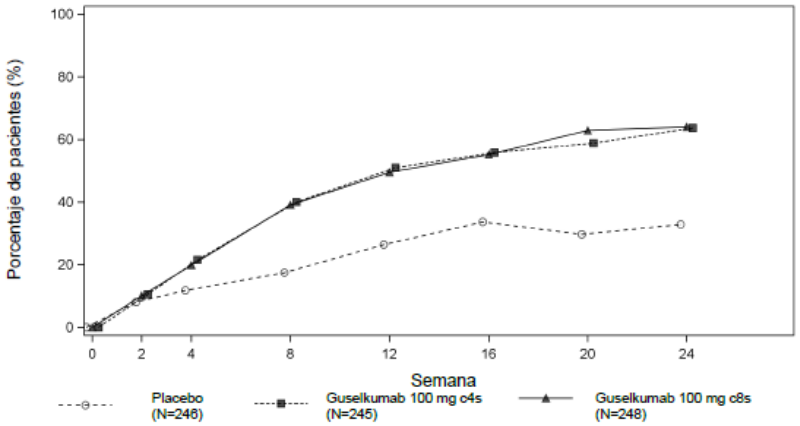
	guselkumab 100 mg c8s	guselkumab 100 mg c4s
ACR 20		
N[b]	223	219
% respuesta	82,1%	84,9%
ACR 50		
N[b]	224	220
% respuesta	60,7%	62,3%
ACR 70		
N[b]	224	220
% respuesta	39,3%	38,6%
Variación en la DAS 28 (PCR) con respecto al valor basal		
N[c]	223	219
Media (DE)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
Actividad mínima de la enfermedad		
N[b]	224	220
% respuesta	44,6%	42,7%
Pacientes con ≥ 3% BSA e IGA ≥ 2 en el momento basal		
Respuesta IGA		
N[b]	165	170
% respuesta	76,4%	82,4%
PASI 90		
N[b]	164	170
% respuesta	75,0%	80,0%

[a] No hubo grupo de placebo después de la semana 24.
[b] Pacientes evaluables según respuesta observada.
[c] Pacientes con un cambio observado respecto al valor basal.

Respuesta a lo largo del tiempo

En DISCOVER 2, se observó una respuesta ACR 20 en ambos grupos de guselkumab mayor que en el grupo de placebo ya en la semana 4, y la diferencia entre los tratamientos siguió aumentando con el tiempo hasta la semana 24 (Figura 5).

Figura 5: Respuesta ACR 20 por visita hasta la semana 24 en el estudio DISCOVER 2



En DISCOVER 2, para los pacientes que habían recibido tratamiento continuado con guselkumab en la semana 24, se mantuvo la respuesta ACR 20 desde la semana 24 hasta la semana 52 (ver Figura 6). Para los pacientes que habían recibido tratamiento continuado con guselkumab en la semana 52, se mantuvo la respuesta ACR 20 desde la semana 52 hasta la semana 100 (ver Figura 7).

Figura 6: Respuesta ACR 20 por visita desde la semana 24 hasta la semana 52 en el estudio DISCOVER 2

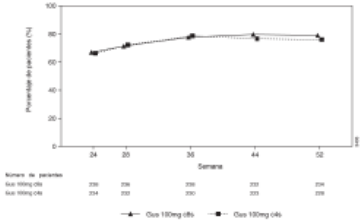
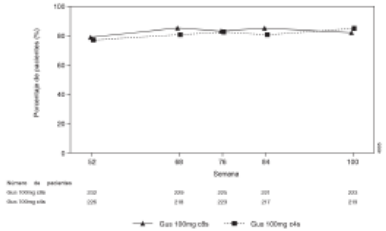


Figura 7: Respuesta ACR 20 por visita desde la semana 52 hasta la semana 100 en el estudio DISCOVER 2



Las respuestas observadas en los grupos de guselkumab fueron similares con independencia del uso concomitante de FARMEsc, incluido MTX (DISCOVER 1 y 2). Además, el análisis de la edad, el sexo, la raza, el peso corporal y el uso previo de FARMEsc (DISCOVER 1 y 2) y del uso previo de anti-TNFα (DISCOVER 1) no identificó diferencias en la respuesta a guselkumab entre estos subgrupos.

En los estudios DISCOVER 1 y 2 se observaron mejorías en todos los componentes de las puntuaciones ACR, incluida la evaluación del dolor por parte del paciente. En la semana 24 en ambos estudios, el porcentaje de pacientes que consiguió una respuesta según los criterios de respuesta en la APs (PsARC) modificados fue mayor en los grupos de guselkumab que en el grupo de placebo. Las respuestas PsARC se mantuvieron desde la semana 24 hasta la semana 52 en DISCOVER 1 y hasta la semana 100 en DISCOVER 2.

La dactilitis y la entesitis se evaluaron a partir de los datos agregados de los estudios DISCOVER 1 y 2. En la semana 24, entre los pacientes con dactilitis en el momento basal, el porcentaje de pacientes

con resolución de la dactilitis fue mayor en el grupo de guselkumab c8s (59,4 %, p nominal < 0,001) y el grupo de guselkumab c4s (63,5 %, p = 0,006) comparado con el grupo de placebo (42,2 %). En la semana 24, entre los pacientes con entesitis en el momento basal, el porcentaje de pacientes con resolución de la entesitis fue mayor en el grupo de guselkumab c8s (49,6 %, p nominal < 0,001) y el grupo de guselkumab c4s (44,9 %, p = 0,006) que en el grupo de placebo (29,4 %). En la semana 52, se mantuvieron los porcentajes de pacientes con resolución de la dactilitis (81,2 % en el grupo c8s y 80,4 % en el grupo c4s) y con resolución de la entesitis (62,7 % en el grupo c8s y 60,9 % en el grupo c4s). En DISCOVER 2, entre los pacientes con dactilitis y entesitis en el momento basal, se mantuvieron los porcentajes de pacientes con resolución de la dactilitis (91,1 % en el grupo c8s y 82,9 % en el grupo c4s) y con resolución de la entesitis (77,5 % en el grupo c8s y 67,7 % en el grupo c4s) en la semana 100.

En DISCOVER 1 y 2, los pacientes tratados con guselkumab que tenían espondilitis con artritis periférica como manifestación principal presentaron una mayor mejoría del índice de actividad de la espondilitis anquilosante de Bath (BASDAI) en comparación con el placebo entre el momento basal y la semana 24. La mejoría en el BASDAI se mantuvo desde la semana 24 hasta la semana 52 en DISCOVER 1 y hasta la semana 100 en DISCOVER 2.

Respuesta radiológica

En el estudio DISCOVER 2, la inhibición de la progresión del daño estructural se midió radiológicamente y se expresó como la variación media con respecto al momento basal de la puntuación de van der Heijde-Sharp (vdH-S) modificada total. En la semana 24, el grupo de guselkumab c4s mostró una progresión radiológica menor estadísticamente significativa y el grupo de guselkumab c8s, una progresión numéricamente inferior que el grupo de placebo (Tabla 11). El beneficio observado con la pauta posológica de guselkumab c4s en la inhibición de la progresión radiológica (menor variación media con respecto al valor basal de la puntuación vdH-S modificada total en el grupo de administración c4s en comparación con el placebo) fue más pronunciado en los pacientes con un valor elevado de proteína C reactiva y un número elevado de articulaciones con erosiones en el momento basal.

Tabla 11: Variación de la puntuación vdH-S modificada total entre el momento basal y la semana 24 en el estudio DISCOVER 2

	N	Variación media MC[c] (IC[d] de 95 %) de la puntuación vdH-S modificada entre el momento basal y la semana 24
Placebo	246	0,95 (0,61, 1,29)
guselkumab 100 mg c8s	248	0,52[a] (0,18, 0,86)
guselkumab 100 mg c4s	245	0,29[b] (-0,05, 0,63)

[a] estadísticamente no significativo p = 0,068 (variable secundaria principal).
[b] p = 0,006 (variable secundaria principal).
[c] Variación media MC = variación media por mínimos cuadrados.
[d] IC = intervalo de confianza.

En la semana 52 y la semana 100, la variación media de la puntuación vdH-S modificada total con respecto al valor basal fue similar en los grupos de guselkumab c8s y c4s (Tabla 12).

Tabla 12: Variación de la puntuación vdH-S modificada total entre el momento basal y la semana 52 y la semana 100 en DISCOVER 2

	N[a]	Variación media (DE[b]) de la puntuación vdH-S modificada total desde el momento basal
Semana 52		
guselkumab 100 mg c8s	235	0,97 (3,623)
guselkumab 100 mg c4s	229	1,07 (3,843)
Semana 100		
guselkumab 100 mg c8s	216	1,50 (4,393)
guselkumab 100 mg c4s	211	1,68 (7,018)

[a] Los pacientes evaluables tienen una variación observada durante el periodo de tiempo especificado
[b] DE = desviación estándar
Nota: ningún grupo de placebo después de la semana 24

Función física y calidad de vida relacionada con la salud
En DISCOVER 1 y 2, los pacientes tratados con guselkumab mostraron una mejoría significativa ($p < 0,001$) de la función física en comparación con el placebo según el Cuestionario de evaluación de la salud-Índice de discapacidad (HAQ-DI) en la semana 24. Las mejorías en el HAQ-DI se mantuvieron desde la semana 24 hasta la semana 52 en DISCOVER 1 y hasta la semana 100 en DISCOVER 2.

Se observó una mejoría significativamente mayor de la puntuación del resumen del componente físico del SF-36 con respecto al momento basal en los pacientes tratados con guselkumab en comparación con el placebo en la semana 24 en DISCOVER 1 ($p < 0,001$ en ambos grupos de dosis) y DISCOVER 2 ($p = 0,006$ en el grupo c4s). En la semana 24 se observó un aumento de la puntuación de la Evaluación funcional para el tratamiento de enfermedades crónicas-Fatiga (FACIT-F) con respecto al valor basal mayor en los pacientes tratados con guselkumab que en los tratados con placebo en ambos estudios. En DISCOVER 2 las mejorías observadas de la calidad de vida relacionada con la salud, determinada mediante el Índice de calidad de vida en dermatología (DLQI), fueron mayores en los pacientes tratados con guselkumab que en los tratados con placebo en la semana 24. Las mejorías en las puntuaciones relativas al componente físico del SF-36, la FACIT-F y el DLQI se mantuvieron desde la semana 24 hasta la semana 52 en DISCOVER 1 y hasta la semana 100 en DISCOVER 2.

Colitis ulcerosa
La eficacia y la seguridad de guselkumab se evaluaron en tres estudios de fase III multicéntricos, aleatorizados, con enmascaramiento doble y controlados con placebo (estudio de inducción intravenosa QUASAR, estudio de mantenimiento QUASAR y estudio de inducción subcutánea ASTRO) en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que presentaron una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a corticosteroides, inmunomoduladores convencionales (AZA, 6-MP), terapia biológica (antagonistas del TNF alpha, vedolizumab), un inhibidor de Janus quinasa (JAK) y/o moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1PRM), aplicables únicamente al estudio ASTRO. Además, la eficacia y la seguridad de guselkumab se evaluaron en un estudio de fase IIb de inducción de búsqueda de dosis aleatorizado, con enmascaramiento doble, controlado con placebo, (estudio de inducción de determinación de dosis QUASAR) que incorporó a una población de pacientes con colitis ulcerosa similar a la del estudio de inducción de fase III.

La actividad de la enfermedad se evaluó mediante la puntuación Mayo modificada (mMS, por sus siglas en inglés), una puntuación Mayo de 3 componentes (0-9) que consiste en la suma de las siguientes subpuntuaciones (de 0 a 3 para cada subpuntuación): frecuencia de las deposiciones (SFS, por sus siglas en inglés), hemorragia rectal (RBS, por sus siglas en inglés) y hallazgos en la endoscopia revisada centralmente (ES, por sus siglas en inglés). La colitis ulcerosa activa de moderada a grave se definió como una mMS entre 5 y 9, una RBS ≥ 1 y una ES de 2 (definida por un eritema marcado, un patrón vascular ausente, friabilidad y/o erosiones) o un ES de 3 (definida por hemorragia espontánea y ulceración).

Estudio de inducción: QUASAR IS
En el estudio de inducción QUASAR IS, se aleatorizó a los pacientes en una proporción de 3:2 para recibir guselkumab 200 mg o placebo mediante perfusión intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Se evaluó a un total de 701 pacientes. Al inicio, la mediana de la mMS era de 7, teniendo un 35,5 % de pacientes una mMS basal de 5 a 6 y el 64,5 % una mMS de 7 a 9, y el 67,9 % de los pacientes una ES basal de 3. La mediana de la edad era de 39 años (con un intervalo de 18 a 79 años); el 43,1 % eran mujeres; y el 72,5 % se identificaron como blancos, el 21,4 % como asiáticos y el 1 % como negros.

A los pacientes inscritos se les permitió utilizar dosis estables de aminosalicilatos orales, MTX, 6-MP, AZA y/o corticosteroides orales. Al inicio del estudio, el 72,5 % de los pacientes recibían aminosalicilatos, un 20,8 % de los pacientes recibía inmunomoduladores (MTX, 6-MP, o AZA), y un 43,1 % de los pacientes recibían corticosteroides. No se permitieron tratamientos biológicos concomitantes ni inhibidores de JAK.

En un 49,1 % de los pacientes había fracasado previamente al menos un tratamiento biológico, y/o inhibidor de JAK. De estos pacientes, en el 87,5 %, el 54,1 % y el 18 % había fracasado previamente un bloqueante del TNF alpha, vedolizumab o un inhibidor de JAK, respectivamente, y en el 47,4 % había fracasado el tratamiento con 2 o más de estas terapias. El 48,4% de los pacientes no habían sido tratados previamente con inhibidores biológicos ni JAK, y un 2,6 % había recibido previamente un inhibidor biológico o JAK, pero no había fracasado.

El criterio de valoración principal fue la remisión clínica definida por el mMS en la semana 12. Los criterios de valoración secundarios en la semana 12 fueron la remisión sintomática, la curación endoscópica, la respuesta clínica, la curación histo-endoscópica de la mucosa, la respuesta a la fatiga y la remisión según el IBDQ (cuestionario para la enfermedad inflamatoria intestinal [por sus siglas en inglés *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire]*(Tabla 13).

Proporciones significativamente mayores de pacientes se encontraban en remisión clínica en la semana 12 en el grupo tratado con guselkumab en comparación con el grupo placebo.

Tabla 13: Proporción de pacientes que alcanzaron los criterios de valoración de la eficacia en la semana 12 en QUASAR IS

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 200 mg inducción intravenosa[a] %	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %)
Remisión clínica[b]			
Población total	8 % (N=280)	23 % (N=421)	15 % (10 %, 20 %)[c]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[d]	12 % (N=137)	32 % (N=202)	20 % (12 %, 28 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[e]	4 % (N=136)	13 % (N=208)	9 % (3 %, 14 %)
Remisión sintomática[f]			
Población total	21 % (N=280)	50 % (N=421)	29 % (23 %, 36 %)[c]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[d]	26 % (N=137)	60 % (N=202)	34 % (24 %, 44 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[e]	14 % (N=136)	38 % (N=208)	24 % (16 %, 33 %)
Curación endoscópica[g]			
Población total	11% (N=280)	27 % (N=421)	16 % (10 %, 21 %)[c]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[d]	17 % (N=137)	38 % (N=202)	21 % (12 %, 30 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[e]	5 % (N=136)	15 % (N=208)	10 % (4 %, 16 %)
Respuesta clínica[h]			
Población total	28 % (N=280)	62 % (N=421)	34 % (27 %, 41 %)[c]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[d]	35 % (N=137)	71 % (N=202)	36 % (26 %, 46 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[e]	20 % (N=136)	51 % (N=208)	32 % (22 %, 41 %)

Curación histo-endoscópica de la mucosa[i]			
Población total	8 % (N=280)	24 % (N=421)	16 % (11 %, 21 %)[c]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[d]	11 % (N=137)	33 % (N=202)	22 % (13 %, 30 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[e]	4 % (N=136)	13 % (N=208)	9 % (3 %, 15 %)
Respuesta a la fatiga[j]			
Población total	21 % (N=280)	41 % (N=421)	20 % (13 %, 26 %)[c]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[d]	29 % (N=137)	42 % (N=202)	12 % (2 %, 23 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[e]	13 % (N=136)	38 % (N=208)	25 % (17 %, 34 %)
Remisión IBDQ[k]			
Población total	30 % (N=280)	51 % (N=421)	22 % (15 %, 29 %)[c]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[d]	34 % (N=137)	62 % (N=202)	28 % (18 %, 38 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[e]	24 % (N=136)	39 % (N=208)	15 % (5 %, 25 %)

[a] Guselkumab 200 mg como inducción intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8.

[b] Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

[c] $p < 0{,}001$, diferencia entre tratamientos ajustada (IC del 95 %) basado en el método Cochran-Mantel-Haenszel (ajustado por factores de estratificación: estado de fracaso biológico y/o de inhibidores de JAK y uso concomitante de corticosteroides al inicio del estudio).

[d] Otros 7 pacientes en el grupo placebo y 11 pacientes en el grupo de guselkumab estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico o inhibidor de JAK, pero no fracasaron.

[e] Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF , vedolizumab) y/o un inhibidor de Janus quinasa (JAK) para la colitis ulcerosa.

[f] Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial de la inducción, y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.

[g] Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

[h] Disminución desde el valor inicial de la inducción en la puntuación Mayo modificada en ≥ 30 % y ≥ 2 puntos, con una disminución ≥ 1 punto desde el valor inicial en la subpuntuación de hemorragia rectal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 ó 1.

[i] Una combinación de curación histológica [infiltración de neutrófilos en <5 % de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación según el sistema de clasificación de Geboes] y curación endoscópica según la definición anterior.

[j] La fatiga se evaluó mediante el formulario breve PROMIS-Fatiga 7a. La respuesta a la fatiga se definió como una mejora ≥ 7 puntos con respecto al valor inicial, que se considera clínicamente significativa.

[k] Puntuación total del cuestionario para la enfermedad inflamatoria intestinal ≥ 170.

QUASAR IS y el estudio QUASAR de inducción de búsqueda de dosis también incorporaron a 48 pacientes con una mMS inicial de 4, incluido un ES de 2 o 3 y un RBS ≥ 1. En los pacientes con un mMS inicial de 4, la eficacia del guselkumab en relación con el placebo, medida por la remisión clínica, la respuesta clínica y la curación endoscópica en la semana 12, fue coherente con la población total de colitis ulcerosa activa de moderada a grave.

Subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones

Se observaron disminuciones en las subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones ya en la semana 2 en los pacientes tratados con guselkumab y siguieron disminuyendo hasta la semana 12.

Estudio de mantenimiento: QUASAR MS

En QUASAR MS se evaluó a 568 pacientes que lograron una respuesta clínica a las 12 semanas tras la administración intravenosa de guselkumab en QUASAR IS o en el estudio QUASAR de inducción de búsqueda de dosis. En el QUASAR MS, estos pacientes fueron aleatorizados para recibir una pauta de mantenimiento subcutáneo de guselkumab 100 mg cada 8 semanas, guselkumab 200 mg cada 4 semanas o placebo durante 44 semanas.

El criterio de valoración principal fue la remisión clínica definida por la mMS en la semana 44. Los criterios de valoración secundarios en la semana 44 incluían, entre otros, la remisión sintomática, la curación endoscópica, la remisión clínica sin corticosteroides, la curación histo-endoscópica de la mucosa, la respuesta a la fatiga y la remisión según IBDQ (Tabla 14).

Proporciones significativamente mayores de pacientes estaban en remisión clínica en la semana 44 en ambos grupos tratados con guselkumab en comparación con el placebo.

Tabla 14: Proporción de pacientes que alcanzaron los criterios de valoración de la eficacia en la semana 44 en QUASAR MS

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 100 mg c8s inyección subcutánea[a] %	Guselkumab 200 mg c4s inyección subcutánea[b] %	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remisión clínica[c]					
Población total[d]	19 % (N=190)	45 % (N=188)	50 % (N=190)	25 % (16 %, 34 %)[e]	30 % (21 %, 38 %)[e]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	26 % (N=108)	50 % (N=105)	58 % (N=96)	24 % (12 %, 36 %)	29 % (17 %, 41 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	8 % (N=75)	40 % (N=77)	40 % (N=88)	30 % (19 %, 42 %)	32 % (21 %, 44 %)
Remisión sintomática[h]					
Población total[d]	37 % (N=190)	70 % (N=188)	69 % (N=190)	32 % (23 %, 41 %)[e]	31 % (21 %, 40 %)[e]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	46 % (N=108)	74 % (N=105)	76 % (N=96)	28 % (15 %, 40 %)	28 % (15 %, 41 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	24 % (N=75)	65 % (N=77)	60 % (N=88)	39 % (26 %, 52 %)	37 % (23 %, 50 %)
Remisión clínica sin corticosteroides[i]					
Población total[d]	18 % (N=190)	45 % (N=188)	49 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %)[e]	29 % (20 %, 38 %)[e]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	26 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	24 % (12 %, 36 %)	27 % (14 %, 39 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	7 % (N=75)	40 % (N=77)	40 % (N=88)	32 % (21 %, 43 %)	34 % (23 %, 45 %)
Curación endoscópica[j]					
Población total[d]	19 % (N=190)	49 % (N=188)	52 % (N=190)	30 % (21 %, 38 %)[e]	31 % (22 %, 40 %)[e]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	26 % (N=108)	53 % (N=105)	59 % (N=96)	27 % (15 %, 40 %)	30 % (18 %, 42 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	8 % (N=75)	45 % (N=77)	42 % (N=88)	36 % (24 %, 48 %)	35 % (23 %, 46 %)

Curación histo-endoscópica de la mucosa[k]					
Población total[d]	17 % (N=190)	44 % (N=188)	48 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %)[e]	30 % (21 %, 38 %)[e]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	23 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	26 % (14 %, 38 %)	30 % (17 %, 42 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	8 % (N=75)	38 % (N=77)	39 % (N=88)	28 % (16 %, 39 %)	31 % (20 %, 43 %)
Respuesta clínica[l]					
Población total[d]	43 % (N=190)	78 % (N=188)	75 % (N=190)	34 % (25 %, 43 %)[e]	31 % (21 %, 40 %)[e]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	54 % (N=108)	83 % (N=105)	81 % (N=96)	29 % (17 %, 41 %)	26 % (14 %, 39 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	28 % (N=75)	70 % (N=77)	67 % (N=88)	41 % (27 %, 54 %)	39 % (26 %, 53 %)
Mantenimiento de la remisión clínica en la semana 44 en pacientes que alcanzaron la remisión clínica 12 semanas después de la inducción					
Población total[q]	34 % (N=59)	61 % (N=66)	72 % (N=69)	26 % (9 %, 43 %)[m]	38 % (23 %, 54 %)[e]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[r]	34 % (N=41)	65 % (N=43)	79 % (N=48)	31 % (9 %, 51 %)	45 % (25 %, 62 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	27 % (N=15)	60 % (N=20)	56 % (N=18)	33 % (-1 %, 62 %)	29 % (-6 %, 59 %)
Normalización endoscópica[n]					
Población total[d]	15 % (N=190)	35 % (N=188)	34 % (N=190)	18 % (10 %, 27 %)[e]	17 % (9 %, 25 %)[e]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	20 % (N=108)	38 % (N=105)	42 % (N=96)	17 % (6 %, 29 %)	17 % (6 %, 29 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	8 % (N=75)	31 % (N=77)	24 % (N=88)	21 % (10 %, 33 %)	16 % (6 %, 26 %)
Respuesta a la fatiga[o]					
Población total[d]	29 % (N=190)	51 % (N=188)	43 % (N=190)	20 % (11 %, 29 %)[e]	13 % (3 %, 22 %)[m]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	36 % (N=108)	51 % (N=105)	53 % (N=96)	15 % (2 %, 28 %)	16 % (3 %, 29 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	19 % (N=75)	47 % (N=77)	32 % (N=88)	27 % (13 %, 40 %)	13 % (1 %, 26 %)
Remisión IBDQ[p]					
Población total[d]	37 % (N=190)	64 % (N=188)	64 % (N=190)	26 % (17 %, 36 %)[e]	26 % (16 %, 35 %)[e]

Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	49 % (N=108)	68 % (N=105)	74 % (N=96)	19 % (6 %, 32 %)	24 % (11 %, 37 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	19 % (N=75)	58 % (N=77)	53 % (N=88)	38 % (26 %, 50 %)	35 % (23 %, 48 %)

[a] Guselkumab 100 mg como inyección subcutánea cada 8 semanas tras la pauta de inducción.
[b] Guselkumab 200 mg como inyección subcutánea cada 4 semanas tras la pauta de inducción.
[c] Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
[d] Pacientes que lograron una respuesta clínica 12 semanas después de la administración intravenosa de guselkumab en el estudio de inducción QUASAR o el estudio de inducción de determinación de dosis QUASAR.
[e] $p < 0{,}001$, diferencia entre tratamientos ajustada (IC del 95 %) basado en el método Cochran-Mantel-Haenszel ajustado por factores de estratificación de aleatorización.
[f] Otros 7 pacientes en el grupo placebo, 6 pacientes en el grupo de guselkumab 100 mg y 6 pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico o inhibidor de JAK, pero no fracasaron.
[g] Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF, vedolizumab) y/o un inhibidor de Janus quinasa [JAK] para la colitis ulcerosa.
[h] Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial de la inducción, y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.
[i] No haber necesitado ningún tratamiento con corticosteroides durante al menos 8 semanas antes de la semana 44 y también cumplir los criterios de remisión clínica en la semana 44.
[j] Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
[k] Una combinación de curación histológica [infiltración de neutrófilos en < 5 % de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación según el sistema de clasificación de Geboes] y curación endoscópica según la definición anterior.
[l] Disminución desde el valor inicial de la inducción en la puntuación Mayo modificada en ≥ 30 % y ≥ 2 puntos, con una disminución ≥ 1 punto desde el valor inicial en la subpuntuación de hemorragia rectal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 ó 1.
[m] $p < 0{,}01$, diferencia entre tratamientos ajustada (IC del 95 %) basado en el método Cochran-Mantel-Haenszel ajustado por factores de estratificación de aleatorización
[n] Una subpuntuación de endoscopia de 0.
[o] La fatiga se evaluó mediante el formulario breve PROMIS-Fatiga 7a. La respuesta a la fatiga se definió como una mejora ≥ 7 puntos con respecto al valor inicial en la inducción, que se considera clínicamente significativa.
[p] Puntuación total del cuestionario para la enfermedad inflamatoria intestinal ≥ 170.
[q] Sujetos que alcanzaron la remisión clínica 12 semanas después de la administración intravenosa de guselkumab en el estudio de inducción QUASAR o el estudio de inducción de determinación de dosis QUASAR.
[r] Otros 3 pacientes en el grupo placebo, 3 pacientes en el grupo de guselkumab 100 mg y 3 pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico o inhibidor de JAK, pero no fracasaron.

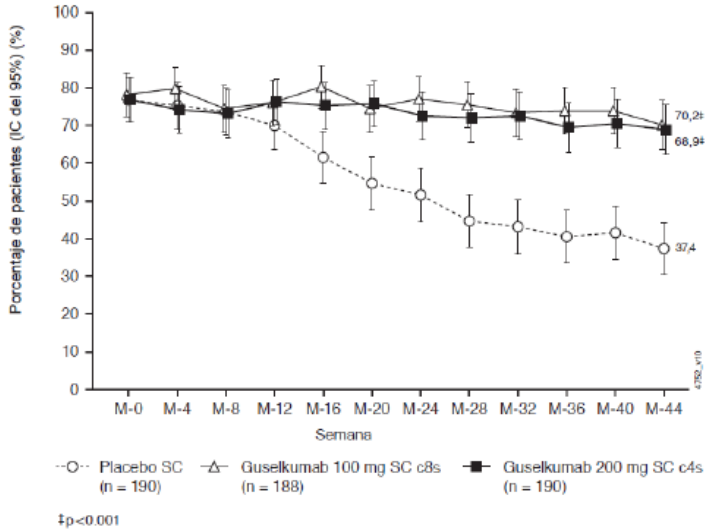
En QUASAR IS y QUASAR MS, la eficacia y la seguridad de guselkumab se demostraron de forma consistente independientemente de la edad, el sexo, la raza, el peso corporal y el tratamiento previo con un tratamiento biológico o un inhibidor de JAK.

En QUASAR MS, los pacientes con una carga inflamatoria elevada tras completar la pauta posológica de inducción obtuvieron un beneficio adicional de la dosis de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s en comparación con la dosis de 100 mg subcutánea c8s. Se observaron diferencias numéricas clínicamente significativas de > 15 % entre los dos grupos de dosis de guselkumab entre los pacientes con un nivel de PCR de >3 mg/l tras completar la dosis de inducción para los siguientes criterios de valoración en la semana 44: remisión clínica (48 % 200 mg c4s comparado con 30 % 100 mg c8s), mantenimiento de la remisión clínica (88 % 200 mg c4s comparado con 50 % 100 mg c8s), remisión clínica sin corticosteroides (46 % 200 mg c4s comparado con 30 % 100 mg c8s), curación endoscópica (52 % 200 mg c4s comparado con 35 % 100 mg c8s), y la curación histo-endoscópica de la mucosa (46 % 200 mg c4s comparado con 29 % 100 mg c8s).

En QUASAR MS se incluyeron a 31 pacientes con una mMS inicial de inducción de 4, incluido un ES de 2 o 3 y un RBS ≥ 1 que lograron una respuesta clínica 12 semanas después de la administración intravenosa de guselkumab en QUASAR IS o en el estudio QUASAR de inducción de búsqueda de dosis. En estos pacientes, la eficacia del guselkumab en relación con el placebo, medida por la remisión clínica, la respuesta clínica, y la curación endoscópica en la semana 44 fue coherente con la población total.

Remisión sintomática a lo largo del tiempo
En QUASAR MS la remisión sintomática definida como una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial de la inducción, y una subpuntuación de la hemorragia rectal de 0 se mantuvo hasta la semana 44 en ambos grupos de tratamiento con guselkumab, mientras que se observó un descenso en el grupo placebo (Figura 8):

Figura 8: Proporción de pacientes en remisión sintomática hasta la semana 44 en QUASAR MS



Pacientes con respuesta en la semana 24 al tratamiento ampliado con guselkumab
Los pacientes tratados con guselkumab que no presentaban respuesta clínica en la semana 12 de inducción, recibieron guselkumab 200 mg subcutáneo en las semanas 12, 16 y 20. En QUASAR IS, 66/120 (55 %) de los pacientes tratados con guselkumab que no presentaban respuesta clínica en la semana 12 de inducción alcanzaron respuesta clínica en la semana 24. Quienes presentaron respuesta a guselkumab en la semana 24 entraron en QUASAR MS y recibieron guselkumab 200 mg subcutáneo cada 4 semanas. En la semana 44 de QUASAR MS, 83/123 (67 %) de estos pacientes mantuvieron la respuesta clínica y 37/123 (30 %) alcanzaron la remisión clínica.

Recuperación de la eficacia tras la pérdida de respuesta a guselkumab
Diecinueve pacientes que recibieron guselkumab 100 mg subcutáneo c8s que experimentaron una primera pérdida de respuesta (10 %) entre la semana 8 y 32 de QUASAR MS recibieron una dosificación enmascarada de guselkumab con 200 mg de guselkumab subcutáneo c4s y 11 de estos pacientes (58 %) lograron respuesta sintomática y 5 pacientes (26 %) lograron remisión sintomática tras 12 semanas.

Evaluación histológica y endoscópica
La remisión histológica se definió como una puntuación histológica de Geboes ≤ 2 B.0 (ausencia de neutrófilos en la mucosa [tanto en la lámina propia como en el epitelio], ausencia de destrucción de las criptas y ausencia de erosiones, ulceraciones o tejido de granulación según el sistema de clasificación de Geboes). En QUASAR IS, se alcanzó la remisión histológica en la semana 12 en el 40 % de los

pacientes tratados con guselkumab y un 19 % de los pacientes del grupo placebo. En QUASAR MS, se alcanzó la remisión histológica en la semana 44 en el 59 % y en el 61 % de los pacientes tratados con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s y guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y el 27 % de los pacientes del grupo placebo.

La normalización del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como ES de 0. En QUASAR IS, la normalización endoscópica en la semana 12 se logró en un 15 % de los pacientes tratados con guselkumab y en un 5 % de los pacientes del grupo placebo.

Resultados compuestos histológico-endoscópicos de la mucosa
La combinación de remisión sintomática, normalización endoscópica, remisión histológica y calprotectina fecal ≤ 250 mg/kg en la semana 44 fue alcanzada por una mayor proporción de pacientes tratados con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s en comparación con placebo (22 % y 28 % comparado con un 9 %, respectivamente).

Calidad de vida relacionada con la salud
En la semana 12 de QUASAR IS, los pacientes que recibieron guselkumab mostraron mejoras mayores y clínicamente significativas desde el inicio en comparación con placebo en la calidad de vida específica de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) evaluada mediante la puntuación total del IBDQ, y las puntuaciones de todos los dominios del IBDQ (síntomas intestinales, incluidos el dolor abdominal y la urgencia intestinal, función sistémica, función emocional y función social). Estas mejoras se mantuvieron en los pacientes tratados con guselkumab en QUASAR MS hasta la semana 44.

Hospitalizaciones relacionadas con la colitis ulcerosa
Hasta la semana 12 de QUASAR IS, hubo una menor proporción de pacientes del grupo de guselkumab en comparación con el grupo placebo con hospitalizaciones relacionadas con la colitis ulcerosa (1,9 %, 8/421 comparado con 5,4 %, 15/280).

ASTRO
En el estudio ASTRO, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 para recibir tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 100 mg subcutáneo cada 8 semanas; o para recibir tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 200 mg subcutáneo cada 4 semanas, o para recibir placebo.

Se evaluó un total de 418 pacientes. La mediana de edad de los pacientes fue de 40 años (intervalo, 18-80 años), el 38,8 % eran mujeres; y el 64,6 % se identificaron como blancos, el 28,9 % como asiáticos y el 3,1 % como negros.

Los pacientes incluidos en el estudio pudieron recibir dosis estables de aminosalicilatos orales, inmunomoduladores (AZA, 6-MP, MTX) y/o corticosteroides orales (hasta 20 mg/día de prednisona o equivalente). En el momento basal, el 77,3 % de los pacientes estaban en tratamiento con aminosalicilatos, el 20,1 % de los pacientes estaban siendo tratados con inmunomoduladores y el 32,8 % de los pacientes estaban recibiendo corticosteroides. No se permitió el uso concomitante de tratamientos biológicos, inhibidores de JAK ni S1PRM. El 40,2 % de los pacientes no habían respondido a un tratamiento previo con al menos un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM, el 58,1 % no habían recibido previamente tratamientos biológicos, inhibidores de JAK ni S1PRM y el 1,7 % habían recibido y respondido previamente a un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM.

En el estudio ASTRO, el criterio de valoración principal fue la remisión clínica en la semana 12 según lo definido por la mMS. Los criterios de valoración secundarios en la semana 12 fueron la remisión sintomática, la curación endoscópica, la respuesta clínica y la curación histo-endoscópica de la mucosa (ver Tabla 15). Los criterios de valoración secundarios en semana 24 fueron la remisión clínica y la curación endoscópica (ver Tabla 16).

Tabla 15: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de eficacia en la semana 12 en ASTRO

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 400 mg inducción subcutánea[a] %	Diferencia del tratamiento frente a placebo (IC del 95 %)[b]
Remisión clínica[c]			
Población total	6 % (N=139)	28 % (N=279)	21 % (15 %, 28 %)[e]
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo[f]	9 % (N=79)	36 % (N=164)	27 % (18 %, 37 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM[g]	4 % (N=56)	16 % (N=112)	12 % (3 %, 20 %)
Remisión sintomática[d]			
Población total	21 % (N=139)	51 % (N=279)	30 % (22 %, 39 %)[e]
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo[f]	25 % (N=79)	59 % (N=164)	34 % (22 %, 46 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM[g]	14 % (N=56)	41 % (N=112)	26 % (13 %, 39 %)
Curación endoscópica[h]			
Población total	13 % (N=139)	37 % (N=279)	24 % (17 %, 32 %)[e]
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo[f]	18 % (N=79)	46 % (N=164)	28 % (17 %, 40 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM[g]	7 % (N=56)	24 % (N=112)	16 % (6 %, 26 %)
Respuesta clínica[i]			
Población total	35 % (N=139)	66 % (N=279)	31 % (22 %, 40 %)[e]
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo[f]	42 % (N=79)	71 % (N=164)	30 % (17 %, 43 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM[g]	25 % (N=56)	57 % (N=112)	31 % (17 %, 45 %)
Curación histo-endoscópica de la mucosa[j]			
Población total	11 % (N=139)	30 % (N=279)	20 % (12 %, 27 %)[e]
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo[f]	14 % (N=79)	38 % (N=164)	25 % (14 %, 35 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM[g]	7 % (N=56)	19 % (N=112)	11 % (1 %, 20 %)

[a] Inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8.

[b] La diferencia entre tratamientos ajustada y los IC se basaron en la diferencia de riesgo común determinada mediante ponderaciones por estratos de Mantel-Haenszel y el estimador de la varianza de Sato. Las variables de estratificación utilizadas fueron el fracaso previo de un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK y/o un S1PRM (sí o no) y la subpuntuación endoscópica de Mayo en el momento basal (moderada [2] o intensa [3]).

[c] Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

[d] Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.

[e] $p < 0{,}001$.

[f] Otros 4 pacientes en el grupo placebo y 3 pacientes en el grupo de guselkumab estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM, pero no hubo fracaso.

[g] Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF, vedolizumab), un inhibidor de JAK y/o un S1PRM para la colitis ulcerosa.

[h] Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

[i] Disminución desde el valor inicial de la inducción en la puntuación Mayo modificada en ≥ 30 % y ≥ 2 puntos, con una disminución ≥ 1 punto desde el valor inicial en la subpuntuación de hemorragia rectal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 ó 1.

[j] Una subpuntuación de endoscopia de 0, o de 1 sin friabilidad y una puntuación de Geboes ≤ 3,1 (indicativa de infiltración de neutrófilos en < 5 % de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación).

Tabla 16: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de eficacia en la semana 24 en ASTRO

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 400 mg inducción s.c.→ 100 mg c8s inyección subcutánea[a] %	Guselkumab 400 mg inducción s.c.→ 200 mg c4s inyección subcutánea[b] %	Diferencia del tratamiento frente a placebo (IC del 95 %)[c]	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remisión clínica[d]					
Población total	9 % (N=139)	35 % (N=139)	36 % (N=140)	26 % (17 %, 35 %)[e]	27 % (18 %, 36 %)[e]
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo[f]	13 % (N=79)	49 % (N=81)	43 % (N=83)	37 % (24 %, 50 %)	31 % (18 %, 44 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM[g]	5 % (N=56)	16 % (N=57)	27 % (N=55)	10 % (-1 %, 21 %)	21 % (9 %, 34 %)
Curación endoscópica[h]					
Población total	12 % (N=139)	40 % (N=139)	45 % (N=140)	28 % (18 %, 38 %)[e]	33 % (23 %, 42 %)[e]
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo[f]	18 % (N=79)	54 % (N=81)	52 % (N=83)	37 % (23 %, 51 %)	34 % (21 %, 48 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM[g]	5 % (N=56)	19 % (N=57)	36 % (N=55)	13 % (1 %, 25 %)	30 % (17 %, 44 %)

[a] Tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg s.c. en las semanas 0, 4 y 8 seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 100 mg s.c. cada 8 semanas.

[b] Tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg s.c. en las semanas 0, 4 y 8, seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 200 mg s.c. cada 4 semanas.

[c] La diferencia entre tratamientos ajustada y los IC se basaron en la diferencia de riesgo común determinada mediante ponderaciones por estratos de Mantel-Haenszel y el estimador de la varianza de Sato. Las variables de estratificación utilizadas fueron el fracaso previo de un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK y/o un S1PRM (sí o no) y la subpuntuación endoscópica de Mayo en el momento basal (moderada [2] o intensa [3]).

[d] Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

[e] $p < 0{,}001$.

[f] Otros 4 pacientes en el grupo placebo, 1 paciente en el grupo de guselkumab 100 mg y 2 pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM, pero no hubo fracaso.

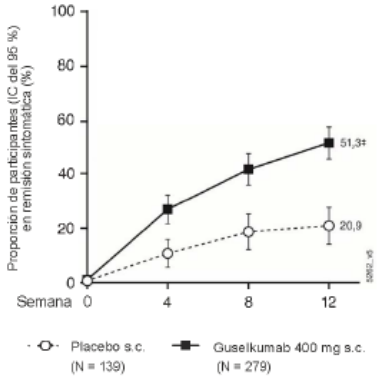
[g] Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF, vedolizumab), un inhibidor de JAK y/o un S1PRM para la colitis ulcerosa.

[h] Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

Remisión sintomática a lo largo del tiempo

En el estudio ASTRO, la remisión sintomática, definida por una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no aumentara con respecto al valor inicial y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 hasta la semana 12, se alcanzó en una mayor proporción de pacientes de los grupos de guselkumab en comparación con el grupo placebo (Figura 9):

Figura 9: Proporción de pacientes en remisión sintomática hasta la semana 12 en ASTRO



‡p < 0,001

Subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones
Se observaron disminuciones en las subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones ya en la semana 2 en los pacientes tratados con guselkumab en comparación con los que recibieron placebo.

Evaluación histológica y endoscópica
La remisión histológica en la semana 12 se alcanzó en el 44 % de los pacientes que recibieron tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en comparación con el 20 % de los pacientes que recibieron placebo.

La normalización endoscópica en la semana 24 se alcanzó en el 21 % y el 26 % de los pacientes que recibieron tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo, seguido de guselkumab 100 mg administrado por inyección subcutánea en la semana 16 y cada 8 semanas a partir de entonces, o de guselkumab 200 mg administrado por inyección subcutánea en la semana 12 y cada 4 semanas a partir de entonces, respectivamente, en comparación con el 4 % de los pacientes que recibieron placebo.

Dolor abdominal y urgencia intestinal
Hubo una mayor proporción de pacientes tratados con guselkumab 400 mg subcutáneo como tratamiento de inducción en comparación con los que recibieron placebo que no presentaban dolor abdominal (56 % frente al 31 %) ni urgencia intestinal (49 % frente al 24 %) en la semana 12.

Calidad de vida relacionada con la salud
La calidad de vida relacionada con la salud específica de la enfermedad se evaluó mediante el IBDQ. Hubo una mayor proporción de pacientes en el grupo combinado de guselkumab 400 mg s.c. (61 %) que alcanzaron la remisión según el IBDQ en la semana 12, en comparación con el grupo placebo (34 %).

Enfermedad de Crohn
La eficacia y la seguridad de guselkumab se evaluaron en tres estudios clínicos de fase III en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa moderada o grave que presentaban una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a corticosteroides orales, inmunomoduladores convencionales (AZA, 6-MP, MTX) y/o terapia biológica (antagonista del TNF o vedolizumab): dos estudios de diseño idéntico de 48 semanas multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y tratamiento activo (ustekinumab) con grupos paralelos (GALAXI 2 y GALAXI 3) y un estudio de 24 semanas, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con grupos paralelos

(GRAVITI). Los tres estudios tenían un diseño «treat-through», es decir, los pacientes aleatorizados al grupo de guselkumab (o ustekinumab para GALAXI 2 y GALAXI 3) mantuvieron la asignación a ese tratamiento durante todo el estudio.

GALAXI 2 y GALAXI 3
En los estudios de fase III GALAXI 2 y GALAXI 3, enfermedad de Crohn activa moderada o grave se definió como una puntuación en el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn [CDAI] de ≥ 220 y ≤ 450 y una puntuación en el Índice de Calificación Endoscópica Simplificada para EC (SES-CD) de ≥ 6 (o ≥ 4 para pacientes con enfermedad ileal aislada). Entre los criterios adicionales para GALAXI 2/3 se incluía una puntuación diaria media de frecuencia de deposiciones (FD) > 3 o una puntuación diaria media de dolor abdominal (DA) > 1.

En los estudios GALAXI 2 y GALAXI 3, los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 2:2:2:1 para recibir una dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s; o una dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s; o una dosis de inducción de ustekinumab de aproximadamente 6 mg/kg intravenoso en la semana 0, seguida de una dosis de mantenimiento de ustekinumab 90 mg subcutáneo c8s; o placebo. Los pacientes que no respondieron al placebo recibieron ustekinumab a partir de la semana 12.

Se evaluó un total de 1 021 pacientes en GALAXI 2 (n=508) y GALAXI 3 (n=513). La mediana de edad era de 34 años (con intervalo 18 a 83 años), el 57,6 % eran hombres; y el 74,3 % se identificaron como blancos, el 21,3 % como asiáticos y el 1,5 % como negros.

En GALAXI 2, el 52,8 % de los pacientes habían fracasado previamente al menos a un tratamiento biológico (el 50,6 % eran intolerantes o habían fracasado al menos a 1 tratamiento anti-TNFα anterior, el 7,5 % eran intolerantes o habían fracasado a un tratamiento anterior con vedolizumab), el 41,9 % nunca había recibido tratamiento biológico y el 5,3 % había recibido un tratamiento biológico anterior sin fracaso. Al inicio, el 37,4 % de los pacientes estaba recibiendo corticosteroides orales y el 29,9 % de los pacientes estaba recibiendo inmunomoduladores convencionales.

En GALAXI 3, el 51,9 % de los pacientes habían fracasado anteriormente al menos un tratamiento biológico (el 50,3 % eran intolerantes o habían fracasado al menos a 1 tratamiento anterior anti-TNFα, el 9,6 % eran intolerantes o habían fracasado a un tratamiento anterior con vedolizumab), el 41,5 % nunca había recibido tratamiento biológico y el 6,6 % había recibido un tratamiento biológico anterior sin fracaso. Al inicio, el 36,1 % de los pacientes estaba recibiendo corticosteroides orales y el 30,2 % de los pacientes estaban recibiendo inmunomoduladores convencionales.

Los resultados de los criterios de valoración co-primarios y los criterios de valoración secundarios principales en comparación con el placebo en GALAXI 2 y GALAXI 3 se presentan en las Tablas 17 (semana 12) y 18 (semana 48). Los resultados de los criterios de valoración secundarios principales en la semana 48 comparados con ustekinumab se presentan en las Tablas 19 y 20.

Tabla 17: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia co-primarios y los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 12 en GALAXI 2 y GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guselkumab inducción intravenosa[a] %	Placebo %	Guselkumab inducción intravenosa[a] %
Criterios de valoración co-primarios de la eficacia				
Remisión clínica[b] en la semana 12				
Población total	22 % (N=76)	47 %[i] (N=289)	15 % (N=72)	47 %[i] (N=293)
Sin tratamiento biológico previo[c]	18 % (N=34)	50 % (N=121)	15 % (N=27)	50 % (N=123)
Fracaso de tratamiento biológico previo[d]	23 % (N=39)	45 % (N=150)	15 % (N=39)	47 % (N=150)
Respuesta endoscópica[e] en la semana 12				
Población total	11 % (N=76)	38 %[i] (N=289)	14 % (N=72)	36 %[i] (N=293)
Sin tratamiento biológico previo[c]	15 % (N=34)	51 % (N=121)	22 % (N=27)	41 % (N=123)
Fracaso de tratamiento biológico previo[d]	5 % (N=39)	27 % (N=150)	8 % (N=39)	31 % (N=150)
Criterios de valoración de la eficacia secundarios principales				
Remisión PRO-2[f] en la semana 12				
Población total	21 % (N=76)	43 %[i] (N=289)	14 % (N=72)	42 %[i] (N=293)
Sin tratamiento biológico previo[c]	24 % (N=34)	43 % (N=121)	15 % (N=27)	47 % (N=123)
Fracaso del tratamiento biológico previo[d]	13 % (N=39)	41 % (N=150)	13 % (N=39)	39 % (N=150)
Respuesta de fatiga[g] en la semana 12				
Población total	29 % (N=76)	45 %[j] (N=289)	18 % (N=72)	43 %[i] (N=293)
Sin tratamiento biológico previo[c]	32 % (N=34)	48 % (N=121)	19 % (N=27)	46 % (N=123)
Fracaso del tratamiento biológico previo[d]	26 % (N=39)	41 % (N=150)	18 % (N=39)	43 % (N=150)
Remisión endoscópica[h] en la semana 12				
Población total	1 % (N=76)	15 % (N=289)	8 % (N=72)	16 % (N=293)
Sin tratamiento biológico previo[c]	3 % (N=34)	22 % (N=121)	19 % (N=27)	25 % (N=123)
Fracaso del tratamiento biológico previo[d]	0 % (N=39)	9 % (N=150)	0 % (N=39)	9 % (N=150)

[a] Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8 – En esta columna se combinaron dos grupos de tratamiento con guselkumab, ya que los pacientes recibieron la misma pauta de inducción intravenosa antes de la semana 12.

[b] Remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150.

[c] 9 pacientes adicionales en el grupo de placebo y 38 pacientes adicionales en el grupo de guselkumab 200 mg intravenoso habían recibido tratamiento biológico previo sin fracaso.

[d] Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (inhibidores de TNF o vedolizumab) para la enfermedad de Crohn.

[e] Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2.

[f] Remisión PRO-2 se define como una puntuación diaria media de DA de 1 o menos y una puntuación diaria media de FD de 3 o menos, y ausencia de empeoramiento del DA o la FD desde el inicio.

[g] Respuesta de fatiga se define como una mejora de ≥ 7 puntos en el cuestionario abreviado de valoración de la fatiga PROMIS 7a.

[h] Remisión endoscópica se define como una puntuación SES-CD ≤ 2.

[i] $p < 0{,}001$

[j] $p < 0{,}05$

Tabla 18: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 48 en GALAXI 2 y GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea[a]	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea[b]	Placebo (N=72)	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea[a]	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea[b]
Remisión clinica sin corticosteroides[c] en la semana 48[f]						
Población total	12 % (N=76)	45 %[e] (N=143)	51 %[e] (N=146)	14 % (N=72)	44 %[e] (N=143)	48 %[e] (N=150)
Respuesta endoscópica[d] en la semana 48[f]						
Población total	7 % (N=76)	38 %[e] (N=143)	38 %[e] (N=146)	6 % (N=72)	33 %[e] (N=143)	36 %[e] (N=150)

[a] Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

[b] Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

[c] Remisión clínica sin corticosteroides se define como una puntuación CDAI < 150 en la semana 48 y no estar recibiendo corticosteroides en la semana 48.

[d] Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2.

[e] $p < 0{,}001$

[f] Los pacientes que cumplieron los criterios de respuesta inadecuada en la semana 12 se consideraron pacientes que no respondieron al tratamiento en la semana 48, con independencia del grupo de tratamiento.

Tabla 19: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a ustekinumab en la semana 48 en GALAXI 2 y GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg inducción intravenosa → 90 mg c8s inyección subcutánea[a]	Guselkumab inducción intravenosa→ 100 mg c8s inyección subcutánea[b]	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea[c]	Ustekinumab 6 mg/kg inducción intravenosa → 90 mg c8s inyección subcutánea[a]	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea[b]	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea[c]
Remisión clínica en la semana 48 y respuesta endoscópica[d] en la semana 48						
Población total	39 % (N=143)	42 % (N=143)	49 % (N=146)	28 % (N=148)	41 %[k] (N=143)	45 %[k] (N=150)
Respuesta endoscópica[e] en la semana 48[l]						
Población total	42 % (N=143)	49 % (N=143)	56 % (N=146)	32 % (N=148)	47 % (N=143)	49 % (N=150)
Remisión endoscópica[f] en la semana 48						
Población total	20 % (N=143)	27 % (N=143)	24 % (N=146)	13 % (N=148)	24 %[k] (N=143)	19 % (N=150)
Remisión clínica[g] en la semana 48						
Población total	65 % (N=143)	64 % (N=143)	75 % (N=146)	61 % (N=148)	66 % (N=143)	66 % (N=150)
Remisión clínica sin corticosteroides[h] en la semana 48[l]						
Población total	61 % (N=143)	63 % (N=143)	71 % (N=146)	59 % (N=148)	64 % (N=143)	64 % (N=150)
Remisión clínica duradera[i] en la semana 48						
Población total	45 % (N=143)	46 % (N=143)	52 % (N=146)	39 % (N=148)	50 % (N=143)	49 % (N=150)
Remisión PRO-2[j] en la semana 48						
Población total	59 % (N=143)	60 % (N=143)	69 % (N=146)	53 % (N=148)	58 % (N=143)	56 % (N=150)

[a] Dosis de inducción de ustekinumab 6 mg/kg intravenoso en la semana 0, seguida de ustekinumab 90 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

[b] Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

[c] Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

[d] Combinación de remisión clínica y respuesta endoscópica como se describe a continuación

[e] Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2.

[f] Remisión endoscópica se define como una puntuación SES-CD ≤ 2.

[g] Remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150.

[h] Remisión clínica sin corticosteroides se define como una puntuación CDAI < 150 en la semana 48 y no estar recibiendo corticosteroides en la semana 48.

[i] Remisión clínica duradera se define como una puntuación CDAI < 150 para ≥ 80 % de todas las visitas entre la semana 12 y la semana 48 (como mínimo 8 de 10 visitas), que debe incluir la semana 48.

[j] Remisión PRO-2 se define como una puntuación diaria media de DA de 1 o menos y una puntuación diaria media de FD de 3 o menos, y ausencia de empeoramiento del DA o la FD desde el inicio.

[k] $p < 0,05$

[l] Las respuestas en la semana 48 se evaluaron con independencia de la respuesta clínica en la semana 12.

Tabla 20: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia con guselkumab frente a ustekinumab en la semana 48 en los estudios agrupados GALAXI 2 y GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/kg inducción intravenosa → 90 mg c8s inyección subcutánea[a]	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea[b]	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea[c]
Remisión clínica en la semana 48 y respuesta endoscópica[d] en la semana 48			
Población total	34 % (N=291)	42 % (N=286)	47 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo[e]	43 % (N=121)	51 % (N=116)	55 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo[f]	26 % (N=156)	37 % (N=153)	41 % (N=147)
Respuesta endoscópica[e] en la semana 48			
Población total	37 % (N=291)	48 % (N=286)	53 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo[e]	43 % (N=121)	59 % (N=116)	59 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo[f]	31 % (N=156)	43 % (N=153)	47 % (N=147)
Remisión endoscópica[h] en la semana 48			
Población total	16 % (N=291)	25 % (N=286)	21 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo[e]	19 % (N=121)	34 % (N=116)	27 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo[f]	13 % (N=156)	21 % (N=153)	14 % (N=147)
Remisión clínica[i] en la semana 48			
Población total	63 % (N=291)	65 % (N=286)	70 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo[e]	75 % (N=121)	73 % (N=116)	77 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo[f]	53 % (N=156)	61 % (N=153)	64 % (N=147)

[a] Dosis de inducción de ustekinumab 6 mg/kg intravenoso en la semana 0, seguida de ustekinumab 90 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

[b] Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

[c] Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

[d] Combinación de remisión clínica y respuesta endoscópica como se describe a continuación.

[e] 14 pacientes adicionales del grupo de ustekinumab, 21 pacientes adicionales del grupo de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s, y 17 pacientes adicionales del grupo de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s habían recibido tratamiento biológico previo sin fracaso.

[f] Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (inhibidores de TNF o vedolizumab) para la enfermedad de Crohn.

[g] Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2.

[h] Remisión endoscópica se define como puntuación SES-CD ≤ 2.

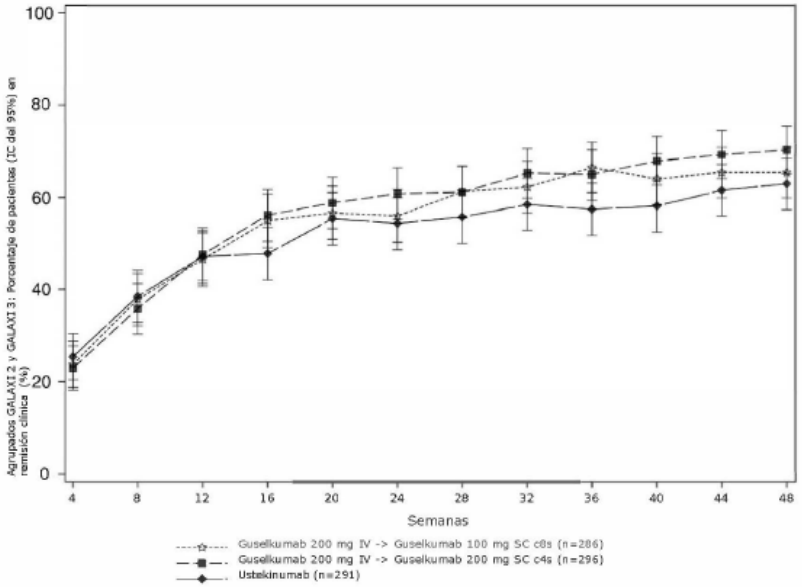
[i] Remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150.

En GALAXI 2 y GALAXI 3, la eficacia y la seguridad de guselkumab se demostraron de forma consistente con independencia de la edad, el sexo, la raza y el peso corporal.

En los análisis subpoblacionales de los estudios agrupados de fase III GALAXI, los pacientes con alta carga inflamatoria tras la finalización de la pauta de inducción lograron un beneficio adicional de la pauta de mantenimiento con guselkumab 200 mg subcutáneo c4s en comparación con la pauta de mantenimiento con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s. Se observó una diferencia clínicamente significativa entre los dos grupos de dosis de guselkumab en los pacientes con una concentración de PCR > 5 mg/l después de la finalización de la pauta de inducción para los criterios de valoración de remisión clínica en la semana 48 (100 mg subcutáneo c8s: 54,1 % frente a 200 mg subcutáneo c4s: 71,0 %); respuesta endoscópica en la semana 48 (100 mg subcutáneo c8s: 36,5 % frente a 200 mg subcutáneo c4s: 50,5 %); y remisión PRO-2 en la semana 48 (100 mg subcutáneo c8s: 51,8 % frente a 200 mg subcutáneo c4s: 61,7 %).

Remisión clínica a lo largo del tiempo
Se registraron las puntuaciones CDAI en cada visita de los pacientes. La proporción de pacientes en remisión clínica hasta la semana 48 se presenta en la Figura 10.

Figura 10: Proporción de pacientes en remisión clínica hasta la semana 48 en los estudios agrupados GALAXI 2 y GALAXI 3



Calidad de vida relacionada con la salud
Se observaron mayores mejoras desde el inicio en la semana 12 en los grupos de tratamiento con guselkumab en comparación con el grupo de placebo para la calidad de vida específica de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) evaluada mediante la puntuación total del IBDQ. Las mejoras se mantuvieron hasta la semana 48 en ambos estudios.

GRAVITI
En el estudio de fase III GRAVITI, la enfermedad de Crohn activa moderada o grave se definió como una puntuación CDAI de ≥ 220 y ≤ 450 y una EC (SES-CD) de ≥ 6 (o ≥ 4 para pacientes con enfermedad ileal aislada) y una puntuación diaria media de FD ≥ 4 o de DA ≥ 2.

En GRAVITI, los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1:1 para recibir una dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s; o una dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s; o placebo. Todos los pacientes del grupo de placebo que cumplieron los criterios de rescate recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 16, 20 y 24, seguida de una dosis de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s.

Se evaluó un total de 347 pacientes. La mediana de edad de los pacientes era de 36 años (con un intervalo de 18 a 83 años), el 58,5 % eran hombres, y el 66 % se identificaron como blancos, el 21,9 % como asiáticos y el 2,6 % como negros.

En el estudio GRAVITI, el 46,4 % de los pacientes que habían fracasado al menos a un tratamiento biológico, el 46,4 % nunca había recibido tratamiento biológico y el 7,2 % había recibido un tratamiento biológico anterior sin fracaso. Al inicio, el 29,7 % de los pacientes estaba recibiendo

corticosteroides orales y el 28,5 % de los pacientes estaba recibiendo inmunomoduladores convencionales.

Los resultados de los criterios de valoración de la eficacia co-primarios y los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales en comparación con el placebo en la semana 12 se presentan en la Tabla 21.

Tabla 21: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia co-primarios y los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 12 en GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg inyección subcutánea[a]
Criterios de valoración co-primarios de la eficacia		
Remisión clínica[b] en la semana 12		
Población total	21 % (N=117)	56 %[c] (N=230)
Sin tratamiento biológico previo[d]	25 % (N=56)	50 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo[e]	17 % (N=53)	60 % (N=108)
Respuesta endoscópica[f] en la semana 12		
Población total	21 % (N=117)	41 %[c] (N=230)
Sin tratamiento biológico previo[d]	27 % (N=56)	49 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo[e]	17 % (N=53)	33 % (N=108)
Criterios de valoración de la eficacia secundarios principales		
Respuesta clínica[g] en la semana 12		
Población total	33 % (N=117)	73 %[c] (N=230)
Sin tratamiento biológico previo[d]	38 % (N=56)	68 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo[e]	28 % (N=53)	78 % (N=108)
Remisión PRO-2[h] en la semana 12		
Población total	17 % (N=117)	49 %[c] (N=230)
Sin tratamiento biológico previo[d]	18 % (N=56)	44 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo[e]	17 % (N=53)	52 % (N=108)

[a] Guselkumab 400 mg subcutáneo en la semana 0, la semana 4 y la semana 8
[b] Remisión clínica: una puntuación CDAI < 150
[c] p < 0,001
[d] 8 pacientes adicionales en el grupo de placebo y 17 pacientes adicionales en el grupo de guselkumab 400 mg subcutáneo habían recibido tratamiento biológico previo sin fracaso.
[e] Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a tratamiento biológico (inhibidores de TNF, vedolizumab) para la enfermedad de Crohn.
[f] Respuesta endoscópica: una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD.
[g] Respuesta clínica: una reducción ≥ 100 puntos desde el inicio en la puntuación CDAI o una puntuación CDAI < 150.
[h] Remisión PRO-2: una puntuación diaria media de DA de 1 o menos y una puntuación diaria media de FD de 3 o menos, y ausencia de empeoramiento del DA o de la FD desde el inicio.

La remisión clínica en la semana 24 fue alcanzada por una proporción significativamente mayor de pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s en comparación con el placebo (60,9 % y 58,3 % frente a 21,4 % respectivamente, ambos valores de p < 0,001). La remisión clínica en la semana 48 fue alcanzada por el 60 % y el 66,1 % de los pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s, respectivamente (ambos valores de p < 0,001 en comparación con el placebo).

La respuesta endoscópica en la semana 48 fue alcanzada por el 44,3 % y el 51,3 % de los pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab

100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s, respectivamente (ambos valores de p < 0,001 en comparación con el placebo).

Calidad de vida relacionada con la salud
En el estudio GRAVITI, se observaron mejoras clínicamente significativas en la calidad de vida específica de la EII evaluada mediante la puntuación total del IBDQ en la semana 12 y la semana 24 en comparación con el placebo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con guselkumab en uno o más grupos de la población pediátrica en artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Psoriasis en placas pediátrica
La seguridad y eficacia de guselkumab se evaluaron en un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y comparador biológico activo (PROTOSTAR) en 120 pacientes pediátricos de 6 a 17 años con psoriasis en placas de moderada a grave candidatos a fototerapia o tratamiento sistémico y que estaban controlados de forma inadecuada por la fototerapia y/o las terapias tópicas. PROTOSTAR se realizó en dos partes. La parte 1 consistió en un periodo aleatorizado de 16 semanas, controlado con placebo y comparador activo seguido de un periodo no comparativo de retirada y retratamiento o inicio del tratamiento con guselkumab hasta la semana 52. La parte 2 consistió en un grupo sin enmascaramiento de guselkumab hasta la semana 52.

Los pacientes inscritos tenían una puntuación IGA de ≥ 3 en una escala de 5 puntos de gravedad general de la enfermedad, un PASI ≥ 12, y una BSA afectada mínima de ≥ 10 %, y al menos uno de los siguientes: 1) lesiones muy gruesas, 2) afectación facial, genital o de manos/pies clínicamente relevante, 3) PASI ≥ 20, 4) BSA > 20 %, o 5) IGA=4. Se excluyó a los sujetos con psoriasis guttata, eritrodérmica o pustulosa.

En la parte 1, 92 pacientes de 6 a 17 años de edad fueron aleatorizados para recibir una inyección subcutánea de guselkumab (n = 41) o placebo (n = 25) en las semanas 0, 4 y 12, o un comparador biológico activo (n = 26) semanalmente. En la parte 2, se inscribió a 28 pacientes adolescentes adicionales de 12 a 17 años de edad para recibir la inyección subcutánea de guselkumab en las semanas 0, 4, y cada 8 semanas a partir de entonces. En el grupo de guselkumab, los pacientes con un peso corporal inferior a 70 kg recibieron 1,3 mg/kg administrados con la pluma precargada de 45 mg/0,45 ml, y los pacientes con un peso corporal de 70 kg o más recibieron 100 mg administrados con la jeringa precargada.

Los criterios de valoración coprimarios fueron la proporción de pacientes que lograron una respuesta PASI 75 y la proporción de pacientes que lograron una puntuación IGA de 0 («desaparición de las lesiones») o 1 («mínimo») en la semana 16. Los criterios de valoración secundarios incluían, entre otros, la proporción de pacientes que lograron una respuesta PASI 90, una puntuación IGA de 0 («desaparición de las lesiones») o una respuesta PASI 100 en la semana 16.

De los 92 pacientes de la parte comparativa del estudio, las características demográficas basales fueron en general comparables entre los grupos de tratamiento. En total, más del 55 % eran varones, el 85 % eran blancos, la media del peso corporal era de aproximadamente 57,3 kg, y la media de edad era de 12,9 años, siendo un 33 % de los pacientes menores de 12 años.

Las características basales de la enfermedad fueron en general comparables en todos los grupos de tratamiento, con una mediana de BSA basal del 20 %, una mediana de la puntuación PASI basal de aproximadamente 17, y una puntuación IGA basal de grave para el 20 % (placebo) y el 24 % (guselkumab) de los pacientes, y antecedentes de artritis psoriásica para el 3,3 % de los pacientes.

Enfermedad cutánea global

El tratamiento con guselkumab provocó mejoras significativas en el resultado en las mediciones de la actividad de la enfermedad en comparación con el placebo en la semana 16. Los resultados clave de eficacia para los criterios de valoración del estudio se muestran en la Tabla 22 a continuación.

Tabla 22: Resumen de los criterios de valoración en la semana 16 en PROTOSTAR

	Placebo (N = 25)	Guselkumab (N = 41)	Valor de *p*
Puntuaciones IGA de desaparición de las lesiones (0) o mínimo (1), n (%)	4 (16,0 %)	27 (65,9 %)	< 0,001
Puntuaciones IGA de desaparición de las lesiones (0), n (%)	1 (4,0 %)	16 (39,0 %)	0,004
Con respuesta PASI 75, n (%)	5 (20,0 %)	31 (75,6 %)	< 0,001
Con respuesta PASI 90, n (%)	4 (16,0 %)	23 (56,1 %)	0,003
Con respuesta PASI 100, n (%)	0	14 (34,1 %)	0,002
Cambio desde el inicio en CDLQI, MMC (IC del 95 %)[a]	-1,88 (-3,81, 0,05)	-7,28 (-8,87, -5,68)	< 0,001

CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index (Índice de calidad de vida en dermatología infantil)

[a] MMC = media de mínimos cuadrados

Más allá del periodo de 16 semanas controlado con placebo en la parte 1 de PROTOSTAR, a los pacientes tratados con guselkumab que alcanzaron un PASI 90 en la semana 16 se les retiró el tratamiento. La pérdida de respuesta PASI 90 se observó ya 12 semanas después de la retirada del tratamiento con guselkumab, con una mediana de tiempo hasta la pérdida de respuesta PASI 90 de aproximadamente 24 semanas. De los pacientes tratados con guselkumab que no lograron una respuesta PASI 90 en la semana 16, el 72,2 % de los pacientes que recibieron 32 semanas adicionales de tratamiento continuado con guselkumab lograron una respuesta PASI 75 en la semana 52, y el 61,1 % alcanzó una respuesta PASI 90 en la semana 52.

Los pacientes aleatorizados a placebo en la semana 0 que no lograron una respuesta PASI 90 en la semana 16 y pasaron a recibir guselkumab, el 95,0 % y el 65,0 % lograron una respuesta PASI 75 y PASI 90, respectivamente, en la semana 52.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras una sola inyección subcutánea de 100 mg en personas sanas, guselkumab alcanzó una concentración sérica máxima (C_{max}) media (± DE) de 8,09 ± 3,68 µg/ml aproximadamente 5,5 días tras la dosis. Se estimó que la biodisponibilidad absoluta de guselkumab después de una sola inyección subcutánea de 100 mg fue de aproximadamente un 49 % en personas sanas.

En pacientes con psoriasis en placas, tras administraciones subcutáneas de guselkumab 100 mg en las semanas 0 y 4, y posteriormente cada 8 semanas, las concentraciones séricas de guselkumab en estado estacionario se alcanzaron en la semana 20. Las concentraciones séricas mínimas medias (± DE) en estado estacionario de guselkumab en dos estudios en fase III en pacientes con psoriasis en placas fueron de 1,15 ± 0,73 µg/ml y 1,23 ± 0,84 µg/ml. La farmacocinética de guselkumab en pacientes con artritis psoriásica fue similar a la observada en pacientes con psoriasis. Tras la administración subcutánea de guselkumab 100 mg en las semanas 0, 4 y cada 8 semanas a partir de entonces, la concentración sérica mínima media en estado estacionario de guselkumab también fue de aproximadamente 1,2 µg/ml. Tras la administración subcutánea de guselkumab 100 mg de cada 4 semanas, la concentración sérica mínima media en estado estacionario de guselkumab fue de aproximadamente 3,8 µg/ml.

La farmacocinética de guselkumab fue similar en los pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Después de la pauta posológica recomendada de inducción intravenosa de guselkumab 200 mg en las Semanas 0, 4 y 8, la media de la concentración sérica máxima de guselkumab en la semana 8 fue de 68,27 µg/ml en pacientes con colitis ulcerosa, y de 70,5 µg/ml en pacientes con enfermedad de Crohn.

Después de la pauta posológica recomendada de inducción subcutánea de guselkumab 400 mg en las semanas 0, 4 y 8, la concentración sérica máxima media de guselkumab en la semana 8 se estimó en 28,8 µg/ml en pacientes con colitis ulcerosa y en 27,7 µg/ml en pacientes con enfermedad de Crohn. La exposición sistémica total (AUC) después de la pauta de inducción recomendada fue similar después de la inducción subcutánea e intravenosa.

Tras la administración subcutánea de dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg cada 8 semanas o de guselkumab 200 mg cada 4 semanas en pacientes con colitis ulcerosa, las medias de las concentraciones séricas mínimas en estado estacionario de guselkumab fueron aproximadamente 1,4 µg/ml y 10,7 µg/ml, respectivamente.

Tras la administración subcutánea de dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg cada 8 semanas o de guselkumab 200 mg cada 4 semanas en pacientes con enfermedad de Crohn, las medias de las concentraciones séricas mínimas en estado estacionario de guselkumab fueron aproximadamente 1,2 µg/ml y 10,1 µg/ml, respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución medio durante la fase terminal (V_z) después de una sola administración intravenosa a personas sanas osciló entre aproximadamente 7 y 10 litros en los estudios.

Biotransformación

No se ha caracterizado la vía exacta a través de la cual se metaboliza guselkumab. Como anticuerpo monoclonal de IgG humano, cabe esperar que guselkumab se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas de la misma manera que la IgG endógena.

Eliminación

El aclaramiento sistémico (CL) medio tras una sola administración intravenosa a personas sanas osciló entre 0,288 y 0,479 l/día en los estudios. La semivida ($t_{1/2}$) media de guselkumab fue de aproximadamente 17 días en personas sanas y de aproximadamente 15 a 18 días en pacientes con psoriasis en placas en los estudios y aproximadamente 17 días en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

Los análisis de farmacocinética poblacional indicaron que el uso concomitante de AINEs, AZA, 6-MP corticosteroides orales y FARMEsc como MTX, no afectaba el aclaramiento de guselkumab.

Linealidad/no linealidad

La exposición sistémica a guselkumab (C_{max} y AUC) aumentó de una manera aproximadamente proporcional a la dosis tras una sola inyección subcutánea en dosis de 10 mg a 300 mg en personas sanas o pacientes con psoriasis en placas. Las concentraciones séricas de guselkumab fueron aproximadamente proporcionales a la dosis tras la administración intravenosa en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

Población pediátrica

Se alcanzaron las concentraciones séricas mínimas en estado estacionario de guselkumab en la semana 20 en pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad con psoriasis en placas de moderada a grave tratados con la inyección subcutánea de guselkumab, utilizando la pluma precargada de 45

mg/0,45 ml o la jeringa precargada de 100 mg (ver sección 4.2) y estuvieron dentro del intervalo de las observadas en adultos.

La pauta posológica recomendada da lugar a una exposición sérica predicha de guselkumab similar en los pacientes pediátricos con psoriasis en placas en comparación con los adultos en todo el intervalo de peso corporal.

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos en pacientes de edad avanzada. De los 1 384 pacientes con psoriasis en placas tratados con guselkumab en estudios clínicos de fase III e incluidos en el análisis farmacocinético poblacional, 70 pacientes tenían 65 o más años de edad, incluyendo cuatro de 75 o más años de edad. De los 746 pacientes con artritis psoriásica expuestos a guselkumab en estudios clínicos en fase III, un total de 38 pacientes tenían 65 años o más y ninguno tenía 75 años o más. De los 859 pacientes con colitis ulcerosa expuestos a guselkumab en estudios clínicos de fase II/III e incluidos en el análisis farmacocinético poblacional, un total de 52 pacientes tenían 65 años o más, y 9 pacientes tenían 75 años o más. De los 1 009 pacientes con enfermedad de Crohn expuestos a guselkumab en estudios clínicos de fase III e incluidos en el análisis farmacocinético poblacional, un total de 39 pacientes tenían 65 años o más, y 5 pacientes tenían 75 años o más.

Los análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con psoriasis en placas, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn no revelaron cambios evidentes en el CL/F estimado de los pacientes ≥ 65 años con respecto a los pacientes < 65 años, lo que da a entender que no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se han realizado estudios específicos para determinar el efecto de la insuficiencia renal o hepática en la farmacocinética de guselkumab. Se espera que la eliminación renal de guselkumab intacto, un Anticuerpo monoclonal de IgG, sea escasa y de poca importancia; de manera análoga, no se espera que la insuficiencia hepática influya en el aclaramiento de guselkumab ya que los Anticuerpos monoclonales de IgG se eliminan principalmente mediante catabolismo intracelular. Según los análisis farmacocinéticos poblacionales, el aclaramiento de creatinina o la función hepática no tuvieron un efecto significativo en el aclaramiento de guselkumab.

Peso corporal

El aclaramiento y el volumen de distribución de guselkumab aumentan a medida que aumenta el peso corporal; sin embargo, los datos observados en los ensayos clínicos indican que no está justificado un ajuste de la dosis en función del peso corporal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción y desarrollo pre y posnatal.

En estudios de toxicidad a dosis repetidas con macacos cangrejeros, guselkumab fue bien tolerado por vía intravenosa y subcutánea. Una dosis subcutánea semanal de 50 mg/kg administrada a monos originó valores de exposición (AUC) que fueron al menos 23 veces las exposiciones clínicas máximas tras una dosis de 200 mg administrada por vía intravenosa. Adicionalmente, no se apreciaron efectos farmacológicos adversos de seguridad cardiovascular o inmunotoxicidad durante la realización de los estudios de toxicidad a dosis repetidas o en un estudio de farmacología dirigido a la seguridad cardiovascular con macacos cangrejeros.

No se observaron cambios preneoplásicos en las evaluaciones de histopatología de los animales tratados durante un periodo de hasta 24 semanas, ni después del periodo de recuperación de 12 semanas en el que el principio activo era detectable en suero.

No se han realizado estudios de mutagenicidad o carcinogenicidad con guselkumab.

Guselkumab no pudo ser detectado en la leche materna de macacos cangrejeros tras ser medido a los 28 días tras el parto.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Histidina
Monoclorhidrato de histidina monohidratado
Polisorbato 80 (E433)
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2 °C y 8 °C). No congelar.
Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución de 1 ml en una jeringa de vidrio precargada con un tapón de goma de bromobutilo, una aguja fija y un capuchón, acoplado en un guarda-aguja automático.
Tremfya está disponible en envases que contienen una jeringa precargada y en envases múltiples conteniendo 2 (2 envases de 1) jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Presentaciones y precios:

Tremfya 100 mg solución inyectable en jeringa precargada:
Precio industrial notificado: PVL: 2.536,10 €; PVP: 2.592,01 €; PVP IVA: 2.695,69 €.

Condiciones de prescripción y dispensación:
Con receta médica. Diagnóstico hospitalario.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Después de sacar la jeringa precargada de la nevera, mantener la jeringa precargada dentro del envase de cartón y dejar que alcance la temperatura ambiente esperando 30 minutos antes de inyectar Tremfya. La jeringa precargada no se deben agitar.

Antes de utilizarla, se recomienda inspeccionar visualmente la jeringa precargada. La solución debe ser transparente y de incolora a color amarillo claro, y puede contener unas pocas partículas pequeñas translúcidas o blancas. Tremfya no se debe usar si la solución está turbia o presenta un cambio de color, o contiene partículas grandes.

Cada envase contiene un prospecto de «Instrucciones de uso» que describe con detalle la preparación y administración de la jeringa precargada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1234/001 1 jeringa precargada
EU/1/17/1234/004 2 jeringas precargadas

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 10 de noviembre de 2017
Fecha de la última renovación: 15 de julio de 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/)

Financiación aprobada para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales o PUVA, restringida al tratamiento en adultos que no hayan respondido a la terapia sistémica convencional y que hayan utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF o en los casos en los que el uso de anti-TNF esté contraindicado.
Financiación aprobada para artritis psoriásica en aquellos pacientes que hayan utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF o en los casos en los que el uso de anti-TNF esté contraindicado.
Financiación aprobada para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave y colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional y a un fármaco biológico anti-TNFα o cuando presenten contraindicaciones médicas a estos tratamientos.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tremfya 100 mg OnePress solución inyectable en pluma precargada
Tremfya 100 mg PushPen solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tremfya 100 mg OnePress solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 100 mg de guselkumab en 1 ml de solución.

Tremfya 100 mg PushPen solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 100 mg de guselkumab en 1 ml de solución.

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal (Acm) de inmunoglobulina G1 lambda (IgG1λ) completamente humano producido en células de Ovario de Hámster Chino (CHO) por tecnología del ADN recombinante.

Excipiente(s) con efecto conocido

Este medicamento contiene 0,5 mg de polisorbato 80 (E433) en cada pluma precargada equivalente a 0,5 mg/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable)

La solución es transparente y de incolora a color amarillo claro y puede contener algunas partículas pequeñas blancas o transparentes, con un pH objetivo de 5,8 y una osmolaridad aproximada de 367,5 mOsm/l.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Psoriasis en placas en adultos

Tremfya está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico.

Artritis psoriásica

Tremfya, solo o en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a un tratamiento previo con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME) (ver sección 5.1).

Colitis ulcerosa

Tremfya está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de la respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico.

Enfermedad de Crohn

Tremfya está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de la respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico.

4.2 Posología y forma de administración

Este medicamento ha de utilizarse bajo la dirección y la supervisión de un médico que tenga experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades para las cuales está indicado.

Posología

Psoriasis en placas
La dosis recomendada es de 100 mg en inyección subcutánea en las semanas 0 y 4, seguida de una dosis de mantenimiento cada 8 semanas (c8s).

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan respondido al cabo de 16 semanas de tratamiento.

Artritis psoriásica
La dosis recomendada es de 100 mg en inyección subcutánea en las semanas 0 y 4, seguida de una dosis de mantenimiento cada 8 semanas. Según el criterio clínico, en los pacientes con riesgo de daño articular elevado, se puede considerar una dosis de 100 mg cada 4 semanas (c4s) (ver sección 5.1).

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan mostrado respuesta después de 24 semanas de tratamiento.

Colitis ulcerosa
Se recomienda cualquiera de las siguientes dos pautas de dosis de inducción:

- 200 mg administrados por perfusión intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Ver ficha técnica de Tremfya 200 mg concentrado para solución para perfusión.

o

- 400 mg administrados mediante inyección subcutánea (administrada en forma de dos inyecciones consecutivas de 200 mg cada una) en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Ver ficha técnica de Tremfya 200 mg solución inyectable.

Tras completar la pauta de dosis de inducción, la dosis de mantenimiento recomendada a partir de la semana 16 es de 100 mg administrados mediante inyección subcutánea cada 8 semanas (c8s). Como alternativa, para los pacientes que no muestren un beneficio terapéutico adecuado al tratamiento de inducción según el criterio clínico, se puede considerar una dosis de mantenimiento de 200 mg administrada mediante inyección subcutánea a partir de la semana 12 y posteriormente cada 4 semanas (c4s) (ver sección 5.1). Para la dosis de 200 mg, véase la ficha técnica de Tremfya 200 mg solución inyectable.

Los inmunomoduladores y/o corticosteroides se pueden continuar durante el tratamiento con guselkumab. En los pacientes que hayan respondido al tratamiento con guselkumab, los corticosteroides se pueden reducir o interrumpir de acuerdo con el tratamiento de referencia.

Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes que no hayan mostrado evidencias de beneficio terapéutico tras 24 semanas de tratamiento.

Enfermedad de Crohn
Se recomienda cualquiera de los siguientes dos regímenes de dosis de inducción:

- 200 mg administrados mediante perfusión intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Ver ficha técnica de Tremfya 200 mg concentrado para solución para perfusión.

o

- 400 mg administrados mediante inyección subcutánea (administrada en forma de dos inyecciones consecutivas de 200 mg cada una) en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Ver ficha técnica de Tremfya 200 mg solución inyectable.

Tras completar la pauta de inducción, la dosis de mantenimiento recomendada a partir de la semana 16 es de 100 mg administrados mediante inyección subcutánea cada 8 semanas (c8s). Como alternativa, para los pacientes que no muestran un beneficio terapéutico adecuado tras el tratamiento de inducción según el criterio clínico, puede considerarse una dosis de mantenimiento de 200 mg administrada mediante inyección subcutánea a partir de la semana 12 y posteriormente cada 4 semanas (c4s) (ver sección 5.1). Para la dosis de 200 mg, véase la ficha técnica de Tremfya 200 mg solución inyectable.

Los inmunomoduladores y/o corticosteroides se pueden continuar durante el tratamiento con guselkumab. En los pacientes que hayan respondido al tratamiento con guselkumab, los corticosteroides se pueden reducir o interrumpir de acuerdo con el tratamiento de referencia.

Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes que no hayan mostrado evidencias de beneficio terapéutico tras 24 semanas de tratamiento.

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, se debe administrar lo antes posible. A partir de entonces, la administración de dosis se debe reanudar a la hora programada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
No se precisa un ajuste de dosis (ver sección 5.2).
Hay información limitada en pacientes de edad ≥ 65 años e información muy limitada en pacientes de ≥ 75 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal o hepática
Tremfya no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. En general, no se espera que estas condiciones tengan un efecto significativo en la farmacocinética de los anticuerpos monoclonales, por lo que no se considera necesario ajustar la dosis. Para más información sobre la eliminación de guselkumab, ver sección 5.2.

Población pediátrica
La seguridad y eficacia de Tremfya en pacientes menores de 18 años con colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y artritis psoriásica, así como en pacientes menores de 6 años con psoriasis, no han sido establecidas. No hay datos disponibles. Tremfya de 100 mg solución para inyección en plumas precargadas no se recomiendan para su uso en niños menores de 18 años debido a la insuficiencia de datos sobre seguridad y eficacia. Actualmente, los datos disponibles con otras presentaciones se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2

Forma de administración

Vía subcutánea solamente. Los lugares de inyección incluyen el abdomen, el muslo y la parte posterior de la parte superior del brazo. Tremfya no se debe inyectar en zonas donde la piel esté sensible, amoratada, enrojecida, dura, gruesa o escamosa. Si es posible, se deben evitar como lugar de inyección las zonas de la piel que presenten psoriasis.

Después de haber aprendido correctamente la técnica de la inyección subcutánea, los pacientes podrán inyectar Tremfya si el médico lo considera apropiado. Sin embargo, el médico se debe asegurar de realizar un adecuado seguimiento de los pacientes. Se indicará a los pacientes que se inyecten toda la cantidad de solución según las «Instrucciones de uso» facilitadas en el envase.
Para recomendaciones sobre la preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones activas clínicamente importantes (p. ej., tuberculosis activa, ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Infecciones

Guselkumab puede aumentar el riesgo de infección. El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con cualquier infección activa clínicamente importante hasta que la infección se resuelva o se trate adecuadamente.

Se pedirá a los pacientes tratados con guselkumab que acudan al médico si presentan signos o síntomas de una infección aguda o crónica clínicamente importante. Si un paciente desarrolla una infección clínicamente importante o grave o no responde al tratamiento habitual, el paciente debe ser vigilado atentamente y se interrumpirá el tratamiento hasta que la infección haya sido resuelta.

Evaluación de la tuberculosis previa al tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento, se debe comprobar si el paciente padece tuberculosis (TB). En los pacientes tratados con guselkumab se debe vigilar atentamente la presencia de signos y síntomas de TB activa durante y después del tratamiento. Se debe considerar instaurar un tratamiento antituberculoso antes de administrar el tratamiento en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa cuando no se pueda confirmar que han recibido un ciclo suficiente de tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida anafilaxia, en la fase de poscomercialización (ver sección 4.8). Algunas reacciones de hipersensibilidad graves se produjeron varios días después del tratamiento con guselkumab, incluyendo casos de urticaria y disnea. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir de inmediato la administración de guselkumab y se debe instaurar el tratamiento adecuado.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En ensayos clínicos de artritis psoriásica se observó un aumento en la incidencia de elevaciones de las enzimas hepáticas en los pacientes tratados con guselkumab cada 4 semanas (c4s) en comparación con los pacientes tratados con guselkumab c8s o con placebo (ver sección 4.8).

Cuando se prescriba guselkumab c4s en artritis psoriásica, se recomienda evaluar las enzimas hepáticas al inicio y posteriormente de acuerdo con el control habitual del paciente. Si se observan aumentos de la alanina aminotransferasa [ALT] o la aspartato aminotransferasa [AST] y se sospecha

una lesión hepática inducida por el fármaco, se debe interrumpir temporalmente la administración del tratamiento hasta descartar este diagnóstico.

Vacunas

Antes de iniciar el tratamiento, se debe considerar la administración de todas las vacunas adecuadas con arreglo a las directrices de vacunación vigentes. No se deben usar de manera simultánea vacunas de organismos vivos en los pacientes tratados con guselkumab. No se dispone de datos sobre la respuesta a vacunas de organismos vivos o inactivas.

Antes de una vacunación con virus vivos o bacterias vivas, se debe retirar el tratamiento durante al menos 12 semanas después de la última dosis y puede ser reinstaurado al menos 2 semanas después de la vacunación. El médico prescriptor debe consultar la ficha técnica de la vacuna específica para información adicional y orientación sobre el uso concomitante de agentes inmunosupresores después de la vacunación.

Excipientes con efecto conocido

Contenido de polisorbato 80
Este medicamento contiene 0,5 mg de polisorbato 80 (E433) en cada pluma precargada, equivalente a 0,5 mg/ml. Los polisorbatos pueden provocar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con sustratos del CYP450

En un estudio en Fase I de pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave, los cambios en las exposiciones sistémicas (C_{max} y AUC_{inf}) a midazolam, S-warfarina, omeprazol, dextrometorfano y cafeína después de una única dosis de guselkumab no resultaron clínicamente relevantes, lo que indica que son improbables las interacciones entre guselkumab y los sustratos de varias enzimas del CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP1A2). No es necesario un ajuste de dosis cuando se administran conjuntamente guselkumab y sustratos del CYP450.

Terapia inmunosupresora concomitante o fototerapia

En los ensayos de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de guselkumab en combinación con fármacos inmunosupresores, incluyendo medicamentos biológicos, o fototerapia. En los estudios sobre artritis psoriásica, el uso concomitante de MTX no pareció influir en la seguridad o eficacia de guselkumab.

En los estudios sobre colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, el uso concomitante de inmunomoduladores (p. ej., azatioprina [AZA], 6-mercaptopurina [6-MP]) o corticosteroides no pareció influir en la seguridad o eficacia de guselkumab.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 12 semanas después del tratamiento.

Embarazo

Los datos disponibles relativos al uso de guselkumab en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de Tremfya durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si guselkumab se excreta en la leche materna. Se sabe que las IgGs humanas se excretan en la leche materna durante los primeros días tras el nacimiento, y disminuyen a concentraciones bajas poco tiempo después; consecuentemente, no se puede descartar un riesgo para el lactante durante este periodo. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Tremfya tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Ver la información sobre la excreción de guselkumab en la leche de animales (macaco cangrejero) en la sección 5.3.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de guselkumab en la fertilidad en humanos. Los estudios en animales no han indicado efectos perjudiciales directos ni indirectos en la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Tremfya sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente fue infección de las vías respiratorias (aproximadamente el 8 % de los pacientes en los estudios de colitis ulcerosa, el 11 % de los pacientes en los estudios de enfermedad de Crohn y el 15 % de los pacientes en los estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica).

El perfil general de seguridad en los pacientes tratados con Tremfya es similar en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 1 contiene un listado de las reacciones adversas observadas tanto en los estudios clínicos de psoriasis, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn como en reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo a la Clasificación por Órganos y sistemas de MedDRA y por orden de frecuencia, empleando la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100); raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000); muy raras (< 1/10 000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones de las vías respiratorias
	Poco frecuentes	Infección por Herpes simple
	Poco frecuentes	Infección por tiña
	Poco frecuentes	Gastroenteritis
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Hipersensibilidad
	Raras	Anafilaxia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea
	Poco frecuentes	Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Transaminasas elevadas
	Poco frecuentes	Recuento de neutrófilos disminuido

Descripción de algunas reacciones adversas

Transaminasas elevadas
En dos ensayos clínicos de fase III de artritis psoriásica, durante el periodo controlado con placebo, se notificaron reacciones adversas de aumento de las transaminasas (que incluye ALT elevada, AST elevada, enzima hepática aumentada, transaminasas elevadas, prueba de función hepática anormal, hipertransaminasemia) con más frecuencia en los grupos tratados con guselkumab (8,6 % en el grupo tratado con 100 mg por vía subcutánea c4s y 8,3 % en el grupo tratado con 100 mg por vía subcutánea c8s) que en el grupo de placebo (4,6 %). Durante 1 año, se notificaron reacciones adversas de elevación de las transaminasas (como se indicó anteriormente) en el 12,9 % de los pacientes del grupo c4s y en el 11,7 % de los pacientes del grupo c8s.

Según las evaluaciones analíticas, la mayoría de las elevaciones de las transaminasas (ALT y AST) fueron ≤ 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN). Los aumentos de las transaminasas de > 3 a ≤ 5 veces el LSN y > 5 veces el LSN fueron poco frecuentes y se produjeron con más frecuencia en el grupo de guselkumab c4s que en el de guselkumab c8s (Tabla 2). Se observó un patrón de frecuencia similar por gravedad y por grupo de tratamiento hasta el final del ensayo clínico de fase III de artritis psoriásica de 2 años.

Tabla 2: Frecuencia de pacientes con aumento de las transaminasas después del momento basal en dos ensayos clínicos fase III de artritis psoriásica

	Hasta la Semana 24[a]			Hasta 1 año[b]	
	Placebo N=370[c]	guselkumab 100 mg c8s N=373[c]	guselkumab 100 mg c4s N=371[c]	guselkumab 100 mg c8s N=373[c]	guselkumab 100 mg c4s N=371[c]
ALT					
>1 a ≤3 x LSN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 a ≤5 x LSN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
>5 x LSN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
AST					
>1 a ≤3 x LSN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 a ≤5 x LSN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
>5 x LSN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

[a] periodo controlado con placebo
[b] no se incluyen los pacientes aleatorizados a placebo en el momento basal y reasignados a guselkumab
[c] número de pacientes con al menos una evaluación después del momento basal para la prueba analítica específica dentro del periodo de tiempo

En los estudios clínicos de psoriasis, durante 1 año, la frecuencia de las elevaciones de las transaminasas (ALT y AST) para la dosis de guselkumab c8s fue parecida a la observada con la dosis de guselkumab c8s en los estudios clínicos de artritis psoriásica. Durante 5 años, la incidencia de elevación de las transaminasas no se incrementó por año de tratamiento con guselkumab. La mayoría de las elevaciones de las transaminasas fueron ≤ 3 x LSN.

En la mayoría de los casos, la elevación de las transaminasas fue temporal y no hizo necesaria la interrupción del tratamiento.

En los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad Crohn, hasta el final del período de inducción controlado con placebo (semana 0-12), se notificaron reacciones adversas de elevación de las transaminasas (incluye elevación de ALT, elevación de AST, elevación de las enzimas hepáticas, elevación de las transaminasas y elevación en las pruebas de la función hepática) con mayor frecuencia en los grupos que recibieron guselkumab (1,7 % de los pacientes) que en el grupo que recibió el placebo (0,6 % de los pacientes). En los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta el final del período de notificación de aproximadamente un año, se notificaron reacciones adversas de elevación de las transaminasas (incluye elevación de ALT, elevación de AST, elevación de las enzimas hepáticas, elevación de las transaminasas, función hepática anormal y elevación en las pruebas de la función hepática) en el 3,4 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y en el 4,1 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s, en comparación con el 2,4 % de los pacientes del grupo de placebo.

Sobre la base de las evaluaciones de laboratorio de los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, la frecuencia de las elevaciones de ALT o AST fue menor que la observada en los estudios clínicos de fase III de artritis psoriásica. En estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta el final del período controlado con placebo (semana 12), se notificaron elevaciones de ALT (< 1 % de los pacientes) y AST (< 1 % de los pacientes) ≥ 3 veces el LSN en los pacientes que recibieron guselkumab. En los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta el final del período de notificación de aproximadamente un año, se notificaron elevaciones de ALT y/o AST ≥ 3 veces el LSN en el 2,7 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y el 2,6 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s, en comparación con el 1,9 % de los pacientes del grupo de placebo. En la mayoría de los casos, la elevación de las transaminasas fue temporal y no hizo necesaria la interrupción del tratamiento.

Recuento de neutrófilos disminuido
En dos ensayos clínicos de fase III de artritis psoriásica, durante el periodo controlado con placebo se notificó la reacción adversa de disminución del recuento de neutrófilos con mayor frecuencia en el grupo tratado con guselkumab (0,9 %) que en el grupo tratado con placebo (0 %). Durante 1 año, la reacción adversa de disminución del recuento de neutrófilos se notificó en el 0,9 % de los pacientes tratados con guselkumab. En la mayoría de los casos, la disminución del recuento de neutrófilos en sangre fue leve, transitoria, no se asoció a infecciones y no obligó a interrumpir el tratamiento.

Gastroenteritis
En dos ensayos clínicos de psoriasis en fase III durante el periodo controlado con placebo, la gastroenteritis fue más frecuente en el grupo de guselkumab (1,1 %) que en el grupo de placebo (0,7 %). Hasta la semana 264, el 5,8 % de todos los pacientes tratados con guselkumab notificaron gastroenteritis. Las reacciones adversas de gastroenteritis no fueron graves y no obligaron a interrumpir el tratamiento con guselkumab durante el periodo de 264 semanas. Las tasas de gastroenteritis observadas en los ensayos clínicos de artritis psoriásica durante el periodo controlado con placebo fueron similares a las observadas en los estudios clínicos de psoriasis.

Reacciones en el lugar de inyección
En dos ensayos clínicos de psoriasis en fase III hasta la semana 48, el 0,7 % de las inyecciones de guselkumab y el 0,3 % de las inyecciones de placebo se asociaron con reacciones en el lugar de inyección. Hasta la semana 264, el 0,4 % de las inyecciones con guselkumab fueron asociadas con reacciones en el lugar de inyección. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron generalmente de gravedad leve a moderada; ninguna fue grave y una motivó la interrupción del tratamiento con guselkumab.

En dos ensayos clínicos de fase III de artritis psoriásica hasta la semana 24, el número de pacientes que notificaron 1 o más reacciones en el lugar de inyección fue bajo y ligeramente mayor en los grupos de guselkumab que en el grupo de placebo; 5 (1,3 %) pacientes del grupo de guselkumab c8s, 4 (1,1 %) pacientes del grupo de guselkumab c4s y 1 (0,3 %) paciente del grupo de placebo. Un paciente suspendió guselkumab por una reacción en el lugar de inyección durante el periodo controlado con

placebo de los ensayos clínicos en artritis psoriásica. Durante 1 año, el porcentaje de pacientes que notificaron 1 o más reacciones en el lugar de inyección fue del 1,6 % y del 2,4 % en los grupos de guselkumab c8s y c4s, respectivamente. En general, la tasa de inyecciones asociadas a reacciones en el lugar de inyección observadas en los ensayos clínicos en artritis psoriásica durante el periodo controlado con placebo fue similar a las observadas en los ensayos clínicos de psoriasis.

En el estudio clínico de mantenimiento de colitis ulcerosa de fase III hasta la semana 44, la proporción de pacientes que notificaron 1 o más reacciones en el lugar de inyección al guselkumab fue del 7,9 %. (2,5 % de las inyecciones) en el grupo de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s (guselkumab 200 mg se administró como dos inyecciones de 100 mg en el estudio clínico de mantenimiento de colitis ulcerosa de fase III) y no se produjeron reacciones en el lugar de la inyección en el grupo de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y ninguna fue grave.

En los estudios clínicos de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta la semana 48, la proporción de pacientes que notificaron 1 o más reacciones a guselkumab en el lugar de la inyección fue del 4,1 % (0,8 % de las inyecciones) en el grupo de tratamiento que recibía la dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso seguida de 200 mg subcutáneo c4s, y del 1,4 % (0,6 % de las inyecciones) de los pacientes del grupo de tratamiento que recibía la dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso seguida de 100 mg subcutáneo c8s. Todas las reacciones en el lugar de la inyección fueron de carácter leve, ninguna fue grave.

En un estudio clínico de fase III de la enfermedad de Crohn, hasta la semana 48, la proporción de pacientes que notificaron 1 o más reacciones adversas en el lugar de la inyección a guselkumab fue del 7 % (1,3 % de las inyecciones) en el grupo de tratamiento que recibió la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y el 4,3 % (0,7 % de las inyecciones) en el grupo de pacientes que recibió la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y ninguna fue grave.

Inmunogenicidad
La inmunogenicidad de guselkumab fue evaluada mediante un inmunoensayo sensible y de farmacotolerancia.

En el análisis conjunto del fase II y fase III en pacientes con psoriasis y artritis psoriásica, el 5 % (n=145) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco durante un periodo de hasta 52 semanas de tratamiento. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 8 % (n=12) tenían anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 0,4 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. En el análisis conjunto de los fase III realizados en pacientes con psoriasis, aproximadamente el 15 % de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco durante un periodo de hasta 264 semanas de tratamiento. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 5 % tenían anticuerpos que se clasificaron como neutralizantes, lo que equivale al 0,76 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. Los anticuerpos antifármaco no se asociaron con una menor eficacia ni con el desarrollo de reacciones en el lugar de inyección.

En análisis agrupados de fase II y fase III en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron tratamiento de inducción intravenoso seguido de tratamiento de mantenimiento subcutáneo, aproximadamente el 12 % (n=58) de los pacientes tratados con guselkumab durante un máximo de 56 semanas desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 16 % (n=9) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 2 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. En un análisis de fase III hasta la semana 24 en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron tratamiento de inducción subcutánea seguido de tratamiento de mantenimiento subcutáneo, aproximadamente el 9 % (n=24) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, el 13 % (n=3) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 1 % de los pacientes tratados con guselkumab. Los anticuerpos

antifármaco no se asociaron a una menor eficacia ni a la aparición de reacciones en el lugar de la inyección.

En análisis agrupados de fase II y fase III hasta la semana 48 en pacientes con enfermedad de Crohn tratados con la pauta de inducción intravenosa seguida de la pauta de mantenimiento subcutánea, aproximadamente el 5 % (n=30) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 7 % (n=2) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 0,3 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. En un análisis de fase III hasta la semana 48 en pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron la pauta de inducción subcutánea seguida de la pauta de mantenimiento subcutánea, aproximadamente el 9 % (n=24) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco. De estos pacientes, el 13 % (n=3) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 1 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. Los anticuerpos antifármaco no se asociaron a una menor eficacia ni a la aparición de reacciones en el lugar de la inyección.

Población pediátrica

Psoriasis en placas
La seguridad de guselkumab se evaluó en un estudio de fase III controlado con placebo y con medicación activa en pacientes pediátricos con psoriasis en placas de moderada a grave. En este estudio clínico se evaluó la seguridad durante un máximo de 52 semanas en 120 pacientes de 6 a 17 años de edad. El perfil de seguridad de la inyección subcutánea de guselkumab, utilizando la pluma precargada de 45 mg/0,45 ml o la jeringa precargada de 100 mg en pacientes pediátricos de 6 a 17 años, fue consistente con el perfil de seguridad comunicado en los estudios de adultos con psoriasis en placas (ver sección 4.2)

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

En los estudios clínicos se han administrado dosis intravenosas de guselkumab de hasta 1 200 mg y dosis subcutáneas de hasta 400 mg en una visita de administración única sin toxicidad limitante de dosis. En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas y administrar el tratamiento sintomático apropiado inmediatamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la interleucina, código ATC: L04AC16.

Mecanismo de acción

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal (Acm) IgG1λ humano que se une selectivamente a la proteína interleucina 23 (IL-23) con gran especificidad y afinidad a través del sitio de unión al antígeno. La IL-23 es una citocina que participa en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Al impedir la unión de la IL-23 a su receptor, guselkumab inhibe la señalización celular dependiente de IL-23 y la liberación de citocinas proinflamatorias.

Las concentraciones de IL-23 están elevadas en la piel de los pacientes con psoriasis en placas. En pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, las concentraciones de IL-23 son elevadas en el tejido del colon. Se ha observado en modelos *in vitro* que guselkumab inhibe la bioactividad de la IL-23 bloqueando su interacción con el receptor de IL-23 de la superficie celular, lo que altera la señalización, la activación y las cascadas de citocinas mediadas por la IL-23. Guselkumab ejerce su efecto clínico en la psoriasis en placas, la artritis psoriásica, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn mediante el bloqueo de la vía de la citocina IL-23.

Se ha observado que las células mieloides que expresan el Fc-gamma receptor 1 (CD64) son una fuente predominante de IL-23 en el tejido inflamado en la psoriasis, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Guselkumab ha demostrado *in vitro* el bloqueo de la IL-23 y su unión a CD64. Estos resultados indican que el guselkumab es capaz de neutralizar la IL-23 en el origen celular de la inflamación.

Efectos farmacodinámicos

En un estudio en fase I, el tratamiento con guselkumab redujo la expresión de los genes de la vía de IL-23/Th17 y los perfiles de expresión de los genes asociados a la psoriasis, tal como demostraron análisis de ARNm obtenidos de biopsias de lesiones cutáneas de pacientes con psoriasis en placas en la semana 12 en comparación con el momento basal. En el mismo estudio en fase I, el tratamiento con guselkumab mejoró las mediciones histológicas de la psoriasis en la semana 12, incluyendo reducción del grosor de la epidermis y de la densidad de linfocitos T. Además, se observó una disminución de las concentraciones séricas de IL-17A, IL-17F e IL-22 en los pacientes tratados con guselkumab, en comparación con placebo, en los estudios en fase II y fase III de psoriasis en placas. Estos resultados son consistentes con el beneficio clínico observado del tratamiento con guselkumab en la psoriasis en placas.

En los pacientes con artritis psoriásica que participaron en los estudios de fase III, las concentraciones séricas de la proteína C reactiva de la fase aguda, el amiloide A sérico, la IL-6 y las citocinas efectoras del Th17, IL-17A, IL-17F e IL-22 estaban elevadas en el momento basal. Guselkumab redujo las concentraciones de estas proteínas en las 4 semanas siguientes al inicio del tratamiento. Guselkumab redujo aún más las concentraciones de estas proteínas en semana 24 en comparación con el momento basal y también con el placebo.

En pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, el tratamiento con guselkumab produjo descensos de los marcadores inflamatorios, incluida la proteína C-reactiva (PCR) y la calprotectina fecal, a lo largo de la inducción hasta la semana 12, descenso que se mantuvo tras un año de tratamiento de mantenimiento. Las concentraciones séricas de las proteínas IL-17A, IL-22 e IFNγ se redujeron ya en la semana 4, y siguieron disminuyendo hasta la semana 12 de inducción. Guselkumab también redujo las concentraciones de ARN de la biopsia de la mucosa del colon de IL-17A, IL-22 e IFNγ en la semana 12.

Eficacia clínica y seguridad

Psoriasis en placas
La eficacia y la seguridad de guselkumab fueron evaluadas en tres estudios en fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con medicación activa en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que eran candidatos a fototerapia o tratamiento sistémico.

VOYAGE 1 y VOYAGE 2
En dos estudios (VOYAGE 1 y VOYAGE 2) se evaluó la eficacia y la seguridad de guselkumab comparado con placebo y adalimumab en 1 829 pacientes adultos. Los pacientes aleatorizados al grupo de guselkumab (N = 825) recibieron 100 mg en las semanas 0 y 4, y luego cada 8 semanas (c8s) hasta la Semana 48 (VOYAGE 1) y la Semana 20 (VOYAGE 2). Los pacientes aleatorizados al grupo de adalimumab (N = 582) recibieron 80 mg en la Semana 0 y 40 mg en la Semana 1, y seguido de 40 mg cada 2 semanas (c2s) hasta la Semana 48 (VOYAGE 1) y la Semana 23 (VOYAGE 2). En ambos estudios, los pacientes aleatorizados al grupo de placebo (N = 422) recibieron guselkumab

100 mg en las Semanas 16 y 20 y luego c8s. En VOYAGE 1, todos los pacientes, incluyendo aquellos aleatorizados a recibir adalimumab en la Semana 0, empezaron a recibir guselkumab de forma abierta c8s en la semana 52. En VOYAGE 2, los pacientes aleatorizados a recibir guselkumab en la Semana 0 que alcanzaron una respuesta según el Índice de Gravedad y Área afectada de Psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index 90, PASI 90) en la semana 28 se volvieron a aleatorizar para continuar con guselkumab c8s (tratamiento de mantenimiento) o recibir placebo (retirada del tratamiento). Los pacientes con retirada del tratamiento reiniciaron guselkumab (administrado en el momento de retratamiento, 4 semanas después y luego c8s) cuando presentaron una pérdida de al menos el 50 % de su mejoría en la respuesta PASI en la Semana 28. Los pacientes aleatorizados a recibir adalimumab en la Semana 0 que no habían logrado una respuesta PASI 90 recibieron guselkumab en las Semanas 28, 32 y luego c8s. En VOYAGE 2, todos los pacientes comenzaron a recibir guselkumab de forma abierta c8s en la Semana 76.

Las características basales de la enfermedad fueron uniformes en las poblaciones de VOYAGE 1 y 2, con una mediana de Superficie Corporal Afectada (Body Surface Area, BSA) del 22 % y 24 %, una mediana de puntuación basal del PASI de 19 en ambos estudios, una mediana de puntuación basal del Índice de Calidad de Vida en Dermatología (Dermatology Quality of Life Index, DLQI) de 14 y 14,5, una puntuación basal en la Evaluación Global del Investigador (Investigator Global Assessment, IGA) de gravedad en el 25 % y 23 % de los pacientes, y antecedentes de artritis psoriásica en el 19 % y 18 % de los pacientes, respectivamente.

De todos los pacientes incluidos en VOYAGE 1 y 2, el 32 % y el 29 % no habían recibido anteriormente tratamiento biológico ni sistémico convencional, el 54 % y el 57 % habían recibido previamente fototerapia y el 62 % y 64 % habían recibido previamente tratamiento sistémico convencional, respectivamente. En ambos estudios, el 21 % había recibido previamente tratamiento biológico, incluyendo un 11 % que había recibido al menos un fármaco contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) y aproximadamente el 10 % había recibido un fármaco anti-IL-12/IL-23.

La eficacia de guselkumab se evaluó con respecto a la enfermedad cutánea global, la enfermedad regional (cuero cabelludo, manos y pies, y uñas), la calidad de vida y los resultados comunicados por los pacientes. Las variables co-primarias de VOYAGE 1 y 2 fueron el porcentaje de pacientes que consiguieron una puntuación de IGA de desaparición de las lesiones o lesiones mínimas (IGA 0/1) y una respuesta PASI 90 en la semana 16 en comparación con placebo (ver Tabla 3).

Enfermedad cutánea global

El tratamiento con guselkumab mejoró significativamente las medidas de la actividad de la enfermedad en comparación con placebo y adalimumab en la semana 16 y en comparación con adalimumab en las semanas 24 y 48. Los resultados de eficacia esenciales de las variables primarias y las variables secundarias principales de los estudios se muestran a continuación en la Tabla 3.

Tabla 3: Resumen de las respuestas clínicas en VOYAGE 1 y VOYAGE 2

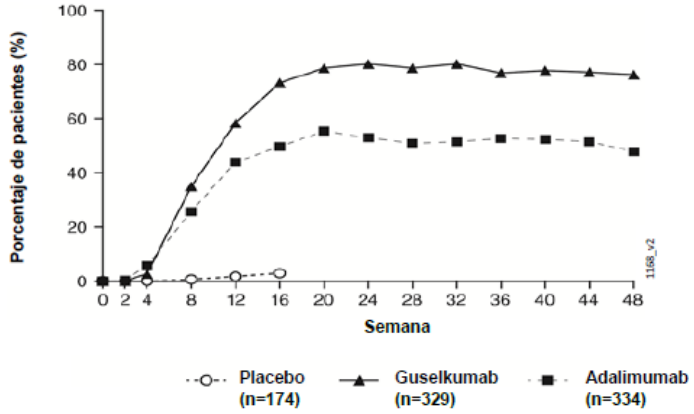
	Número de pacientes (%)					
	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo (N = 174)	guselkumab (N = 329)	adalimumab (N = 334)	Placebo (N = 248)	guselkumab (N = 496)	adalimumab (N = 248)
Semana 16						
PASI 75	10 (5,7)	300 (91,2)[a]	244 (73,1)[b]	20 (8,1)	428 (86,3)[a]	170 (68,5)[b]
PASI 90	5 (2,9)	241 (73,3)[c]	166 (49,7)[b]	6 (2,4)	347 (70,0)[c]	116 (46,8)[b]
PASI 100	1 (0,6)	123 (37,4)[a]	57 (17,1)[d]	2 (0,8)	169 (34,1)[a]	51 (20,6)[d]
IGA 0/1	12 (6,9)	280 (85,1)[c]	220 (65,9)[b]	21 (8,5)	417 (84,1)[c]	168 (67,7)[b]
IGA 0	2 (1,1)	157 (47,7)[a]	88 (26,3)[d]	2 (0,8)	215 (43,3)[a]	71 (28,6)[d]
Semana 24						
PASI 75	-	300 (91,2)	241 (72,2)[e]	-	442 (89,1)	176 (71,0)[e]
PASI 90	-	264 (80,2)	177 (53,0)[b]	-	373 (75,2)	136 (54,8)[b]
PASI 100	-	146 (44,4)	83 (24,9)[e]	-	219 (44,2)	66 (26,6)[e]
IGA 0/1	-	277 (84,2)	206 (61,7)[b]	-	414 (83,5)	161 (64,9)[b]
IGA 0	-	173 (52,6)	98 (29,3)[b]	-	257 (51,8)	78 (31,5)[b]
Semana 48						
PASI 75	-	289 (87,8)	209 (62,6)[e]	-	-	-
PASI 90	-	251 (76,3)	160 (47,9)[b]	-	-	-
PASI 100	-	156 (47,4)	78 (23,4)[e]	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80,5)	185 (55,4)[b]	-	-	-
IGA 0	-	166 (50,5)	86 (25,7)[b]	-	-	-

[a] p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y placebo.
[b] p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y adalimumab en las variables secundarias principales.
[c] p < 0,001 para las comparaciones entre guselkumab y placebo en las variables co-primarias.
[d] no se realizaron comparaciones entre guselkumab y adalimumab.
[e] p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y adalimumab.

Respuesta a lo largo del tiempo

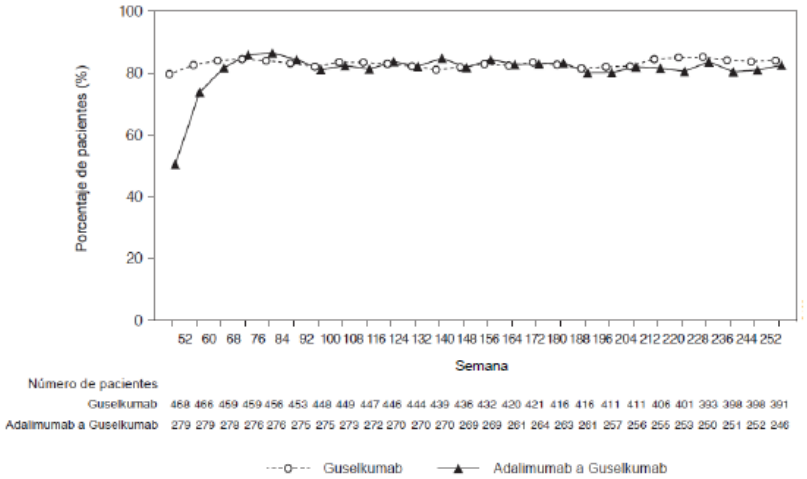
Guselkumab demostró eficacia de manera rápida, con una mejoría porcentual significativamente mayor del PASI en comparación con placebo ya en la Semana 2 (p < 0,001). El porcentaje de pacientes que consiguieron una respuesta PASI 90 fue numéricamente mayor con guselkumab que con adalimumab a partir de la Semana 8; la diferencia fue máxima en la semana 20 (VOYAGE 1 y 2) y se mantuvo hasta la semana 48 (VOYAGE 1) (ver Figura 1).

Figura 1: Porcentaje de pacientes que lograron una respuesta PASI 90 hasta la semana 48 en función de la visita (pacientes aleatorizados en la Semana 0) en VOYAGE 1



En VOYAGE 1, para los pacientes que habían recibido tratamiento continuado con guselkumab, se mantuvo la tasa de respuesta PASI 90 desde la Semana 52 hasta la Semana 252. Para los pacientes aleatorizados a adalimumab en la Semana 0 que fueron reasignados al grupo de guselkumab en la Semana 52, la tasa de respuesta PASI 90 fue en aumento desde la Semana 52 hasta la Semana 76 y se mantuvo después hasta la Semana 252 (ver Figura 2).

Figura 2: Porcentaje de pacientes que lograron respuesta PASI 90 en función de la visita en la fase abierta en VOYAGE 1



La eficacia y la seguridad de guselkumab fueron demostradas, con independencia de la edad, sexo, raza, peso corporal, localización de las placas, intensidad basal del PASI, artritis psoriásica concomitante y tratamiento previo con un fármaco biológico. Guselkumab resultó eficaz en pacientes no tratados previamente con fármacos sistémicos convencionales, no tratados previamente con fármacos biológicos y tratados anteriormente con medicamentos biológicos.

En VOYAGE 2, el 88,6 % de los pacientes que recibían tratamiento de mantenimiento con guselkumab en la Semana 48 presentaron una respuesta PASI 90, en comparación con el 36,8 % de los pacientes que suspendieron el tratamiento en la Semana 28 ($p < 0,001$). La pérdida de la respuesta PASI 90 se advirtió ya a las 4 semanas tras la retirada del tratamiento con guselkumab con una mediana del tiempo transcurrido hasta la pérdida de la respuesta PASI 90 de 15 semanas aproximadamente. Entre los pacientes a los que se les retiró el tratamiento y que posteriormente reiniciaron guselkumab, el 80 % recuperó una respuesta PASI 90 en la evaluación realizada 20 semanas después del comienzo del retratamiento.

En VOYAGE 2, de los 112 pacientes aleatorizados a adalimumab que no consiguieron una respuesta PASI 90 en la Semana 28, el 66 % y el 76 % alcanzaron una respuesta PASI 90 después de 20 y 44 semanas de tratamiento con guselkumab, respectivamente. Además, entre los 95 pacientes aleatorizados a guselkumab que no lograron una respuesta PASI 90 en la Semana 28, el 36 % y el 41 % lograron una respuesta PASI 90 con 20 y 44 semanas adicionales de tratamiento continuado con guselkumab, respectivamente. No se observaron nuevos hallazgos de seguridad en los pacientes que cambiaron de adalimumab a guselkumab.

Enfermedad regional

En VOYAGE 1 y 2 se observaron mejorías significativas de la psoriasis en el cuero cabelludo, manos y pies, y uñas (medidas con la Evaluación global por el investigador específica del cuero cabelludo [ss-IGA], la Evaluación global de las manos y/o pies por el médico [hf-PGA], la Evaluación global de las uñas por el médico [f-PGA] y el Índice de intensidad de la psoriasis ungueal [NAPSI], respectivamente) en los pacientes tratados con guselkumab en comparación con los tratados con placebo en la Semana 16 ($p < 0,001$, Tabla 4). Guselkumab demostró superioridad frente a adalimumab en la psoriasis del cuero cabelludo y en la psoriasis de manos y pies en la Semana 24

(VOYAGE 1 y 2) y la Semana 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, excepto para psoriasis en pie y mano en la Semana 24 [VOYAGE 2] y Semana 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabla 4: Resumen de las respuestas de enfermedad regional en VOYAGE 1 y VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
ss-IGA (N)[a]	145	277	286	202	408	194
ss-IGA 0/1[b], n (%)						
Semana 16	21 (14,5)	231 (83,4)[c]	201 (70,3)[d]	22 (10,9)	329 (80,6)[c]	130 (67,0)[d]
hf-PGA (N)[a]	43	90	95	63	114	56
hf-PGA 0/1[b], n (%)						
Semana 16	6 (14,0)	66 (73,3)[e]	53 (55,8)[d]	9 (14,3)	88 (77,2)[e]	40 (71,4)[d]
f-PGA (N)[a]	88	174	173	123	246	124
f-PGA 0/1, n (%)						
Semana 16	14 (15,9)	68 (39,1)[e]	88 (50,9)[d]	18 (14,6)	128 (52,0)[e]	74 (59,7)[d]
NAPSI (N)[a]	99	194	191	140	280	140
Mejoría porcentual, media (DE)						
Semana 16	-0,9 (57,9)	34,4 (42,4)[e]	38,0 (53,9)[d]	1,8 (53,8)	39,6 (45,6)[e]	46,9 (48,1)[d]

[a] Incluye únicamente los pacientes con una puntuación ≥ 2 en ss-IGA, f-PGA, hf-PGA en el momento basal o una puntuación basal en NAPSI > 0.
[b] Incluye solo los pacientes con una mejoría de grado ≥ 2 en ss-IGA y/o hf-PGA con respecto al momento basal.
[c] $p < 0,001$ para la comparación entre guselkumab y placebo en la variable secundaria principal.
[d] no se realizaron comparaciones entre guselkumab y adalimumab.
[e] $p < 0,001$ para la comparación entre guselkumab y placebo.

Calidad de vida relacionada con la salud/ Resultados comunicados por los pacientes

En VOYAGE 1 y 2 se observaron mejorías significativamente superiores de la calidad de vida relacionada con la salud, medida con el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI), y de los síntomas (prurito, dolor, escozor, quemazón y tirantez de la piel) y signos (sequedad de la piel, agrietamiento, descamación, exfoliación o desprendimiento, enrojecimiento y hemorragia) de psoriasis comunicados por los pacientes, medidos con el Diario de síntomas y signos de psoriasis (Psoriasis Symptoms and Signs Diary, PSSD), en los pacientes tratados con guselkumab comparado con los tratados con placebo en la semana 16 (Tabla 5). Los signos de mejoría de los resultados comunicados por los pacientes se mantuvieron hasta la semana 24 (VOYAGE 1 y 2) y la semana 48 (VOYAGE 1). En VOYAGE 1, en los pacientes que recibieron tratamiento continuo con guselkumab, estas mejoras se mantuvieron durante la fase abierta hasta la Semana 252 (Tabla 6).

Tabla 5: Resumen de los resultados comunicados por los pacientes en la semana 16 en VOYAGE 1 y VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
DLQI, pacientes con puntuación basal	170	322	328	248	495	247
Variación con respecto al valor basal, media (desviación estándar)						
Semana 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2)[c]	-9,3 (7,8)[b]	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8)[c]	-9,7 (6,8)[b]
PSSD Puntuación de los síntomas, pacientes con puntuación basal > 0	129	248	273	198	410	200
Puntuación de los síntomas = 0, n (%)						
Semana 16	1 (0,8)	67 (27,0)[a]	45 (16,5)[b]	0	112 (27,3)[a]	30 (15,0)[b]

PSSD Puntuación de los signos, pacientes con puntuación basal > 0	129	248	274	198	411	201
Puntuación de los signos = 0, n (%)						
Semana 16	0	50 (20,2)[a]	32 (11,7)[b]	0	86 (20,9)[a]	21 (10,4)[b]

[a] p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y placebo.
[b] no se hicieron comparaciones entre guselkumab y adalimumab.
[c] p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y placebo en las variables secundarias principales

Tabla 6: Resumen de los resultados comunicados por los pacientes en la fase abierta en VOYAGE 1

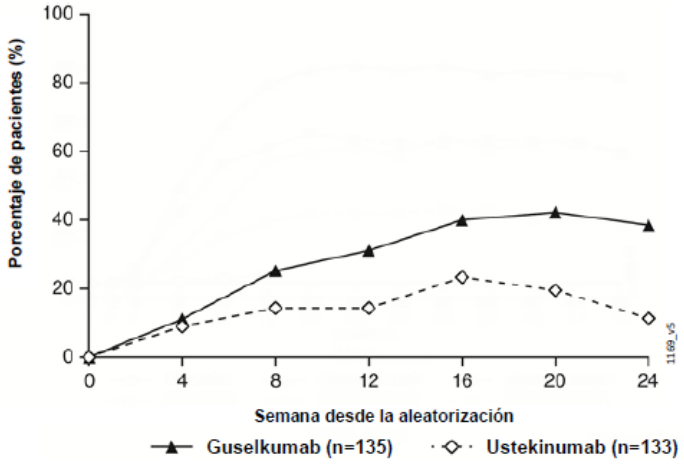
	guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	Semana 76	Semana 156	Semana 252	Semana 76	Semana 156	Semana 252
Puntuación **DLQI** basal > 1, n	445	420	374	264	255	235
Pacientes con DLQI 0/1	337 (75,7 %)	308 (73,3 %)	272 (72,7 %)	198 (75,0 %)	190 (74,5 %)	174 (74,0 %)
PSSD Puntuación de los síntomas, pacientes con puntuación basal > 0	347	327	297	227	218	200
Puntuación de los síntomas = 0, n (%)	136 (39,2 %)	130 (39,8 %)	126 (42,4 %)	99 (43,6 %)	96 (44,0 %)	96 (48,0 %)
PSSD Puntuación de los signos, pacientes con puntuación basal > 0	347	327	297	228	219	201
Puntuación de los signos = 0, n (%)	102 (29,4 %)	94 (28,7 %)	98 (33,0 %)	71 (31,1 %)	69 (31,5 %)	76 (37,8 %)

En VOYAGE 2, los pacientes tratados con guselkumab experimentaron una mejoría significativamente superior en comparación con placebo con respecto al momento basal de la calidad de vida relacionada con la salud, la ansiedad y la depresión, y las mediciones de limitación en el trabajo en la Semana 16, según el Cuestionario de Salud (Short Form, SF36), la Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) y el Cuestionario de Limitaciones en el Trabajo (Work Limitations Questionnaire, WLQ), respectivamente. Las mejorías del SF-36, la HADS y el WLQ se mantuvieron hasta la semana 48 y en la fase abierta hasta la Semana 252 entre los pacientes aleatorizados a recibir tratamiento de mantenimiento en la Semana 28.

NAVIGATE
El estudio NAVIGATE evaluó la eficacia de guselkumab en pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada (es decir, no habían conseguido una respuesta de «desaparición de las lesiones» o «lesiones mínimas», definida como IGA ≥ 2) a ustekinumab en la Semana 16. Todos los pacientes (N = 871) recibieron ustekinumab en régimen abierto (45 mg ≤ 100 kg y 90 mg > 100 kg) en las Semanas 0 y 4. En la Semana 16, 268 pacientes con una puntuación en IGA ≥ 2 fueron aleatorizados para continuar el tratamiento con ustekinumab (N = 133) c12s o iniciar el tratamiento con guselkumab (N = 135) en las Semanas 16, 20 y c8s posteriormente. Las características basales de los pacientes aleatorizados eran semejantes a las observadas en VOYAGE 1 y 2.

Después de la aleatorización, la variable principal fue el número de visitas posteriores a la aleatorización entre las semanas 12 y 24 en las que los pacientes obtuvieron una puntuación en IGA de 0/1 y experimentaron una mejoría de grado ≥ 2. Los pacientes fueron examinados en cuatro visitas en total con intervalos de cuatro semanas. Entre los pacientes con una respuesta inadecuada a ustekinumab en el momento de la aleatorización, se observó un aumento significativamente superior de la eficacia en los que cambiaron a guselkumab que en los que siguieron el tratamiento con ustekinumab. Entre las semanas 12 y 24 después de la aleatorización, los pacientes tratados con guselkumab alcanzaron una puntuación en IGA de 0/1 y una mejoría de grado ≥ 2 con una frecuencia dos veces mayor que los pacientes tratados con ustekinumab (media de 1,5 versus 0,7 visitas, respectivamente, p < 0,001). Adicionalmente, a las 12 semanas tras la aleatorización, un porcentaje mayor de pacientes tratados con guselkumab que de pacientes tratados con ustekinumab alcanzó una puntuación en IGA de 0/1 y una mejoría de grado ≥ 2 (31,1 % versus 14,3 %, respectivamente; p = 0,001) y una respuesta PASI 90 (48 % versus 23 %, respectivamente, p < 0,001). Las diferencias en las tasas de respuesta entre los pacientes tratados con guselkumab y ustekinumab se observaron ya a las 4 semanas tras la aleatorización (11,1 % y 9,0 %, respectivamente) y alcanzaron un valor máximo 24 semanas tras la aleatorización (ver la Figura 3). No se observaron nuevos hallazgos de seguridad en los pacientes que cambiaron de ustekinumab a guselkumab.

Figura 3: Porcentaje de pacientes que consiguieron una puntuación en IGA de desaparición de las lesiones (0) o lesiones mínimas (1) y al menos una mejoría de grado 2 en el IGA entre la semana 0 y la semana 24 por visita después de la aleatorización en NAVIGATE



ECLIPSE
La eficacia y la seguridad de guselkumab se investigaron también en un estudio doble ciego en comparación con secukinumab. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir guselkumab (N = 534; 100 mg en las semanas 0 y 4, y posteriormente c8s), o secukinumab (N = 514; 300 mg en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y posteriormente c4s). La última dosis se administró en la semana 44 en ambos grupos de tratamiento.

Las características basales de la enfermedad fueron consistentes con una población con psoriasis en placas de moderada a grave con una mediana de BSA de 20 %, una mediana de puntuación PASI de 18, y una puntuación IGA de gravedad para el 24 % de los pacientes.

Guselkumab fue superior a secukinumab, según se determinó mediante la variable primaria de la respuesta PASI 90 en la semana 48 (84,5 % frente a 70,0 %, p < 0,001). Se presentan las tasas comparativas de respuesta PASI en la Tabla 7.

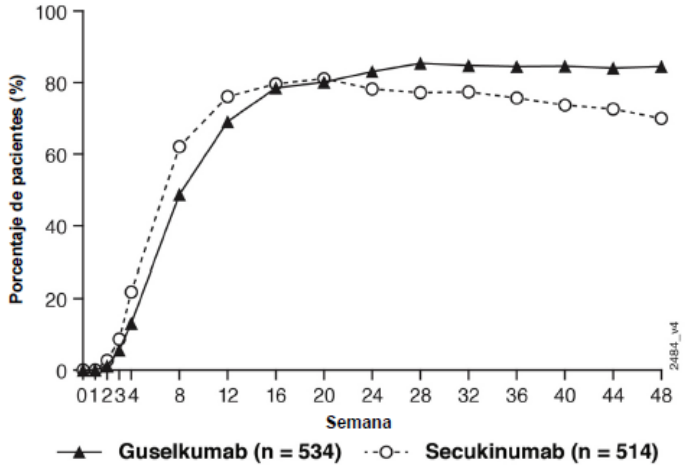
Tabla 7: Tasas de respuesta PASI en el ensayo ECLIPSE

	Número de pacientes (%)	
	guselkumab (N = 534)	secukinumab (N = 514)
Variable primaria		
Respuesta PASI 90 en la semana 48	451 (84,5 %) [a]	360 (70,0 %)
Variables secundarias principales		
Respuesta PASI 75 en la semana 12 y en la semana 48	452 (84,6 %) [b]	412 (80,2 %)
Respuesta PASI 75 en la semana 12	477 (89,3 %) [c]	471 (91,6 %)
Respuesta PASI 90 en la semana 12	369 (69,1 %) [c]	391 (76,1 %)
Respuesta PASI 100 en la semana 48	311 (58,2 %) [c]	249 (48,4 %)

[a] p < 0,001 para la superioridad
[b] p < 0,001 para la no-inferioridad; p = 0,062 para la superioridad
[c] no se realizaron análisis estadísticos formales

En la Figura 4 se presentan las tasas de respuesta PASI 90 con guselkumab y secukinumab hasta la semana 48.

Figura 4: Porcentaje de pacientes que lograron una respuesta PASI 90 hasta la semana 48 en función de la visita (pacientes aleatorizados en la semana 0) en el ensayo ECLIPSE



Artritis psoriásica (APs)
Se ha demostrado que guselkumab mejora los signos y síntomas, la función física y la calidad de vida relacionada con la salud, y reduce la velocidad de progresión del daño articular periférico en pacientes adultos con APs activa.

DISCOVER 1 y DISCOVER 2
Dos ensayos fase III aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (DISCOVER 1 y DISCOVER 2) evaluaron la eficacia y la seguridad de guselkumab comparado con placebo en pacientes adultos con APs activa (≥ 3 articulaciones inflamadas y ≥ 3 articulaciones dolorosas y una

concentración de proteína C reactiva (PCR) ≥ 0,3 mg/dl en DISCOVER 1, y ≥ 5 articulaciones inflamadas y ≥ 5 articulaciones dolorosas y una concentración de PCR ≥ 0,6 mg/dl en DISCOVER 2), a pesar del tratamiento con FARME sintéticos convencionales (sc), apremilast o fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los pacientes de estos estudios tenían un diagnóstico de APs basado en los criterios de clasificación de la artritis psoriásica [CASPAR]) durante una mediana de 4 años. En ambos estudios se incluyeron pacientes con diferentes subtipos de APs, incluyendo la artritis poliarticular con ausencia de nódulos reumatoides (40 %), espondilitis con artritis periférica (30 %), artritis periférica asimétrica (23 %), afectación interfalángica distal (7 %) y artritis mutilante (1 %). Más del 65 % y del 42 % de los pacientes presentaban entesitis y dactilitis en el momento basal, respectivamente, y más del 75 % de los pacientes presentaban afectación cutánea psoriásica en ≥ 3 % de la superficie corporal. En DISCOVER 1 y DISCOVER 2 se evaluaron 381 y 739 pacientes, respectivamente, que recibieron tratamiento con guselkumab 100 mg administrado en las semanas 0 y 4, seguido de guselkumab 100 mg cada 8 semanas (c8s) o guselkumab 100 mg c4s, o placebo. En la semana 24, los pacientes que recibieron placebo en ambos estudios, fueron reasignados al grupo de guselkumab 100 mg c4s. Aproximadamente el 58 % de los pacientes de ambos estudios continuaron con dosis estables de MTX (≤ 25 mg/semana).

En ambos estudios, más del 90 % de los pacientes habían recibido tratamiento previo con FARMEsc. En DISCOVER 1, el 31 % de los pacientes había recibido previamente tratamiento anti-TNFα. En DISCOVER 2, todos los pacientes eran naïve a tratamiento biológico previo.

Signos y síntomas
El tratamiento con guselkumab provocó mejoras significativas en las mediciones de la actividad de la enfermedad en comparación con el placebo en la semana 24. La variable primaria en ambos estudios era el porcentaje de pacientes que lograban una respuesta ACR (American College of Rheumatology) 20 en la semana 24. Los resultados clave de eficacia se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8: Respuestas clínicas en DISCOVER 1 y DISCOVER 2

	DISCOVER 1			DISCOVER 2		
	Placebo (N=126)	guselkumab 100 mg c8s (N=127)	guselkumab 100 mg c4s (N=128)	Placebo (N=246)	guselkumab 100 mg c8s (N=248)	guselkumab 100 mg c4s (N=245)
Respuesta ACR 20						
Semana 16	25,4%	52,0% [b]	60,2% [b]	33,7%	55,2% [a]	55,9% [c]
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	26,7 (15,3; 38.1)	34,8 (23,5; 46,0)	-	21,5 (13,1; 30,0)	22,2 (13,7; 30,7)
Semana 24	22,2%	52,0% [a]	59,4% [a]	32,9%	64,1% [a]	63,7% [a]
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	29,8 (18,6; 41,1)	37,1 (26,1; 48,2)	-	31,2 (22,9; 39,5)	30,8 (22,4; 39,1)
Respuesta ACR 50						
Semana 16	12,7%	22,8% [d]	26,6% [c]	9,3%	28,6% [a]	20,8% [c]
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	10,2 (1,0; 19.3)	13,9 (4,4; 23,4)	-	19,3 (12,6; 25,9)	11,5 (5,2; 17,7)
Semana 24	8,7%	29,9% [b]	35,9% [b]	14,2%	31,5% [a]	33,1% [c]
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	21,4 (12,1; 30,7)	27,2 (17,6; 36,8)	-	17,2 (10,0; 24,4)	18,8 (11,5; 26,1)
Respuesta ACR 70						
Semana 24	5,6%	11,8% [d]	20,3% [b]	4,1%	18,5% [a]	13,1% [c]

Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	6,4 (-0,3; 13,1)	14,8 (6,9; 22,7)	-	14,5 (9,1; 19,9)	9,0 (4,1; 13,8)
Variación media MC[i] en la DAS 28 (PCR) con respecto al valor basal						
Semana 24[c]	-0,70	-1,43[b]	-1,61[b]	-0,97	-1,59[b]	-1,62[b]
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	-0,73 (-0,98; -0,48)	-0,91 (-1,16; -0,66)	-	-0,61 (-0,80; -0,43)	-0,65 (-0,83; -0,47)
Actividad mínima de la enfermedad						
Semana 24	11,1%	22,8%[f]	30,5%[e]	6,1%	25,0%[e]	18,8%[e]
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	11,9 (2,9; 20,9)	19,3 (9,7; 28,9)	-	18,9 (12,8; 25,0)	12,7 (7,0; 18,4)
Pacientes con ≥ 3% BSA e IGA ≥ 2						
	n=78	n=82	n=89	n=183	n=176	n=184
Respuesta IGA[h]						
Semana 24	15,4%	57,3%[b]	75,3%[b]	19,1%	70,5%[b]	68,5%[b]
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	42,0 (28.9, 55.1)	60,0 (48.3, 71.8)	-	50,9 (42.2, 59.7)	49,8 (41.2, 58.4)
Respuesta PASI 90						
Semana 16	10,3%	45,1%[e]	52,8%[e]	8,2%	55,1%[e]	53,8%[e]
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	34,9 (22,2; 47,6)	42,6 (30,5; 54,8)	-	46,6 (38,4; 54,8)	45,6 (37,6; 53,6)
Semana 24	11,5%	50,0%[e]	62,9%[e]	9,8%	68,8%[e]	60,9%[e]
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	38,6 (25,8; 51,4)	51,7 (39,7; 63,7)	-	58,6 (50,6; 66,6)	51,3 (43,2; 59,3)

[a] p < 0,001 (variable primaria)
[b] p < 0,001 (variable secundaria principal)
[c] p = 0,006 (variable secundaria principal)
[d] estadísticamente no significativo p = 0,086 (variable secundaria principal)
[e] p nominal < 0,001
[f] p nominal = 0,012
[g] no analizado formalmente en el procedimiento de análisis jerárquico, p nominal < 0,001 (variable secundaria principal)
[h] definido como respuesta IGA de 0 (desaparición de las lesiones) o 1 (lesiones mínimas) y reducción ≥ 2 grados con respecto al momento basal de la puntuación de IGA de la psoriasis
[i] Variación media MC = variación media por mínimos cuadrados.

La respuesta clínica se mantuvo hasta la semana 52 según lo evaluado por las tasas de respuesta ACR 20/50/70, DAS 28 (PCR), actividad mínima de la enfermedad, IGA y PASI 90 en DISCOVER 1 y DISCOVER 2 (ver Tabla 9).

Tabla 9: Respuestas clínicas en DISCOVER 1 y DISCOVER 2 en la semana 52[a]

	DISCOVER 1		DISCOVER 2	
	guselkumab 100 mg c8s	guselkumab 100 mg c4s	guselkumab 100 mg c8s	guselkumab 100 mg c4s
ACR 20				
N[b]	112	124	234	228
% respuesta	67,9%	75,8%	79,1%	75,9%
ACR 50				
N[b]	113	124	234	228
% respuesta	43,4%	55,6%	51,3%	49,1%
ACR 70				
N[b]	114	124	234	228
% respuesta	28,9%	29,8%	29,5%	28,1%
Variación en la DAS 28 (PCR) con respecto al valor basal				
N[c]	112	123	234	227
Media (DE)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
Actividad mínima de la enfermedad				
N[b]	112	124	234	228
% respuesta	33,9%	40,3%	32,9%	36,8%
Pacientes con ≥ 3% BSA e IGA ≥ 2 en el momento basal				
Respuesta IGA				
N[b]	75	88	170	173
% respuesta	69,3%	83,0%	77,1%	84,4%
PASI 90				
N[b]	75	88	170	173
% respuesta	66,7%	76,1%	77,1%	81,5%

[a] No hubo grupo de placebo después de la semana 24.
[b] Pacientes evaluables con un estado de respuesta observado.
[c] Pacientes con un cambio observado respecto al valor basal.

La respuesta clínica se mantuvo hasta la semana 100 según lo evaluado por las tasas de respuesta ACR 20/50/70, DAS 28 (PCR), actividad mínima de la enfermedad, IGA y PASI 90 en DISCOVER 2 (ver Tabla 10).

Tabla 10: Respuestas clínicas en DISCOVER 2 en la semana 100[a]

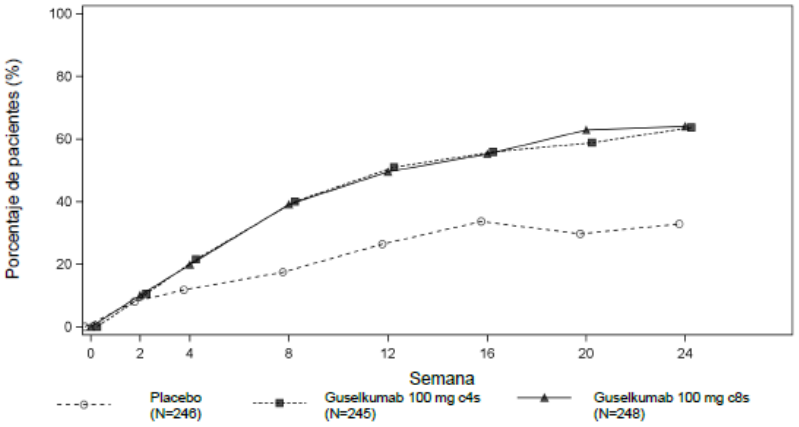
	guselkumab 100 mg c8s	guselkumab 100 mg c4s
ACR 20		
N[b]	223	219
% respuesta	82,1%	84,9%
ACR 50		
N[b]	224	220
% respuesta	60,7%	62,3%
ACR 70		
N[b]	224	220
% respuesta	39,3%	38,6%
Variación en la DAS 28 (PCR) con respecto al valor basal		
N[c]	223	219
Media (DE)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
Actividad mínima de la enfermedad		
N[b]	224	220
% respuesta	44,6%	42,7%
Pacientes con ≥ 3% BSA e IGA ≥ 2 en el momento basal		
Respuesta IGA		
N[b]	165	170
% respuesta	76,4%	82,4%

PASI 90		
N[b]	164	170
% respuesta	75,0%	80,0%

[a] No hubo grupo de placebo después de la semana 24.
[b] Pacientes evaluables según respuesta observada.
[c] Pacientes con un cambio observado respecto al valor basal.

Respuesta a lo largo del tiempo
En DISCOVER 2, se observó una respuesta ACR 20 en ambos grupos de guselkumab mayor que en el grupo de placebo ya en la semana 4, y la diferencia entre los tratamientos siguió aumentando con el tiempo hasta la semana 24 (Figura 5).

Figura 5: Respuesta ACR 20 por visita hasta la semana 24 en el estudio DISCOVER 2



En DISCOVER 2, para los pacientes que habían recibido tratamiento continuado con guselkumab en la semana 24, se mantuvo la respuesta ACR 20 desde la semana 24 hasta la semana 52 (ver Figura 6). Para los pacientes que habían recibido tratamiento continuado con guselkumab en la semana 52, se mantuvo la respuesta ACR 20 desde la semana 52 hasta la semana 100 (ver Figura 7).

Figura 6: Respuesta ACR 20 por visita desde la semana 24 hasta la semana 52 en el estudio DISCOVER 2

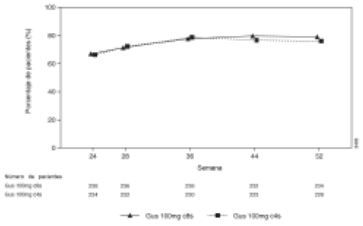
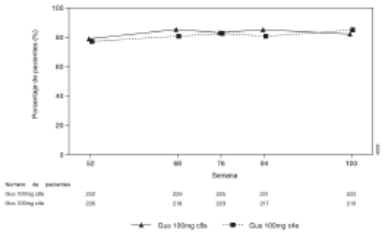


Figura 7: Respuesta ACR 20 por visita desde la semana 52 hasta la semana 100 en el estudio DISCOVER 2



Las respuestas observadas en los grupos de guselkumab fueron similares con independencia del uso concomitante de FARMEsc, incluido MTX (DISCOVER 1 y 2). Además, el análisis de la edad, el sexo, la raza, el peso corporal y el uso previo de FARMEsc (DISCOVER 1 y 2) y del uso previo de

anti-TNFα (DISCOVER 1) no identificó diferencias en la respuesta a guselkumab entre estos subgrupos.

En los estudios DISCOVER 1 y 2 se observaron mejorías en todos los componentes de las puntuaciones ACR, incluida la evaluación del dolor por parte del paciente. En la semana 24 en ambos estudios, el porcentaje de pacientes que consiguió una respuesta según los criterios de respuesta en la APs (PsARC) modificados fue mayor en los grupos de guselkumab que en el grupo de placebo. Las respuestas PsARC se mantuvieron desde la semana 24 hasta la semana 52 en DISCOVER 1 y hasta la semana 100 en DISCOVER 2.

La dactilitis y la entesitis se evaluaron a partir de los datos agregados de los estudios DISCOVER 1 y 2. En la semana 24, entre los pacientes con dactilitis en el momento basal, el porcentaje de pacientes con resolución de la dactilitis fue mayor en el grupo de guselkumab c8s (59,4 %, p nominal < 0,001) y el grupo de guselkumab c4s (63,5 %, p = 0,006) comparado con el grupo de placebo (42,2 %). En la semana 24, entre los pacientes con entesitis en el momento basal, el porcentaje de pacientes con resolución de la entesitis fue mayor en el grupo de guselkumab c8s (49,6 %, p nominal < 0,001) y el grupo de guselkumab c4s (44,9 %, p = 0,006) que en el grupo de placebo (29,4 %). En la semana 52, se mantuvieron los porcentajes de pacientes con resolución de la dactilitis (81,2 % en el grupo c8s y 80,4 % en el grupo c4s) y con resolución de la entesitis (62,7 % en el grupo c8s y 60,9 % en el grupo c4s). En DISCOVER 2, entre los pacientes con dactilitis y entesitis en el momento basal, se mantuvieron los porcentajes de pacientes con resolución de la dactilitis (91,1 % en el grupo c8s y 82,9 % en el grupo c4s) y con resolución de la entesitis (77,5 % en el grupo c8s y 67,7 % en el grupo c4s) en la semana 100.

En DISCOVER 1 y 2, los pacientes tratados con guselkumab que tenían espondilitis con artritis periférica como manifestación principal presentaron una mayor mejoría del índice de actividad de la espondilitis anquilosante de Bath (BASDAI) en comparación con el placebo entre el momento basal y la semana 24. La mejoría en el BASDAI se mantuvo desde la semana 24 hasta la semana 52 en DISCOVER 1 y hasta la semana 100 en DISCOVER 2.

Respuesta radiológica
En el estudio DISCOVER 2, la inhibición de la progresión del daño estructural se midió radiológicamente y se expresó como la variación media con respecto al momento basal de la puntuación de van der Heijde-Sharp (vdH-S) modificada total. En la semana 24, el grupo de guselkumab c4s mostró una progresión radiológica menor estadísticamente significativa y el grupo de guselkumab c8s, una progresión numéricamente inferior que el grupo de placebo (Tabla 11). El beneficio observado con la pauta posológica de guselkumab c4s en la inhibición de la progresión radiológica (menor variación media con respecto al valor basal de la puntuación vdH-S modificada total en el grupo de administración c4s en comparación con el placebo) fue más pronunciado en los pacientes con un valor elevado de proteína C reactiva y un número elevado de articulaciones con erosiones en el momento basal.

Tabla 11: Variación de la puntuación vdH-S modificada total entre el momento basal y la semana 24 en el estudio DISCOVER 2

	N	Variación media MC[c] (IC[d] de 95 %) de la puntuación vdH-S modificada entre el momento basal y la semana 24
Placebo	246	0,95 (0,61, 1,29)
guselkumab 100 mg c8s	248	0,52[a] (0,18, 0,86)
guselkumab 100 mg c4s	245	0,29[b] (-0,05, 0,63)

[a] estadísticamente no significativo p = 0,068 (variable secundaria principal).
[b] p = 0,006 (variable secundaria principal).
[c] Variación media MC = variación media por mínimos cuadrados.
[d] IC = intervalo de confianza.

En la semana 52 y la semana 100, la variación media de la puntuación vdH-S modificada total con respecto al valor basal fue similar en los grupos de guselkumab c8s y c4s (Tabla 12).

Tabla 12: Variación de la puntuación vdH-S modificada total entre el momento basal y la semana 52 y la semana 100 en DISCOVER 2

	N[a]	Variación media (DE[b]) de la puntuación vdH-S modificada total desde el momento basal
Semana 52		
guselkumab 100 mg c8s	235	0,97 (3,623)
guselkumab 100 mg c4s	229	1,07 (3,843)
Semana 100		
guselkumab 100 mg c8s	216	1,50 (4,393)
guselkumab 100 mg c4s	211	1,68 (7,018)

[a] Los pacientes evaluables tienen una variación obsevada durante el periodo de tiempo especificado
[b] DE = desviación estándar
Nota: ningún grupo de placebo después de la semana 24

Función física y calidad de vida relacionada con la salud
En DISCOVER 1 y 2, los pacientes tratados con guselkumab mostraron una mejoría significativa ($p < 0,001$) de la función física en comparación con el placebo según el Cuestionario de evaluación de la salud-Índice de discapacidad (HAQ-DI) en la semana 24. Las mejorías en el HAQ-DI se mantuvieron desde la semana 24 hasta la semana 52 en DISCOVER 1 y hasta la semana 100 en DISCOVER 2.

Se observó una mejoría significativamente mayor de la puntuación del resumen del componente físico del SF-36 con respecto al momento basal en los pacientes tratados con guselkumab en comparación con el placebo en la semana 24 en DISCOVER 1 ($p < 0,001$ en ambos grupos de dosis) y DISCOVER 2 ($p = 0,006$ en el grupo c4s). En la semana 24 se observó un aumento de la puntuación de la Evaluación funcional para el tratamiento de enfermedades crónicas-Fatiga (FACIT-F) con respecto al valor basal mayor en los pacientes tratados con guselkumab que en los tratados con placebo en ambos estudios. En DISCOVER 2 las mejorías observadas de la calidad de vida relacionada con la salud, determinada mediante el Índice de calidad de vida en dermatología (DLQI), fueron mayores en los pacientes tratados con guselkumab que en los tratados con placebo en la semana 24. Las mejorías en las puntuaciones relativas al componente físico del SF-36, la FACIT-F y el DLQI se mantuvieron desde la semana 24 hasta la semana 52 en DISCOVER 1 y hasta la semana 100 en DISCOVER 2.

Colitis ulcerosa
La eficacia y la seguridad de guselkumab se evaluaron en tres estudios de fase III multicéntricos, aleatorizados, con enmascaramiento doble y controlados con placebo (estudio de inducción intravenosa QUASAR, estudio de mantenimiento QUASAR y estudio de inducción subcutánea ASTRO) en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que presentaron una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a corticosteroides, inmunomoduladores convencionales (AZA, 6-MP), terapia biológica (antagonistas del TNF alpha, vedolizumab), un inhibidor de Janus quinasa (JAK) y/o moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1PRM), aplicables únicamente al estudio ASTRO. Además, la eficacia y la seguridad de guselkumab se evaluaron en un estudio de fase IIb de inducción de búsqueda de dosis aleatorizado, con enmascaramiento doble, controlado con placebo, (estudio de inducción de determinación de dosis QUASAR) que incorporó a una población de pacientes con colitis ulcerosa similar a la del estudio de inducción de fase III.

La actividad de la enfermedad se evaluó mediante la puntuación Mayo modificada (mMS, por sus siglas en inglés), una puntuación Mayo de 3 componentes (0-9) que consiste en la suma de las siguientes subpuntuaciones (de 0 a 3 para cada subpuntuación): frecuencia de las deposiciones (SFS, por sus siglas en inglés), hemorragia rectal (RBS, por sus siglas en inglés) y hallazgos en la endoscopia revisada centralmente (ES, por sus siglas en inglés). La colitis ulcerosa activa de moderada a grave se definió como una mMS entre 5 y 9, una RBS ≥ 1 y una ES de 2 (definida por un eritema marcado, un patrón vascular ausente, friabilidad y/o erosiones) o un ES of 3 (definida por hemorragia espontánea y ulceración).

Estudio de inducción: QUASAR IS
En el estudio de inducción QUASAR IS, se aleatorizó a los pacientes en una proporción de 3:2 para recibir guselkumab 200 mg o placebo mediante perfusión intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Se evaluó a un total de 701 pacientes. Al inicio, la mediana de la mMS era de 7, teniendo un 35,5 % de pacientes una mMS basal de 5 a 6 y el 64,5 % una mMS de 7 a 9, y el 67,9 % de los pacientes una ES basal de 3. La mediana de la edad era de 39 años (con un intervalo de 18 a 79 años); el 43,1 % eran mujeres; y el 72,5 % se identificaron como blancos, el 21,4 % como asiáticos y el 1 % como negros.

A los pacientes inscritos se les permitió utilizar dosis estables de aminosalicilatos orales, MTX, 6-MP, AZA y/o corticosteroides orales. Al inicio del estudio, el 72,5 % de los pacientes recibían aminosalicilatos, un 20,8 % de los pacientes recibía inmunomoduladores (MTX, 6-MP, o AZA), y un 43,1 % de los pacientes recibían corticosteroides. No se permitieron tratamientos biológicos concomitantes ni inhibidores de JAK.

En un 49,1 % de los pacientes había fracasado previamente al menos un tratamiento biológico, y/o inhibidor de JAK. De estos pacientes, en el 87,5 %, el 54,1 % y el 18 % había fracasado previamente un bloqueante del TNF alpha, vedolizumab o un inhibidor de JAK, respectivamente, y en el 47,4 % había fracasado el tratamiento con 2 o más de estas terapias. El 48,4% de los pacientes no habían sido tratados previamente con inhibidores biológicos ni JAK, y un 2,6 % había recibido previamente un inhibidor biológico o JAK, pero no había fracasado.

El criterio de valoración principal fue la remisión clínica definida por el mMS en la semana 12. Los criterios de valoración secundarios en la semana 12 fueron la remisión sintomática, la curación endoscópica, la respuesta clínica, la curación histo-endoscópica de la mucosa, la respuesta a la fatiga y la remisión según el IBDQ (cuestionario para la enfermedad inflamatoria intestinal [por sus siglas en inglés *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire]*) (Tabla 13).

Proporciones significativamente mayores de pacientes se encontraban en remisión clínica en la semana 12 en el grupo tratado con guselkumab en comparación con el grupo placebo.

Tabla 13: Proporción de pacientes que alcanzaron los criterios de valoración de la eficacia en la semana 12 en QUASAR IS

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 200 mg inducción intravenosa[a] %	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %)
Remisión clínica[b]			
Población total	8 % (N=280)	23 % (N=421)	15 % (10 %, 20 %)[c]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[d]	12 % (N=137)	32 % (N=202)	20 % (12 %, 28 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[e]	4 % (N=136)	13 % (N=208)	9 % (3 %, 14 %)
Remisión sintomática[f]			
Población total	21 % (N=280)	50 % (N=421)	29 % (23 %, 36 %)[c]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[d]	26 % (N=137)	60 % (N=202)	34 % (24 %, 44 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[e]	14 % (N=136)	38 % (N=208)	24 % (16 %, 33 %)
Curación endoscópica[g]			
Población total	11% (N=280)	27 % (N=421)	16 % (10 %, 21 %)[c]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[d]	17 % (N=137)	38 % (N=202)	21 % (12 %, 30 %)

Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[e]	5 % (N=136)	15 % (N=208)	10 % (4 %, 16 %)
Respuesta clínica[h]			
Población total	28 % (N=280)	62 % (N=421)	34 % (27 %, 41 %)[c]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[d]	35 % (N=137)	71 % (N=202)	36 % (26 %, 46 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[e]	20 % (N=136)	51 % (N=208)	32 % (22 %, 41 %)
Curación histo-endoscópica de la mucosa[i]			
Población total	8 % (N=280)	24 % (N=421)	16 % (11 %, 21 %)[c]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[d]	11 % (N=137)	33 % (N=202)	22 % (13 %, 30 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[e]	4 % (N=136)	13 % (N=208)	9 % (3 %, 15 %)
Respuesta a la fatiga[j]			
Población total	21 % (N=280)	41 % (N=421)	20 % (13 %, 26 %)[c]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[d]	29 % (N=137)	42 % (N=202)	12 % (2 %, 23 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[e]	13 % (N=136)	38 % (N=208)	25 % (17 %, 34 %)
Remisión IBDQ[k]			
Población total	30 % (N=280)	51 % (N=421)	22 % (15 %, 29 %)[c]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[d]	34 % (N=137)	62 % (N=202)	28 % (18 %, 38 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[e]	24 % (N=136)	39 % (N=208)	15 % (5 %, 25 %)

[a] Guselkumab 200 mg como inducción intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8.

[b] Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

[c] $p < 0{,}001$, diferencia entre tratamientos ajustada (IC del 95 %) basado en el método Cochran-Mantel-Haenszel (ajustado por factores de estratificación: estado de fracaso biológico y/o de inhibidores de JAK y uso concomitante de corticosteroides al inicio del estudio).

[d] Otros 7 pacientes en el grupo placebo y 11 pacientes en el grupo de guselkumab estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico o inhibidor de JAK, pero no fracasaron.

[e] Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF alpha , vedolizumab) y/o un inhibidor de Janus quinasa (JAK) para la colitis ulcerosa.

[f] Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial de la inducción, y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.

[g] Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

[h] Disminución desde el valor inicial de la inducción en la puntuación Mayo modificada en ≥ 30 % y ≥ 2 puntos, con una disminución ≥ 1 punto desde el valor inicial en la subpuntuación de hemorragia rectal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 ó 1.

[i] Una combinación de curación histológica [infiltración de neutrófilos en <5 % de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación según el sistema de clasificación de Geboes] y curación endoscópica según la definición anterior.

[j] La fatiga se evaluó mediante el formulario breve PROMIS-Fatiga 7a. La respuesta a la fatiga se definió como una mejora ≥ 7 puntos con respecto al valor inicial, que se considera clínicamente significativa.

[k] Puntuación total del cuestionario para la enfermedad inflamatoria intestinal ≥ 170.

QUASAR IS y el estudio QUASAR de inducción de búsqueda de dosis también incorporaron a 48 pacientes con una mMS inicial de 4, incluido un ES de 2 o 3 y un RBS ≥ 1. En los pacientes con un mMS inicial de 4, la eficacia del guselkumab en relación con el placebo, medida por la remisión clínica, la respuesta clínica y la curación endoscópica en la semana 12, fue coherente con la población total de colitis ulcerosa activa de moderada a grave.

Subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones

Se observaron disminuciones en las subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones ya en la semana 2 en los pacientes tratados con guselkumab y siguieron disminuyendo hasta la semana 12.

Estudio de mantenimiento: QUASAR MS

En QUASAR MS se evaluó a 568 pacientes que lograron una respuesta clínica a las 12 semanas tras la administración intravenosa de guselkumab en QUASAR IS o en el estudio QUASAR de inducción de búsqueda de dosis. En el QUASAR MS, estos pacientes fueron aleatorizados para recibir una pauta de mantenimiento subcutáneo de guselkumab 100 mg cada 8 semanas, guselkumab 200 mg cada 4 semanas o placebo durante 44 semanas.

El criterio de valoración principal fue la remisión clínica definida por la mMS en la semana 44. Los criterios de valoración secundarios en la semana 44 incluían, entre otros, la remisión sintomática, la curación endoscópica, la remisión clínica sin corticosteroides, la curación histo-endoscópica de la mucosa, la respuesta a la fatiga y la remisión según IBDQ (Tabla 14).

Proporciones significativamente mayores de pacientes estaban en remisión clínica en la semana 44 en ambos grupos tratados con guselkumab en comparación con el placebo.

Tabla 14: Proporción de pacientes que alcanzaron los criterios de valoración de la eficacia en la semana 44 en QUASAR MS

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 100 mg c8s inyección subcutánea[a] %	Guselkumab 200 mg c4s inyección subcutánea[b] %	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remisión clínica[c]					
Población total[d]	19 % (N=190)	45 % (N=188)	50 % (N=190)	25 % (16 %, 34 %)[e]	30 % (21 %, 38 %)[e]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	26 % (N=108)	50 % (N=105)	58 % (N=96)	24 % (12 %, 36 %)	29 % (17 %, 41 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	8 % (N=75)	40 % (N=77)	40 % (N=88)	30 % (19 %, 42 %)	32 % (21 %, 44 %)
Remisión sintomática[h]					
Población total[d]	37 % (N=190)	70 % (N=188)	69 % (N=190)	32 % (23 %, 41 %)[e]	31 % (21 %, 40 %)[e]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	46 % (N=108)	74 % (N=105)	76 % (N=96)	28 % (15 %, 40 %)	28 % (15 %, 41 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	24 % (N=75)	65 % (N=77)	60 % (N=88)	39 % (26 %, 52 %)	37 % (23 %, 50 %)
Remisión clínica sin corticosteroides[i]					
Población total[d]	18 % (N=190)	45 % (N=188)	49 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %)[e]	29 % (20 %, 38 %)[e]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	26 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	24 % (12 %, 36 %)	27 % (14 %, 39 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	7 % (N=75)	40 % (N=77)	40 % (N=88)	32 % (21 %, 43 %)	34 % (23 %, 45 %)

Curación endoscópica[j]					
Población total[d]	19 % (N=190)	49 % (N=188)	52 % (N=190)	30 % (21 %, 38 %)[e]	31 % (22 %, 40 %)[e]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	26 % (N=108)	53 % (N=105)	59 % (N=96)	27 % (15 %, 40 %)	30 % (18 %, 42 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	8 % (N=75)	45 % (N=77)	42 % (N=88)	36 % (24 %, 48 %)	35 % (23 %, 46 %)
Curación histo-endoscópica de la mucosa[k]					
Población total[d]	17 % (N=190)	44 % (N=188)	48 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %)[e]	30 % (21 %, 38 %)[e]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	23 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	26 % (14 %, 38 %)	30 % (17 %, 42 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	8 % (N=75)	38 % (N=77)	39 % (N=88)	28 % (16 %, 39 %)	31 % (20 %, 43 %)
Respuesta clínica[l]					
Población total[d]	43 % (N=190)	78 % (N=188)	75 % (N=190)	34 % (25 %, 43 %)[e]	31 % (21 %, 40 %)[e]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	54 % (N=108)	83 % (N=105)	81 % (N=96)	29 % (17 %, 41 %)	26 % (14 %, 39 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	28 % (N=75)	70 % (N=77)	67 % (N=88)	41 % (27 %, 54 %)	39 % (26 %, 53 %)
Mantenimiento de la remisión clínica en la semana 44 en pacientes que alcanzaron la remisión clínica 12 semanas después de la inducción					
Población total[q]	34 % (N=59)	61 % (N=66)	72 % (N=69)	26 % (9 %, 43 %)[m]	38 % (23 %, 54 %)[e]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[r]	34 % (N=41)	65 % (N=43)	79 % (N=48)	31 % (9 %, 51 %)	45 % (25 %, 62 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	27 % (N=15)	60 % (N=20)	56 % (N=18)	33 % (-1 %, 62 %)	29 % (-6 %, 59 %)
Normalización endoscópica[n]					
Población total[d]	15 % (N=190)	35 % (N=188)	34 % (N=190)	18 % (10 %, 27 %)[e]	17 % (9 %, 25 %)[e]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	20 % (N=108)	38 % (N=105)	42 % (N=96)	17 % (6 %, 29 %)	17 % (6 %, 29 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	8 % (N=75)	31 % (N=77)	24 % (N=88)	21 % (10 %, 33 %)	16 % (6 %, 26 %)
Respuesta a la fatiga[o]					
Población total[d]	29 % (N=190)	51 % (N=188)	43 % (N=190)	20 % (11 %, 29 %)[e]	13 % (3 %, 22 %)[m]

Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	36 % (N=108)	51 % (N=105)	53 % (N=96)	15 % (2 %, 28 %)	16 % (3 %, 29 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	19 % (N=75)	47 % (N=77)	32 % (N=88)	27 % (13 %, 40 %)	13 % (1 %, 26 %)
Remisión IBDQ[p]					
Población total[d]	37 % (N=190)	64 % (N=188)	64 % (N=190)	26 % (17 %, 36 %)[e]	26 % (16 %, 35 %)[e]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	49 % (N=108)	68 % (N=105)	74 % (N=96)	19 % (6 %, 32 %)	24 % (11 %, 37 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	19 % (N=75)	58 % (N=77)	53 % (N=88)	38 % (26 %, 50 %)	35 % (23 %, 48 %)

[a] Guselkumab 100 mg como inyección subcutánea cada 8 semanas tras la pauta de inducción.
[b] Guselkumab 200 mg como inyección subcutánea cada 4 semanas tras la pauta de inducción.
[c] Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
[d] Pacientes que lograron una respuesta clínica 12 semanas después de la administración intravenosa de guselkumab en el estudio de inducción QUASAR o el estudio de inducción de determinación de dosis QUASAR.
[e] $p < 0{,}001$, diferencia entre tratamientos ajustada (IC del 95 %) basado en el método Cochran-Mantel-Haenszel ajustado por factores de estratificación de aleatorización.
[f] Otros 7 pacientes en el grupo placebo, 6 pacientes en el grupo de guselkumab 100 mg y 6 pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico o inhibidor de JAK, pero no fracasaron.
[g] Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF alpha, vedolizumab) y/o un inhibidor de Janus quinasa [JAK] para la colitis ulcerosa.
[h] Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial de la inducción, y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.
[i] No haber necesitado ningún tratamiento con corticosteroides durante al menos 8 semanas antes de la semana 44 y también cumplir los criterios de remisión clínica en la semana 44.
[j] Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
[k] Una combinación de curación histológica [infiltración de neutrófilos en < 5 % de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación según el sistema de clasificación de Geboes] y curación endoscópica según la definición anterior.
[l] Disminución desde el valor inicial de la inducción en la puntuación Mayo modificada en ≥ 30 % y ≥ 2 puntos, con una disminución ≥ 1 punto desde el valor inicial en la subpuntuación de hemorragia rectal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 ó 1.
[m] $p < 0{,}01$, diferencia entre tratamientos ajustada (IC del 95 %) basado en el método Cochran-Mantel-Haenszel ajustado por factores de estratificación de aleatorización
[n] Una subpuntuación de endoscopia de 0.
[o] La fatiga se evaluó mediante el formulario breve PROMIS-Fatiga 7a. La respuesta a la fatiga se definió como una mejora ≥ 7 puntos con respecto al valor inicial en la inducción, que se considera clínicamente significativa.
[p] Puntuación total del cuestionario para la enfermedad inflamatoria intestinal ≥ 170.
[q] Sujetos que alcanzaron la remisión clínica 12 semanas después de la administración intravenosa de guselkumab en el estudio de inducción QUASAR o el estudio de inducción de determinación de dosis QUASAR.
[r] Otros 3 pacientes en el grupo placebo, 3 pacientes en el grupo de guselkumab 100 mg y 3 pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico o inhibidor de JAK, pero no fracasaron.

En QUASAR IS y QUASAR MS, la eficacia y la seguridad de guselkumab se demostraron de forma consistente independientemente de la edad, el sexo, la raza, el peso corporal y el tratamiento previo con un tratamiento biológico o un inhibidor de JAK.

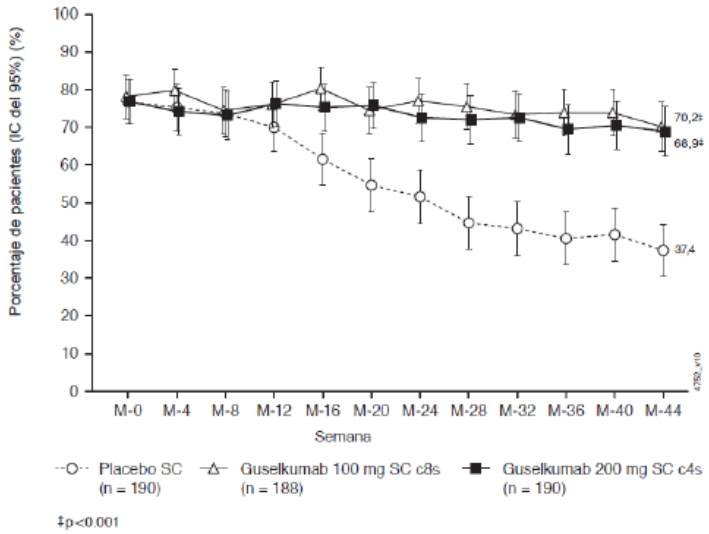
En QUASAR MS, los pacientes con una carga inflamatoria elevada tras completar la pauta posológica de inducción obtuvieron un beneficio adicional de la dosis de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s en comparación con la dosis de 100 mg subcutánea c8s. Se observaron diferencias numéricas clínicamente significativas de > 15 % entre los dos grupos de dosis de guselkumab entre los pacientes con un nivel de PCR de >3 mg/l tras completar la dosis de inducción para los siguientes criterios de valoración en la semana 44: remisión clínica (48 % 200 mg c4s comparado con 30 % 100 mg c8s), mantenimiento de la remisión clínica (88 % 200 mg c4s comparado con 50 % 100 mg c8s), remisión clínica sin corticosteroides (46 % 200 mg c4s comparado con 30 % 100 mg c8s), curación

endoscópica (52 % 200 mg c4s comparado con 35 % 100 mg c8s), y la curación histo-endoscópica de la mucosa (46 % 200 mg c4s comparado con 29 % 100 mg c8s).

En QUASAR MS se incluyeron a 31 pacientes con una mMS inicial de inducción de 4, incluido un ES de 2 o 3 y un RBS ≥ 1 que lograron una respuesta clínica 12 semanas después de la administración intravenosa de guselkumab en QUASAR IS o en el estudio QUASAR de inducción de búsqueda de dosis. En estos pacientes, la eficacia del guselkumab en relación con el placebo, medida por la remisión clínica, la respuesta clínica, y la curación endoscópica en la semana 44 fue coherente con la población total.

Remisión sintomática a lo largo del tiempo
En QUASAR MS la remisión sintomática definida como una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial de la inducción, y una subpuntuación de la hemorragia rectal de 0 se mantuvo hasta la semana 44 en ambos grupos de tratamiento con guselkumab, mientras que se observó un descenso en el grupo placebo (Figura 8):

Figura 8: Proporción de pacientes en remisión sintomática hasta la semana 44 en QUASAR MS



Pacientes con respuesta en la semana 24 al tratamiento ampliado con guselkumab
Los pacientes tratados con guselkumab que no presentaban respuesta clínica en la semana 12 de inducción, recibieron guselkumab 200 mg subcutáneo en las semanas 12, 16 y 20. En QUASAR IS, 66/120 (55 %) de los pacientes tratados con guselkumab que no presentaban respuesta clínica en la semana 12 de inducción alcanzaron respuesta clínica en la semana 24. Quienes presentaron respuesta a guselkumab en la semana 24 entraron en QUASAR MS y recibieron guselkumab 200 mg subcutáneo cada 4 semanas. En la semana 44 de QUASAR MS, 83/123 (67 %) de estos pacientes mantuvieron la respuesta clínica y 37/123 (30 %) alcanzaron la remisión clínica.

Recuperación de la eficacia tras la pérdida de respuesta a guselkumab
Diecinueve pacientes que recibieron guselkumab 100 mg subcutáneo c8s que experimentaron una primera pérdida de respuesta (10 %) entre la semana 8 y 32 de QUASAR MS recibieron una dosificación enmascarada de guselkumab con 200 mg de guselkumab subcutáneo c4s y 11 de estos pacientes (58 %) lograron respuesta sintomática y 5 pacientes (26 %) lograron remisión sintomática tras 12 semanas.

Evaluación histológica y endoscópica
La remisión histológica se definió como una puntuación histológica de Geboes ≤ 2 B.0 (ausencia de neutrófilos en la mucosa [tanto en la lámina propia como en el epitelio], ausencia de destrucción de las criptas y ausencia de erosiones, ulceraciones o tejido de granulación según el sistema de clasificación de Geboes). En QUASAR IS, se alcanzó la remisión histológica en la semana 12 en el 40 % de los pacientes tratados con guselkumab y un 19 % de los pacientes del grupo placebo. En QUASAR MS, se alcanzó la remisión histológica en la semana 44 en el 59 % y en el 61 % de los pacientes tratados con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s y guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y el 27 % de los pacientes del grupo placebo.

La normalización del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como ES de 0. En QUASAR IS, la normalización endoscópica en la semana 12 se logró en un 15 % de los pacientes tratados con guselkumab y en un 5 % de los pacientes del grupo placebo.

Resultados compuestos histológico-endoscópicos de la mucosa
La combinación de remisión sintomática, normalización endoscópica, remisión histológica y calprotectina fecal ≤ 250 mg/kg en la semana 44 fue alcanzada por una mayor proporción de pacientes tratados con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s en comparación con placebo (22 % y 28 % comparado con un 9 %, respectivamente).

Calidad de vida relacionada con la salud
En la semana 12 de QUASAR IS, los pacientes que recibieron guselkumab mostraron mejoras mayores y clínicamente significativas desde el inicio en comparación con placebo en la calidad de vida específica de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) evaluada mediante la puntuación total del IBDQ, y las puntuaciones de todos los dominios del IBDQ (síntomas intestinales, incluidos el dolor abdominal y la urgencia intestinal, función sistémica, función emocional y función social). Estas mejoras se mantuvieron en los pacientes tratados con guselkumab en QUASAR MS hasta la semana 44.

Hospitalizaciones relacionadas con la colitis ulcerosa
Hasta la semana 12 de QUASAR IS, hubo una menor proporción de pacientes del grupo de guselkumab en comparación con el grupo placebo con hospitalizaciones relacionadas con la colitis ulcerosa (1,9 %, 8/421 comparado con 5,4 %, 15/280).

ASTRO
En el estudio ASTRO, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 para recibir tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 100 mg subcutáneo cada 8 semanas; o para recibir tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 200 mg subcutáneo cada 4 semanas, o para recibir placebo.

Se evaluó un total de 418 pacientes. La mediana de edad de los pacientes fue de 40 años (intervalo, 18-80 años), el 38,8 % eran mujeres; y el 64,6 % se identificaron como blancos, el 28,9 % como asiáticos y el 3,1 % como negros.

Los pacientes incluidos en el estudio pudieron recibir dosis estables de aminosalicilatos orales, inmunomoduladores (AZA, 6-MP, MTX) y/o corticosteroides orales (hasta 20 mg/día de prednisona o equivalente). En el momento basal, el 77,3 % de los pacientes estaban en tratamiento con aminosalicilatos, el 20,1 % de los pacientes estaban siendo tratados con inmunomoduladores y el

32,8 % de los pacientes estaban recibiendo corticosteroides. No se permitió el uso concomitante de tratamientos biológicos, inhibidores de JAK ni S1PRM. El 40,2 % de los pacientes no habían respondido a un tratamiento previo con al menos un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM, el 58,1 % no habían recibido previamente tratamientos biológicos, inhibidores de JAK ni S1PRM y el 1,7 % habían recibido y respondido previamente a un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM.

En el estudio ASTRO, el criterio de valoración principal fue la remisión clínica en la semana 12 según lo definido por la mMS. Los criterios de valoración secundarios en la semana 12 fueron la remisión sintomática, la curación endoscópica, la respuesta clínica y la curación histo-endoscópica de la mucosa (ver Tabla 15). Los criterios de valoración secundarios en semana 24 fueron la remisión clínica y la curación endoscópica (ver Tabla 16).

Tabla 15: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de eficacia en la semana 12 en ASTRO

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 400 mg inducción subcutánea[a] %	Diferencia del tratamiento frente a placebo (IC del 95 %)[b]
Remisión clínica[c]			
Población total	6 % (N=139)	28 % (N=279)	21 % (15 %, 28 %)[e]
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo[f]	9 % (N=79)	36 % (N=164)	27 % (18 %, 37 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM[g]	4 % (N=56)	16 % (N=112)	12 % (3 %, 20 %)
Remisión sintomática[d]			
Población total	21 % (N=139)	51 % (N=279)	30 % (22 %, 39 %)[e]
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo[f]	25 % (N=79)	59 % (N=164)	34 % (22 %, 46 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM[g]	14 % (N=56)	41 % (N=112)	26 % (13 %, 39 %)
Curación endoscópica[h]			
Población total	13 % (N=139)	37 % (N=279)	24 % (17 %, 32 %)[e]
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo[f]	18 % (N=79)	46 % (N=164)	28 % (17 %, 40 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM[g]	7 % (N=56)	24 % (N=112)	16 % (6 %, 26 %)
Respuesta clínica[i]			
Población total	35 % (N=139)	66 % (N=279)	31 % (22 %, 40 %)[e]
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo[f]	42 % (N=79)	71 % (N=164)	30 % (17 %, 43 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM[g]	25 % (N=56)	57 % (N=112)	31 % (17 %, 45 %)
Curación histo-endoscópica de la mucosa[j]			
Población total	11 % (N=139)	30 % (N=279)	20 % (12 %, 27 %)[e]
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo[f]	14 % (N=79)	38 % (N=164)	25 % (14 %, 35 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM[g]	7 % (N=56)	19 % (N=112)	11 % (1 %, 20 %)

[a] Inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8.

[b] La diferencia entre tratamientos ajustada y los IC se basaron en la diferencia de riesgo común determinada mediante ponderaciones por estratos de Mantel-Haenszel y el estimador de la varianza de Sato. Las variables de estratificación utilizadas fueron el fracaso previo de un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK y/o un S1PRM (sí o no) y la subpuntuación endoscópica de Mayo en el momento basal (moderada [2] o intensa [3]).

[c] Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

[d] Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.

[e] $p < 0{,}001$.

[f] Otros 4 pacientes en el grupo placebo y 3 pacientes en el grupo de guselkumab estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM, pero no hubo fracaso.

[g] Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF, vedolizumab), un inhibidor de JAK y/o un S1PRM para la colitis ulcerosa.

[h] Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

[i] Disminución desde el valor inicial de la inducción en la puntuación Mayo modificada en $\geq$ 30 % y $\geq$ 2 puntos, con una disminución $\geq$ 1 punto desde el valor inicial en la subpuntuación de hemorragia rectal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 ó 1.

[j] Una subpuntuación de endoscopia de 0, o de 1 sin friabilidad y una puntuación de Geboes $\leq$ 3,1 (indicativa de infiltración de neutrófilos en < 5 % de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación).

Tabla 16: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de eficacia en la semana 24 en ASTRO

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 400 mg inducción s.c.→ 100 mg c8s inyección subcutánea[a] %	Guselkumab 400 mg inducción s.c.→ 200 mg c4s inyección subcutánea[b] %	Diferencia del tratamiento frente a placebo (IC del 95 %)[c]	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remisión clínica[d]					
Población total	9 % (N=139)	35 % (N=139)	36 % (N=140)	26 % (17 %, 35 %)[e]	27 % (18 %, 36 %)[e]
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo[f]	13 % (N=79)	49 % (N=81)	43 % (N=83)	37 % (24 %, 50 %)	31 % (18 %, 44 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM[g]	5 % (N=56)	16 % (N=57)	27 % (N=55)	10 % (-1 %, 21 %)	21 % (9 %, 34 %)
Curación endoscópica[h]					
Población total	12 % (N=139)	40 % (N=139)	45 % (N=140)	28 % (18 %, 38 %)[e]	33 % (23 %, 42 %)[e]
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo[f]	18 % (N=79)	54 % (N=81)	52 % (N=83)	37 % (23 %, 51 %)	34 % (21 %, 48 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM[g]	5 % (N=56)	19 % (N=57)	36 % (N=55)	13 % (1 %, 25 %)	30 % (17 %, 44 %)

[a] Tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg s.c. en las semanas 0, 4 y 8 seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 100 mg s.c. cada 8 semanas.

[b] Tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg s.c. en las semanas 0, 4 y 8, seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 200 mg s.c. cada 4 semanas.

[c] La diferencia entre tratamientos ajustada y los IC se basaron en la diferencia de riesgo común determinada mediante ponderaciones por estratos de Mantel-Haenszel y el estimador de la varianza de Sato. Las variables de estratificación utilizadas fueron el fracaso previo de un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK y/o un S1PRM (sí o no) y la subpuntuación endoscópica de Mayo en el momento basal (moderada [2] o intensa [3]).

[d] Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

e p < 0,001.

f Otros 4 pacientes en el grupo placebo, 1 paciente en el grupo de guselkumab 100 mg y 2 pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM, pero no hubo fracaso.

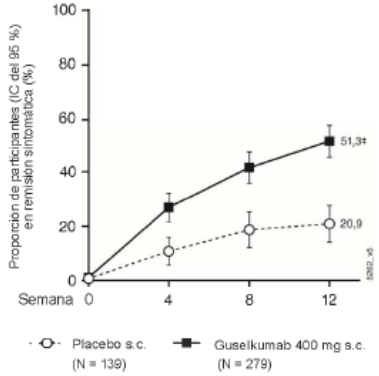
g Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF, vedolizumab), un inhibidor de JAK y/o un S1PRM para la colitis ulcerosa.

h Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

Remisión sintomática a lo largo del tiempo

En el estudio ASTRO, la remisión sintomática, definida por una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no aumentara con respecto al valor inicial y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 hasta la semana 12, se alcanzó en una mayor proporción de pacientes de los grupos de guselkumab en comparación con el grupo placebo (Figura 9):

Figura 9: Proporción de pacientes en remisión sintomática hasta la semana 12 en ASTRO



‡p < 0,001

Subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones

Se observaron disminuciones en las subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones ya en la semana 2 en los pacientes tratados con guselkumab en comparación con los que recibieron placebo.

Evaluación histológica y endoscópica

La remisión histológica en la semana 12 se alcanzó en el 44 % de los pacientes que recibieron tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en comparación con el 20 % de los pacientes que recibieron placebo.

La normalización endoscópica en la semana 24 se alcanzó en el 21 % y el 26 % de los pacientes que recibieron tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo, seguido de guselkumab 100 mg administrado por inyección subcutánea en la semana 16 y cada 8 semanas a partir de entonces, o de guselkumab 200 mg administrado por inyección subcutánea en la semana 12 y cada 4 semanas a partir de entonces, respectivamente, en comparación con el 4 % de los pacientes que recibieron placebo.

Dolor abdominal y urgencia intestinal

Hubo una mayor proporción de pacientes tratados con guselkumab 400 mg subcutáneo como tratamiento de inducción en comparación con los que recibieron placebo que no presentaban dolor abdominal (56 % frente al 31 %) ni urgencia intestinal (49 % frente al 24 %) en la semana 12.

Calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida relacionada con la salud específica de la enfermedad se evaluó mediante el IBDQ. Hubo una mayor proporción de pacientes en el grupo combinado de guselkumab 400 mg s.c. (61 %) que alcanzaron la remisión según el IBDQ en la semana 12, en comparación con el grupo placebo (34 %).

Enfermedad de Crohn

La eficacia y la seguridad de guselkumab se evaluaron en tres estudios clínicos de fase III en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa moderada o grave que presentaban una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a corticosteroides orales, inmunomoduladores convencionales (AZA, 6-MP, MTX) y/o terapia biológica (antagonista del TNF o vedolizumab): dos estudios de diseño idéntico de 48 semanas multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y tratamiento activo (ustekinumab) con grupos paralelos (GALAXI 2 y GALAXI 3) y un estudio de 24 semanas, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con grupos paralelos (GRAVITI). Los tres estudios tenían un diseño «treat-through», es decir, los pacientes aleatorizados al grupo de guselkumab (o ustekinumab para GALAXI 2 y GALAXI 3) mantuvieron la asignación a ese tratamiento durante todo el estudio.

GALAXI 2 y GALAXI 3

En los estudios de fase III GALAXI 2 y GALAXI 3, enfermedad de Crohn activa moderada o grave se definió como una puntuación en el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn [CDAI] de ≥ 220 y ≤ 450 y una puntuación en el Índice de Calificación Endoscópica Simplificada para EC (SES-CD) de ≥ 6 (o ≥ 4 para pacientes con enfermedad ileal aislada). Entre los criterios adicionales para GALAXI 2/3 se incluía una puntuación diaria media de frecuencia de deposiciones (FD) > 3 o una puntuación diaria media de dolor abdominal (DA) > 1.

En los estudios GALAXI 2 y GALAXI 3, los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 2:2:2:1 para recibir una dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s; o una dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s; o una dosis de inducción de ustekinumab de aproximadamente 6 mg/kg intravenoso en la semana 0, seguida de una dosis de mantenimiento de ustekinumab 90 mg subcutáneo c8s; o placebo. Los pacientes que no respondieron al placebo recibieron ustekinumab a partir de la semana 12.

Se evaluó un total de 1 021 pacientes en GALAXI 2 (n=508) y GALAXI 3 (n=513). La mediana de edad era de 34 años (con intervalo 18 a 83 años), el 57,6 % eran hombres; y el 74,3 % se identificaron como blancos, el 21,3 % como asiáticos y el 1,5 % como negros.

En GALAXI 2, el 52,8 % de los pacientes habían fracasado previamente al menos a un tratamiento biológico (el 50,6 % eran intolerantes o habían fracasado al menos a 1 tratamiento anti-TNFα anterior, el 7,5 % eran intolerantes o habían fracasado a un tratamiento anterior con vedolizumab), el 41,9 % nunca había recibido tratamiento biológico y el 5,3 % había recibido un tratamiento biológico anterior sin fracaso. Al inicio, el 37,4 % de los pacientes estaba recibiendo corticosteroides orales y el 29,9 % de los pacientes estaba recibiendo inmunomoduladores convencionales.

En GALAXI 3, el 51,9 % de los pacientes habían fracasado anteriormenteal menos un tratamiento biológico (el 50,3 % eran intolerantes o habían fracasado al menos a 1 tratamiento anterior anti-TNFα, el 9,6 % eran intolerantes o habían fracasado a un tratamiento anterior con vedolizumab), el 41,5 % nunca había recibido tratamiento biológico y el 6,6 % había recibido un tratamiento biológico anterior sin fracaso. Al inicio, el 36,1 % de los pacientes estaba recibiendo corticosteroides orales y el 30,2 % de los pacientes estaban recibiendo inmunomoduladores convencionales.

Los resultados de los criterios de valoración co-primarios y los criterios de valoración secundarios principales en comparación con el placebo en GALAXI 2 y GALAXI 3 se presentan en las Tablas 17 (semana 12) y 18 (semana 48). Los resultados de los criterios de valoración secundarios principales en la semana 48 comparados con ustekinumab se presentan en las Tablas 19 y 20.

Tabla 17: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia co-primarios y los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 12 en GALAXI 2 y GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guselkumab inducción intravenosa[a] %	Placebo %	Guselkumab inducción intravenosa[a] %
Criterios de valoración co-primarios de la eficacia				
Remisión clínica[b] en la semana 12				
Población total	22 % (N=76)	47 %[i] (N=289)	15 % (N=72)	47 %[i] (N=293)
Sin tratamiento biológico previo[c]	18 % (N=34)	50 % (N=121)	15 % (N=27)	50 % (N=123)
Fracaso de tratamiento biológico previo[d]	23 % (N=39)	45 % (N=150)	15 % (N=39)	47 % (N=150)
Respuesta endoscópica[e] en la semana 12				
Población total	11 % (N=76)	38 %[i] (N=289)	14 % (N=72)	36 %[i] (N=293)
Sin tratamiento biológico previo[c]	15 % (N=34)	51 % (N=121)	22 % (N=27)	41 % (N=123)
Fracaso de tratamiento biológico previo[d]	5 % (N=39)	27 % (N=150)	8 % (N=39)	31 % (N=150)
Criterios de valoración de la eficacia secundarios principales				
Remisión PRO-2[f] en la semana 12				
Población total	21 % (N=76)	43 %[i] (N=289)	14 % (N=72)	42 %[i] (N=293)
Sin tratamiento biológico previo[c]	24 % (N=34)	43 % (N=121)	15 % (N=27)	47 % (N=123)
Fracaso del tratamiento biológico previo[d]	13 % (N=39)	41 % (N=150)	13 % (N=39)	39 % (N=150)
Respuesta de fatiga[g] en la semana 12				
Población total	29 % (N=76)	45 %[j] (N=289)	18 % (N=72)	43 %[i] (N=293)
Sin tratamiento biológico previo[c]	32 % (N=34)	48 % (N=121)	19 % (N=27)	46 % (N=123)
Fracaso del tratamiento biológico previo[d]	26 % (N=39)	41 % (N=150)	18 % (N=39)	43 % (N=150)
Remisión endoscópica[h] en la semana 12				
Población total	1 % (N=76)	15 % (N=289)	8 % (N=72)	16 % (N=293)
Sin tratamiento biológico previo[c]	3 % (N=34)	22 % (N=121)	19 % (N=27)	25 % (N=123)
Fracaso del tratamiento biológico previo[d]	0 % (N=39)	9 % (N=150)	0 % (N=39)	9 % (N=150)

[a] Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8 – En esta columna se combinaron dos grupos de tratamiento con guselkumab, ya que los pacientes recibieron la misma pauta de inducción intravenosa antes de la semana 12.

[b] Remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150.

[c] 9 pacientes adicionales en el grupo de placebo y 38 pacientes adicionales en el grupo de guselkumab 200 mg intravenoso habían recibido tratamiento biológico previo sin fracaso.

[d] Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (inhibidores de TNF o vedolizumab) para la enfermedad de Crohn.

[e] Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2.

[f] Remisión PRO-2 se define como una puntuación diaria media de DA de 1 o menos y una puntuación diaria media de FD de 3 o menos, y ausencia de empeoramiento del DA o la FD desde el inicio.

[g] Respuesta de fatiga se define como una mejora de ≥ 7 puntos en el cuestionario abreviado de valoración de la fatiga PROMIS 7a.

[h] Remisión endoscópica se define como una puntuación SES-CD ≤ 2.

[i] $p < 0{,}001$

[j] $p < 0{,}05$

Tabla 18: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 48 en GALAXI 2 y GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea[a]	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea[b]	Placebo (N=72)	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea[a]	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea[b]
Remisión clínica sin corticosteroides[c] en la semana 48[f]						
Población total	12 % (N=76)	45 %[e] (N=143)	51 %[e] (N=146)	14 % (N=72)	44 %[e] (N=143)	48 %[e] (N=150)
Respuesta endoscópica[d] en la semana 48[f]						
Población total	7 % (N=76)	38 %[e] (N=143)	38 %[e] (N=146)	6 % (N=72)	33 %[e] (N=143)	36 %[e] (N=150)

[a] Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

[b] Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

[c] Remisión clínica sin corticosteroides se define como una puntuación CDAI < 150 en la semana 48 y no estar recibiendo corticosteroides en la semana 48.

[d] Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2.

[e] $p < 0{,}001$

[f] Los pacientes que cumplieron los criterios de respuesta inadecuada en la semana 12 se consideraron pacientes que no respondieron al tratamiento en la semana 48, con independencia del grupo de tratamiento.

Tabla 19: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a ustekinumab en la semana 48 en GALAXI 2 y GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg inducción intravenosa → 90 mg c8s inyección subcutánea[a]	Guselkumab inducción intravenosa→ 100 mg c8s inyección subcutánea[b]	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea[c]	Ustekinumab 6 mg/kg inducción intravenosa → 90 mg c8s inyección subcutánea[a]	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea[b]	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea[c]
Remisión clínica en la semana 48 y respuesta endoscópica[d] en la semana 48						
Población total	39 % (N=143)	42 % (N=143)	49 % (N=146)	28 % (N=148)	41 %[k] (N=143)	45 %[k] (N=150)
Respuesta endoscópica[e] en la semana 48[l]						
Población total	42 % (N=143)	49 % (N=143)	56 % (N=146)	32 % (N=148)	47 % (N=143)	49 % (N=150)
Remisión endoscópica[f] en la semana 48						
Población total	20 % (N=143)	27 % (N=143)	24 % (N=146)	13 % (N=148)	24 %[k] (N=143)	19 % (N=150)
Remisión clínica[g] en la semana 48						
Población total	65 % (N=143)	64 % (N=143)	75 % (N=146)	61 % (N=148)	66 % (N=143)	66 % (N=150)
Remisión clínica sin corticosteroides[h] en la semana 48[l]						
Población total	61 % (N=143)	63 % (N=143)	71 % (N=146)	59 % (N=148)	64 % (N=143)	64 % (N=150)
Remisión clínica duradera[i] en la semana 48						
Población total	45 % (N=143)	46 % (N=143)	52 % (N=146)	39 % (N=148)	50 % (N=143)	49 % (N=150)
Remisión PRO-2[j] en la semana 48						
Población total	59 % (N=143)	60 % (N=143)	69 % (N=146)	53 % (N=148)	58 % (N=143)	56 % (N=150)

[a] Dosis de inducción de ustekinumab 6 mg/kg intravenoso en la semana 0, seguida de ustekinumab 90 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

[b] Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

[c] Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

[d] Combinación de remisión clínica y respuesta endoscópica como se describe a continuación[e] Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2.

[f] Remisión endoscópica se define como una puntuación SES-CD ≤ 2.

[g] Remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150.

[h] Remisión clínica sin corticosteroides se define como una puntuación CDAI < 150 en la semana 48 y no estar recibiendo corticosteroides en la semana 48.

[i] Remisión clínica duradera se define como una puntuación CDAI < 150 para ≥ 80 % de todas las visitas entre la semana 12 y la semana 48 (como mínimo 8 de 10 visitas), que debe incluir la semana 48.

[j] Remisión PRO-2 se define como una puntuación diaria media de DA de 1 o menos y una puntuación diaria media de FD de 3 o menos, y ausencia de empeoramiento del DA o la FD desde el inicio.

[k] $p < 0,05$

[l] Las respuestas en la semana 48 se evaluaron con independencia de la respuesta clínica en la semana 12.

Tabla 20: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia con guselkumab frente a ustekinumab en la semana 48 en los estudios agrupados GALAXI 2 y GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/kg inducción intravenosa → 90 mg c8s inyección subcutánea[a]	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea[b]	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea[c]
Remisión clínica en la semana 48 y respuesta endoscópica[d] en la semana 48			
Población total	34 % (N=291)	42 % (N=286)	47 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo[e]	43 % (N=121)	51 % (N=116)	55 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo[f]	26 % (N=156)	37 % (N=153)	41 % (N=147)
Respuesta endoscópica[g] en la semana 48			
Población total	37 % (N=291)	48 % (N=286)	53 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo[e]	43 % (N=121)	59 % (N=116)	59 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo[f]	31 % (N=156)	43 % (N=153)	47 % (N=147)
Remisión endoscópica[h] en la semana 48			
Población total	16 % (N=291)	25 % (N=286)	21 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo[e]	19 % (N=121)	34 % (N=116)	27 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo[f]	13 % (N=156)	21 % (N=153)	14 % (N=147)
Remisión clínica[i] en la semana 48			
Población total	63 % (N=291)	65 % (N=286)	70 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo[e]	75 % (N=121)	73 % (N=116)	77 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo[f]	53 % (N=156)	61 % (N=153)	64 % (N=147)

[a] Dosis de inducción de ustekinumab 6 mg/kg intravenoso en la semana 0, seguida de ustekinumab 90 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

[b] Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

[c] Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

[d] Combinación de remisión clínica y respuesta endoscópica como se describe a continuación.

[e] 14 pacientes adicionales del grupo de ustekinumab, 21 pacientes adicionales del grupo de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s, y 17 pacientes adicionales del grupo de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s habían recibido tratamiento biológico previo sin fracaso.

[f] Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (inhibidores de TNF o vedolizumab) para la enfermedad de Crohn.

[g] Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2.

[h] Remisión endoscópica se define como puntuación SES-CD ≤ 2.

[i] Remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150.

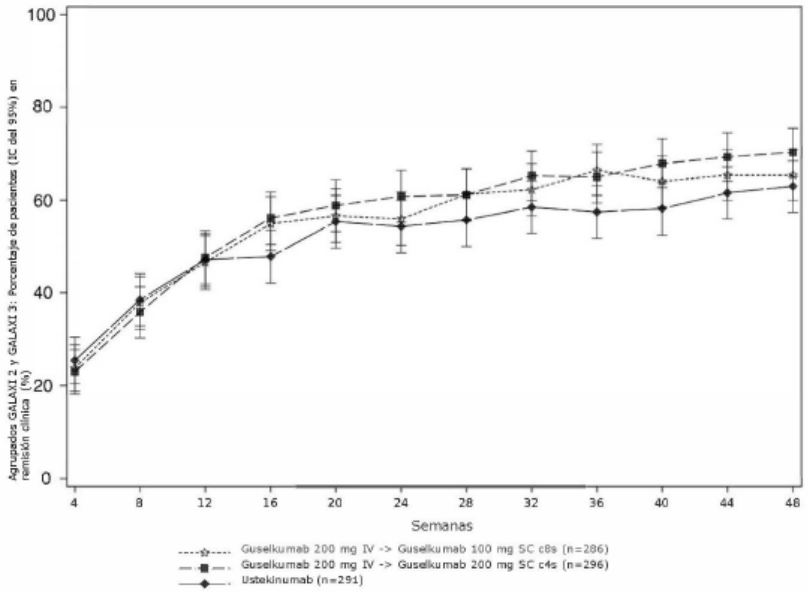
En GALAXI 2 y GALAXI 3, la eficacia y la seguridad de guselkumab se demostraron de forma consistente con independencia de la edad, el sexo, la raza y el peso corporal.

En los análisis subpoblacionales de los estudios agrupados de fase III GALAXI, los pacientes con alta carga inflamatoria tras la finalización de la pauta de inducción lograron un beneficio adicional de la pauta de mantenimiento con guselkumab 200 mg subcutáneo c4s en comparación con la pauta de mantenimiento con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s. Se observó una diferencia clínicamente significativa entre los dos grupos de dosis de guselkumab en los pacientes con una concentración de PCR > 5 mg/l después de la finalización de la pauta de inducción para los criterios de valoración de remisión clínica en la semana 48 (100 mg subcutáneo c8s: 54,1 % frente a 200 mg subcutáneo c4s: 71,0 %); respuesta endoscópica en la semana 48 (100 mg subcutáneo c8s: 36,5 % frente a 200 mg subcutáneo c4s: 50,5 %); y remisión PRO-2 en la semana 48 (100 mg subcutáneo c8s: 51,8 % frente a 200 mg subcutáneo c4s: 61,7 %).

Remisión clínica a lo largo del tiempo

Se registraron las puntuaciones CDAI en cada visita de los pacientes. La proporción de pacientes en remisión clínica hasta la semana 48 se presenta en la Figura 10.

Figura 10: Proporción de pacientes en remisión clínica hasta la semana 48 en los estudios agrupados GALAXI 2 y GALAXI 3



Calidad de vida relacionada con la salud

Se observaron mayores mejoras desde el inicio en la semana 12 en los grupos de tratamiento con guselkumab en comparación con el grupo de placebo para la calidad de vida específica de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) evaluada mediante la puntuación total del IBDQ. Las mejoras se mantuvieron hasta la semana 48 en ambos estudios.

GRAVITI

En el estudio de fase III GRAVITI, la enfermedad de Crohn activa moderada o grave se definió como una puntuación CDAI de ≥ 220 y ≤ 450 y una EC (SES-CD) de ≥ 6 (o ≥ 4 para pacientes con enfermedad ileal aislada) y una puntuación diaria media de FD ≥ 4 o de DA ≥ 2.

En GRAVITI, los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1:1 para recibir una dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s; o una dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s; o placebo. Todos los pacientes del grupo de placebo que cumplieron los criterios de rescate recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 16, 20 y 24, seguida de una dosis de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s.

Se evaluó un total de 347 pacientes. La mediana de edad de los pacientes era de 36 años (con un intervalo de 18 a 83 años), el 58,5 % eran hombres, y el 66 % se identificaron como blancos, el 21,9 % como asiáticos y el 2,6 % como negros.

En el estudio GRAVITI, el 46,4 % de los pacientes que habían fracasado al menos a un tratamiento biológico, el 46,4 % nunca había recibido tratamiento biológico y el 7,2 % había recibido un tratamiento biológico anterior sin fracaso. Al inicio, el 29,7 % de los pacientes estaba recibiendo

corticosteroides orales y el 28,5 % de los pacientes estaba recibiendo inmunomoduladores convencionales.

Los resultados de los criterios de valoración de la eficacia co-primarios y los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales en comparación con el placebo en la semana 12 se presentan en la Tabla 21.

Tabla 21: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia co-primarios y los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 12 en GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg inyección subcutánea[a]
Criterios de valoración co-primarios de la eficacia		
Remisión clínica[b] en la semana 12		
Población total	21 % (N=117)	56 %[c] (N=230)
Sin tratamiento biológico previo[d]	25 % (N=56)	50 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo[e]	17 % (N=53)	60 % (N=108)
Respuesta endoscópica[f] en la semana 12		
Población total	21 % (N=117)	41 %[c] (N=230)
Sin tratamiento biológico previo[d]	27 % (N=56)	49 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo[e]	17 % (N=53)	33 % (N=108)
Criterios de valoración de la eficacia secundarios principales		
Respuesta clínica[g] en la semana 12		
Población total	33 % (N=117)	73 %[c] (N=230)
Sin tratamiento biológico previo[d]	38 % (N=56)	68 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo[e]	28 % (N=53)	78 % (N=108)
Remisión PRO-2[h] en la semana 12		
Población total	17 % (N=117)	49 %[c] (N=230)
Sin tratamiento biológico previo[d]	18 % (N=56)	44 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo[e]	17 % (N=53)	52 % (N=108)

[a] Guselkumab 400 mg subcutáneo en la semana 0, la semana 4 y la semana 8
[b] Remisión clínica: una puntuación CDAI < 150
[c] p < 0,001
[d] 8 pacientes adicionales en el grupo de placebo y 17 pacientes adicionales en el grupo de guselkumab 400 mg subcutáneo habían recibido tratamiento biológico previo sin fracaso.
[e] Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a tratamiento biológico (inhibidores de TNF, vedolizumab) para la enfermedad de Crohn.
[f] Respuesta endoscópica: una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD.
[g] Respuesta clínica: una reducción ≥ 100 puntos desde el inicio en la puntuación CDAI o una puntuación CDAI < 150.
[h] Remisión PRO-2: una puntuación diaria media de DA de 1 o menos y una puntuación diaria media de FD de 3 o menos, y ausencia de empeoramiento del DA o de la FD desde el inicio.

La remisión clínica en la semana 24 fue alcanzada por una proporción significativamente mayor de pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s en comparación con el placebo (60,9 % y 58,3 % frente a 21,4 % respectivamente, ambos valores de p < 0,001). La remisión clínica en la semana 48 fue alcanzada por el 60 % y el 66,1 % de los pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s, respectivamente (ambos valores de p < 0,001 en comparación con el placebo).

La respuesta endoscópica en la semana 48 fue alcanzada por el 44,3 % y el 51,3 % de los pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab

100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s, respectivamente (ambos valores de p < 0,001 en comparación con el placebo).

Calidad de vida relacionada con la salud
En el estudio GRAVITI, se observaron mejoras clínicamente significativas en la calidad de vida específica de la EII evaluada mediante la puntuación total del IBDQ en la semana 12 y la semana 24 en comparación con el placebo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con guselkumab en uno o más grupos de la población pediátrica en la artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Las plumas precargadas de 100 mg (PushPen y OnePress) no se han estudiado en la población pediátrica y no esta recomendado su uso en pacientes pediátricos (ver sección 4.2 para la información de uso en pacientes pediátricos).

Psoriasis en placas pediátrica
La seguridad y eficacia de guselkumab se evaluaron en un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y comparador biológico activo (PROTOSTAR) en 120 pacientes pediátricos de 6 a 17 años con psoriasis en placas de moderada a grave candidatos a fototerapia o tratamiento sistémico y que estaban controlados de forma inadecuada por la fototerapia y/o las terapias tópicas. PROTOSTAR se realizó en dos partes. La parte 1 consistió en un periodo aleatorizado de 16 semanas, controlado con placebo y comparador activo seguido de un periodo no comparativo de retirada y retratamiento o inicio del tratamiento con guselkumab hasta la semana 52. La parte 2 consistió en un grupo sin enmascaramiento de guselkumab hasta la semana 52.

Los pacientes inscritos tenían una puntuación IGA de ≥ 3 en una escala de 5 puntos de gravedad general de la enfermedad, un PASI ≥ 12, y una BSA afectada mínima de ≥ 10 %, y al menos uno de los siguientes: 1) lesiones muy gruesas, 2) afectación facial, genital o de manos/pies clínicamente relevante, 3) PASI ≥ 20, 4) BSA > 20 %, o 5) IGA=4. Se excluyó a los sujetos con psoriasis guttata, eritrodérmica o pustulosa.

En la parte 1, 92 pacientes de 6 a 17 años de edad fueron aleatorizados para recibir una inyección subcutánea de guselkumab (n = 41) o placebo (n = 25) en las semanas 0, 4 y 12, o un comparador biológico activo (n = 26) semanalmente. En la parte 2, se inscribió a 28 pacientes adolescentes adicionales de 12 a 17 años de edad para recibir la inyección subcutánea de guselkumab en las semanas 0, 4, y cada 8 semanas a partir de entonces. En el grupo de guselkumab, los pacientes con un peso corporal inferior a 70 kg recibieron 1,3 mg/kg administrados con la pluma precargada de 45 mg/0,45 ml, y los pacientes con un peso corporal de 70 kg o más recibieron 100 mg administrados con la jeringa precargada.

Los criterios de valoración coprimarios fueron la proporción de pacientes que lograron una respuesta PASI 75 y la proporción de pacientes que lograron una puntuación IGA de 0 («desaparición de las lesiones») o 1 («mínimo») en la semana 16. Los criterios de valoración secundarios incluían, entre otros, la proporción de pacientes que lograron una respuesta PASI 90, una puntuación IGA de 0 («desaparición de las lesiones») o una respuesta PASI 100 en la semana 16.

De los 92 pacientes de la parte comparativa del estudio, las características demográficas basales fueron en general comparables entre los grupos de tratamiento. En total, más del 55 % eran varones, el 85 % eran blancos, la media del peso corporal era de aproximadamente 57,3 kg, y la media de edad era de 12,9 años, siendo un 33 % de los pacientes menores de 12 años.

Las características basales de la enfermedad fueron en general comparables en todos los grupos de tratamiento, con una mediana de BSA basal del 20 %, una mediana de la puntuación PASI basal de aproximadamente 17, y una puntuación IGA basal de grave para el 20 % (placebo) y el 24 % (guselkumab) de los pacientes, y antecedentes de artritis psoriásica para el 3,3 % de los pacientes.

Enfermedad cutánea global
El tratamiento con guselkumab provocó mejoras significativas en el resultado en las mediciones de la actividad de la enfermedad en comparación con el placebo en la semana 16. Los resultados clave de eficacia para los criterios de valoración del estudio se muestran en la Tabla 22 a continuación.

Tabla 22: Resumen de los criterios de valoración en la semana 16 en PROTOSTAR

	Placebo (N = 25)	Guselkumab (N = 41)	Valor de *p*
Puntuaciones IGA de desaparición de las lesiones (0) o mínimo (1), n (%)	4 (16,0 %)	27 (65,9 %)	< 0,001
Puntuaciones IGA de desaparición de las lesiones (0), n (%)	1 (4,0 %)	16 (39,0 %)	0,004
Con respuesta PASI 75, n (%)	5 (20,0 %)	31 (75,6 %)	< 0,001
Con respuesta PASI 90, n (%)	4 (16,0 %)	23 (56,1 %)	0,003
Con respuesta PASI 100, n (%)	0	14 (34,1 %)	0,002
Cambio desde el inicio en CDLQI, MMC (IC del 95 %)[a]	-1,88 (-3,81, 0,05)	-7,28 (-8,87, -5,68)	< 0,001

CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index (Índice de calidad de vida en dermatología infantil)
[a] MMC = media de mínimos cuadrados

Más allá del periodo de 16 semanas controlado con placebo en la parte 1 de PROTOSTAR, a los pacientes tratados con guselkumab que alcanzaron un PASI 90 en la semana 16 se les retiró el tratamiento. La pérdida de respuesta PASI 90 se observó ya 12 semanas después de la retirada del tratamiento con guselkumab, con una mediana de tiempo hasta la pérdida de respuesta PASI 90 de aproximadamente 24 semanas. De los pacientes tratados con guselkumab que no lograron una respuesta PASI 90 en la semana 16, el 72,2 % de los pacientes que recibieron 32 semanas adicionales de tratamiento continuado con guselkumab lograron una respuesta PASI 75 en la semana 52, y el 61,1 % alcanzó una respuesta PASI 90 en la semana 52.

Los pacientes aleatorizados a placebo en la semana 0 que no lograron una respuesta PASI 90 en la semana 16 y pasaron a recibir guselkumab, el 95,0 % y el 65,0 % lograron una respuesta PASI 75 y PASI 90, respectivamente, en la semana 52.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras una sola inyección subcutánea de 100 mg en personas sanas, guselkumab alcanzó una concentración sérica máxima (C_{max}) media (± DE) de 8,09 ± 3,68 µg/ml aproximadamente 5,5 días tras la dosis. Se estimó que la biodisponibilidad absoluta de guselkumab después de una sola inyección subcutánea de 100 mg fue de aproximadamente un 49 % en personas sanas.

En pacientes con psoriasis en placas, tras administraciones subcutáneas de guselkumab 100 mg en las semanas 0 y 4, y posteriormente cada 8 semanas, las concentraciones séricas de guselkumab en estado estacionario se alcanzaron en la semana 20. Las concentraciones séricas mínimas medias (± DE) en estado estacionario de guselkumab en dos estudios en fase III en pacientes con psoriasis en placas fueron de 1,15 ± 0,73 µg/ml y 1,23 ± 0,84 µg/ml. La farmacocinética de guselkumab en pacientes con artritis psoriásica fue similar a la observada en pacientes con psoriasis. Tras la administración subcutánea de guselkumab 100 mg en las semanas 0, 4 y cada 8 semanas a partir de entonces, la concentración sérica mínima media en estado estacionario de guselkumab también fue de aproximadamente 1,2 µg/ml. Tras la administración subcutánea de guselkumab 100 mg de cada 4 semanas, la concentración sérica mínima media en estado estacionario de guselkumab fue de aproximadamente 3,8 µg/ml.

La farmacocinética de guselkumab fue similar en los pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Después de la pauta posológica recomendada de inducción intravenosa de guselkumab 200 mg en las Semanas 0, 4 y 8, la media de la concentración sérica máxima de guselkumab en la semana 8 fue de 68,27 µg/ml en pacientes con colitis ulcerosa, y de 70,5 µg/ml en pacientes con enfermedad de Crohn.

Después de la pauta posológica recomendada de inducción subcutánea de guselkumab 400 mg en las semanas 0, 4 y 8, la concentración sérica máxima media de guselkumab en la semana 8 se estimó en 28,8 µg/ml en pacientes con colitis ulcerosa y en 27,7 µg/ml en pacientes con enfermedad de Crohn. La exposición sistémica total (AUC) después de la pauta de inducción recomendada fue similar después de la inducción subcutánea e intravenosa.

Tras la administración subcutánea de dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg cada 8 semanas o de guselkumab 200 mg cada 4 semanas en pacientes con colitis ulcerosa, las medias de las concentraciones séricas mínimas en estado estacionario de guselkumab fueron aproximadamente 1,4 µg/ml y 10,7 µg/ml, respectivamente.

Tras la administración subcutánea de dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg cada 8 semanas o de guselkumab 200 mg cada 4 semanas en pacientes con enfermedad de Crohn, las medias de las concentraciones séricas mínimas en estado estacionario de guselkumab fueron aproximadamente 1,2 µg/ml y 10,1 µg/ml, respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución medio durante la fase terminal (V_z) después de una sola administración intravenosa a personas sanas osciló entre aproximadamente 7 y 10 litros en los estudios.

Biotransformación

No se ha caracterizado la vía exacta a través de la cual se metaboliza guselkumab. Como anticuerpo monoclonal de IgG humano, cabe esperar que guselkumab se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas de la misma manera que la IgG endógena.

Eliminación

El aclaramiento sistémico (CL) medio tras una sola administración intravenosa a personas sanas osciló entre 0,288 y 0,479 l/día en los estudios. La semivida ($t_{1/2}$) media de guselkumab fue de aproximadamente 17 días en personas sanas y de aproximadamente 15 a 18 días en pacientes con psoriasis en placas en los estudios y aproximadamente 17 días en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

Los análisis de farmacocinética poblacional indicaron que el uso concomitante de AINEs, AZA, 6-MP corticosteroides orales y FARMEsc como MTX, no afectaba el aclaramiento de guselkumab.

Linealidad/no linealidad

La exposición sistémica a guselkumab (C_{max} y AUC) aumentó de una manera aproximadamente proporcional a la dosis tras una sola inyección subcutánea en dosis de 10 mg a 300 mg en personas sanas o pacientes con psoriasis en placas. Las concentraciones séricas de guselkumab fueron aproximadamente proporcionales a la dosis tras la administración intravenosa en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

Población pediátrica

Se alcanzaron las concentraciones séricas mínimas en estado estacionario de guselkumab en la semana 20 en pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad con psoriasis en placas de moderada a

grave tratados con la inyección subcutánea de guselkumab, utilizando la pluma precargada de 45 mg/0,45 ml o la jeringa precargada de 100 mg (ver sección 4.2) y estuvieron dentro del intervalo de las observadas en adultos.

La pauta posológica recomendada da lugar a una exposición sérica predicha de guselkumab similar en los pacientes pediátricos con psoriasis en placas en comparación con los adultos en todo el intervalo de peso corporal.

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos en pacientes de edad avanzada. De los 1 384 pacientes con psoriasis en placas tratados con guselkumab en estudios clínicos de fase III e incluidos en el análisis farmacocinético poblacional, 70 pacientes tenían 65 o más años de edad, incluyendo cuatro de 75 o más años de edad. De los 746 pacientes con artritis psoriásica expuestos a guselkumab en estudios clínicos en fase III, un total de 38 pacientes tenían 65 años o más y ninguno tenía 75 años o más. De los 859 pacientes con colitis ulcerosa expuestos a guselkumab en estudios clínicos de fase II/III e incluidos en el análisis farmacocinético poblacional, un total de 52 pacientes tenían 65 años o más, y 9 pacientes tenían 75 años o más. De los 1 009 pacientes con enfermedad de Crohn expuestos a guselkumab en estudios clínicos de fase III e incluidos en el análisis farmacocinético poblacional, un total de 39 pacientes tenían 65 años o más, y 5 pacientes tenían 75 años o más.

Los análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con psoriasis en placas, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn no revelaron cambios evidentes en el CL/F estimado de los pacientes ≥ 65 años con respecto a los pacientes < 65 años, lo que da a entender que no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se han realizado estudios específicos para determinar el efecto de la insuficiencia renal o hepática en la farmacocinética de guselkumab. Se espera que la eliminación renal de guselkumab intacto, un Anticuerpo monoclonal de IgG, sea escasa y de poca importancia; de manera análoga, no se espera que la insuficiencia hepática influya en el aclaramiento de guselkumab ya que los Anticuerpos monoclonales de IgG se eliminan principalmente mediante catabolismo intracelular. Según los análisis farmacocinéticos poblacionales, el aclaramiento de creatinina o la función hepática no tuvieron un efecto significativo en el aclaramiento de guselkumab.

Peso corporal

El aclaramiento y el volumen de distribución de guselkumab aumentan a medida que aumenta el peso corporal; sin embargo, los datos observados en los ensayos clínicos indican que no está justificado un ajuste de la dosis en función del peso corporal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción y desarrollo pre y posnatal.

En estudios de toxicidad a dosis repetidas con macacos cangrejeros, guselkumab fue bien tolerado por vía intravenosa y subcutánea. Una dosis subcutánea semanal de 50 mg/kg administrada a monos originó valores de exposición (AUC) que fueron al menos 23 veces las exposiciones clínicas máximas tras una dosis de 200 mg administrada por vía intravenosa. Adicionalmente, no se apreciaron efectos farmacológicos adversos de seguridad cardiovascular o inmunotoxicidad durante la realización de los estudios de toxicidad a dosis repetidas o en un estudio de farmacología dirigido a la seguridad cardiovascular con macacos cangrejeros.

No se observaron cambios preneoplásicos en las evaluaciones de histopatología de los animales tratados durante un periodo de hasta 24 semanas, ni después del periodo de recuperación de 12 semanas en el que el principio activo era detectable en suero.

No se han realizado estudios de mutagenicidad o carcinogenicidad con guselkumab.

Guselkumab no pudo ser detectado en la leche materna de macacos cangrejeros tras ser medido a los 28 días tras el parto.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Histidina
Monoclorhidrato de histidina monohidratado
Polisorbato 80 (E433)
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2 °C y 8 °C). No congelar.
Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tremfya 100 mg OnePress solución inyectable en pluma precargada

Solución de 1 ml en una jeringa de vidrio precargada con un tapón de goma de bromobutilo, acoplada en una pluma precargada con un protector de aguja automático.
Tremfya está disponible en un envase que contiene una pluma precargada y en un envase múltiple conteniendo 2 (2 envases de 1) plumas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Tremfya 100 mg PushPen solución inyectable en pluma precargada

Solución de 1 ml en una jeringa de vidrio precargada con un tapón de goma de bromobutilo, acoplada en una pluma precargada con un protector de aguja automático.
Tremfya está disponible en un envase que contiene una pluma precargada y en un envase múltiple conteniendo 2 (2 envases de 1) plumas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Presentaciones y precios:

Tremfya 100 mg OnePress solución inyectable en pluma precargada:
Precio industrial notificado: PVL: 2.536,10 €; PVP: 2592,01 €; PVP IVA: 2.695,69 €.

Tremfya 100 mg PushPen solución inyectable en pluma precargada:
Precio industrial notificado: PVL: 2.536,10 €; PVP: 2592,01 €; PVP IVA: 2.695,69 €.

Condiciones de prescripción y dispensación:
Con receta médica. Diagnóstico hospitalario.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Después de sacar la pluma precargada OnePress o la pluma precargada PushPen de la nevera, mantener la pluma precargada dentro del envase de cartón y dejar que alcance la temperatura ambiente esperando 30 minutos antes de inyectar Tremfya. Las plumas precargadas no se deben agitar.

Antes de utilizarlas, se recomienda inspeccionar visualmente las plumas precargadas. La solución debe ser transparente y de incolora a color amarillo claro, y puede contener unas pocas partículas pequeñas translúcidas o blancas. Tremfya no se debe usar si la solución está turbia o presenta un cambio de color, o contiene partículas grandes.

Cada envase contiene un prospecto de «Instrucciones de uso» que describe con detalle la preparación y administración de las plumas precargadas.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tremfya 100 mg OnePress solución inyectable en pluma precargada

EU/1/17/1234/002 1 pluma precargada
EU/1/17/1234/003 2 plumas precargadas

Tremfya 100 mg PushPen solución inyectable en pluma precargada

EU/1/17/1234/010 1 pluma precargada
EU/1/17/1234/011 2 plumas precargadas

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 10 de noviembre de 2017
Fecha de la última renovación: 15 de julio de 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/)

Financiación aprobada para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales o PUVA, restringida al tratamiento en adultos que no hayan respondido a la terapia sistémica convencional y que hayan utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF o en los casos en los que el uso de anti-TNF esté contraindicado.
Financiación aprobada para artritis psoriásica en aquellos pacientes que hayan utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF o en los casos en los que el uso de anti-TNF esté contraindicado.
Financiación aprobada para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave y colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional y a un fármaco biológico anti-TNFα o cuando presenten contraindicaciones médicas a estos tratamientos.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tremfya 200 mg concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 200 mg de guselkumab en 20 ml de solución (10 mg/ml). Tras la dilución, cada ml contiene 0,8 mg de guselkumab.

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal (Acm) de inmunoglobulina G1 lambda (IgG1λ) completamente humano producido en células de Ovario de Hámster Chino (CHO) por tecnología del ADN recombinante.

Excipiente(s) con efecto conocido

Este medicamento contiene 10 mg de polisorbato 80 (E433) en cada vial equivalente a 0,5 mg/ml

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

La solución es transparente y de incolora a color amarillo claro, con un pH objetivo de 5,8 y una osmolaridad aproximada de 302,7 mOsm/l.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Colitis ulcerosa

Tremfya está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de la respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico.

Enfermedad de Crohn

Tremfya está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de la respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico.

4.2 Posología y forma de administración

Este medicamento ha de utilizarse bajo la dirección y la supervisión de un médico que tenga experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades para las cuales está indicado.

Guselkumab 200 mg concentrado para solución para perfusión solo debe utilizarse como dosis de inducción.

Posología

Colitis ulcerosa
Se recomienda cualquiera de las siguientes dos pautas de dosis de inducción:

- 200 mg administrados por perfusión intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8.

o

- 400 mg administrados mediante inyección subcutánea (administrada en forma de dos inyecciones consecutivas de 200 mg cada una) en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Ver ficha técnica de Tremfya 200 mg solución para inyección.

Tras completar la pauta de dosis de inducción, la dosis de mantenimiento recomendada a partir de la semana 16 es de 100 mg administrados mediante inyección subcutánea cada 8 semanas (c8s). Como alternativa, para los pacientes que no muestren un beneficio terapéutico adecuado al tratamiento de inducción según el criterio clínico, se puede considerar una dosis de mantenimiento de 200 mg administrada mediante inyección subcutánea a partir de la semana 12 y posteriormente cada 4 semanas (c4s) (ver sección 5.1). Ver ficha técnica de Tremfya 100 mg solución inyectable y 200 mg solución inyectable.

Los inmunomoduladores y/o corticosteroides se pueden continuar durante el tratamiento con guselkumab. En los pacientes que hayan respondido al tratamiento con guselkumab, los corticosteroides se pueden reducir o interrumpir de acuerdo con el tratamiento de referencia.

Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes que no hayan mostrado evidencias de beneficio terapéutico tras 24 semanas de tratamiento.

Enfermedad de Crohn
Se recomienda cualquiera de los siguientes dos regímenes de dosis de inducción:

- 200 mg administrados mediante perfusión intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8.

o

- 400 mg administrados mediante inyección subcutánea (administrada en forma de dos inyecciones consecutivas de 200 mg cada una) en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Ver ficha técnica de Tremfya 200 mg solución inyectable.

Tras completar la pauta de inducción, la dosis de mantenimiento recomendada a partir de la semana 16 es de 100 mg administrados mediante inyección subcutánea cada 8 semanas (c8s). Como alternativa, para los pacientes que no muestran un beneficio terapéutico adecuado tras el tratamiento de inducción según el criterio clínico, puede considerarse una dosis de mantenimiento de 200 mg administrada mediante inyección subcutánea a partir de la semana 12 y posteriormente cada 4 semanas (c4s) (ver sección 5.1). Ver ficha técnica de Tremfya 100 mg solución inyectable y 200 mg solución inyectable.

Los inmunomoduladores y/o corticosteroides se pueden continuar durante el tratamiento con guselkumab. En los pacientes que hayan respondido al tratamiento con guselkumab, los corticosteroides se pueden reducir o interrumpir de acuerdo con el tratamiento de referencia.

Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes que no hayan mostrado evidencias de beneficio terapéutico tras 24 semanas de tratamiento.

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, se debe administrar lo antes posible. A partir de entonces, la administración de dosis se debe reanudar a la hora programada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
No se precisa un ajuste de dosis (ver sección 5.2).
Hay información limitada en pacientes de edad ≥ 65 años e información muy limitada en pacientes de ≥ 75 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal o hepática
Tremfya no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. En general, no se espera que estas condiciones tengan un efecto significativo en la farmacocinética de los anticuerpos monoclonales, por lo que no se considera necesario ajustar la dosis. Para más información sobre la eliminación de guselkumab, ver sección 5.2.

Población pediátrica
La seguridad y eficacia de Tremfya en niños y adolescentes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn menores de 18 años no se ha establecido. No se dispone de datos.

Forma de administración
Tremfya 200 mg concentrado para solución para perfusión es sólo para uso intravenoso. Se debe administrar durante un periodo de al menos una hora. Cada vial es de un solo uso. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones activas clínicamente importantes (p. ej., tuberculosis activa, ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Infecciones

Guselkumab puede aumentar el riesgo de infección. El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con cualquier infección activa clínicamente importante hasta que la infección se resuelva o se trate adecuadamente.

Se pedirá a los pacientes tratados con guselkumab que acudan al médico si presentan signos o síntomas de una infección aguda o crónica clínicamente importante. Si un paciente desarrolla una infección clínicamente importante o grave o no responde al tratamiento habitual, el paciente debe ser vigilado atentamente y se interrumpirá el tratamiento hasta que la infección haya sido resuelta.

Evaluación de la tuberculosis previa al tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento, se debe comprobar si el paciente padece tuberculosis (TB). En los pacientes tratados con guselkumab se debe vigilar atentamente la presencia de signos y síntomas de TB activa durante y después del tratamiento. Se debe considerar instaurar un tratamiento antituberculoso antes de administrar el tratamiento en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa cuando no se pueda confirmar que han recibido un ciclo suficiente de tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida anafilaxia, en la fase de poscomercialización (ver sección 4.8). Algunas reacciones de hipersensibilidad graves se produjeron varios días después del tratamiento con guselkumab, incluyendo casos de urticaria y disnea. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir de inmediato la administración de guselkumab y se debe instaurar el tratamiento adecuado.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En ensayos clínicos de artritis psoriásica se observó un aumento en la incidencia de elevaciones de las enzimas hepáticas en los pacientes tratados con guselkumab c4s en comparación con los pacientes tratados con guselkumab c8s o con placebo (ver sección 4.8).

Cuando se prescriba guselkumab c4s en artritis psoriásica, se recomienda evaluar las enzimas hepáticas al inicio y posteriormente de acuerdo con el control habitual del paciente. Si se observan aumentos de la alanina aminotransferasa [ALT] o la aspartato aminotransferasa [AST] y se sospecha una lesión hepática inducida por el fármaco, se debe interrumpir temporalmente la administración del tratamiento hasta descartar este diagnóstico.

Vacunas

Antes de iniciar el tratamiento, se debe considerar la administración de todas las vacunas adecuadas con arreglo a las directrices de vacunación vigentes. No se deben usar de manera simultánea vacunas de organismos vivos en los pacientes tratados con guselkumab. No se dispone de datos sobre la respuesta a vacunas de organismos vivos o inactivas.

Antes de una vacunación con virus vivos o bacterias vivas, se debe retirar el tratamiento durante al menos 12 semanas después de la última dosis y puede ser reinstaurado al menos 2 semanas después de la vacunación. El médico prescriptor debe consultar la ficha técnica de la vacuna específica para información adicional y orientación sobre el uso concomitante de agentes inmunosupresores después de la vacunación.

Excipientes con efecto conocido

Contenido de polisorbato 80
Este medicamento contiene 10 mg de polisorbato 80 (E433) en cada vial, equivalente a 0,5 mg/ml. Los polisorbatos pueden provocar reacciones alérgicas.

Contenido de sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, esencialmente «libre de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con sustratos del CYP450

En un estudio en Fase I de pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave, los cambios en las exposiciones sistémicas (C_{max} y AUC_{inf}) de midazolam, S-warfarina, omeprazol, dextrometorfano y cafeína después de una única dosis de guselkumab no resultaron clínicamente relevantes, lo que indica que son improbables las interacciones entre guselkumab y los sustratos de varias enzimas del CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP1A2). No es necesario un ajuste de dosis cuando se administran conjuntamente guselkumab y sustratos del CYP450.

Terapia inmunosupresora concomitante o fototerapia

En los ensayos de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de guselkumab en combinación con fármacos inmunosupresores, incluyendo medicamentos biológicos, o fototerapia. En los estudios sobre artritis psoriásica, el uso concomitante de metotrexato (MTX) no pareció influir en la seguridad o eficacia de guselkumab.

En los estudios sobre colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, el uso concomitante de inmunomoduladores (p. ej., azatioprina [AZA], 6-mercaptopurina [6-MP]) o corticosteroides no pareció influir en la seguridad o eficacia de guselkumab.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 12 semanas después del tratamiento.

Embarazo

Los datos disponibles relativos al uso de guselkumab en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de Tremfya durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si guselkumab se excreta en la leche materna. Se sabe que las IgGs humanas se excretan en la leche materna durante los primeros días tras el nacimiento, y las concentraciones disminuyen poco tiempo después; consecuentemente, no se puede descartar un riesgo para el lactante durante este periodo. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Tremfya tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Ver la información sobre la excreción de guselkumab en la leche de animales (macaco cangrejero) en la sección 5.3.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de guselkumab en la fertilidad en humanos. Los estudios con animales no han indicado efectos perjudiciales directos ni indirectos en la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Tremfya sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente fue infección de las vías respiratorias (aproximadamente el 8 % de los pacientes en los estudios de colitis ulcerosa, el 11 % de los pacientes en los estudios de enfermedad de Crohn y el 15 % de los pacientes en los estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica).

El perfil general de seguridad en los pacientes tratados con Tremfya es similar en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 1 contiene un listado de las reacciones adversas observadas tanto en los estudios clínicos de psoriasis, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn como de las reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo a la Clasificación por Órganos y sistemas de MedDRA y por orden de frecuencia, empleando la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones de las vías respiratorias
	Poco frecuentes	Infección por Herpes simple
	Poco frecuentes	Infección por tiña
	Poco frecuentes	Gastroenteritis
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Hipersensibilidad
	Raras	Anafilaxia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea
	Poco frecuentes	Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Transaminasas elevadas
	Poco frecuentes	Recuento de neutrófilos disminuido

Descripción de algunas reacciones adversas

Transaminasas elevadas
En dos ensayos clínicos de fase III de artritis psoriásica, durante el periodo controlado con placebo, se notificaron reacciones adversas de aumento de las transaminasas (que incluye ALT elevada, AST elevada, enzima hepática aumentada, transaminasas elevadas, prueba de función hepática anormal, hipertransaminasemia) con más frecuencia en los grupos tratados con guselkumab (8,6 % en el grupo tratado con 100 mg por vía subcutánea c4s y 8,3 % en el grupo tratado con 100 mg por vía subcutánea c8s) que en el grupo de placebo (4,6 %). Durante 1 año, se notificaron reacciones adversas de elevación de las transaminasas (como se indicó anteriormente) en el 12,9 % de los pacientes del grupo c4s y en el 11,7 % de los pacientes del grupo c8s.

Según las evaluaciones analíticas, la mayoría de las elevaciones de las transaminasas (ALT y AST) fueron ≤ 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN). Los aumentos de las transaminasas de > 3 a ≤ 5 veces el LSN y > 5 veces el LSN fueron poco frecuentes y se produjeron con más frecuencia en el grupo de guselkumab c4s que en el de guselkumab c8s (Tabla 2). Se observó un patrón de frecuencia similar por gravedad y por grupo de tratamiento hasta el final del ensayo clínico de fase III de artritis psoriásica de 2 años.

Tabla 2: Frecuencia de pacientes con aumento de las transaminasas después del momento basal en dos ensayos clínicos fase III de artritis psoriásica

	Hasta la Semana 24[a]			Hasta 1 año[b]	
	Placebo N=370[c]	guselkumab 100 mg c8s N=373[c]	guselkumab 100 mg c4s N=371[c]	guselkumab 100 mg c8s N=373[c]	guselkumab 100 mg c4s N=371[c]
ALT					
>1 a ≤3 x LSN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 a ≤ 5 x LSN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
>5 x LSN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
AST					
>1 a ≤3 x LSN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 a ≤ 5 x LSN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
>5 x LSN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

[a] periodo controlado con placebo.
[b] no se incluyen los pacientes aleatorizados a placebo en el momento basal y reasignados a guselkumab.
[c] número de pacientes con al menos una evaluación después del momento basal para la prueba analítica específica dentro del periodo de tiempo.

En los estudios clínicos de psoriasis, durante 1 año, la frecuencia de las elevaciones de las transaminasas (ALT y AST) para la dosis de guselkumab c8s fue parecida a la observada con la dosis de guselkumab c8s en los estudios clínicos de artritis psoriásica. Durante 5 años, la incidencia de elevación de las transaminasas no se incrementó por año de tratamiento con guselkumab. La mayoría de las elevaciones de las transaminasas fueron ≤ 3 x LSN.

En la mayoría de los casos, la elevación de las transaminasas fue temporal y no hizo necesaria la interrupción del tratamiento.

En los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad Crohn, durante el período de inducción controlado con placebo (semana 0-12), se notificaron reacciones adversas de elevación de las transaminasas (incluye elevación de ALT, elevación de AST, elevación de las enzimas hepáticas, elevación de las transaminasas y elevación en las pruebas de la función hepática) con mayor frecuencia en los grupos que recibieron guselkumab (1,7 % de los pacientes) que en el grupo que recibió el placebo (0,6 % de los pacientes). En los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, durante el período de notificación de aproximadamente un año, se notificaron reacciones adversas de elevación de las transaminasas (incluye elevación de ALT, elevación de AST, elevación de las enzimas hepáticas, elevación de las transaminasas, función hepática anormal y elevación en las pruebas de la función hepática) en el 3,4 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y en el 4,1 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s, en comparación con el 2,4 % de los pacientes del grupo de placebo.

Sobre la base de las evaluaciones de laboratorio de los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, la frecuencia de las elevaciones de ALT o AST fue menor que la observada en los estudios clínicos de fase III de artritis psoriásica. En estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, durante el período controlado con placebo (semana 12), se notificaron elevaciones de ALT (< 1 % de los pacientes) y AST (< 1 % de los pacientes) ≥ 3 veces el LSN en los pacientes que recibieron guselkumab. En los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, durante el período de notificación de aproximadamente un año, se notificaron elevaciones de ALT y/o AST ≥ 3 veces el LSN en el 2,7 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y el 2,6 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s, en comparación con el 1,9 % de los pacientes del grupo de placebo. En la mayoría de los casos, la elevación de las transaminasas fue temporal y no hizo necesaria la interrupción del tratamiento.

Recuento de neutrófilos disminuido
En dos ensayos clínicos de fase III de artritis psoriásica, durante el periodo controlado con placebo se notificó la reacción adversa de disminución del recuento de neutrófilos con mayor frecuencia en el grupo tratado con guselkumab (0,9 %) que en el grupo tratado con placebo (0 %). Durante 1 año, la reacción adversa de disminución del recuento de neutrófilos se notificó en el 0,9 % de los pacientes tratados con guselkumab. En la mayoría de los casos, la disminución del recuento de neutrófilos en sangre fue leve, transitoria, no se asoció a infecciones y no obligó a interrumpir el tratamiento.

Gastroenteritis
En dos ensayos clínicos de psoriasis en fase III durante el periodo controlado con placebo, la gastroenteritis fue más frecuente en el grupo de guselkumab (1,1 %) que en el grupo de placebo (0,7 %). Hasta la semana 264, el 5,8 % de todos los pacientes tratados con guselkumab notificaron gastroenteritis. Las reacciones adversas de gastroenteritis no fueron graves y no obligaron a interrumpir el tratamiento con guselkumab durante el periodo de 264 semanas. Las tasas de gastroenteritis observadas en los ensayos clínicos de artritis psoriásica durante el periodo controlado con placebo fueron similares a las observadas en los estudios clínicos de psoriasis.

Reacciones en el lugar de inyección
En dos ensayos clínicos de psoriasis en fase III hasta la semana 48, el 0,7 % de las inyecciones de guselkumab y el 0,3 % de las inyecciones de placebo se asociaron con reacciones en el lugar de inyección. Hasta la semana 264, el 0,4 % de las inyecciones con guselkumab fueron asociadas con reacciones en el lugar de inyección. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron generalmente de gravedad leve a moderada; ninguna fue grave y una motivó la interrupción del tratamiento con guselkumab.

En dos ensayos clínicos de fase III de artritis psoriásica hasta la semana 24, el número de pacientes que notificaron una o más reacciones en el lugar de inyección fue bajo y ligeramente mayor en los grupos de guselkumab que en el grupo de placebo; 5 (1,3 %) pacientes del grupo de guselkumab c8s, 4 (1,1 %) pacientes del grupo de guselkumab c4s y 1 (0,3 %) paciente del grupo de placebo. Un paciente suspendió guselkumab por una reacción en el lugar de inyección durante el periodo controlado con placebo de los ensayos clínicos en artritis psoriásica. Durante 1 año, el porcentaje de pacientes que notificaron 1 o más reacciones en el lugar de inyección fue del 1,6 % y del 2,4 % en los grupos de guselkumab c8s y c4s, respectivamente. En general, la tasa de inyecciones asociadas a reacciones en el lugar de inyección observadas en los ensayos clínicos en artritis psoriásica durante el periodo controlado con placebo fue similar a las observadas en los ensayos clínicos de psoriasis.

En el estudio clínico de mantenimiento de colitis ulcerosa de fase III hasta la semana 44, la proporción de pacientes que notificaron 1 o más reacciones en el lugar de inyección al guselkumab fue del 7,9 %. (2,5 % de las inyecciones) en el grupo de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s (guselkumab 200 mg se administró como dos inyecciones de 100 mg en el estudio clínico de mantenimiento de colitis ulcerosa de fase III) y no se produjeron reacciones en el lugar de la inyección en el grupo de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y ninguna fue grave.

En los estudios clínicos de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta la semana 48, la proporción de pacientes que notificaron 1 o más reacciones a guselkumab en el lugar de la inyección fue del 4,1 % (0,8 % de las inyecciones) en el grupo de tratamiento que recibía la dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso seguida de 200 mg subcutáneo c4s, y del 1,4 % (0,6 % de las inyecciones) de los pacientes del grupo de tratamiento que recibía la dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso seguida de 100 mg subcutáneo c8s. Todas las reacciones en el lugar de la inyección fueron de carácter leve, ninguna fue grave.

En un estudio clínico de fase III de la enfermedad de Crohn, hasta la semana 48, la proporción de pacientes que notificaron 1 o más reacciones adversas en el lugar de la inyección a guselkumab fue del 7 % (1,3 % de las inyecciones) en el grupo de tratamiento que recibió la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y el 4,3 % (0,7 % de las inyecciones) en el grupo de pacientes que recibió la dosis de inducción de guselkumab 400 mg

subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y ninguna fue grave.

Inmunogenicidad
La inmunogenicidad de guselkumab fue evaluada mediante un inmunoensayo sensible y de farmacotolerancia.

En el análisis conjunto del fase II y fase III en pacientes con psoriasis y artritis psoriásica, el 5 % (n=145) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco durante un periodo de hasta 52 semanas de tratamiento. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 8 % (n=12) tenían anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 0,4 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. En el análisis conjunto de los fase III realizados en pacientes con psoriasis, aproximadamente el 15 % de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco durante un periodo de hasta 264 semanas de tratamiento. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 5 % tenían anticuerpos que se clasificaron como neutralizantes, lo que equivale al 0,76 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. Los anticuerpos antifármaco no se asociaron con una menor eficacia ni con el desarrollo de reacciones en el lugar de inyección.

En análisis agrupados de fase II y fase III en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron tratamiento de inducción intravenoso seguido de tratamiento de mantenimiento subcutáneo, aproximadamente el 12 % (n=58) de los pacientes tratados con guselkumab durante un máximo de 56 semanas desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 16 % (n=9) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 2 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. En un análisis de fase III hasta la semana 24 en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron tratamiento de inducción subcutáneo seguido de tratamiento de mantenimiento subcutáneo, aproximadamente el 9 % (n=24) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, el 13 % (n=3) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 1 % de los pacientes tratados con guselkumab. Los anticuerpos antifármaco no se asociaron a una menor eficacia ni a la aparición de reacciones en el lugar de la inyección.

En análisis agrupados de fase II y fase III hasta la semana 48 en pacientes con enfermedad de Crohn tratados con la pauta de inducción intravenosa seguida de la pauta de mantenimiento subcutánea, aproximadamente el 5 % (n=30) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 7 % (n=2) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 0,3 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. En un análisis de fase III hasta la semana 48 en pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron la pauta de inducción subcutánea seguida de la pauta de mantenimiento subcutánea, aproximadamente el 9 % (n=24) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco. De estos pacientes, el 13 % (n=3) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 1 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. Los anticuerpos antifármaco no se asociaron a una menor eficacia ni a la aparición de reacciones en el lugar de la inyección.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

En los estudios clínicos se han administrado dosis intravenosas de guselkumab de hasta 1 200 mg y dosis subcutáneas de hasta 400 mg en una visita de administración única sin toxicidad limitante de

dosis. En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas y administrar el tratamiento sintomático apropiado inmediatamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la interleucina, código ATC: L04AC16.

Mecanismo de acción

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal (Acm) IgG1λ humano que se une selectivamente a la proteína interleucina 23 (IL-23) con gran especificidad y afinidad a través del sitio de unión al antígeno. La IL-23 es una citocina que participa en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Al impedir la unión de la IL-23 a su receptor, guselkumab inhibe la señalización celular dependiente de IL-23 y la liberación de citocinas proinflamatorias.

Las concentraciones de IL-23 están elevadas en la piel de los pacientes con psoriasis en placas. En pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, las concentraciones de IL-23 son elevadas en el tejido del colon. Se ha observado en modelos *in vitro* que guselkumab inhibe la bioactividad de la IL-23 bloqueando su interacción con el receptor de IL-23 de la superficie celular, lo que altera la señalización, la activación y las cascadas de citocinas mediadas por la IL-23. Guselkumab ejerce su efecto clínico en la psoriasis en placas, la artritis psoriásica, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn mediante el bloqueo de la vía de la citocina IL-23.

Se ha observado que las células mieloides que expresan el Fc- gamma receptor 1 (CD64) son una fuente predominante de IL-23 en el tejido inflamado en la psoriasis, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Guselkumab ha demostrado *in vitro* el bloqueo de la IL-23 y su unión a CD64. Estos resultados indican que el guselkumab es capaz de neutralizar la IL-23 en el origen celular de la inflamación.

Efectos farmacodinámicos

En un estudio en fase I, el tratamiento con guselkumab redujo la expresión de los genes de la vía de IL-23/Th17 y los perfiles de expresión de los genes asociados a la psoriasis, tal como demostraron análisis de ARNm obtenidos de biopsias de lesiones cutáneas de pacientes con psoriasis en placas en la semana 12 en comparación con el momento basal. En el mismo estudio en fase I, el tratamiento con guselkumab mejoró las mediciones histológicas de la psoriasis en la semana 12, incluyendo reducción del grosor de la epidermis y de la densidad de linfocitos T. Además, se observó una disminución de las concentraciones séricas de IL-17A, IL-17F e IL-22 en los pacientes tratados con guselkumab, en comparación con placebo, en los estudios en fase II y fase III de psoriasis en placas. Estos resultados son consistentes con el beneficio clínico observado del tratamiento con guselkumab en la psoriasis en placas.

En los pacientes con artritis psoriásica que participaron en los estudios de fase III, las concentraciones séricas de la proteína C reactiva de la fase aguda, el amiloide A sérico, la IL-6 y las citocinas efectoras del Th17, IL-17A, IL-17F e IL-22 estaban elevadas en el momento basal. Guselkumab redujo las concentraciones de estas proteínas en las 4 semanas siguientes al inicio del tratamiento. Guselkumab redujo aún más las concentraciones de estas proteínas en la semana 24 en comparación con el momento basal y también con el placebo.

En pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, el tratamiento con guselkumab produjo descensos de los marcadores inflamatorios, incluida la proteína C-reactiva (PCR) y la calprotectina fecal, a lo largo de la inducción hasta la semana 12, descenso que se mantuvo tras un año de tratamiento de mantenimiento. Las concentraciones séricas de las proteínas IL-17A, IL-22 e IFNγ se redujeron ya en la semana 4, y siguieron disminuyendo hasta la semana 12 de inducción. Guselkumab

también redujo las concentraciones de ARN de la biopsia de la mucosa del colon de IL-17A, IL-22 e IFNγ en la semana 12.

Eficacia clínica y seguridad

Colitis ulcerosa
La eficacia y la seguridad de guselkumab se evaluaron en tres estudios de fase III multicéntricos, aleatorizados, con enmascaramiento doble y controlados con placebo (estudio de inducción intravenosa QUASAR, estudio de mantenimiento QUASAR y estudio de inducción subcutánea ASTRO) en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que presentaron una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a corticosteroides, inmunomoduladores convencionales (AZA, 6-MP), terapia biológica (antagonistas del TNF alpha, vedolizumab), un inhibidor de Janus quinasa (JAK) y/o moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1PRM), aplicables únicamente al estudio ASTRO. Además, la eficacia y la seguridad de guselkumab se evaluaron en un estudio de fase IIb de inducción de búsqueda de dosis aleatorizado, con enmascaramiento doble, controlado con placebo, (estudio de inducción de determinación de dosis QUASAR) que incorporó a una población de pacientes con colitis ulcerosa similar a la del estudio de inducción de fase III.

La actividad de la enfermedad se evaluó mediante la puntuación Mayo modificada (mMS, por sus siglas en inglés), una puntuación Mayo de 3 componentes (0-9) que consiste en la suma de las siguientes subpuntuaciones (de 0 a 3 para cada subpuntuación): frecuencia de las deposiciones (SFS, por sus siglas en inglés), hemorragia rectal (RBS, por sus siglas en inglés) y hallazgos en la endoscopia revisada centralmente (ES, por sus siglas en inglés). La colitis ulcerosa activa de moderada a grave se definió como una mMS entre 5 y 9, una RBS ≥ 1 y una ES de 2 (definida por un eritema marcado, un patrón vascular ausente, friabilidad y/o erosiones) o un ES de 3 (definida por hemorragia espontánea y ulceración).

Estudio de inducción: QUASAR IS
En el estudio de inducción QUASAR IS, se aleatorizó a los pacientes en una proporción de 3:2 para recibir guselkumab 200 mg o placebo mediante perfusión intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Se evaluó a un total de 701 pacientes. Al inicio, la mediana de la mMS era de 7, teniendo un 35,5 % de pacientes una mMS basal de 5 a 6 y el 64,5 % una mMS de 7 a 9, y el 67,9 % de los pacientes una ES basal de 3. La mediana de la edad era de 39 años (con un intervalo de 18 a 79 años); el 43,1 % eran mujeres; y el 72,5 % se identificaron como blancos, el 21,4 % como asiáticos y el 1 % como negros.

A los pacientes inscritos se les permitió utilizar dosis estables de aminosalicilatos orales, MTX, 6-MP, AZA y/o corticosteroides orales. Al inicio del estudio, el 72,5 % de los pacientes recibían aminosalicilatos, un 20,8 % de los pacientes recibía inmunomoduladores (MTX, 6-MP, o AZA), y un 43,1 % de los pacientes recibían corticosteroides. No se permitieron tratamientos biológicos concomitantes ni inhibidores de JAK.

En un 49,1 % de los pacientes había fracasado previamente al menos un tratamiento biológico, y/o inhibidor de JAK. De estos pacientes, en el 87,5 %, el 54,1 % y el 18 % había fracasado previamente un bloqueante del TNF alpha, vedolizumab o un inhibidor de JAK, respectivamente, y en el 47,4 % había fracasado el tratamiento con 2 o más de estas terapias. El 48,4% de los pacientes no habían sido tratados previamente con inhibidores biológicos ni JAK, y un 2,6 % había recibido previamente un inhibidor biológico o JAK, pero no había fracasado.

El criterio de valoración principal fue la remisión clínica definida por el mMS en la semana 12. Los criterios de valoración secundarios en la semana 12 fueron la remisión sintomática, la curación endoscópica, la respuesta clínica, la curación histo-endoscópica de la mucosa, la respuesta a la fatiga y la remisión según el IBDQ (cuestionario para la enfermedad inflamatoria intestinal [por sus siglas en inglés *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*]) (Tabla 3).

Proporciones significativamente mayores de pacientes se encontraban en remisión clínica en la semana 12 en el grupo tratado con guselkumab en comparación con el grupo placebo.

Tabla 3: Proporción de pacientes que alcanzaron los criterios de valoración de la eficacia en la semana 12 en QUASAR IS

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 200 mg inducción intravenosa[a] %	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %)
Remisión clínica[b]			
Población total	8 % (N=280)	23 % (N=421)	15 % (10 %, 20 %)[c]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[d]	12 % (N=137)	32 % (N=202)	20 % (12 %, 28 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[e]	4 % (N=136)	13 % (N=208)	9 % (3 %, 14 %)
Remisión sintomática[f]			
Población total	21 % (N=280)	50 % (N=421)	29 % (23 %, 36 %)[c]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[d]	26 % (N=137)	60 % (N=202)	34 % (24 %, 44 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[e]	14 % (N=136)	38 % (N=208)	24 % (16 %, 33 %)
Curación endoscópica[g]			
Población total	11% (N=280)	27 % (N=421)	16 % (10 %, 21 %)[c]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[d]	17 % (N=137)	38 % (N=202)	21 % (12 %, 30 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[e]	5 % (N=136)	15 % (N=208)	10 % (4 %, 16 %)
Respuesta clínica[h]			
Población total	28 % (N=280)	62 % (N=421)	34 % (27 %, 41 %)[c]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[d]	35 % (N=137)	71 % (N=202)	36 % (26 %, 46 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[e]	20 % (N=136)	51 % (N=208)	32 % (22 %, 41 %)
Curación histo-endoscópica de la mucosa[i]			
Población total	8 % (N=280)	24 % (N=421)	16 % (11 %, 21 %)[c]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[d]	11 % (N=137)	33 % (N=202)	22 % (13 %, 30 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[e]	4 % (N=136)	13 % (N=208)	9 % (3 %, 15 %)
Respuesta a la fatiga[j]			
Población total	21 % (N=280)	41 % (N=421)	20 % (13 %, 26 %)[c]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[d]	29 % (N=137)	42 % (N=202)	12 % (2 %, 23 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[e]	13 % (N=136)	38 % (N=208)	25 % (17 %, 34 %)
Remisión IBDQ[k]			
Población total	30 % (N=280)	51 % (N=421)	22 % (15 %, 29 %)[c]

Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[d]	34 % (N=137)	62 % (N=202)	28 % (18 %, 38 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[e]	24 % (N=136)	39 % (N=208)	15 % (5 %, 25 %)

[a] Guselkumab 200 mg como inducción intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8.
[b] Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
[c] $p < 0{,}001$, diferencia entre tratamientos ajustada (IC del 95 %) basado en el método Cochran-Mantel-Haenszel (ajustado por factores de estratificación: estado de fracaso biológico y/o de inhibidores de JAK y uso concomitante de corticosteroides al inicio del estudio).
[d] Otros 7 pacientes en el grupo placebo y 11 pacientes en el grupo de guselkumab estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico o inhibidor de JAK, pero no fracasaron.
[e] Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF alpha, vedolizumab) y/o un inhibidor de Janus quinasa (JAK) para la colitis ulcerosa.
[f] Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial de la inducción, y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.
[g] Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
[h] Disminución desde el valor inicial de la inducción en la puntuación Mayo modificada en ≥ 30 % y ≥ 2 puntos, con una disminución ≥ 1 punto desde el valor inicial en la subpuntuación de hemorragia rectal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 ó 1.
[i] Una combinación de curación histológica [infiltración de neutrófilos en <5 % de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación según el sistema de clasificación de Geboes] y curación endoscópica según la definición anterior.
[j] La fatiga se evaluó mediante el formulario breve PROMIS-Fatiga 7a. La respuesta a la fatiga se definió como una mejora ≥ 7 puntos con respecto al valor inicial, que se considera clínicamente significativa.
[k] Puntuación total del cuestionario para la enfermedad inflamatoria intestinal ≥ 170.

QUASAR IS y el estudio QUASAR de inducción de búsqueda de dosis también incorporaron a 48 pacientes con una mMS inicial de 4, incluido un ES de 2 o 3 y un RBS ≥ 1. En los pacientes con un mMS inicial de 4, la eficacia del guselkumab en relación con el placebo, medida por la remisión clínica, la respuesta clínica y la curación endoscópica en la semana 12, fue coherente con la población total de colitis ulcerosa activa de moderada a grave.

Subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones
Se observaron disminuciones en las subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones ya en la semana 2 en los pacientes tratados con guselkumab y siguieron disminuyendo hasta la semana 12.

Estudio de mantenimiento: QUASAR MS
En QUASAR MS se evaluó a 568 pacientes que lograron una respuesta clínica a las 12 semanas tras la administración intravenosa de guselkumab en QUASAR IS o en el estudio QUASAR de inducción de búsqueda de dosis. En el QUASAR MS, estos pacientes fueron aleatorizados para recibir una pauta de mantenimiento subcutáneo de guselkumab 100 mg cada 8 semanas, guselkumab 200 mg cada 4 semanas o placebo durante 44 semanas.

El criterio de valoración principal fue la remisión clínica definida por la mMS en la semana 44. Los criterios de valoración secundarios en la semana 44 incluían, entre otros, la remisión sintomática, la curación endoscópica, la remisión clínica sin corticosteroides, la curación histo-endoscópica de la mucosa, la respuesta a la fatiga y la remisión según IBDQ (Tabla 4).

Proporciones significativamente mayores de pacientes estaban en remisión clínica en la semana 44 en ambos grupos tratados con guselkumab en comparación con el placebo.

Tabla 4: Proporción de pacientes que alcanzaron los criterios de valoración de la eficacia en la semana 44 en QUASAR MS

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 100 mg c8s inyección subcutánea[a] %	Guselkumab 200 mg c4s inyección subcutánea[b] %	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remisión clínica[c]					
Población total[d]	19 % (N=190)	45 % (N=188)	50 % (N=190)	25 % (16 %, 34 %)[e]	30 % (21 %, 38 %)[e]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	26 % (N=108)	50 % (N=105)	58 % (N=96)	24 % (12 %, 36 %)	29 % (17 %, 41 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	8 % (N=75)	40 % (N=77)	40 % (N=88)	30 % (19 %, 42 %)	32 % (21 %, 44 %)
Remisión sintomática[h]					
Población total[d]	37 % (N=190)	70 % (N=188)	69 % (N=190)	32 % (23 %, 41 %)[e]	31 % (21 %, 40 %)[e]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	46 % (N=108)	74 % (N=105)	76 % (N=96)	28 % (15 %, 40 %)	28 % (15 %, 41 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	24 % (N=75)	65 % (N=77)	60 % (N=88)	39 % (26 %, 52 %)	37 % (23 %, 50 %)
Remisión clínica sin corticosteroides[i]					
Población total[d]	18 % (N=190)	45 % (N=188)	49 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %)[e]	29 % (20 %, 38 %)[e]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	26 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	24 % (12 %, 36 %)	27 % (14 %, 39 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	7 % (N=75)	40 % (N=77)	40 % (N=88)	32 % (21 %, 43 %)	34 % (23 %, 45 %)
Curación endoscópica[j]					
Población total[d]	19 % (N=190)	49 % (N=188)	52 % (N=190)	30 % (21 %, 38 %)[e]	31 % (22 %, 40 %)[e]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	26 % (N=108)	53 % (N=105)	59 % (N=96)	27 % (15 %, 40 %)	30 % (18 %, 42 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	8 % (N=75)	45 % (N=77)	42 % (N=88)	36 % (24 %, 48 %)	35 % (23 %, 46 %)
Curación histo-endoscópica de la mucosa[k]					
Población total[d]	17 % (N=190)	44 % (N=188)	48 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %)[e]	30 % (21 %, 38 %)[e]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	23 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	26 % (14 %, 38 %)	30 % (17 %, 42 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	8 % (N=75)	38 % (N=77)	39 % (N=88)	28 % (16 %, 39 %)	31 % (20 %, 43 %)
Respuesta clínica[l]					
Población total[d]	43 % (N=190)	78 % (N=188)	75 % (N=190)	34 % (25 %, 43 %)[e]	31 % (21 %, 40 %)[e]

Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	54 % (N=108)	83 % (N=105)	81 % (N=96)	29 % (17 %, 41 %)	26 % (14 %, 39 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	28 % (N=75)	70 % (N=77)	67 % (N=88)	41 % (27 %, 54 %)	39 % (26 %, 53 %)
Mantenimiento de la remisión clínica en la semana 44 en pacientes que alcanzaron la remisión clínica 12 semanas después de la inducción					
Población total[q]	34 % (N=59)	61 % (N=66)	72 % (N=69)	26 % (9 %, 43 %)[m]	38 % (23 %, 54 %)[e]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	34 % (N=41)	65 % (N=43)	79 % (N=48)	31 % (9 %, 51 %)	45 % (25 %, 62 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	27 % (N=15)	60 % (N=20)	56 % (N=18)	33 % (-1 %, 62 %)	29 % (-6 %, 59 %)
Normalización endoscópica[n]					
Población total[d]	15 % (N=190)	35 % (N=188)	34 % (N=190)	18 % (10 %, 27 %)[e]	17 % (9 %, 25 %)[e]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	20 % (N=108)	38 % (N=105)	42 % (N=96)	17 % (6 %, 29 %)	17 % (6 %, 29 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	8 % (N=75)	31 % (N=77)	24 % (N=88)	21 % (10 %, 33 %)	16 % (6 %, 26 %)
Respuesta a la fatiga[o]					
Población total[d]	29 % (N=190)	51 % (N=188)	43 % (N=190)	20 % (11 %, 29 %)[e]	13 % (3 %, 22 %)[m]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	36 % (N=108)	51 % (N=105)	53 % (N=96)	15 % (2 %, 28 %)	16 % (3 %, 29 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	19 % (N=75)	47 % (N=77)	32 % (N=88)	27 % (13 %, 40 %)	13 % (1 %, 26 %)
Remisión IBDQ[p]					
Población total[d]	37 % (N=190)	64 % (N=188)	64 % (N=190)	26 % (17 %, 36 %)[e]	26 % (16 %, 35 %)[e]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	49 % (N=108)	68 % (N=105)	74 % (N=96)	19 % (6 %, 32 %)	24 % (11 %, 37 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	19 % (N=75)	58 % (N=77)	53 % (N=88)	38 % (26 %, 50 %)	35 % (23 %, 48 %)

[a] Guselkumab 100 mg como inyección subcutánea cada 8 semanas tras la pauta de inducción.
[b] Guselkumab 200 mg como inyección subcutánea cada 4 semanas tras la pauta de inducción.
[c] Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
[d] Pacientes que lograron una respuesta clínica 12 semanas después de la administración intravenosa de guselkumab en el estudio de inducción QUASAR o el estudio de inducción de determinación de dosis QUASAR.
[e] $p < 0{,}001$, diferencia entre tratamientos ajustada (IC del 95 %) basado en el método Cochran-Mantel-Haenszel ajustado por factores de estratificación de aleatorización.
[f] Otros 7 pacientes en el grupo placebo, 6 pacientes en el grupo de guselkumab 100 mg y 6 pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico o inhibidor de JAK, pero no fracasaron.
[g] Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF alpha, vedolizumab) y/o un inhibidor de Janus quinasa [JAK] para la colitis ulcerosa.
[h] Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial de la inducción, y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.
[i] No haber necesitado ningún tratamiento con corticosteroides durante al menos 8 semanas antes de la semana 44 y también cumplir los criterios de remisión clínica en la semana 44.
[j] Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
[k] Una combinación de curación histológica [infiltración de neutrófilos en <5 % de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación según el sistema de clasificación de Geboes] y curación endoscópica según la definición anterior.
[l] Disminución desde el valor inicial de la inducción en la puntuación Mayo modificada en ≥ 30 % y ≥ 2 puntos, con una disminución ≥ 1 punto desde el valor inicial en la subpuntuación de hemorragia rectal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 ó 1.
[m] $p < 0{,}01$, diferencia entre tratamientos ajustada (IC del 95 %) basado en el método Cochran-Mantel-Haenszel ajustado por factores de estratificación de aleatorización
[n] Una subpuntuación de endoscopia de 0.
[o] La fatiga se evaluó mediante el formulario breve PROMIS-Fatiga 7a. La respuesta a la fatiga se definió como una mejora ≥ 7 puntos con respecto al valor inicial en la inducción, que se considera clínicamente significativa.
[p] Puntuación total del cuestionario para la enfermedad inflamatoria intestinal ≥ 170.
[q] Sujetos que alcanzaron la remisión clínica 12 semanas después de la administración intravenosa de guselkumab en el estudio de inducción QUASAR o el estudio de inducción de determinación de dosis QUASAR.
[r] Otros 3 pacientes en el grupo placebo, 3 pacientes en el grupo de guselkumab 100 mg y 3 pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico o inhibidor de JAK, pero no fracasaron.

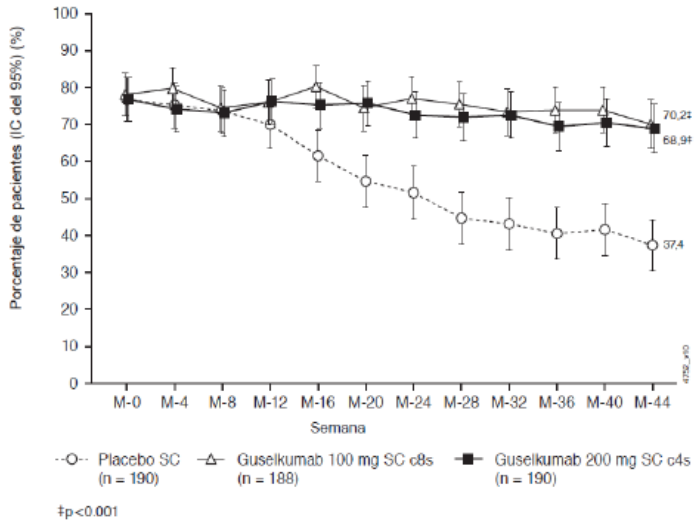
En QUASAR IS y QUASAR MS, la eficacia y la seguridad de guselkumab se demostraron de forma consistente independientemente de la edad, el sexo, la raza, el peso corporal y el tratamiento previo con un tratamiento biológico o un inhibidor de JAK.

En QUASAR MS, los pacientes con una carga inflamatoria elevada tras completar la pauta posológica de inducción obtuvieron un beneficio adicional de la dosis de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s en comparación con la dosis de 100 mg subcutánea c8s. Se observaron diferencias numéricas clínicamente significativas de >15 % entre los dos grupos de dosis de guselkumab entre los pacientes con un nivel de PCR de >3 mg/l tras completar la dosis de inducción para los siguientes criterios de valoración en la semana 44: remisión clínica (48 % 200 mg c4s comparado con 30 % 100 mg c8s), mantenimiento de la remisión clínica (88 % 200 mg c4s comparado con 50 % 100 mg c8s), remisión clínica sin corticosteroides (46 % 200 mg c4s comparado con 30 % 100 mg c8s), curación endoscópica (52 % 200 mg c4s comparado con 35 % 100 mg c8s), y la curación histo-endoscópica de la mucosa (46 % 200 mg c4s comparado con 29 % 100 mg c8s).

En QUASAR MS se incluyeron a 31 pacientes con una mMS inicial de inducción de 4, incluido un ES de 2 o 3 y un RBS ≥ 1 que lograron una respuesta clínica 12 semanas después de la administración intravenosa de guselkumab en QUASAR IS o en el estudio QUASAR de inducción de búsqueda de dosis. En estos pacientes, la eficacia del guselkumab en relación con el placebo, medida por la remisión clínica, la respuesta clínica, y la curación endoscópica en la semana 44 fue coherente con la población total.

Remisión sintomática a lo largo del tiempo
En QUASAR MS la remisión sintomática definida como una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial de la inducción, y una subpuntuación de la hemorragia rectal de 0 se mantuvo hasta la semana 44 en ambos grupos de tratamiento con guselkumab, mientras que se observó un descenso en el grupo placebo (Figura 1):

Figura 1: Proporción de pacientes en remisión sintomática hasta la semana 44 en QUASAR MS



Pacientes con respuesta en la semana 24 al tratamiento ampliado con guselkumab
Los pacientes tratados con guselkumab que no presentaban respuesta clínica en la semana 12 de inducción, recibieron guselkumab 200 mg subcutáneo en las semanas 12, 16 y 20. En QUASAR IS, 66/120 (55 %) de los pacientes tratados con guselkumab que no presentaban respuesta clínica en la semana 12 de inducción alcanzaron respuesta clínica en la semana 24. Quienes presentaron respuesta a guselkumab en la semana 24 entraron en QUASAR MS y recibieron guselkumab 200 mg subcutáneo cada 4 semanas. En la semana 44 de QUASAR MS, 83/123 (67 %) de estos pacientes mantuvieron la respuesta clínica y 37/123 (30 %) alcanzaron la remisión clínica.

Recuperación de la eficacia tras la pérdida de respuesta a guselkumab
Diecinueve pacientes que recibieron guselkumab 100 mg subcutáneo c8s que experimentaron una primera pérdida de respuesta (10 %) entre la semana 8 y 32 de QUASAR MS recibieron una dosificación enmascarada de guselkumab con 200 mg de guselkumab subcutáneo c4s y 11 de estos pacientes (58 %) lograron respuesta sintomática y 5 pacientes (26 %) lograron remisión sintomática tras 12 semanas.

Evaluación histológica y endoscópica
La remisión histológica se definió como una puntuación histológica de Geboes ≤ 2 B.0 (ausencia de neutrófilos en la mucosa [tanto en la lámina propia como en el epitelio], ausencia de destrucción de las criptas y ausencia de erosiones, ulceraciones o tejido de granulación según el sistema de clasificación de Geboes). En QUASAR IS, se alcanzó la remisión histológica en la semana 12 en el 40 % de los pacientes tratados con guselkumab y un 19 % de los pacientes del grupo placebo. En QUASAR MS, se alcanzó la remisión histológica en la semana 44 en el 59 % y en el 61 % de los pacientes tratados con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s y guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y el 27 % de los pacientes del grupo placebo.

La normalización del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como ES de 0. En QUASAR IS, la normalización endoscópica en la semana 12 se logró en un 15 % de los pacientes tratados con guselkumab y en un 5 % de los pacientes del grupo placebo.

Resultados compuestos histológico-endoscópicos de la mucosa
La combinación de remisión sintomática, normalización endoscópica, remisión histológica y calprotectina fecal ≤ 250 mg/kg en la semana 44 fue alcanzada por una mayor proporción de pacientes tratados con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s en comparación con placebo (22 % y 28 % comparado con un 9 %, respectivamente).

Calidad de vida relacionada con la salud
En la semana 12 de QUASAR IS, los pacientes que recibieron guselkumab mostraron mejoras mayores y clínicamente significativas desde el inicio en comparación con placebo en la calidad de vida específica de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) evaluada mediante la puntuación total del IBDQ, y las puntuaciones de todos los dominios del IBDQ (síntomas intestinales, incluidos el dolor abdominal y la urgencia intestinal, función sistémica, función emocional y función social). Estas mejoras se mantuvieron en los pacientes tratados con guselkumab en QUASAR MS hasta la semana 44.

Hospitalizaciones relacionadas con la colitis ulcerosa
Hasta la semana 12 de QUASAR IS, hubo una menor proporción de pacientes del grupo de guselkumab en comparación con el grupo placebo con hospitalizaciones relacionadas con la colitis ulcerosa (1,9 %, 8/421 comparado con 5,4 %, 15/280).

ASTRO
En el estudio ASTRO, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 para recibir tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 100 mg subcutáneo cada 8 semanas, o para recibir tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 200 mg subcutáneo cada 4 semanas, o para recibir placebo.

Se evaluó un total de 418 pacientes. La mediana de edad de los pacientes fue de 40 años (intervalo, 18-80 años), el 38,8 % eran mujeres; y el 64,6 % se identificaron como blancos, el 28,9 % como asiáticos y el 3,1 % como negros.

Los pacientes incluidos en el estudio pudieron recibir dosis estables de aminosalicilatos orales, inmunomoduladores (AZA, 6-MP, MTX) y/o corticosteroides orales (hasta 20 mg/día de prednisona o equivalente). En el momento basal, el 77,3 % de los pacientes estaban en tratamiento con aminosalicilatos, el 20,1 % de los pacientes estaban siendo tratados con inmunomoduladores y el 32,8 % de los pacientes estaban recibiendo corticosteroides. No se permitió el uso concomitante de tratamientos biológicos, inhibidores de JAK ni S1PRM. El 40,2 % de los pacientes no habían respondido a un tratamiento previo con al menos un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM, el 58,1 % no habían recibido previamente tratamientos biológicos, inhibidores de JAK ni S1PRM y el 1,7 % habían recibido y respondido previamente a un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM.

En el estudio ASTRO, el criterio de valoración principal fue la remisión clínica en la semana 12 según lo definido por la mMS. Los criterios de valoración secundarios en la semana 12 fueron la remisión sintomática, la curación endoscópica, la respuesta clínica y la curación histo-endoscópica de la mucosa (ver Tabla 5). Los criterios de valoración secundarios en semana 24 fueron la remisión clínica y la curación endoscópica (ver Tabla 6).

Tabla 5: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de eficacia en la semana 12 en ASTRO

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 400 mg inducción subcutánea[a] %	Diferencia del tratamiento frente a placebo (IC del 95 %)[b]
Remisión clínica[c]			
Población total	6 % (N=139)	28 % (N=279)	21 % (15 %, 28 %)[e]
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo[f]	9 % (N=79)	36 % (N=164)	27 % (18 %, 37 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM[g]	4 % (N=56)	16 % (N=112)	12 % (3 %, 20 %)
Remisión sintomática[d]			
Población total	21 % (N=139)	51 % (N=279)	30 % (22 %, 39 %)[e]
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo[f]	25 % (N=79)	59 % (N=164)	34 % (22 %, 46 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM[g]	14 % (N=56)	41 % (N=112)	26 % (13 %, 39 %)
Curación endoscópica[h]			
Población total	13 % (N=139)	37 % (N=279)	24 % (17 %, 32 %)[e]
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo[f]	18 % (N=79)	46 % (N=164)	28 % (17 %, 40 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM[g]	7 % (N=56)	24 % (N=112)	16 % (6 %, 26 %)
Respuesta clínica[i]			
Población total	35 % (N=139)	66 % (N=279)	31 % (22 %, 40 %)[e]
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo[f]	42 % (N=79)	71 % (N=164)	30 % (17 %, 43 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM[g]	25 % (N=56)	57 % (N=112)	31 % (17 %, 45 %)
Curación histo-endoscópica de la mucosa[j]			
Población total	11 % (N=139)	30 % (N=279)	20 % (12 %, 27 %)[e]
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo[f]	14 % (N=79)	38 % (N=164)	25 % (14 %, 35 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM[g]	7 % (N=56)	19 % (N=112)	11 % (1 %, 20 %)

[a] Inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8.

[b] La diferencia entre tratamientos ajustada y los IC se basaron en la diferencia de riesgo común determinada mediante ponderaciones por estratos de Mantel-Haenszel y el estimador de la varianza de Sato. Las variables de estratificación utilizadas fueron el fracaso previo de un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK y/o un S1PRM (sí o no) y la subpuntuación endoscópica de Mayo en el momento basal (moderada [2] o intensa [3]).

[c] Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

[d] Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.

[e] $p < 0{,}001$.

[f] Otros 4 pacientes en el grupo placebo y 3 pacientes en el grupo de guselkumab estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM, pero no hubo fracaso.

[g] Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF, vedolizumab), un inhibidor de JAK y/o un S1PRM para la colitis ulcerosa.

[h] Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

[i] Disminución desde el valor inicial de la inducción en la puntuación Mayo modificada en ≥ 30 % y ≥ 2 puntos, con una disminución ≥ 1 punto desde el valor inicial en la subpuntuación de hemorragia rectal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 ó 1.

[j] Una subpuntuación de endoscopia de 0, o de 1 sin friabilidad y una puntuación de Geboes ≤ 3,1 (indicativa de infiltración de neutrófilos en < 5 % de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación).

Tabla 6: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de eficacia en la semana 24 en ASTRO

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 400 mg inducción s.c.→ 100 mg c8s inyección subcutánea[a] %	Guselkumab 400 mg inducción s.c.→ 200 mg c4s inyección subcutánea[b] %	Diferencia del tratamiento frente a placebo (IC del 95 %)[c]	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remisión clínica[d]					
Población total	9 % (N=139)	35 % (N=139)	36 % (N=140)	26 % (17 %, 35 %)[e]	27 % (18 %, 36 %)[e]
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo[f]	13 % (N=79)	49 % (N=81)	43 % (N=83)	37 % (24 %, 50 %)	31 % (18 %, 44 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM[g]	5 % (N=56)	16 % (N=57)	27 % (N=55)	10 % (-1 %, 21 %)	21 % (9 %, 34 %)
Curación endoscópica[h]					
Población total	12 % (N=139)	40 % (N=139)	45 % (N=140)	28 % (18 %, 38 %)[e]	33 % (23 %, 42 %)[e]
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo[f]	18 % (N=79)	54 % (N=81)	52 % (N=83)	37 % (23 %, 51 %)	34 % (21 %, 48 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM[g]	5 % (N=56)	19 % (N=57)	36 % (N=55)	13 % (1 %, 25 %)	30 % (17 %, 44 %)

[a] Tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg s.c. en las semanas 0, 4 y 8 seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 100 mg s.c. cada 8 semanas.

[b] Tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg s.c. en las semanas 0, 4 y 8, seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 200 mg s.c. cada 4 semanas.

[c] La diferencia entre tratamientos ajustada y los IC se basaron en la diferencia de riesgo común determinada mediante ponderaciones por estratos de Mantel-Haenszel y el estimador de la varianza de Sato. Las variables de estratificación utilizadas fueron el fracaso previo de un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK y/o un S1PRM (sí o no) y la subpuntuación endoscópica de Mayo en el momento basal (moderada [2] o intensa [3]).

[d] Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

[e] $p < 0{,}001$.

[f] Otros 4 pacientes en el grupo placebo, 1 paciente en el grupo de guselkumab 100 mg y 2 pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM, pero no hubo fracaso.

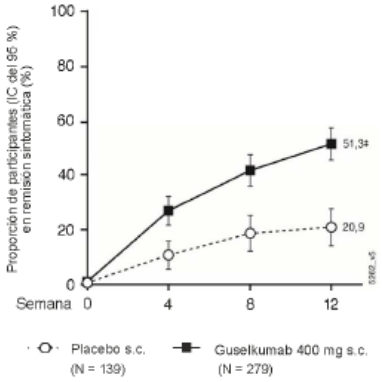
[g] Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF, vedolizumab), un inhibidor de JAK y/o un S1PRM para la colitis ulcerosa.

[h] Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

Remisión sintomática a lo largo del tiempo

En el estudio ASTRO, la remisión sintomática, definida por una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no aumentara con respecto al valor inicial y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 hasta la semana 12, se alcanzó en una mayor proporción de pacientes de los grupos de guselkumab en comparación con el grupo placebo (Figura 2):

Figura 2: Proporción de pacientes en remisión sintomática hasta la semana 12 en ASTRO



‡p < 0,001

Subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones
Se observaron disminuciones en las subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones ya en la semana 2 en los pacientes tratados con guselkumab en comparación con los que recibieron placebo.

Evaluación histológica y endoscópica
La remisión histológica en la semana 12 se alcanzó en el 44 % de los pacientes que recibieron tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en comparación con el 20 % de los pacientes que recibieron placebo.

La normalización endoscópica en la semana 24 se alcanzó en el 21 % y el 26 % de los pacientes que recibieron tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo, seguido de guselkumab 100 mg administrado por inyección subcutánea en la semana 16 y cada 8 semanas a partir de entonces, o de guselkumab 200 mg administrado por inyección subcutánea en la semana 12 y cada 4 semanas a partir de entonces, respectivamente, en comparación con el 4 % de los pacientes que recibieron placebo.

Dolor abdominal y urgencia intestinal
Hubo una mayor proporción de pacientes tratados con guselkumab 400 mg subcutáneo como tratamiento de inducción en comparación con los que recibieron placebo que no presentaban dolor abdominal (56 % frente al 31 %) ni urgencia intestinal (49 % frente al 24 %) en la semana 12.

Calidad de vida relacionada con la salud
La calidad de vida relacionada con la salud específica de la enfermedad se evaluó mediante el IBDQ. Hubo una mayor proporción de pacientes en el grupo combinado de guselkumab 400 mg s.c. (61 %) que alcanzaron la remisión según el IBDQ en la semana 12, en comparación con el grupo placebo (34 %).

Enfermedad de Crohn
La eficacia y la seguridad de guselkumab se evaluaron en tres estudios clínicos de fase III en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa moderada o grave que presentaban una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a corticosteroides orales, inmunomoduladores convencionales (AZA, 6-MP, MTX) y/o terapia biológica (antagonista del TNF o vedolizumab): dos estudios de diseño idéntico de 48 semanas multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y tratamiento activo (ustekinumab) con grupos paralelos (GALAXI 2 y GALAXI 3) y un estudio de 24 semanas, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con grupos paralelos

(GRAVITI). Los tres estudios tenían un diseño «treat-through», es decir, los pacientes aleatorizados al grupo de guselkumab (o ustekinumab para GALAXI 2 y GALAXI 3) mantuvieron la asignación a ese tratamiento durante todo el estudio.

GALAXI 2 y GALAXI 3
En los estudios de fase III GALAXI 2 y GALAXI 3, enfermedad de Crohn activa moderada o grave se definió como una puntuación en el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn [CDAI] de ≥ 220 y ≤ 450 y una puntuación en el Índice de Calificación Endoscópica Simplificada para EC (SES-CD) de ≥ 6 (o ≥ 4 para pacientes con enfermedad ileal aislada). Entre los criterios adicionales para GALAXI 2/3 se incluía una puntuación diaria media de frecuencia de deposiciones (FD) > 3 o una puntuación diaria media de dolor abdominal (DA) > 1.

En los estudios GALAXI 2 y GALAXI 3, los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 2:2:2:1 para recibir una dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s; o una dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s; o una dosis de inducción de ustekinumab de aproximadamente 6 mg/kg intravenoso en la semana 0, seguida de una dosis de mantenimiento de ustekinumab 90 mg subcutáneo c8s; o placebo. Los pacientes que no respondieron al placebo recibieron ustekinumab a partir de la semana 12.

Se evaluó un total de 1 021 pacientes en GALAXI 2 (n=508) y GALAXI 3 (n=513). La mediana de edad era de 34 años (con intervalo 18 a 83 años), el 57,6 % eran hombres; y el 74,3 % se identificaron como blancos, el 21,3 % como asiáticos y el 1,5 % como negros.

En GALAXI 2, el 52,8 % de los pacientes habían fracasado previamente al menos a un tratamiento biológico (el 50,6 % eran intolerantes o habían fracasado al menos 1 tratamiento anti-TNFα anterior, el 7,5 % eran intolerantes o habían fracasado a un tratamiento anterior con vedolizumab), el 41,9 % nunca había recibido tratamiento biológico y el 5,3 % había recibido un tratamiento biológico anterior sin fracaso. Al inicio, el 37,4 % de los pacientes estaba recibiendo corticosteroides orales y el 29,9 % de los pacientes estaba recibiendo inmunomoduladores convencionales.

En GALAXI 3, el 51,9 % de los pacientes había sufrido anteriormente un fracaso de al menos un tratamiento biológico (el 50,3 % eran intolerantes o habían fracasado al menos a 1 tratamiento anterior anti-TNFα, el 9,6 % eran intolerantes o habían fracasado a un tratamiento anterior con vedolizumab), el 41,5 % nunca había recibido tratamiento biológico y el 6,6 % había recibido un tratamiento biológico anterior sin fracaso. Al inicio, el 36,1 % de los pacientes estaba recibiendo corticosteroides orales y el 30,2 % de los pacientes estaban recibiendo inmunomoduladores convencionales.

Los resultados de los criterios de valoración co-primarios y los criterios de valoración secundarios principales en comparación con el placebo en GALAXI 2 y GALAXI 3 se presentan en las Tablas 7 (semana 12) y 8 (semana 48). Los resultados de los criterios de valoración secundarios principales en la semana 48 comparados con ustekinumab se presentan en las Tablas 9 y 10.

Tabla 7: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia co-primarios y los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 12 en GALAXI 2 y GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guselkumab inducción intravenosa[a] %	Placebo %	Guselkumab inducción intravenosa[a] %
Criterios de valoración co-primarios de la eficacia				
Remisión clínica[b] en la semana 12				
Población total	22 % (N=76)	47 %[i] (N=289)	15 % (N=72)	47 %[i] (N=293)
Sin tratamiento biológico previo[c]	18 % (N=34)	50 % (N=121)	15 % (N=27)	50 % (N=123)

Fracaso de tratamiento biológico previo[d]	23 % (N=39)	45 % (N=150)	15 % (N=39)	47 % (N=150)
Respuesta endoscópica[e] en la semana 12				
Población total	11 % (N=76)	38 %[i] (N=289)	14 % (N=72)	36 %[i] (N=293)
Sin tratamiento biológico previo[c]	15 % (N=34)	51 % (N=121)	22 % (N=27)	41 % (N=123)
Fracaso de tratamiento biológico previo[d]	5 % (N=39)	27 % (N=150)	8 % (N=39)	31 % (N=150)
Criterios de valoración de la eficacia secundarios principales				
Remisión PRO-2[f] en la semana 12				
Población total	21 % (N=76)	43 %[i] (N=289)	14 % (N=72)	42 %[i] (N=293)
Sin tratamiento biológico previo[c]	24 % (N=34)	43 % (N=121)	15 % (N=27)	47 % (N=123)
Fracaso del tratamiento biológico previo[d]	13 % (N=39)	41 % (N=150)	13 % (N=39)	39 % (N=150)
Respuesta de fatiga[g] en la semana 12				
Población total	29 % (N=76)	45 %[j] (N=289)	18 % (N=72)	43 %[i] (N=293)
Sin tratamiento biológico previo[c]	32 % (N=34)	48 % (N=121)	19 % (N=27)	46 % (N=123)
Fracaso del tratamiento biológico previo[d]	26 % (N=39)	41 % (N=150)	18 % (N=39)	43 % (N=150)
Remisión endoscópica[h] en la semana 12				
Población total	1 % (N=76)	15 % (N=289)	8 % (N=72)	16 % (N=293)
Sin tratamiento biológico previo[c]	3 % (N=34)	22 % (N=121)	19 % (N=27)	25 % (N=123)
Fracaso del tratamiento biológico previo[d]	0 % (N=39)	9 % (N=150)	0 % (N=39)	9 % (N=150)

[a] Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8 – En esta columna se combinaron dos grupos de tratamiento con guselkumab, ya que los pacientes recibieron la misma pauta de inducción intravenosa antes de la semana 12.

[b] Remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150.

[c] 9 pacientes adicionales en el grupo de placebo y 38 pacientes adicionales en el grupo de guselkumab 200 mg intravenoso habían recibido tratamiento biológico previo sin fracaso.

[d] Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (inhibidores de TNF o vedolizumab) para la enfermedad de Crohn.

[e] Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2.

[f] Remisión PRO-2 se define como una puntuación diaria media de DA de 1 o menos y una puntuación diaria media de FD de 3 o menos, y ausencia de empeoramiento del DA o la FD desde el inicio.

[g] Respuesta de fatiga se define como una mejora de ≥ 7 puntos en el cuestionario abreviado de valoración de la fatiga PROMIS 7a.

[h] Remisión endoscópica se define como una puntuación SES-CD ≤ 2.

[i] $p < 0{,}001$

[j] $p < 0{,}05$

Tabla 8: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 48 en GALAXI 2 y GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	**Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea[a]**	**Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea[b]**	**Placebo (N=72)**	**Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea[a]**	**Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea[b]**
Remisión clínica sin corticosteroides[c] en la semana 48[f]						
Población total	12 % (N=76)	45 %* (N=143)	51 %* (N=146)	14 % (N=72)	44 %* (N=143)	48 %* (N=150)
Respuesta endoscópica[d] en la semana 48[f]						
Población total	7 % (N=76)	38 %* (N=143)	38 %* (N=146)	6 % (N=72)	33 %* (N=143)	36 %* (N=150)

[a] Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

[b] Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

[c] Remisión clínica sin corticosteroides se define como una puntuación CDAI < 150 en la semana 48 y no estar recibiendo corticosteroides en la semana 48.

[d] Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2.

[e] $p < 0{,}001$

[f] Los pacientes que cumplieron los criterios de respuesta inadecuada en la semana 12 se consideraron pacientes que no respondieron al tratamiento en la semana 48, con independencia del grupo de tratamiento.

Tabla 9: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a ustekinumab en la semana 48 en GALAXI 2 y GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg inducción intravenosa → 90 mg c8s inyección subcutánea[a]	**Guselkumab inducción intravenosa→ 100 mg c8s inyección subcutánea[b]**	**Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea[c]**	**Ustekinumab 6 mg/kg inducción intravenosa → 90 mg c8s inyección subcutánea[a]**	**Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea[b]**	**Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea[c]**
Remisión clínica en la semana 48 y respuesta endoscópica[d] en la semana 48						
Población total	39 % (N=143)	42 % (N=143)	49 % (N=146)	28 % (N=148)	41 %[k] (N=143)	45 %[k] (N=150)
Respuesta endoscópica[e] en la semana 48[l]						
Población total	42 % (N=143)	49 % (N=143)	56 % (N=146)	32 % (N=148)	47 % (N=143)	49 % (N=150)
Remisión endoscópica[f] en la semana 48						
Población total	20 % (N=143)	27 % (N=143)	24 % (N=146)	13 % (N=148)	24 %[k] (N=143)	19 % (N=150)
Remisión clínica[g] en la semana 48						
Población total	65 % (N=143)	64 % (N=143)	75 % (N=146)	61 % (N=148)	66 % (N=143)	66 % (N=150)
Remisión clínica sin corticosteroides[h] en la semana 48[l]						
Población total	61 % (N=143)	63 % (N=143)	71 % (N=146)	59 % (N=148)	64 % (N=143)	64 % (N=150)
Remisión clínica duradera[i] en la semana 48						
Población total	45 % (N=143)	46 % (N=143)	52 % (N=146)	39 % (N=148)	50 % (N=143)	49 % (N=150)

Remisión PRO-2[j] en la semana 48						
Población total	59 % (N=143)	60 % (N=143)	69 % (N=146)	53 % (N=148)	58 % (N=143)	56 % (N=150)

[a] Dosis de inducción de ustekinumab 6 mg/kg intravenoso en la semana 0, seguida de ustekinumab 90 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
[b] Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
[c] Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
[d] Combinación de remisión clínica y respuesta endoscópica como se describe a continuación
[e] Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2.
[f] Remisión endoscópica se define como una puntuación SES-CD ≤ 2.
[g] Remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150.
[h] Remisión clínica sin corticosteroides se define como una puntuación CDAI < 150 en la semana 48 y no estar recibiendo corticosteroides en la semana 48.
[i] Remisión clínica duradera se define como una puntuación CDAI < 150 para ≥ 80 % de todas las visitas entre la semana 12 y la semana 48 (como mínimo 8 de 10 visitas), que debe incluir la semana 48.
[j] Remisión PRO-2 se define como una puntuación diaria media de DA de 1 o menos y una puntuación diaria media de FD de 3 o menos, y ausencia de empeoramiento del DA o la FD desde el inicio.
[k] $p < 0{,}05$
[l] Las respuestas en la semana 48 se evaluaron con independencia de la respuesta clínica en la semana 12.

Tabla 10: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia con guselkumab frente a ustekinumab en la semana 48 en los estudios agrupados GALAXI 2 y GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/kg inducción intravenosa → 90 mg c8s inyección subcutánea[a]	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea[b]	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea[c]
Remisión clínica en la semana 48 y respuesta endoscópica[d] en la semana 48			
Población total	34 % (N=291)	42 % (N=286)	47 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo[e]	43 % (N=121)	51 % (N=116)	55 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo[f]	26 % (N=156)	37 % (N=153)	41 % (N=147)
Respuesta endoscópica[g] en la semana 48			
Población total	37 % (N=291)	48 % (N=286)	53 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo[e]	43 % (N=121)	59 % (N=116)	59 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo[f]	31 % (N=156)	43 % (N=153)	47 % (N=147)
Remisión endoscópica[h] en la semana 48			
Población total	16 % (N=291)	25 % (N=286)	21 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo[e]	19 % (N=121)	34 % (N=116)	27 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo[f]	13 % (N=156)	21 % (N=153)	14 % (N=147)

Remisión clínica[i] en la semana 48			
Población total	63 % (N=291)	65 % (N=286)	70 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo[e]	75 % (N=121)	73 % (N=116)	77 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo[f]	53 % (N=156)	61 % (N=153)	64 % (N=147)

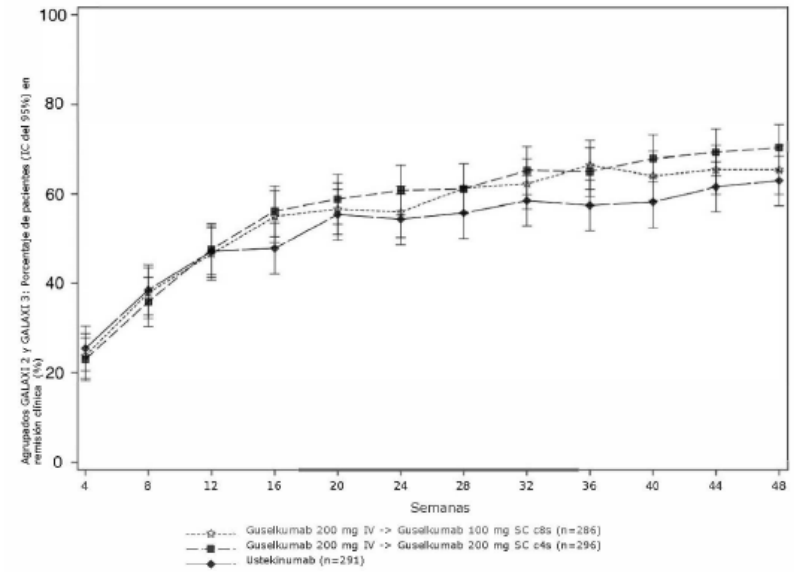
[a] Dosis de inducción de ustekinumab 6 mg/kg intravenoso en la semana 0, seguida de ustekinumab 90 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
[b] Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
[c] Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
[d] Combinación de remisión clínica y respuesta endoscópica como se describe a continuación
[e] 14 pacientes adicionales del grupo de ustekinumab, 21 pacientes adicionales del grupo de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s, y 17 pacientes adicionales del grupo de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s habían recibido tratamiento biológico previo sin fracaso.
[f] Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (inhibidores de TNF o vedolizumab) para la enfermedad de Crohn.
[g] Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2.
[h] Remisión endoscópica se define como puntuación SES-CD ≤ 2.
[i] Remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150.

En GALAXI 2 y GALAXI 3, la eficacia y la seguridad de guselkumab se demostraron de forma consistente con independencia de la edad, el sexo, la raza y el peso corporal.

En los análisis subpoblacionales de los estudios agrupados de fase III GALAXI, los pacientes con alta carga inflamatoria tras la finalización de la pauta de inducción lograron un beneficio adicional de la pauta de mantenimiento con guselkumab 200 mg subcutáneo c4s en comparación con la pauta de mantenimiento con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s. Se observó una diferencia clínicamente significativa entre los dos grupos de dosis de guselkumab en los pacientes con una concentración de PCR > 5 mg/l después de la finalización de la pauta de inducción para los criterios de valoración de remisión clínica en la semana 48 (100 mg subcutáneo c8s: 54,1 % frente a 200 mg subcutáneo c4s: 71,0 %); respuesta endoscópica en la semana 48 (100 mg subcutáneo c8s: 36,5 % frente a 200 mg subcutáneo c4s: 50,5 %); y remisión PRO-2 en la semana 48 (100 mg subcutáneo c8s: 51,8 % frente a 200 mg subcutáneo c4s: 61,7 %).

Remisión clínica a lo largo del tiempo
Se registraron las puntuaciones CDAI en cada visita de los pacientes. La proporción de pacientes en remisión clínica hasta la semana 48 se presenta en la Figura 3.

Figura 3: Proporción de pacientes en remisión clínica hasta la semana 48 en los estudios agrupados GALAXI 2 y GALAXI 3



Calidad de vida relacionada con la salud

Se observaron mayores mejoras desde el inicio en la semana 12 en los grupos de tratamiento con guselkumab en comparación con el grupo de placebo para la calidad de vida específica de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) evaluada mediante la puntuación total del IBDQ. Las mejoras se mantuvieron hasta la semana 48 en ambos estudios.

GRAVITI

En el estudio de fase III GRAVITI, la enfermedad de Crohn activa moderada o grave se definió como una puntuación CDAI de ≥ 220 y ≤ 450 y una EC (SES-CD) de ≥ 6 (o ≥ 4 para pacientes con enfermedad ileal aislada) y una puntuación diaria media de FD ≥ 4 o de DA ≥ 2.

En GRAVITI, los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1:1 para recibir una dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s; o una dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s; o placebo. Todos los pacientes del grupo de placebo que cumplieron los criterios de rescate recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 16, 20 y 24, seguida de una dosis de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s.

Se evaluó un total de 347 pacientes. La mediana de edad de los pacientes era de 36 años (con un intervalo de 18 a 83 años), el 58,5 % eran hombres, y el 66 % se identificaron como blancos, el 21,9 % como asiáticos y el 2,6 % como negros.

En el estudio GRAVITI, el 46,4 % de los pacientes habían fracasado al menos a un tratamiento biológico, el 46,4 % nunca había recibido tratamiento biológico y el 7,2 % había recibido un tratamiento biológico anterior sin fracaso. Al inicio, el 29,7 % de los pacientes estaba recibiendo corticosteroides orales y el 28,5 % de los pacientes estaba recibiendo inmunomoduladores convencionales.

Los resultados de los criterios de valoración de la eficacia co-primarios y los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales en comparación con el placebo en la semana 12 se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia co-primarios y los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 12 en GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg inyección subcutánea[a]
Criterios de valoración co-primarios de la eficacia		
Remisión clínica[b] en la semana 12		
Población total	21 % (N=117)	56 %[c] (N=230)
Sin tratamiento biológico previo[d]	25 % (N=56)	50 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo[e]	17 % (N=53)	60 % (N=108)
Respuesta endoscópica[f] en la semana 12		
Población total	21 % (N=117)	41 %[c] (N=230)
Sin tratamiento biológico previo[d]	27 % (N=56)	49 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo[e]	17 % (N=53)	33 % (N=108)
Criterios de valoración de la eficacia secundarios principales		
Respuesta clínica[g] en la semana 12		
Población total	33 % (N=117)	73 %[c] (N=230)
Sin tratamiento biológico previo[d]	38 % (N=56)	68 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo[e]	28 % (N=53)	78 % (N=108)
Remisión PRO-2[h] en la semana 12		
Población total	17 % (N=117)	49 %[c] (N=230)
Sin tratamiento biológico previo[d]	18 % (N=56)	44 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo[e]	17 % (N=53)	52 % (N=108)

[a] Guselkumab 400 mg subcutáneo en la semana 0, la semana 4 y la semana 8

[b] Remisión clínica: una puntuación CDAI < 150

[c] $p < 0{,}001$

[d] 8 pacientes adicionales en el grupo de placebo y 17 pacientes adicionales en el grupo de guselkumab 400 mg subcutáneo habían recibido tratamiento biológico previo sin fracaso.

[e] Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a tratamiento biológico (inhibidores de TNF, vedolizumab) para la enfermedad de Crohn.

[f] Respuesta endoscópica: una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD.

[g] Respuesta clínica: una reducción ≥ 100 puntos desde el inicio en la puntuación CDAI o una puntuación CDAI < 150.

[h] Remisión PRO-2: una puntuación diaria media de DA de 1 o menos y una puntuación diaria media de FD de 3 o menos, y ausencia de empeoramiento del DA o de la FD desde el inicio.

La remisión clínica en la semana 24 fue alcanzada por una proporción significativamente mayor de pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s en comparación con el placebo (60,9 % y 58,3 % frente a 21,4 % respectivamente, ambos valores de $p < 0{,}001$). La remisión clínica en la semana 48 fue alcanzada por el 60 % y el 66,1 % de los pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s, respectivamente (ambos valores de $p < 0{,}001$ en comparación con el placebo).

La respuesta endoscópica en la semana 48 fue alcanzada por el 44,3 % y el 51,3 % de los pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s, respectivamente (ambos valores de $p < 0{,}001$ en comparación con el placebo).

Calidad de vida relacionada con la salud
En el estudio GRAVITI, se observaron mejoras clínicamente significativas en la calidad de vida específica de la EII evaluada mediante la puntuación total del IBDQ en la semana 12 y la semana 24 en comparación con el placebo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con guselkumab en uno o más grupos de la población pediátrica en la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras una sola inyección subcutánea de 100 mg en personas sanas, guselkumab alcanzó una concentración sérica máxima (C_{max}) media (± DE) de 8,09 ± 3,68 µg/ml aproximadamente 5,5 días tras la dosis. Se estimó que la biodisponibilidad absoluta de guselkumab después de una sola inyección subcutánea de 100 mg fue de aproximadamente un 49 % en personas sanas.

En pacientes con psoriasis en placas, tras administraciones subcutáneas de guselkumab 100 mg en las semanas 0 y 4, y posteriormente cada 8 semanas, las concentraciones séricas de guselkumab en estado estacionario se alcanzaron en la semana 20. Las concentraciones séricas mínimas medias (± DE) en estado estacionario de guselkumab en dos estudios en fase III en pacientes con psoriasis en placas fueron de 1,15 ± 0,73 µg/ml y 1,23 ± 0,84 µg/ml. La farmacocinética de guselkumab en pacientes con artritis psoriásica fue similar a la observada en pacientes con psoriasis. Tras la administración subcutánea de guselkumab 100 mg en las semanas 0, 4 y cada 8 semanas a partir de entonces, la concentración sérica mínima media en estado estacionario de guselkumab también fue de aproximadamente 1,2 µg/ml. Tras la administración subcutánea de guselkumab 100 mg cada 4 semanas, la concentración sérica mínima media en estado estacionario de guselkumab fue de aproximadamente 3,8 µgml.

La farmacocinética de guselkumab fue similar en los pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Después de la pauta posológica recomendada de inducción intravenosa de guselkumab 200 mg en las Semanas 0, 4 y 8, la media de la concentración sérica máxima de guselkumab en la semana 8 fue de 68,27 µg/ml en pacientes con colitis ulcerosa, y de 70,5 µg/ml en pacientes con enfermedad de Crohn.

Después de la pauta posológica recomendada de inducción subcutánea de guselkumab 400 mg en las semanas 0, 4 y 8, la concentración sérica máxima media de guselkumab en la semana 8 se estimó en 28,8 µg/ml en pacientes con colitis ulcerosa y en 27,7 µg/ml en pacientes con enfermedad de Crohn. La exposición sistémica total (AUC) después de la pauta de inducción recomendada fue similar después de la inducción subcutánea e intravenosa.

Tras la administración subcutánea de dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg cada 8 semanas o de guselkumab 200 mg cada 4 semanas en pacientes con colitis ulcerosa, las medias de las concentraciones séricas mínimas en estado estacionario de guselkumab fueron aproximadamente 1,4 µg/ml y 10,7 µg/ml, respectivamente.

Tras la administración subcutánea de dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg cada 8 semanas o de guselkumab 200 mg cada 4 semanas en pacientes con enfermedad de Crohn, las medias de las concentraciones séricas mínimas en estado estacionario de guselkumab fueron aproximadamente 1,2 µg/ml y 10,1 µg/ml, respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución medio durante la fase terminal (V_z) después de una sola administración intravenosa a personas sanas osciló entre aproximadamente 7 y 10 litros en los estudios.

Biotransformación

No se ha caracterizado la vía exacta a través de la cual se metaboliza guselkumab. Como anticuerpo monoclonal de IgG humano, cabe esperar que guselkumab se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas de la misma manera que la IgG endógena.

Eliminación

El aclaramiento sistémico (CL) medio tras una sola administración intravenosa a personas sanas osciló entre 0,288 y 0,479 l/día en los estudios. La semivida ($t_{1/2}$) media de guselkumab fue de aproximadamente 17 días en personas sanas y de aproximadamente 15 a 18 días en pacientes con psoriasis en placas en los estudios y aproximadamente 17 días en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

Los análisis de farmacocinética poblacional indicaron que el uso concomitante de AINEs, AZA, 6-MP corticosteroides orales y FARMEsc como MTX, no afectaba el aclaramiento de guselkumab.

Linealidad/no linealidad

La exposición sistémica a guselkumab (C_{max} y AUC) aumentó de una manera aproximadamente proporcional a la dosis tras una sola inyección subcutánea en dosis de 10 mg a 300 mg en personas sanas o pacientes con psoriasis en placas. Las concentraciones séricas de guselkumab fueron aproximadamente proporcionales a la dosis tras la administración intravenosa en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

Población pediátrica
No se ha establecido la farmacocinética de guselkumab en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos en pacientes de edad avanzada. De los 1 384 pacientes con psoriasis en placas tratados con guselkumab en estudios clínicos de fase III e incluidos en el análisis farmacocinético poblacional, 70 pacientes tenían 65 o más años de edad, incluyendo cuatro de 75 o más años de edad. De los 746 pacientes con artritis psoriásica expuestos a guselkumab en estudios clínicos en fase III, un total de 38 pacientes tenían 65 años o más y ninguno tenía 75 años o más. De los 859 pacientes con colitis ulcerosa expuestos a guselkumab en estudios clínicos de fase II/III e incluidos en el análisis farmacocinético poblacional, un total de 52 pacientes tenían 65 años o más, y 9 pacientes tenían 75 años o más. De los 1 009 pacientes con enfermedad de Crohn expuestos a guselkumab en estudios clínicos de fase III e incluidos en el análisis farmacocinético poblacional, un total de 39 pacientes tenían 65 años o más, y 5 pacientes tenían 75 años o más.

Los análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con psoriasis en placas, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn no revelaron cambios evidentes en el CL/F estimado de los pacientes ≥ 65 años con respecto a los pacientes < 65 años, lo que da a entender que no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se han realizado estudios específicos para determinar el efecto de la insuficiencia renal o hepática en la farmacocinética de guselkumab. Se espera que la eliminación renal de guselkumab intacto, un Anticuerpo monoclonal de IgG, sea escasa y de poca importancia; de manera análoga, no se espera

que la insuficiencia hepática influya en el aclaramiento de guselkumab ya que los Anticuerpos monoclonales de IgG se eliminan principalmente mediante catabolismo intracelular. Según los análisis farmacocinéticos poblacionales, el aclaramiento de creatinina o la función hepática no tuvieron un efecto significativo en el aclaramiento de guselkumab.

Peso corporal

El aclaramiento y el volumen de distribución de guselkumab aumentan a medida que aumenta el peso corporal; sin embargo, los datos observados en los ensayos clínicos indican que no está justificado un ajuste de la dosis en función del peso corporal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción y desarrollo pre y posnatal.

En estudios de toxicidad a dosis repetidas con macacos cangrejeros, guselkumab fue bien tolerado por vía intravenosa y subcutánea. Una dosis subcutánea semanal de 50 mg/kg administrada a monos originó valores de exposición (AUC) que fueron al menos 23 veces las exposiciones clínicas máximas tras una dosis de 200 mg administrada por vía intravenosa. Adicionalmente, no se apreciaron efectos farmacológicos adversos de seguridad cardiovascular o inmunotoxicidad durante la realización de los estudios de toxicidad a dosis repetidas o en un estudio de farmacología dirigido a la seguridad cardiovascular con macacos cangrejeros.

No se observaron cambios preneoplásicos en las evaluaciones de histopatología de los animales tratados durante un periodo de hasta 24 semanas, ni después del periodo de recuperación de 12 semanas en el que el principio activo era detectable en suero.

No se han realizado estudios de mutagenicidad o carcinogenicidad con guselkumab.

Guselkumab no pudo ser detectado en la leche materna de macacos cangrejeros tras ser medido a los 28 días tras el parto.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

EDTA disódico dihidratado
Histidina
Monoclorhidrato de histidina monohidratado
Metionina
Polisorbato 80 (E433)
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6. Tremfya sólo debe diluirse con una solución de cloruro sódico al 0,9 % a 9 mg/ml (0,9 %). Tremfya no se debe administrar concomitantemente en la misma vía intravenosa con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Solución diluida para perfusión

La solución diluida para perfusión puede conservarse a temperatura ambiente hasta 25 °C durante un máximo de 10 horas. El tiempo de conservación a temperatura ambiente comienza una vez preparada la solución diluida. La perfusión debe completarse en las 10 horas siguientes a la dilución en la bolsa de perfusión.

No congelar.

Deseche cualquier porción no utilizada de la solución para perfusión.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Vial sin abrir
Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

200 mg de solución concentrada para perfusión en un vial de vidrio transparente tipo I cerrado con un tapón de caucho butílico, un sello de aluminio y tapa abatible de polipropileno.

Tremfya está disponible en envases de 1 vial.

Presentaciones y precios:

Tremfya 200 mg concentrado para solución para perfusión
Precio industrial notificado: PVL: 5.072,20 €; PVP: 5.128,11 €; PVP IVA: 5.333,23 €.

Condiciones de prescripción y dispensación:
Con receta médica. Uso hospitalario

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Tremfya solución para perfusión intravenosa debe ser diluida, preparada e infundida por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica. Cada vial es de un solo uso.

Inspeccione Tremfya visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración. Tremfya es una solución transparente e incolora a color amarillo claro que puede contener pequeñas partículas translúcidas. No utilizar si el líquido contiene partículas grandes, está descolorido o turbio.

Instrucciones de dilución y administración
Añada Tremfya a una bolsa de perfusión intravenosa de 250 ml de cloruro sódico al 0,9 % inyectable como se indica a continuación:

1. Extraiga y luego deseche 20 ml del cloruro sódico al 0,9 % inyectable, de la bolsa de perfusión de 250 ml, que es igual al volumen de Tremfya que se va a añadir.
2. Extraiga 20 ml de Tremfya del vial y añádalo a la bolsa de perfusión intravenosa de 250 ml de cloruro sódico al 0,9 % inyectable para obtener una concentración final de 0,8 mg/ml. Mezcle suavemente la solución diluida. Deseche el vial con la solución restante.
3. Inspeccione visualmente la solución diluida en busca de partículas y decoloración antes de la perfusión. Infunda la solución diluida durante al menos una hora.
4. Utilice únicamente un equipo de perfusión con un filtro en línea, estéril, apirógeno y de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 micrómetros).
5. No infunda Tremfya concomitantemente en la misma vía intravenosa con otros medicamentos.

6. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1234/005

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 10 de noviembre de 2017
Fecha de la última renovación: 15 de julio de 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/)

Financiación aprobada para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave y colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional y a un fármaco biológico anti-TNFα o cuando presenten contraindicaciones médicas a estos tratamientos.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tremfya 200 mg solución inyectable en jeringa precargada
Tremfya 200 mg solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tremfya 200 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada contiene 200 mg de guselkumab en 2 ml de solución.

Tremfya 200 mg solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 200 mg de guselkumab en 2 ml de solución.

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal (Acm) de inmunoglobulina G1 lambda (IgG1λ) completamente humano producido en células de Ovario de Hámster Chino (CHO) por tecnología del ADN recombinante.

Excipiente(s) con efecto conocido

Este medicamento contiene 1 mg de polisorbato 80 (E433) en cada jeringa precargada/pluma precargada equivalente a 0,5 mg/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable)
Solución inyectable en pluma precargada (inyectable), (PushPen)

La solución es transparente y de incolora a color amarillo claro y puede contener algunas partículas pequeñas blancas o transparentes, con un pH objetivo de 5,8 y una osmolaridad aproximada de 367,5 mOsm/l.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Colitis ulcerosa

Tremfya está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de la respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico.

Enfermedad de Crohn

Tremfya está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de la respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico.

4.2 Posología y forma de administración

Este medicamento ha de utilizarse bajo la dirección y la supervisión de un médico que tenga experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades para las cuales está indicado.

Posología

Colitis ulcerosa
Se recomienda cualquiera de las siguientes dos pautas de dosis de inducción:

- 200 mg administrados por perfusión intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Ver ficha técnica de Tremfya 200 mg concentrado para solución para perfusión.

o

- 400 mg administrados mediante inyección subcutánea (administrada en forma de dos inyecciones consecutivas de 200 mg cada una) en la semana 0, la semana 4 y la semana 8.

Tras completar la pauta de dosis de inducción, la dosis de mantenimiento recomendada a partir de la semana 16 es de 100 mg administrados mediante inyección subcutánea cada 8 semanas (c8s). Como alternativa, para los pacientes que no muestren un beneficio terapéutico adecuado al tratamiento de inducción según el criterio clínico, se puede considerar una dosis de mantenimiento de 200 mg administrada mediante inyección subcutánea a partir de la semana 12 y posteriormente cada 4 semanas (c4s) (ver sección 5.1). Para la dosis de 100 mg, véase la ficha técnica de Tremfya 100 mg solución inyectable.

Los inmunomoduladores y/o corticosteroides se pueden continuar durante el tratamiento con guselkumab. En los pacientes que hayan respondido al tratamiento con guselkumab, los corticosteroides se pueden reducir o interrumpir de acuerdo con el tratamiento de referencia.

Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes que no hayan mostrado evidencias de beneficio terapéutico tras 24 semanas de tratamiento.

Enfermedad de Crohn
Se recomienda cualquiera de los siguientes dos regímenes de dosis de inducción:

- 200 mg administrados mediante perfusión intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Ver ficha técnica de Tremfya 200 mg concentrado para solución para perfusión.

o

- 400 mg administrados mediante inyección subcutánea (administrada en forma de dos inyecciones consecutivas de 200 mg cada una) en la semana 0, la semana 4 y la semana 8.

Tras completar la pauta de inducción, la dosis de mantenimiento recomendada a partir de la semana 16 es de 100 mg administrados mediante inyección subcutánea cada 8 semanas (c8s). Como alternativa, para los pacientes que no muestran un beneficio terapéutico adecuado tras el tratamiento de inducción según el criterio clínico, puede considerarse una dosis de mantenimiento de 200 mg administrada mediante inyección subcutánea a partir de la semana 12 y posteriormente cada 4 semanas (c4s) (ver sección 5.1). Para la dosis de 100 mg, véase la ficha técnica de Tremfya 100 mg solución inyectable.

Los inmunomoduladores y/o corticosteroides se pueden continuar durante el tratamiento con guselkumab. En los pacientes que hayan respondido al tratamiento con guselkumab, los corticosteroides se pueden reducir o interrumpir de acuerdo con el tratamiento de referencia.

Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes que no hayan mostrado evidencias de beneficio terapéutico tras 24 semanas de tratamiento.

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, se debe administrar lo antes posible. A partir de entonces, la administración de dosis se debe reanudar a la hora programada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
No se precisa un ajuste de dosis (ver sección 5.2).
Hay información limitada en pacientes de edad ≥ 65 años e información muy limitada en pacientes de ≥ 75 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal o hepática
Tremfya no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. En general, no se espera que estas condiciones tengan un efecto significativo en la farmacocinética de los anticuerpos monoclonales, por lo que no se considera necesario ajustar la dosis. Para más información sobre la eliminación de guselkumab, ver sección 5.2.

Población pediátrica
No se han establecido la seguridad y la eficacia de Tremfya en niños y adolescentes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía subcutánea solamente. Los lugares de inyección incluyen el abdomen, el muslo y la parte posterior de la parte superior del brazo. Tremfya no se debe inyectar en zonas donde la piel esté sensible, amoratada, enrojecida, dura, gruesa o escamosa.

Después de haber aprendido correctamente la técnica de la inyección subcutánea, los pacientes podrán inyectar Tremfya si el médico lo considera apropiado. Sin embargo, el médico se debe asegurar de realizar un adecuado seguimiento de los pacientes. Se indicará a los pacientes que se inyecten toda la cantidad de solución según las «Instrucciones de uso» facilitadas en el envase.

Para recomendaciones sobre la preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones activas clínicamente importantes (p. ej., tuberculosis activa, ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Infecciones

Guselkumab puede aumentar el riesgo de infección. El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con cualquier infección activa clínicamente importante hasta que la infección se resuelva o se trate adecuadamente.

Se pedirá a los pacientes tratados con guselkumab que acudan al médico si presentan signos o síntomas de una infección aguda o crónica clínicamente importante. Si un paciente desarrolla una infección clínicamente importante o grave o no responde al tratamiento habitual, el paciente debe ser vigilado atentamente y se interrumpirá el tratamiento hasta que la infección haya sido resuelta.

Evaluación de la tuberculosis previa al tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento, se debe comprobar si el paciente padece tuberculosis (TB). En los pacientes tratados con guselkumab se debe vigilar atentamente la presencia de signos y síntomas de TB activa durante y después del tratamiento. Se debe considerar instaurar un tratamiento antituberculoso antes de administrar el tratamiento en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa cuando no se pueda confirmar que han recibido un ciclo suficiente de tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida anafilaxia, en la fase de poscomercialización (ver sección 4.8). Algunas reacciones de hipersensibilidad graves se produjeron varios días después del tratamiento con guselkumab, incluyendo casos de urticaria y disnea. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir de inmediato la administración de guselkumab y se debe instaurar el tratamiento adecuado.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En ensayos clínicos de artritis psoriásica se observó un aumento en la incidencia de elevaciones de las enzimas hepáticas en los pacientes tratados con guselkumab cada 4 semanas (c4s) en comparación con los pacientes tratados con guselkumab c8s o con placebo (ver sección 4.8).

Cuando se prescriba guselkumab c4s en artritis psoriásica, se recomienda evaluar las enzimas hepáticas al inicio y posteriormente de acuerdo con el control habitual del paciente. Si se observan aumentos de la alanina aminotransferasa [ALT] o la aspartato aminotransferasa [AST] y se sospecha una lesión hepática inducida por el fármaco, se debe interrumpir temporalmente la administración del tratamiento hasta descartar este diagnóstico.

Vacunas

Antes de iniciar el tratamiento, se debe considerar la administración de todas las vacunas adecuadas con arreglo a las directrices de vacunación vigentes. No se deben usar de manera simultánea vacunas de organismos vivos en los pacientes tratados con guselkumab. No se dispone de datos sobre la respuesta a vacunas de organismos vivos o inactivas.

Antes de una vacunación con virus vivos o bacterias vivas, se debe retirar el tratamiento durante al menos 12 semanas después de la última dosis y puede ser reinstaurado al menos 2 semanas después de la vacunación. El médico prescriptor debe consultar la ficha técnica de la vacuna específica para información adicional y orientación sobre el uso concomitante de agentes inmunosupresores después de la vacunación.

Excipientes con efecto conocido

Contenido de polisorbato 80
Este medicamento contiene 1 mg de polisorbato 80 (E433) en cada jeringa precargada/pluma precargada, equivalente a 0,5 mg/ml. Los polisorbatos pueden provocar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con sustratos del CYP450

En un estudio en Fase I de pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave, los cambios en las exposiciones sistémicas (C_{max} y AUC_{inf}) a midazolam, S-warfarina, omeprazol, dextrometorfano y cafeína después de una única dosis de guselkumab no resultaron clínicamente relevantes, lo que indica que son improbables las interacciones entre guselkumab y los sustratos de varias enzimas del CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP1A2). No es necesario un ajuste de dosis cuando se administran conjuntamente guselkumab y sustratos del CYP450.

Terapia inmunosupresora concomitante o fototerapia

En los ensayos de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de guselkumab en combinación con fármacos inmunosupresores, incluyendo medicamentos biológicos, o fototerapia. En los estudios sobre artritis psoriásica, el uso concomitante de metotrexato (MTX) no pareció influir en la seguridad o eficacia de guselkumab.

En los estudios sobre colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, el uso concomitante de inmunomoduladores (p. ej., azatioprina [AZA], 6-mercaptopurina [6-MP]) o corticosteroides no pareció influir en la seguridad o eficacia de guselkumab.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 12 semanas después del tratamiento.

Embarazo

Los datos disponibles relativos al uso de guselkumab en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de Tremfya durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si guselkumab se excreta en la leche materna. Se sabe que las IgGs humanas se excretan en la leche materna durante los primeros días tras el nacimiento, y las concentraciones disminuyen poco tiempo después; consecuentemente, no se puede descartar un riesgo para el lactante durante este periodo. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Tremfya tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Ver la información sobre la excreción de guselkumab en la leche de animales (macaco cangrejero) en la sección 5.3.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de guselkumab en la fertilidad en humanos. Los estudios con animales no han indicado efectos perjudiciales directos ni indirectos en la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Tremfya sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente fue infección de las vías respiratorias (aproximadamente el 8 % de los pacientes en los estudios de colitis ulcerosa, el 11 % de los pacientes en los estudios de enfermedad de Crohn y el 15 % de los pacientes en los estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica).

El perfil general de seguridad en los pacientes tratados con Tremfya es similar en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 1 contiene un listado de las reacciones adversas observadas tanto en los estudios clínicos de psoriasis, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn como en reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo a la Clasificación por Órganos y sistemas de MedDRA y por orden de frecuencia, empleando la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones de las vías respiratorias
	Poco frecuentes	Infección por Herpes simple
	Poco frecuentes	Infección por tiña
	Poco frecuentes	Gastroenteritis
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Hipersensibilidad
	Raras	Anafilaxia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea
	Poco frecuentes	Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Transaminasas elevadas
	Poco frecuentes	Recuento de neutrófilos disminuido

Descripción de algunas reacciones adversas

Transaminasas elevadas
En dos ensayos clínicos de fase III de artritis psoriásica, durante el periodo controlado con placebo, se notificaron reacciones adversas de aumento de las transaminasas (que incluye ALT elevada, AST elevada, enzima hepática aumentada, transaminasas elevadas, prueba de función hepática anormal, hipertransaminasemia) con más frecuencia en los grupos tratados con guselkumab (8,6 % en el grupo tratado con 100 mg por vía subcutánea c4s y 8,3 % en el grupo tratado con 100 mg por vía subcutánea c8s) que en el grupo de placebo (4,6 %). Durante 1 año, se notificaron reacciones adversas de elevación de las transaminasas (como se indicó anteriormente) en el 12,9 % de los pacientes del grupo c4s y en el 11,7 % de los pacientes del grupo c8s.

Según las evaluaciones analíticas, la mayoría de las elevaciones de las transaminasas (ALT y AST) fueron ≤ 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN). Los aumentos de las transaminasas de > 3 a ≤ 5 veces el LSN y > 5 veces el LSN fueron poco frecuentes y se produjeron con más frecuencia en el grupo de guselkumab c4s que en el de guselkumab c8s (Tabla 2). Se observó un patrón de frecuencia similar por gravedad y por grupo de tratamiento hasta el final del ensayo clínico de fase III de artritis psoriásica de 2 años.

Tabla 2: Frecuencia de pacientes con aumento de las transaminasas después del momento basal en dos ensayos clínicos fase III de artritis psoriásica

	Hasta la Semana 24[a]			Hasta 1 año[b]	
	Placebo N=370[c]	guselkumab 100 mg c8s N=373[c]	guselkumab 100 mg c4s N=371[c]	guselkumab 100 mg c8s N=373[c]	guselkumab 100 mg c4s N=371[c]
ALT					
>1 a ≤3 x LSN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 a ≤ 5 x LSN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
>5 x LSN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
AST					
>1 a ≤3 x LSN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 a ≤ 5 x LSN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
>5 x LSN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

[a] periodo controlado con placebo
[b] no se incluyen los pacientes aleatorizados a placebo en el momento basal y reasignados a guselkumab
[c] número de pacientes con al menos una evaluación después del momento basal para la prueba analítica específica dentro del periodo de tiempo.

En los estudios clínicos de psoriasis, durante 1 año, la frecuencia de las elevaciones de las transaminasas (ALT y AST) para la dosis de guselkumab c8s fue parecida a la observada con la dosis de guselkumab c8s en los estudios clínicos de artritis psoriásica. Durante 5 años, la incidencia de elevación de las transaminasas no se incrementó por año de tratamiento con guselkumab. La mayoría de las elevaciones de las transaminasas fueron ≤ 3 x LSN.

En la mayoría de los casos, la elevación de las transaminasas fue temporal y no hizo necesaria la interrupción del tratamiento.

En los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad Crohn, hasta el final del período de inducción controlado con placebo (semana 0-12), se notificaron reacciones adversas de elevación de las transaminasas (incluye elevación de ALT, elevación de AST, elevación de las enzimas hepáticas, elevación de las transaminasas y elevación en las pruebas de la función hepática) con mayor frecuencia en los grupos que recibieron guselkumab (1,7 % de los pacientes) que en el grupo que recibió el placebo (0,6 % de los pacientes). En los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta el final del período de notificación de aproximadamente un año, se notificaron reacciones adversas de elevación de las transaminasas (incluye elevación de ALT, elevación de AST, elevación de las enzimas hepáticas, elevación de las transaminasas, función hepática anormal y elevación en las pruebas de la función hepática) en el 3,4 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y en el 4,1 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s, en comparación con el 2,4 % de los pacientes del grupo de placebo.

Sobre la base de las evaluaciones de laboratorio de los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, la frecuencia de las elevaciones de ALT o AST fue menor que la observada en los estudios clínicos de fase III de artritis psoriásica. En estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta el final del período controlado con placebo (semana 12), se notificaron elevaciones de ALT (< 1 % de los pacientes) y AST (< 1 % de los pacientes) ≥ 3 veces el LSN en los pacientes que recibieron guselkumab. En los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta el final del período de notificación de aproximadamente un año, se notificaron elevaciones de ALT y/o AST ≥ 3 veces el LSN en el 2,7 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y el 2,6 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s, en comparación con el 1,9 % de los pacientes del grupo de placebo. En la mayoría de los casos, la elevación de las transaminasas fue temporal y no hizo necesaria la interrupción del tratamiento.

Recuento de neutrófilos disminuido
En dos ensayos clínicos de fase III de artritis psoriásica, durante el periodo controlado con placebo se notificó la reacción adversa de disminución del recuento de neutrófilos con mayor frecuencia en el grupo tratado con guselkumab (0,9 %) que en el grupo tratado con placebo (0 %). Durante 1 año, la reacción adversa de disminución del recuento de neutrófilos se notificó en el 0,9 % de los pacientes tratados con guselkumab. En la mayoría de los casos, la disminución del recuento de neutrófilos en sangre fue leve, transitoria, no se asoció a infecciones y no obligó a interrumpir el tratamiento.

Gastroenteritis
En dos ensayos clínicos de psoriasis en fase III durante el periodo controlado con placebo, la gastroenteritis fue más frecuente en el grupo de guselkumab (1,1 %) que en el grupo de placebo (0,7 %). Hasta la semana 264, el 5,8 % de todos los pacientes tratados con guselkumab notificaron gastroenteritis. Las reacciones adversas de gastroenteritis no fueron graves y no obligaron a interrumpir el tratamiento con guselkumab durante el periodo de 264 semanas. Las tasas de gastroenteritis observadas en los ensayos clínicos de artritis psoriásica durante el periodo controlado con placebo fueron similares a las observadas en los estudios clínicos de psoriasis.

Reacciones en el lugar de inyección
En dos ensayos clínicos de psoriasis en fase III hasta la semana 48, el 0,7 % de las inyecciones de guselkumab y el 0,3 % de las inyecciones de placebo se asociaron con reacciones en el lugar de inyección. Hasta la semana 264, el 0,4 % de las inyecciones con guselkumab fueron asociadas con reacciones en el lugar de inyección. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron generalmente de gravedad leve a moderada; ninguna fue grave y una motivó la interrupción del tratamiento con guselkumab.

En dos ensayos clínicos de fase III de artritis psoriásica hasta la semana 24, el número de pacientes que notificaron una o más reacciones en el lugar de inyección fue bajo y ligeramente mayor en los grupos de guselkumab que en el grupo de placebo; 5 (1,3 %) pacientes del grupo de guselkumab c8s, 4 (1,1 %) pacientes del grupo de guselkumab c4s y 1 (0,3 %) paciente del grupo de placebo. Un paciente suspendió guselkumab por una reacción en el lugar de inyección durante el periodo controlado con placebo de los ensayos clínicos en artritis psoriásica. Durante 1 año, el porcentaje de pacientes que notificaron 1 o más reacciones en el lugar de inyección fue del 1,6 % y del 2,4 % en los grupos de guselkumab c8s y c4s, respectivamente. En general, la tasa de inyecciones asociadas a reacciones en el lugar de inyección observadas en los ensayos clínicos en artritis psoriásica durante el periodo controlado con placebo fue similar a las observadas en los ensayos clínicos de psoriasis.

En el estudio clínico de mantenimiento de colitis ulcerosa de fase III hasta la semana 44, la proporción de pacientes que notificaron 1 o más reacciones en el lugar de inyección al guselkumab fue del 7,9 %. (2,5 % de las inyecciones) en el grupo de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s (guselkumab 200 mg se administró como dos inyecciones de 100 mg en el estudio clínico de mantenimiento de colitis ulcerosa de fase III) y no se produjeron reacciones en el lugar de la inyección en el grupo de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y ninguna fue grave.

En los estudios clínicos de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta la semana 48, la proporción de pacientes que notificaron 1 o más reacciones a guselkumab en el lugar de la inyección fue del 4,1 % (0,8 % de las inyecciones) en el grupo de tratamiento que recibía la dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso seguida de 200 mg subcutáneo c4s, y del 1,4 % (0,6 % de las inyecciones) de los pacientes del grupo de tratamiento que recibía la dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso seguida de 100 mg subcutáneo c8s. Todas las reacciones en el lugar de la inyección fueron de carácter leve, ninguna fue grave.

En un estudio clínico de fase III de la enfermedad de Crohn, hasta la semana 48, la proporción de pacientes que notificaron 1 o más reacciones adversas en el lugar de la inyección a guselkumab fue del 7 % (1,3 % de las inyecciones) en el grupo de tratamiento que recibió la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y el 4,3 % (0,7 % de las inyecciones) en el grupo de pacientes que recibió la dosis de inducción de guselkumab 400 mg

subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y ninguna fue grave.

Inmunogenicidad
La inmunogenicidad de guselkumab fue evaluada mediante un inmunoensayo sensible y de farmacotolerancia.

En el análisis conjunto del fase II y fase III en pacientes con psoriasis y artritis psoriásica, el 5 % (n=145) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco durante un periodo de hasta 52 semanas de tratamiento. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 8 % (n=12) tenían anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 0,4 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. En el análisis conjunto de los fase III realizados en pacientes con psoriasis, aproximadamente el 15 % de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco durante un periodo de hasta 264 semanas de tratamiento. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 5 % tenían anticuerpos que se clasificaron como neutralizantes, lo que equivale al 0,76 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. Los anticuerpos antifármaco no se asociaron con una menor eficacia ni con el desarrollo de reacciones en el lugar de inyección.

En análisis agrupados de fase II y fase III en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron tratamiento de inducción intravenoso seguido de tratamiento de mantenimiento subcutáneo, aproximadamente el 12 % (n=58) de los pacientes tratados con guselkumab durante un máximo de 56 semanas desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 16 % (n=9) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 2 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. En un análisis de fase III hasta la semana 24 en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron tratamiento de inducción subcutánea seguido de tratamiento de mantenimiento subcutáneo, aproximadamente el 9 % (n=24) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, el 13 % (n=3) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 1 % de los pacientes tratados con guselkumab. Los anticuerpos antifármaco no se asociaron a una menor eficacia ni a la aparición de reacciones en el lugar de la inyección.

En análisis agrupados de fase II y fase III hasta la semana 48 en pacientes con enfermedad de Crohn tratados con la pauta de inducción intravenosa seguida de la pauta de mantenimiento subcutánea, aproximadamente el 5 % (n=30) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 7 % (n=2) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 0,3 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. En un análisis de fase III hasta la semana 48 en pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron la pauta de inducción subcutánea seguida de la pauta de mantenimiento subcutánea, aproximadamente el 9 % (n=24) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco. De estos pacientes, el 13 % (n=3) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 1 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. Los anticuerpos antifármaco no se asociaron a una menor eficacia ni a la aparición de reacciones en el lugar de la inyección.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

En los estudios clínicos se han administrado dosis intravenosas de guselkumab de hasta 1 200 mg y dosis subcutáneas de hasta 400 mg en una visita de administración única sin toxicidad limitante de

dosis. En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas y administrar el tratamiento sintomático apropiado inmediatamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la interleucina, código ATC: L04AC16.

Mecanismo de acción

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal (Acm) IgG1λ humano que se une selectivamente a la proteína interleucina 23 (IL-23) con gran especificidad y afinidad a través del sitio de unión al antígeno. La IL-23 es una citocina que participa en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Al impedir la unión de la IL-23 a su receptor, guselkumab inhibe la señalización celular dependiente de IL-23 y la liberación de citocinas proinflamatorias.

Las concentraciones de IL-23 están elevadas en la piel de los pacientes con psoriasis en placas. En pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, las concentraciones de IL-23 son elevadas en el tejido del colon. Se ha observado en modelos *in vitro* que guselkumab inhibe la bioactividad de la IL-23 bloqueando su interacción con el receptor de IL-23 de la superficie celular, lo que altera la señalización, la activación y las cascadas de citocinas mediadas por la IL-23. Guselkumab ejerce su efecto clínico en la psoriasis en placas, la artritis psoriásica, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn mediante el bloqueo de la vía de la citocina IL-23.

Se ha observado que las células mieloides que expresan el Fc- gamma receptor 1 (CD64) son una fuente predominante de IL-23 en el tejido inflamado en la psoriasis, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Guselkumab ha demostrado *in vitro* el bloqueo de la IL-23 y su unión a CD64. Estos resultados indican que el guselkumab es capaz de neutralizar la IL-23 en el origen celular de la inflamación.

Efectos farmacodinámicos

En un estudio en fase I, el tratamiento con guselkumab redujo la expresión de los genes de la vía de IL-23/Th17 y los perfiles de expresión de los genes asociados a la psoriasis, tal como demostraron análisis de ARNm obtenidos de biopsias de lesiones cutáneas de pacientes con psoriasis en placas en la semana 12 en comparación con el momento basal. En el mismo estudio en fase I, el tratamiento con guselkumab mejoró las mediciones histológicas de la psoriasis en la semana 12, incluyendo reducción del grosor de la epidermis y de la densidad de linfocitos T. Además, se observó una disminución de las concentraciones séricas de IL-17A, IL-17F e IL-22 en los pacientes tratados con guselkumab, en comparación con placebo, en los estudios en fase II y fase III de psoriasis en placas. Estos resultados son consistentes con el beneficio clínico observado del tratamiento con guselkumab en la psoriasis en placas.

En los pacientes con artritis psoriásica que participaron en los estudios de fase III, las concentraciones séricas de la proteína C reactiva de la fase aguda, el amiloide A sérico, la IL-6 y las citocinas efectoras del Th17, IL-17A, IL-17F e IL-22 estaban elevadas en el momento basal. Guselkumab redujo las concentraciones de estas proteínas en las 4 semanas siguientes al inicio del tratamiento. Guselkumab redujo aún más las concentraciones de estas proteínas en semana 24 en comparación con el momento basal y también con el placebo.

En pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, el tratamiento con guselkumab produjo descensos de los marcadores inflamatorios, incluida la proteína C-reactiva (PCR) y la calprotectina fecal, a lo largo de la inducción hasta la semana 12, descenso que se mantuvo tras un año de tratamiento de mantenimiento. Las concentraciones séricas de las proteínas IL-17A, IL-22 e IFNγ se redujeron ya en la semana 4, y siguieron disminuyendo hasta la semana 12 de inducción. Guselkumab

también redujo las concentraciones de ARN de la biopsia de la mucosa del colon de IL-17A, IL-22 e IFNγ en la semana 12.

Eficacia clínica y seguridad

Colitis ulcerosa
La eficacia y la seguridad de guselkumab se evaluaron en tres estudios de fase III multicéntricos, aleatorizados, con enmascaramiento doble y controlados con placebo (estudio de inducción intravenosa QUASAR, estudio de mantenimiento QUASAR y estudio de inducción subcutánea ASTRO) en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que presentaron una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a corticosteroides, inmunomoduladores convencionales (AZA, 6-MP), terapia biológica (antagonistas del TNF alpha, vedolizumab), un inhibidor de Janus quinasa (JAK) y/o moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1PRM), aplicables únicamente al estudio ASTRO. Además, la eficacia y la seguridad de guselkumab se evaluaron en un estudio de fase IIb de inducción de búsqueda de dosis aleatorizado, con enmascaramiento doble, controlado con placebo, (estudio de inducción de determinación de dosis QUASAR) que incorporó a una población de pacientes con colitis ulcerosa similar a la del estudio de inducción de fase III.

La actividad de la enfermedad se evaluó mediante la puntuación Mayo modificada (mMS, por sus siglas en inglés), una puntuación Mayo de 3 componentes (0-9) que consiste en la suma de las siguientes subpuntuaciones (de 0 a 3 para cada subpuntuación): frecuencia de las deposiciones (SFS, por sus siglas en inglés), hemorragia rectal (RBS, por sus siglas en inglés) y hallazgos en la endoscopia revisada centralmente (ES, por sus siglas en inglés). La colitis ulcerosa activa de moderada a grave se definió como una mMS entre 5 y 9, una RBS ≥ 1 y una ES de 2 (definida por un eritema marcado, un patrón vascular ausente, friabilidad y/o erosiones) o un ES de 3 (definida por hemorragia espontánea y ulceración).

Estudio de inducción: QUASAR IS
En el estudio de inducción QUASAR IS, se aleatorizó a los pacientes en una proporción de 3:2 para recibir guselkumab 200 mg o placebo mediante perfusión intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Se evaluó a un total de 701 pacientes. Al inicio, la mediana de la mMS era de 7, teniendo un 35,5 % de pacientes una mMS basal de 5 a 6 y el 64,5 % una mMS de 7 a 9, y el 67,9 % de los pacientes una ES basal de 3. La mediana de la edad era de 39 años (con un intervalo de 18 a 79 años); el 43,1 % eran mujeres; y el 72,5 % se identificaron como blancos, el 21,4 % como asiáticos y el 1 % como negros.

A los pacientes inscritos se les permitió utilizar dosis estables de aminosalicilatos orales, MTX, 6-MP, AZA y/o corticosteroides orales. Al inicio del estudio, el 72,5 % de los pacientes recibían aminosalicilatos, un 20,8 % de los pacientes recibía inmunomoduladores (MTX, 6-MP, o AZA), y un 43,1 % de los pacientes recibían corticosteroides. No se permitieron tratamientos biológicos concomitantes ni inhibidores de JAK.

En un 49,1 % de los pacientes había fracasado previamente al menos un tratamiento biológico y/o inhibidor de JAK. De estos pacientes, en el 87,5 %, el 54,1 % y el 18 % había fracasado previamente un bloqueante del TNF alpha, vedolizumab o un inhibidor de JAK, respectivamente, y en el 47,4 % había fracasado el tratamiento con 2 o más de estas terapias. El 48,4% de los pacientes no habían sido tratados previamente con inhibidores biológicos ni JAK, y un 2,6 % había recibido previamente un inhibidor biológico o JAK, pero no había fracasado.

El criterio de valoración principal fue la remisión clínica definida por el mMS en la semana 12. Los criterios de valoración secundarios en la semana 12 fueron la remisión sintomática, la curación endoscópica, la respuesta clínica, la curación histo-endoscópica de la mucosa, la respuesta a la fatiga y la remisión según el IBDQ (cuestionario para la enfermedad inflamatoria intestinal [por sus siglas en inglés *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire]*) (Tabla 3).

Proporciones significativamente mayores de pacientes se encontraban en remisión clínica en la semana 12 en el grupo tratado con guselkumab en comparación con el grupo placebo.

Tabla 3: Proporción de pacientes que alcanzaron los criterios de valoración de la eficacia en la Semana 12 en QUASAR IS

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 200 mg inducción intravenosa[a] %	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %)
Remisión clínica[b]			
Población total	8 % (N=280)	23 % (N=421)	15 % (10 %, 20 %)[c]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[d]	12 % (N=137)	32 % (N=202)	20 % (12 %, 28 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[e]	4 % (N=136)	13 % (N=208)	9 % (3 %, 14 %)
Remisión sintomática[f]			
Población total	21 % (N=280)	50 % (N=421)	29 % (23 %, 36 %)[c]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[d]	26 % (N=137)	60 % (N=202)	34 % (24 %, 44 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[e]	14 % (N=136)	38 % (N=208)	24 % (16 %, 33 %)
Curación endoscópica[g]			
Población total	11 % (N=280)	27 % (N=421)	16 % (10 %, 21 %)[c]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[d]	17 % (N=137)	38 % (N=202)	21 % (12 %, 30 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[e]	5 % (N=136)	15 % (N=208)	10 % (4 %, 16 %)
Respuesta clínica[h]			
Población total	28 % (N=280)	62 % (N=421)	34 % (27 %, 41 %)[c]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[d]	35 % (N=137)	71 % (N=202)	36 % (26 %, 46 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[e]	20 % (N=136)	51 % (N=208)	32 % (22 %, 41 %)
Curación histo-endoscópica de la mucosa[i]			
Población total	8 % (N=280)	24 % (N=421)	16 % (11 %, 21 %)[c]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[d]	11 % (N=137)	33 % (N=202)	22 % (13 %, 30 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[e]	4 % (N=136)	13 % (N=208)	9 % (3 %, 15 %)
Respuesta a la fatiga[j]			
Población total	21 % (N=280)	41 % (N=421)	20 % (13 %, 26 %)[c]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[d]	29 % (N=137)	42 % (N=202)	12 % (2 %, 23 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[e]	13 % (N=136)	38 % (N=208)	25 % (17 %, 34 %)
Remisión IBDQ[k]			
Población total	30 % (N=280)	51 % (N=421)	22 % (15 %, 29 %)[c]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[d]	34 % (N=137)	62 % (N=202)	28 % (18 %, 38 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[e]	24 % (N=136)	39 % (N=208)	15 % (5 %, 25 %)

[a] Guselkumab 200 mg como inducción intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8.
[b] Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
[c] $p < 0{,}001$, diferencia entre tratamientos ajustada (IC del 95 %) basado en el método Cochran-Mantel-Haenszel (ajustado por factores de estratificación: estado de fracaso biológico y/o de inhibidores de JAK y uso concomitante de corticosteroides al inicio del estudio).
[d] Otros 7 pacientes en el grupo placebo y 11 pacientes en el grupo de guselkumab estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico o inhibidor de JAK, pero no fracasaron.
[e] Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF alpha, vedolizumab) y/o un inhibidor de Janus quinasa (JAK) para la colitis ulcerosa.
[f] Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial de la inducción, y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.
[g] Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
[h] Disminución desde el valor inicial de la inducción en la puntuación Mayo modificada en ≥ 30 % y ≥ 2 puntos, con una disminución ≥ 1 punto desde el valor inicial en la subpuntuación de hemorragia rectal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 ó 1.
[i] Una combinación de curación histológica [infiltración de neutrófilos en <5 % de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación según el sistema de clasificación de Geboes] y curación endoscópica según la definición anterior.
[j] La fatiga se evaluó mediante el formulario breve PROMIS-Fatiga 7a. La respuesta a la fatiga se definió como una mejora ≥ 7 puntos con respecto al valor inicial, que se considera clínicamente significativa.
[k] Puntuación total del cuestionario para la enfermedad inflamatoria intestinal ≥ 170.

QUASAR IS y el estudio QUASAR de inducción de búsqueda de dosis también incorporaron a 48 pacientes con una mMS inicial de 4, incluido un ES de 2 o 3 y un RBS ≥ 1. En los pacientes con un mMS inicial de 4, la eficacia del guselkumab en relación con el placebo, medida por la remisión clínica, la respuesta clínica y la curación endoscópica en la semana 12, fue coherente con la población total de colitis ulcerosa activa de moderada a grave.

Subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones
Se observaron disminuciones en las subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones ya en la semana 2 en los pacientes tratados con guselkumab y siguieron disminuyendo hasta la semana 12.

Estudio de mantenimiento: QUASAR MS
En QUASAR MS se evaluó a 568 pacientes que lograron una respuesta clínica a las 12 semanas tras la administración intravenosa de guselkumab en QUASAR IS o en el estudio QUASAR de inducción de búsqueda de dosis. En el QUASAR MS, estos pacientes fueron aleatorizados para recibir una pauta de mantenimiento subcutáneo de guselkumab 100 mg cada 8 semanas, guselkumab 200 mg cada 4 semanas o placebo durante 44 semanas.

El criterio de valoración principal fue la remisión clínica definida por la mMS en la semana 44. Los criterios de valoración secundarios en la semana 44 incluían, entre otros, la remisión sintomática, la curación endoscópica, la remisión clínica sin corticosteroides, la curación histo-endoscópica de la mucosa, la respuesta a la fatiga y la remisión según IBDQ (Tabla 4).

Proporciones significativamente mayores de pacientes estaban en remisión clínica en la semana 44 en ambos grupos tratados con guselkumab en comparación con el placebo.

Tabla 4: Proporción de pacientes que alcanzaron los criterios de valoración de la eficacia en la Semana 44 en QUASAR MS

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 100 mg c8s inyección subcutánea[a] %	Guselkumab 200 mg c4s inyección subcutánea[b] %	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg

Remisión clínica[c]					
Población total[d]	19 % (N=190)	45 % (N=188)	50 % (N=190)	25 % (16 %, 34 %)[e]	30 % (21 %, 38 %)[e]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	26 % (N=108)	50 % (N=105)	58 % (N=96)	24 % (12 %, 36 %)	29 % (17 %, 41 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	8 % (N=75)	40 % (N=77)	40 % (N=88)	30 % (19 %, 42 %)	32 % (21 %, 44 %)
Remisión sintomática[h]					
Población total[d]	37 % (N=190)	70 % (N=188)	69 % (N=190)	32 % (23 %, 41 %)[e]	31 % (21 %, 40 %)[e]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	46 % (N=108)	74 % (N=105)	76 % (N=96)	28 % (15 %, 40 %)	28 % (15 %, 41 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	24 % (N=75)	65 % (N=77)	60 % (N=88)	39 % (26 %, 52 %)	37 % (23 %, 50 %)
Remisión clínica sin corticosteroides[i]					
Población total[d]	18 % (N=190)	45 % (N=188)	49 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %)[e]	29 % (20 %, 38 %)[e]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	26 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	24 % (12 %, 36 %)	27 % (14 %, 39 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	7 % (N=75)	40 % (N=77)	40 % (N=88)	32 % (21 %, 43 %)	34 % (23 %, 45 %)
Curación endoscópica[j]					
Población total[d]	19 % (N=190)	49 % (N=188)	52 % (N=190)	30 % (21 %, 38 %)[e]	31 % (22 %, 40 %)[e]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	26 % (N=108)	53 % (N=105)	59 % (N=96)	27 % (15 %, 40 %)	30 % (18 %, 42 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	8 % (N=75)	45 % (N=77)	42 % (N=88)	36 % (24 %, 48 %)	35 % (23 %, 46 %)
Curación histo-endoscópica de la mucosa[k]					
Población total[d]	17 % (N=190)	44 % (N=188)	48 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %)[e]	30 % (21 %, 38 %)[e]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	23 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	26 % (14 %, 38 %)	30 % (17 %, 42 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	8 % (N=75)	38 % (N=77)	39 % (N=88)	28 % (16 %, 39 %)	31 % (20 %, 43 %)
Respuesta clínica[l]					
Población total[d]	43 % (N=190)	78 % (N=188)	75 % (N=190)	34 % (25 %, 43 %)[e]	31 % (21 %, 40 %)[e]

Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	54 % (N=108)	83 % (N=105)	81 % (N=96)	29 % (17 %, 41 %)	26 % (14 %, 39 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	28 % (N=75)	70 % (N=77)	67 % (N=88)	41 % (27 %, 54 %)	39 % (26 %, 53 %)
Mantenimiento de la remisión clínica en la semana 44 en pacientes que alcanzaron la remisión clínica 12 semanas después de la inducción					
Población total[q]	34 % (N=59)	61 % (N=66)	72 % (N=69)	26 % (9 %, 43 %)[m]	38 % (23 %, 54 %)[e]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[r]	34 % (N=41)	65 % (N=43)	79 % (N=48)	31 % (9 %, 51 %)	45 % (25 %, 62 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	27 % (N=15)	60 % (N=20)	56 % (N=18)	33 % (-1 %, 62 %)	29 % (-6 %, 59 %)
Normalización endoscópica[n]					
Población total[d]	15 % (N=190)	35 % (N=188)	34 % (N=190)	18 % (10 %, 27 %)[e]	17 % (9 %, 25 %)[e]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	20 % (N=108)	38 % (N=105)	42 % (N=96)	17 % (6 %, 29 %)	17 % (6 %, 29 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	8 % (N=75)	31 % (N=77)	24 % (N=88)	21 % (10 %, 33 %)	16 % (6 %, 26 %)
Respuesta a la fatiga[o]					
Población total[d]	29 % (N=190)	51 % (N=188)	43 % (N=190)	20 % (11 %, 29 %)[e]	13 % (3 %, 22 %)[m]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	36 % (N=108)	51 % (N=105)	53 % (N=96)	15 % (2 %, 28 %)	16 % (3 %, 29 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	19 % (N=75)	47 % (N=77)	32 % (N=88)	27 % (13 %, 40 %)	13 % (1 %, 26 %)
Remisión IBDQ[p]					
Población total[d]	37 % (N=190)	64 % (N=188)	64 % (N=190)	26 % (17 %, 36 %)[e]	26 % (16 %, 35 %)[e]
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos[f]	49 % (N=108)	68 % (N=105)	74 % (N=96)	19 % (6 %, 32 %)	24 % (11 %, 37 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK[g]	19 % (N=75)	58 % (N=77)	53 % (N=88)	38 % (26 %, 50 %)	35 % (23 %, 48 %)

[a] Guselkumab 100 mg como inyección subcutánea cada 8 semanas tras la pauta de inducción.
[b] Guselkumab 200 mg como inyección subcutánea cada 4 semanas tras la pauta de inducción.
[c] Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
[d] Pacientes que lograron una respuesta clínica 12 semanas después de la administración intravenosa de guselkumab en el estudio de inducción QUASAR o el estudio de inducción de determinación de dosis QUASAR.
[e] $p < 0{,}001$, diferencia entre tratamientos ajustada (IC del 95 %) basado en el método Cochran-Mantel-Haenszel ajustado por factores de estratificación de aleatorización.
[f] Otros 7 pacientes en el grupo placebo, 6 pacientes en el grupo de guselkumab 100 mg y 6 pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico o inhibidor de JAK, pero no fracasaron.
[g] Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF alpha, vedolizumab) y/o un inhibidor Janus quinasa o [JAK] para la colitis ulcerosa.
[h] Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial de la inducción, y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.
[i] No haber necesitado ningún tratamiento con corticosteroides durante al menos 8 semanas antes de la semana 44 y también cumplir los criterios de remisión clínica en la semana 44.
[j] Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
[k] Una combinación de curación histológica [infiltración de neutrófilos en < 5 % de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación según el sistema de clasificación de Geboes] y curación endoscópica según la definición anterior.
[l] Disminución desde el valor inicial de la inducción en la puntuación Mayo modificada en ≥ 30 % y ≥ 2 puntos, con una disminución ≥ 1 punto desde el valor inicial en la subpuntuación de hemorragia rectal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 ó 1.
[m] $p < 0{,}01$, diferencia entre tratamientos ajustada (IC del 95 %) basado en el método Cochran-Mantel-Haenszel ajustado por factores de estratificación de aleatorización
[n] Una subpuntuación de endoscopia de 0.
[o] La fatiga se evaluó mediante el formulario breve PROMIS-Fatiga 7a. La respuesta a la fatiga se definió como una mejora ≥ 7 puntos con respecto al valor inicial en la inducción, que se considera clínicamente significativa.
[p] Puntuación total del cuestionario para la enfermedad inflamatoria intestinal ≥ 170.
[q] Sujetos que alcanzaron la remisión clínica 12 semanas después de la administración intravenosa de guselkumab en el estudio de inducción QUASAR o el estudio de inducción de determinación de dosis QUASAR.
[r] Otros 3 pacientes en el grupo placebo, 3 pacientes en el grupo de guselkumab 100 mg y 3 pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico o inhibidor de JAK, pero no fracasaron.

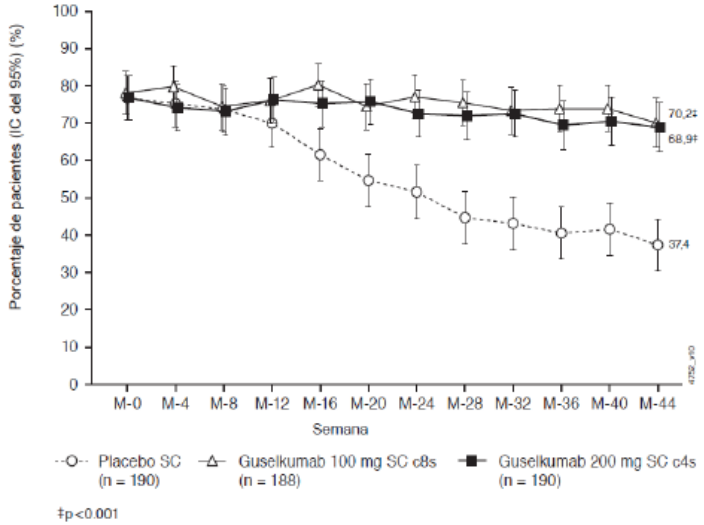
En QUASAR IS y QUASAR MS, la eficacia y la seguridad de guselkumab se demostraron de forma consistente independientemente de la edad, el sexo, la raza, el peso corporal y el tratamiento previo con un tratamiento biológico o un inhibidor de JAK.

En QUASAR MS, los pacientes con una carga inflamatoria elevada tras completar la pauta posológica de inducción obtuvieron un beneficio adicional de la dosis de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s en comparación con la dosis de 100 mg subcutánea c8s. Se observaron diferencias numéricas clínicamente significativas de > 15 % entre los dos grupos de dosis de guselkumab entre los pacientes con un nivel de PCR de > 3 mg/l tras completar la dosis de inducción para los siguientes criterios de valoración en la semana 44: remisión clínica (48 % 200 mg c4s comparado con 30 % 100 mg c8s), mantenimiento de la remisión clínica (88 % 200 mg c4s comparado con 50 % 100 mg c8s), remisión clínica sin corticosteroides (46 % 200 mg c4s comparado con 30 % 100 mg c8s), curación endoscópica (52 % 200 mg c4s comparado con 35 % 100 mg c8s), y la curación histo-endoscópica de la mucosa (46 % 200 mg c4s comparado con 29 % 100 mg c8s).

En QUASAR MS se incluyeron a 31 pacientes con una mMS inicial de inducción de 4, incluido un ES de 2 o 3 y un RBS ≥ 1 que lograron una respuesta clínica 12 semanas después de la administración intravenosa de guselkumab en QUASAR IS o en el estudio QUASAR de inducción de búsqueda de dosis. En estos pacientes, la eficacia del guselkumab en relación con el placebo, medida por la remisión clínica, la respuesta clínica, y la curación endoscópica en la semana 44 fue coherente con la población total.

Remisión sintomática a lo largo del tiempo
En QUASAR MS la remisión sintomática definida como una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial de la inducción, y una subpuntuación de la hemorragia rectal de 0 se mantuvo hasta la semana 44 en ambos grupos de tratamiento con guselkumab, mientras que se observó un descenso en el grupo placebo (Figura 1):

Figura 1: Proporción de pacientes en remisión sintomática hasta la Semana 44 en QUASAR MS



Pacientes con respuesta en la semana 24 al tratamiento ampliado con guselkumab
Los pacientes tratados con guselkumab que no presentaban respuesta clínica en la semana 12 de inducción, recibieron guselkumab 200 mg subcutáneo en las semanas 12, 16 y 20. En QUASAR IS, 66/120 (55 %) de los pacientes tratados con guselkumab que no presentaban respuesta clínica en la semana 12 de inducción alcanzaron respuesta clínica en la semana 24. Quienes presentaron respuesta a guselkumab en la semana 24 entraron en QUASAR MS y recibieron guselkumab 200 mg subcutáneo cada 4 semanas. En la semana 44 de QUASAR MS, 83/123 (67 %) de estos pacientes mantuvieron la respuesta clínica y 37/123 (30 %) alcanzaron la remisión clínica.

Recuperación de la eficacia tras la pérdida de respuesta a guselkumab
Diecinueve pacientes que recibieron guselkumab 100 mg subcutáneo c8s que experimentaron una primera pérdida de respuesta (10 %) entre la semana 8 y 32 de QUASAR MS recibieron una dosificación enmascarada de guselkumab con 200 mg de guselkumab subcutáneo c4s y 11 de estos pacientes (58 %) lograron respuesta sintomática y 5 pacientes (26 %) lograron remisión sintomática tras 12 semanas.

Evaluación histológica y endoscópica
La remisión histológica se definió como una puntuación histológica de Geboes ≤ 2 B.0 (ausencia de neutrófilos en la mucosa [tanto en la lámina propia como en el epitelio], ausencia de destrucción de las criptas y ausencia de erosiones, ulceraciones o tejido de granulación según el sistema de clasificación de Geboes). En QUASAR IS, se alcanzó la remisión histológica en la semana 12 en el 40 % de los pacientes tratados con guselkumab y el 19 % de los pacientes del grupo placebo. En QUASAR MS, se alcanzó la remisión histológica en la semana 44 en el 59 % y en el 61 % de los pacientes tratados con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s y guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y el 27 % de los pacientes del grupo placebo.

La normalización del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como ES de 0. En QUASAR IS, la normalización endoscópica en la semana 12 se logró en un 15 % de los pacientes tratados con guselkumab y en un 5 % de los pacientes del grupo placebo.

Resultados compuestos histológico-endoscópicos de la mucosa
La combinación de remisión sintomática, normalización endoscópica, remisión histológica y calprotectina fecal ≤ 250 mg/kg en la semana 44 fue alcanzada por una mayor proporción de pacientes tratados con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s en comparación con placebo (22 % y 28 % comparado con un 9 %, respectivamente).

Calidad de vida relacionada con la salud
En la semana 12 de QUASAR IS, los pacientes que recibieron guselkumab mostraron mejoras mayores y clínicamente significativas desde el inicio en comparación con placebo en la calidad de vida específica de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) evaluada mediante la puntuación total del IBDQ, y las puntuaciones de todos los dominios del IBDQ (síntomas intestinales, incluidos el dolor abdominal y la urgencia intestinal, función sistémica, función emocional y función social). Estas mejoras se mantuvieron en los pacientes tratados con guselkumab en QUASAR MS hasta la semana 44.

Hospitalizaciones relacionadas con la colitis ulcerosa
Hasta la semana 12 de QUASAR IS, hubo una menor proporción de pacientes del grupo de guselkumab en comparación con el grupo placebo con hospitalizaciones relacionadas con la colitis ulcerosa (1,9 %, 8/421 comparado con 5,4 %, 15/280).

ASTRO
En el estudio ASTRO, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 para recibir tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 100 mg subcutáneo cada 8 semanas, o para recibir tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 200 mg subcutáneo cada 4 semanas, o para recibir placebo.

Se evaluó un total de 418 pacientes. La mediana de edad de los pacientes fue de 40 años (intervalo, 18-80 años), el 38,8 % eran mujeres; y el 64,6 % se identificaron como blancos, el 28,9 % como asiáticos y el 3,1 % como negros.

Los pacientes incluidos en el estudio pudieron recibir dosis estables de aminosalicilatos orales, inmunomoduladores (AZA, 6-MP, MTX) y/o corticosteroides orales (hasta 20 mg/día de prednisona o equivalente). En el momento basal, el 77,3 % de los pacientes estaban en tratamiento con aminosalicilatos, el 20,1 % de los pacientes estaban siendo tratados con inmunomoduladores y el 32,8 % de los pacientes estaban recibiendo corticosteroides. No se permitió el uso concomitante de tratamientos biológicos, inhibidores de JAK ni S1PRM. El 40,2 % de los pacientes no habían respondido a un tratamiento previo con al menos un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM, el 58,1 % no habían recibido previamente tratamientos biológicos, inhibidores de JAK ni S1PRM y el 1,7 % habían recibido y respondido previamente a un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM.

En el estudio ASTRO, el criterio de valoración principal fue la remisión clínica en la semana 12 según lo definido por la mMS. Los criterios de valoración secundarios en la semana 12 fueron la remisión sintomática, la curación endoscópica, la respuesta clínica y la curación histo-endoscópica de la mucosa (ver Tabla 5). Los criterios de valoración secundarios en semana 24 fueron la remisión clínica y la curación endoscópica (ver Tabla 6).

Tabla 5: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de eficacia en la semana 12 en ASTRO

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 400 mg inducción subcutánea[a] %	Diferencia del tratamiento frente a placebo (IC del 95 %)[b]
Remisión clínica[c]			
Población total	6 % (N=139)	28 % (N=279)	21 % (15 %, 28 %)[e]
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo[f]	9 % (N=79)	36 % (N=164)	27 % (18 %, 37 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM[g]	4 % (N=56)	16 % (N=112)	12 % (3 %, 20 %)
Remisión sintomática[d]			
Población total	21 % (N=139)	51 % (N=279)	30 % (22 %, 39 %)[e]
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo[f]	25 % (N=79)	59 % (N=164)	34 % (22 %, 46 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM[g]	14 % (N=56)	41 % (N=112)	26 % (13 %, 39 %)
Curación endoscópica[h]			
Población total	13 % (N=139)	37 % (N=279)	24 % (17 %, 32 %)[e]
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo[f]	18 % (N=79)	46 % (N=164)	28 % (17 %, 40 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM[g]	7 % (N=56)	24 % (N=112)	16 % (6 %, 26 %)
Respuesta clínica[i]			
Población total	35 % (N=139)	66 % (N=279)	31 % (22 %, 40 %)[e]
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo[f]	42 % (N=79)	71 % (N=164)	30 % (17 %, 43 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM[g]	25 % (N=56)	57 % (N=112)	31 % (17 %, 45 %)
Curación histo-endoscópica de la mucosa[j]			
Población total	11 % (N=139)	30 % (N=279)	20 % (12 %, 27 %)[e]
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo[f]	14 % (N=79)	38 % (N=164)	25 % (14 %, 35 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM[g]	7 % (N=56)	19 % (N=112)	11 % (1 %, 20 %)

[a] Inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8.
[b] La diferencia entre tratamientos ajustada y los IC se basaron en la diferencia de riesgo común determinada mediante ponderaciones por estratos de Mantel-Haenszel y el estimador de la varianza de Sato. Las variables de estratificación utilizadas fueron el fracaso previo de un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK y/o un S1PRM (sí o no) y la subpuntuación endoscópica de Mayo en el momento basal (moderada [2] o intensa [3]).
[c] Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
[d] Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.
[e] $p < 0{,}001$.
[f] Otros 4 pacientes en el grupo placebo y 3 pacientes en el grupo de guselkumab estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM, pero no hubo fracaso.
[g] Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF, vedolizumab), un inhibidor de JAK y/o un S1PRM para la colitis ulcerosa.
[h] Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

[i] Disminución desde el valor inicial de la inducción en la puntuación Mayo modificada en ≥ 30 % y ≥ 2 puntos, con una disminución ≥ 1 punto desde el valor inicial en la subpuntuación de hemorragia rectal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 ó 1.

[j] Una subpuntuación de endoscopia de 0, o de 1 sin friabilidad y una puntuación de Geboes ≤ 3,1 (indicativa de infiltración de neutrófilos en < 5 % de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación).

Tabla 6: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de eficacia en la semana 24 en ASTRO

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 400 mg inducción s.c.→ 100 mg c8s inyección subcutánea[a] %	Guselkumab 400 mg inducción s.c.→ 200 mg c4s inyección subcutánea[b] %	Diferencia del tratamientofrente a placebo (IC del 95 %)[c]	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remisión clínica[d]					
Población total	9 % (N=139)	35 % (N=139)	36 % (N=140)	26 % (17 %, 35 %)[e]	27 % (18 %, 36 %)[e]
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo[f]	13 % (N=79)	49 % (N=81)	43 % (N=83)	37 % (24 %, 50 %)	31 % (18 %, 44 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM[g]	5 % (N=56)	16 % (N=57)	27 % (N=55)	10 % (-1 %, 21 %)	21 % (9 %, 34 %)
Curación endoscópica[h]					
Población total	12 % (N=139)	40 % (N=139)	45 % (N=140)	28 % (18 %, 38 %)[e]	33 % (23 %, 42 %)[e]
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo[f]	18 % (N=79)	54 % (N=81)	52 % (N=83)	37 % (23 %, 51 %)	34 % (21 %, 48 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM[g]	5 % (N=56)	19 % (N=57)	36 % (N=55)	13 % (1 %, 25 %)	30 % (17 %, 44 %)

[a] Tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg s.c. en las semanas 0, 4 y 8 seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 100 mg s.c. cada 8 semanas.

[b] Tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg s.c. en las semanas 0, 4 y 8, seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 200 mg s.c. cada 4 semanas.

[c] La diferencia entre tratamientos ajustada y los IC se basaron en la diferencia de riesgo común determinada mediante ponderaciones por estratos de Mantel-Haenszel y el estimador de la varianza de Sato. Las variables de estratificación utilizadas fueron el fracaso previo de un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK y/o un S1PRM (sí o no) y la subpuntuación endoscópica de Mayo en el momento basal (moderada [2] o intensa [3]).

[d] Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

[e] $p < 0{,}001$.

[f] Otros 4 pacientes en el grupo placebo, 1 paciente en el grupo de guselkumab 100 mg y 2 pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM, pero no hubo fracaso.

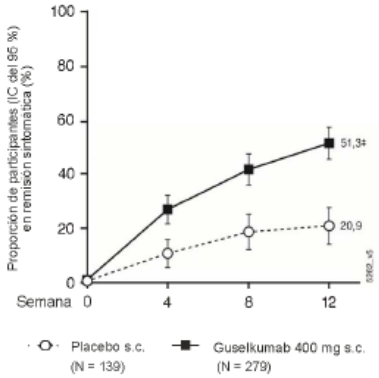
[g] Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF, vedolizumab), un inhibidor de JAK y/o un S1PRM para la colitis ulcerosa.

[h] Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

Remisión sintomática a lo largo del tiempo

En el estudio ASTRO, la remisión sintomática, definida por una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no aumentara con respecto al valor inicial y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 hasta la semana 12, se alcanzó en una mayor proporción de pacientes de los grupos de guselkumab en comparación con el grupo placebo (Figura 2):

Figura 2: Proporción de pacientes en remisión sintomática hasta la semana 12 en ASTRO



‡ $p < 0{,}001$

Subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones

Se observaron disminuciones en las subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones ya en la semana 2 en los pacientes tratados con guselkumab en comparación con los que recibieron placebo.

Evaluación histológica y endoscópica

La remisión histológica en la semana 12 se alcanzó en el 44 % de los pacientes que recibieron tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en comparación con el 20 % de los pacientes que recibieron placebo.

La normalización endoscópica en la semana 24 se alcanzó en el 21 % y el 26 % de los pacientes que recibieron tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo, seguido de guselkumab 100 mg administrado por inyección subcutánea en la semana 16 y cada 8 semanas a partir de entonces, o de guselkumab 200 mg administrado por inyección subcutánea en la semana 12 y cada 4 semanas a partir de entonces, respectivamente, en comparación con el 4 % de los pacientes que recibieron placebo.

Dolor abdominal y urgencia intestinal

Hubo una mayor proporción de pacientes tratados con guselkumab 400 mg subcutáneo como tratamiento de inducción en comparación con los que recibieron placebo que no presentaban dolor abdominal (56 % frente al 31 %) ni urgencia intestinal (49 % frente al 24 %) en la semana 12.

Calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida relacionada con la salud específica de la enfermedad se evaluó mediante el IBDQ. Hubo una mayor proporción de pacientes en el grupo combinado de guselkumab 400 mg s.c. (61 %) que alcanzaron la remisión según el IBDQ en la semana 12, en comparación con el grupo placebo (34 %).

Enfermedad de Crohn

La eficacia y la seguridad de guselkumab se evaluaron en tres estudios clínicos de fase III en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa moderada o grave que presentaban una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a corticosteroides orales, inmunomoduladores convencionales (AZA, 6-MP, MTX) y/o terapia biológica (antagonista del TNF o vedolizumab): dos estudios de diseño idéntico de 48 semanas multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y tratamiento activo (ustekinumab) con grupos paralelos (GALAXI 2 y GALAXI 3) y un estudio de 24 semanas, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlados con placebo con grupos paralelos

(GRAVITI). Los tres estudios tenían un diseño «treat-through», es decir, los pacientes aleatorizados al grupo de guselkumab (o ustekinumab para GALAXI 2 y GALAXI 3) mantuvieron la asignación a ese tratamiento durante todo el estudio.

GALAXI 2 y GALAXI 3
En los estudios de fase III GALAXI 2 y GALAXI 3, enfermedad de Crohn activa moderada o grave se definió como una puntuación en el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn [CDAI] de ≥ 220 y ≤ 450 y una puntuación en el Índice de Calificación Endoscópica Simplificada para EC (SES-CD) de ≥ 6 (o ≥ 4 para pacientes con enfermedad ileal aislada). Entre los criterios adicionales para GALAXI 2/3 se incluía una puntuación diaria media de frecuencia de deposiciones (FD) > 3 o una puntuación diaria media de dolor abdominal (DA) > 1.

En los estudios GALAXI 2 y GALAXI 3, los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 2:2:2:1 para recibir una dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s; o una dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s; o una dosis de inducción de ustekinumab de aproximadamente 6 mg/kg intravenoso en la semana 0, seguida de una dosis de mantenimiento de ustekinumab 90 mg subcutáneo c8s; o placebo. Los pacientes que no respondieron al placebo recibieron ustekinumab a partir de la semana 12.

Se evaluó un total de 1 021 pacientes en GALAXI 2 (n=508) y GALAXI 3 (n=513). La mediana de edad era de 34 años (con intervalo 18 a 83 años), el 57,6 % eran hombres; y el 74,3 % se identificaron como blancos, el 21,3 % como asiáticos y el 1,5 % como negros.

En GALAXI 2, el 52,8 % de los pacientes habían fracasado previamente al menos a un tratamiento biológico (el 50,6 % eran intolerantes o habían fracasado al menos a 1 tratamiento anti-TNFα anterior, el 7,5 % eran intolerantes o habían fracasado a un tratamiento anterior con vedolizumab), el 41,9 % nunca había recibido tratamiento biológico y el 5,3 % había recibido un tratamiento biológico anterior sin fracaso. Al inicio, el 37,4 % de los pacientes estaba recibiendo corticosteroides orales y el 29,9 % de los pacientes estaba recibiendo inmunomoduladores convencionales.

En GALAXI 3, el 51,9 % de los pacientes habían fracasado anteriormente al menos a un tratamiento biológico (el 50,3 % eran intolerantes o habían fracasado al menos a 1 tratamiento anterior anti-TNFα, el 9,6 % eran intolerantes o habían fracasado a un tratamiento anterior con vedolizumab), el 41,5 % nunca había recibido tratamiento biológico y el 6,6 % había recibido un tratamiento biológico anterior sin fracaso. Al inicio, el 36,1 % de los pacientes estaba recibiendo corticosteroides orales y el 30,2 % de los pacientes estaban recibiendo inmunomoduladores convencionales.

Los resultados de los criterios de valoración co-pimarios y los criterios de valoración secundarios principales en comparación con el placebo en GALAXI 2 y GALAXI 3 se presentan en las Tablas 7 (semana 12) y 8 (semana 48). Los resultados de los criterios de valoración secundarios principales en la semana 48 comparados con ustekinumab se presentan en las Tablas 9 y 10.

Tabla 7: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia co-primarios y los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 12 en GALAXI 2 y GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	**Guselkumab inducción intravenosa[a] %**	**Placebo %**	**Guselkumab inducción intravenosa[a] %**
Criterios de valoración co-primarios de la eficacia				
Remisión clínica[b] en la semana 12				
Población total	22 % (N=76)	47 %[i] (N=289)	15 % (N=72)	47 %[i] (N=293)
Sin tratamiento biológico previo[c]	18 % (N=34)	50 % (N=121)	15 % (N=27)	50 % (N=123)
Fracaso de tratamiento biológico previo[d]	23 % (N=39)	45 % (N=150)	15 % (N=39)	47 % (N=150)
Respuesta endoscópica[e] en la semana 12				
Población total	11 % (N=76)	38 %[i] (N=289)	14 % (N=72)	36 %[i] (N=293)
Sin tratamiento biológico previo[c]	15 % (N=34)	51 % (N=121)	22 % (N=27)	41 % (N=123)
Fracaso de tratamiento biológico previo[d]	5 % (N=39)	27 % (N=150)	8 % (N=39)	31 % (N=150)
Criterios de valoración de la eficacia secundarios principales				
Remisión PRO-2[f] en la semana 12				
Población total	21 % (N=76)	43 %[i] (N=289)	14 % (N=72)	42 %[i](N=293)
Sin tratamiento biológico previo[c]	24 % (N=34)	43 % (N=121)	15 % (N=27)	47 % (N=123)
Fracaso del tratamiento biológico previo[d]	13 % (N=39)	41 % (N=150)	13 % (N=39)	39 % (N=150)
Respuesta de fatiga[g] en la semana 12				
Población total	29 % (N=76)	45 %[j] (N=289)	18 % (N=72)	43 %[i](N=293)
Sin tratamiento biológico previo[c]	32 % (N=34)	48 % (N=121)	19 % (N=27)	46 % (N=123)
Fracaso del tratamiento biológico previo[d]	26 % (N=39)	41 % (N=150)	18 % (N=39)	43 % (N=150)
Remisión endoscópica[h] en la semana 12				
Población total	1 % (N=76)	15 % (N=289)	8 % (N=72)	16 % (N=293)
Sin tratamiento biológico previo[c]	3 % (N=34)	22 % (N=121)	19 % (N=27)	25 % (N=123)
Fracaso del tratamiento biológico previo[d]	0 % (N=39)	9 % (N=150)	0 % (N=39)	9 % (N=150)

[a] Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8 – En esta columna se combinaron dos grupos de tratamiento con guselkumab, ya que los pacientes recibieron la misma pauta de inducción intravenosa antes de la semana 12.
[b] Remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150.
[c] 9 pacientes adicionales en el grupo de placebo y 38 pacientes adicionales en el grupo de guselkumab 200 mg intravenoso habían recibido tratamiento biológico previo sin fracaso.
[d] Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (inhibidores de TNF o vedolizumab) para la enfermedad de Crohn.
[e] Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2.
[f] Remisión PRO-2 se define como una puntuación diaria media de DA de 1 o menos y una puntuación diaria media de FD de 3 o menos, y ausencia de empeoramiento del DA o la FD desde el inicio.
[g] Respuesta de fatiga se define como una mejora de ≥ 7 puntos en el cuestionario abreviado de valoración de la fatiga PROMIS 7a.
[h] Remisión endoscópica se define como una puntuación SES-CD ≤ 2.
[i] $p < 0{,}001$
[j] $p < 0{,}05$

Tabla 8: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 48 en GALAXI 2 y GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea[a]	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea[b]	Placebo (N=72)	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea[a]	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea[b]
Remisión clínica sin corticosteroides[c] en la semana 48[f]						
Población total	12 % (N=76)	45 %[e] (N=143)	51 %[e] (N=146)	14 % (N=72)	44 %[e] (N=143)	48 %[e] (N=150)
Respuesta endoscópica[d] en la semana 48[f]						
Población total	7 % (N=76)	38 %[e] (N=143)	38 %[e] (N=146)	6 % (N=72)	33 %[e] (N=143)	36 %[e] (N=150)

a Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
b Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
c Remisión clínica sin corticosteroides se define como una puntuación CDAI < 150 en la semana 48 y no estar recibiendo corticosteroides en la semana 48.
d Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2.
e $p < 0{,}001$
f Los pacientes que cumplieron los criterios de respuesta inadecuada en la semana 12 se consideraron pacientes que no respondieron al tratamiento en la semana 48, con independencia del grupo de tratamiento.

Tabla 9: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a ustekinumab en la semana 48 en GALAXI 2 y GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg inducción intravenosa → 90 mg c8s inyección subcutánea[a]	Guselkumab inducción intravenosa→ 100 mg c8s inyección subcutánea[b]	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea[c]	Ustekinumab 6 mg/kg inducción intravenosa → 90 mg c8s inyección subcutánea[a]	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea[b]	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea[c]
Remisión clínica en la semana 48 y respuesta endoscópica[d] en la semana 48						
Población total	39 % (N=143)	42 % (N=143)	49 % (N=146)	28 % (N=148)	41 %[k] (N=143)	45 %[k] (N=150)
Respuesta endoscópica[e] en la semana 48[l]						
Población total	42 % (N=143)	49 % (N=143)	56 % (N=146)	32 % (N=148)	47 % (N=143)	49 % (N=150)
Remisión endoscópica[f] en la semana 48						
Población total	20 % (N=143)	27 % (N=143)	24 % (N=146)	13 % (N=148)	24 %[k] (N=143)	19 % (N=150)
Remisión clínica[g] en la semana 48						
Población total	65 % (N=143)	64 % (N=143)	75 % (N=146)	61 % (N=148)	66 % (N=143)	66 % (N=150)
Remisión clínica sin corticosteroides[h] en la semana 48[l]						
Población total	61 % (N=143)	63 % (N=143)	71 % (N=146)	59 % (N=148)	64 % (N=143)	64 % (N=150)
Remisión clínica duradera[i] en la semana 48						
Población total	45 % (N=143)	46 % (N=143)	52 % (N=146)	39 % (N=148)	50 % (N=143)	49 % (N=150)
Remisión PRO-2[j] en la semana 48						
Población total	59 % (N=143)	60 % (N=143)	69 % (N=146)	53 % (N=148)	58 % (N=143)	56 % (N=150)

a Dosis de inducción de ustekinumab 6 mg/kg intravenoso en la semana 0, seguida de ustekinumab 90 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
b Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
c Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
d Combinación de remisión clínica y respuesta endoscópica como se describe a continuación
e Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2.
f Remisión endoscópica se define como una puntuación SES-CD ≤ 2.
g Remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150.
h Remisión clínica sin corticosteroides se define como una puntuación CDAI < 150 en la semana 48 y no estar recibiendo corticosteroides en la semana 48.
i Remisión clínica duradera se define como una puntuación CDAI < 150 para ≥ 80 % de todas las visitas entre la semana 12 y la semana 48 (como mínimo 8 de 10 visitas), que debe incluir la semana 48.
j Remisión PRO-2 se define como una puntuación diaria media de DA de 1 o menos y una puntuación diaria media de FD de 3 o menos, y ausencia de empeoramiento del DA o la FD desde el inicio.
k $p < 0{,}05$
l Las respuestas en la semana 48 se evaluaron con independencia de la respuesta clínica en la semana 12

Tabla 10: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia con guselkumab frente a ustekinumab en la semana 48 en los estudios agrupados GALAXI 2 y GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/kg inducción intravenosa → 90 mg c8s inyección subcutánea[a]	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea[b]	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea[c]
Remisión clínica en la semana 48 y respuesta endoscópica[d] en la semana 48			
Población total	34 % (N=291)	42 % (N=286)	47 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo[e]	43 % (N=121)	51 % (N=116)	55 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo[f]	26 % (N=156)	37 % (N=153)	41 % (N=147)
Respuesta endoscópica[g] en la semana 48			
Población total	37 % (N=291)	48 % (N=286)	53 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo[e]	43 % (N=121)	59 % (N=116)	59 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo[f]	31 % (N=156)	43 % (N=153)	47 % (N=147)
Remisión endoscópica[h] en la semana 48			
Población total	16 % (N=291)	25 % (N=286)	21 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo[e]	19 % (N=121)	34 % (N=116)	27 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo[f]	13 % (N=156)	21 % (N=153)	14 % (N=147)

Remisión clínica[i] en la semana 48			
Población total	63 % (N=291)	65 % (N=286)	70 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo[e]	75 % (N=121)	73 % (N=116)	77 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo[f]	53 % (N=156)	61 % (N=153)	64 % (N=147)

[a] Dosis de inducción de ustekinumab 6 mg/kg intravenoso en la semana 0, seguida de ustekinumab 90 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

[b] Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

[c] Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

[d] Combinación de remisión clínica y respuesta endoscópica como se describe a continuación

[e] 14 pacientes adicionales del grupo de ustekinumab, 21 pacientes adicionales del grupo de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s, y 17 pacientes adicionales del grupo de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s habían recibido tratamiento biológico previo sin fracaso.

[f] Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (inhibidores de TNF o vedolizumab) para la enfermedad de Crohn.

[g] Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2.

[h] Remisión endoscópica se define como puntuación SES-CD ≤ 2.

[i] Remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150.

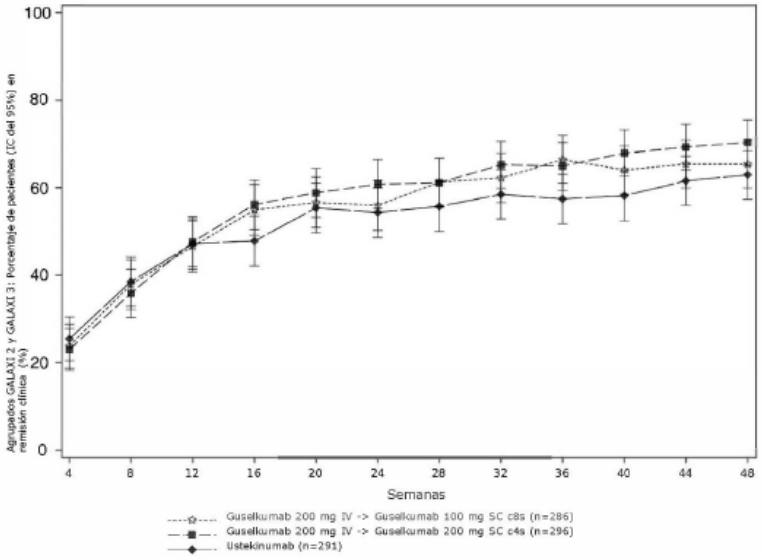
En GALAXI 2 y GALAXI 3, la eficacia y la seguridad de guselkumab se demostraron de forma consistente con independencia de la edad, el sexo, la raza y el peso corporal.

En los análisis subpoblacionales de los estudios agrupados de fase III GALAXI, los pacientes con alta carga inflamatoria tras la finalización de la pauta de inducción lograron un beneficio adicional de la pauta de mantenimiento con guselkumab 200 mg subcutáneo c4s en comparación con la pauta de mantenimiento con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s. Se observó una diferencia clínicamente significativa entre los dos grupos de dosis de guselkumab en los pacientes con una concentración de PCR > 5 mg/l después de la finalización de la pauta de inducción para los criterios de valoración de remisión clínica en la semana 48 (100 mg subcutáneo c8s: 54,1 % frente a 200 mg subcutáneo c4s: 71,0 %); respuesta endoscópica en la semana 48 (100 mg subcutáneo c8s: 36,5 % frente a 200 mg subcutáneo c4s: 50,5 %); y remisión PRO-2 en la semana 48 (100 mg subcutáneo c8s: 51,8 % frente a 200 mg subcutáneo c4s: 61,7 %).

Remisión clínica a lo largo del tiempo

Se registraron las puntuaciones CDAI en cada visita de los pacientes. La proporción de pacientes en remisión clínica hasta la semana 48 se presenta en la Figura 3.

Figura 3: Proporción de pacientes en remisión clínica hasta la semana 48 en los estudios agrupados GALAXI 2 y GALAXI 3



Calidad de vida relacionada con la salud

Se observaron mayores mejoras desde el inicio en la semana 12 en los grupos de tratamiento con guselkumab en comparación con el grupo de placebo para la calidad de vida específica de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) evaluada mediante la puntuación total del IBDQ. Las mejoras se mantuvieron hasta la semana 48 en ambos estudios.

GRAVITI

En el estudio de fase III GRAVITI, la enfermedad de Crohn activa moderada o grave se definió como una puntuación CDAI de ≥ 220 y ≤ 450 y una EC (SES-CD) de ≥ 6 (o ≥ 4 para pacientes con enfermedad ileal aislada) y una puntuación diaria media de FD ≥ 4 o de DA ≥ 2.

En GRAVITI, los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1:1 para recibir una dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s; o una dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s; o placebo. Todos los pacientes del grupo de placebo que cumplieron los criterios de rescate recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 16, 20 y 24, seguida de una dosis de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s.

Se evaluó un total de 347 pacientes. La mediana de edad de los pacientes era de 36 años (con un intervalo de 18 a 83 años), el 58,5 % eran hombres, y el 66 % se identificaron como blancos, el 21,9 % como asiáticos y el 2,6 % como negros.

En el estudio GRAVITI, el 46,4 % de los pacientes que habían fracasado al menos a un tratamiento biológico, el 46,4 % nunca había recibido tratamiento biológico y el 7,2 % había recibido un tratamiento biológico anterior sin fracaso. Al inicio, el 29,7 % de los pacientes estaba recibiendo corticosteroides orales y el 28,5 % de los pacientes estaba recibiendo inmunomoduladores convencionales.

Los resultados de los criterios de valoración de la eficacia co-primarios y los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales en comparación con el placebo en la semana 12 se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia co-primarios y los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 12 en GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg inyección subcutánea[a]
Criterios de valoración co-primarios de la eficacia		
Remisión clínica[b] en la semana 12		
Población total	21 % (N=117)	56 %[c] (N=230)
Sin tratamiento biológico previo[d]	25 % (N=56)	50 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo[e]	17 % (N=53)	60 % (N=108)
Respuesta endoscópica[f] en la semana 12		
Población total	21 % (N=117)	41 %[c] (N=230)
Sin tratamiento biológico previo[d]	27 % (N=56)	49 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo[e]	17 % (N=53)	33 % (N=108)
Criterios de valoración de la eficacia secundarios principales		
Respuesta clínica[g] en la semana 12		
Población total	33 % (N=117)	73 %[c] (N=230)
Sin tratamiento biológico previo[d]	38 % (N=56)	68 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo[e]	28 % (N=53)	78 % (N=108)
Remisión PRO-2[h] en la semana 12		
Población total	17 % (N=117)	49 %[c] (N=230)
Sin tratamiento biológico previo[d]	18 % (N=56)	44 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo[e]	17 % (N=53)	52 % (N=108)

[a] Guselkumab 400 mg subcutáneo en la semana 0, la semana 4 y la semana 8
[b] Remisión clínica: una puntuación CDAI < 150
[c] $p < 0{,}001$
[d] 8 pacientes adicionales en el grupo de placebo y 17 pacientes adicionales en el grupo de guselkumab 400 mg subcutáneo habían recibido tratamiento biológico previo sin fracaso.
[e] Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a tratamiento biológico (inhibidores de TNF, vedolizumab) para la enfermedad de Crohn.
[f] Respuesta endoscópica: una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD.
[g] Respuesta clínica: una reducción ≥ 100 puntos desde el inicio en la puntuación CDAI o una puntuación CDAI < 150.
[h] Remisión PRO-2: una puntuación diaria media de DA de 1 o menos y una puntuación diaria media de FD de 3 o menos, y ausencia de empeoramiento del DA o de la FD desde el inicio.

La remisión clínica en la semana 24 fue alcanzada por una proporción significativamente mayor de pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s en comparación con el placebo (60,9 % y 58,3 % frente a 21,4 % respectivamente, ambos valores de $p < 0{,}001$). La remisión clínica en la semana 48 fue alcanzada por el 60 % y el 66,1 % de los pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s, respectivamente (ambos valores de $p < 0{,}001$ en comparación con el placebo).

La respuesta endoscópica en la semana 48 fue alcanzada por el 44,3 % y el 51,3 % de los pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s, respectivamente (ambos valores de $p < 0{,}001$ en comparación con el placebo).

Calidad de vida relacionada con la salud
En el estudio GRAVITI, se observaron mejoras clínicamente significativas en la calidad de vida específica de la EII evaluada mediante la puntuación total del IBDQ en la semana 12 y la semana 24 en comparación con el placebo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con guselkumab en uno o más grupos de la población pediátrica en la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras una sola inyección subcutánea de 100 mg en personas sanas, guselkumab alcanzó una concentración sérica máxima (C_{max}) media (± DE) de 8,09 ± 3,68 µg/ml aproximadamente 5,5 días tras la dosis. Se estimó que la biodisponibilidad absoluta de guselkumab después de una sola inyección subcutánea de 100 mg fue de aproximadamente un 49 % en personas sanas.

En pacientes con psoriasis en placas, tras administraciones subcutáneas de guselkumab 100 mg en las semanas 0 y 4, y posteriormente cada 8 semanas, las concentraciones séricas de guselkumab en estado estacionario se alcanzaron en la semana 20. Las concentraciones séricas mínimas medias (± DE) en estado estacionario de guselkumab en dos estudios en fase III en pacientes con psoriasis en placas fueron de 1,15 ± 0,73 µg/ml y 1,23 ± 0,84 µg/ml.
La farmacocinética de guselkumab en pacientes con artritis psoriásica fue similar a la observada en pacientes con psoriasis. Tras la administración subcutánea de guselkumab 100 mg en las semanas 0, 4 y cada 8 semanas a partir de entonces, la concentración sérica mínima media en estado estacionario de guselkumab también fue de aproximadamente 1,2 µg/ml. Tras la administración subcutánea de guselkumab 100 mg cada 4 semanas, la concentración sérica mínima media en estado estacionario de guselkumab fue de aproximadamente 3,8 µg/ml.

La farmacocinética de guselkumab fue similar en los pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Después de la pauta posológica recomendada de inducción intravenosa de guselkumab 200 mg en las Semanas 0, 4 y 8, la media de la concentración sérica máxima de guselkumab en la semana 8 fue de 68,27 µg/ml en pacientes con colitis ulcerosa, y de 70,5 µg/ml en pacientes con enfermedad de Crohn.

Después de la pauta posológica recomendada de inducción subcutánea de guselkumab 400 mg en las semanas 0, 4 y 8, la concentración sérica máxima media de guselkumab en la semana 8 se estimó en 28,8 µg/ml en pacientes con colitis ulcerosa y en 27,7 µg/ml en pacientes con enfermedad de Crohn. La exposición sistémica total (AUC) después de la pauta de inducción recomendada fue similar después de la inducción subcutánea e intravenosa.

Tras la administración subcutánea de dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg cada 8 semanas o de guselkumab 200 mg cada 4 semanas en pacientes con colitis ulcerosa, las medias de las concentraciones séricas mínimas en estado estacionario de guselkumab fueron aproximadamente 1,4 µg/ml y 10,7 µg/ml, respectivamente.

Tras la administración subcutánea de dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg cada 8 semanas o de guselkumab 200 mg cada 4 semanas en pacientes con enfermedad de Crohn, las medias de las concentraciones séricas mínimas en estado estacionario de guselkumab fueron aproximadamente 1,2 µg/ml y 10,1 µg/ml, respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución medio durante la fase terminal (V_z) después de una sola administración intravenosa a personas sanas osciló entre aproximadamente 7 y 10 litros en los estudios.

Biotransformación

No se ha caracterizado la vía exacta a través de la cual se metaboliza guselkumab. Como anticuerpo monoclonal de IgG humano, cabe esperar que guselkumab se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas de la misma manera que la IgG endógena.

Eliminación

El aclaramiento sistémico (CL) medio tras una sola administración intravenosa a personas sanas osciló entre 0,288 y 0,479 l/día en los estudios. La semivida ($t_{1/2}$) media de guselkumab fue de aproximadamente 17 días en personas sanas y de aproximadamente 15 a 18 días en pacientes con psoriasis en placas en los estudios y aproximadamente 17 días en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

Los análisis de farmacocinética poblacional indicaron que el uso concomitante de AINEs, AZA, 6-MP corticosteroides orales y FARMEsc como MTX, no afectaba el aclaramiento de guselkumab.

Linealidad/no linealidad

La exposición sistémica a guselkumab (C_{max} y AUC) aumentó de una manera aproximadamente proporcional a la dosis tras una sola inyección subcutánea en dosis de 10 mg a 300 mg en personas sanas o pacientes con psoriasis en placas. Las concentraciones séricas de guselkumab fueron aproximadamente proporcionales a la dosis tras la administración intravenosa en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

Población pediátrica

No se ha establecido la farmacocinética de guselkumab en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos en pacientes de edad avanzada. De los 1 384 pacientes con psoriasis en placas tratados con guselkumab en estudios clínicos de fase III e incluidos en el análisis farmacocinético poblacional, 70 pacientes tenían 65 o más años de edad, incluyendo cuatro de 75 o más años de edad. De los 746 pacientes con artritis psoriásica expuestos a guselkumab en estudios clínicos en fase III, un total de 38 pacientes tenían 65 años o más y ninguno tenía 75 años o más. De los 859 pacientes con colitis ulcerosa expuestos a guselkumab en estudios clínicos de fase II/III e incluidos en el análisis farmacocinético poblacional, un total de 52 pacientes tenían 65 años o más, y 9 pacientes tenían 75 años o más. De los 1 009 pacientes con enfermedad de Crohn expuestos a guselkumab en estudios clínicos de fase III e incluidos en el análisis farmacocinético poblacional, un total de 39 pacientes tenían 65 años o más, y 5 pacientes tenían 75 años o más.

Los análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con psoriasis en placas, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn no revelaron cambios evidentes en el CL/F estimado de los pacientes ≥ 65 años con respecto a los pacientes < 65 años, lo que da a entender que no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se han realizado estudios específicos para determinar el efecto de la insuficiencia renal o hepática en la farmacocinética de guselkumab. Se espera que la eliminación renal de guselkumab intacto, un

Anticuerpo monoclonal de IgG, sea escasa y de poca importancia; de manera análoga, no se espera que la insuficiencia hepática influya en el aclaramiento de guselkumab ya que los Anticuerpos monoclonales de IgG se eliminan principalmente mediante catabolismo intracelular. Según los análisis farmacocinéticos poblacionales, el aclaramiento de creatinina o la función hepática no tuvieron un efecto significativo en el aclaramiento de guselkumab.

Peso corporal

El aclaramiento y el volumen de distribución de guselkumab aumentan a medida que aumenta el peso corporal; sin embargo, los datos observados en los ensayos clínicos indican que no está justificado un ajuste de la dosis en función del peso corporal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción y desarrollo pre y posnatal.

En estudios de toxicidad a dosis repetidas con macacos cangrejeros, guselkumab fue bien tolerado por vía intravenosa y subcutánea. Una dosis subcutánea semanal de 50 mg/kg administrada a monos originó valores de exposición (AUC) que fueron al menos 23 veces las exposiciones clínicas máximas tras una dosis de 200 mg administrada por vía intravenosa. Adicionalmente, no se apreciaron efectos farmacológicos adversos de seguridad cardiovascular o inmunotoxicidad durante la realización de los estudios de toxicidad a dosis repetidas o en un estudio de farmacología dirigido a la seguridad cardiovascular con macacos cangrejeros.

No se observaron cambios preneoplásicos en las evaluaciones de histopatología de los animales tratados durante un periodo de hasta 24 semanas, ni después del periodo de recuperación de 12 semanas en el que el principio activo era detectable en suero.

No se han realizado estudios de mutagenicidad o carcinogenicidad con guselkumab.

Guselkumab no pudo ser detectado en la leche materna de macacos cangrejeros tras ser medido a los 28 días tras el parto.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Histidina
Monoclorhidrato de histidina monohidratado
Polisorbato 80 (E433)
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2 °C - 8 °C). No congelar.

Conservar la jeringa precargada o la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tremfya 200 mg solución inyectable en jeringa precargada

Solución de 2 ml en una jeringa de vidrio precargada con un tapón de goma de bromobutilo, una aguja fija y un capuchón, acoplado en un guarda-aguja automático.
Tremfya está disponible en envases que contienen una jeringa precargada y en envases múltiples conteniendo 2 (2 envases de 1) jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Tremfya 200 mg solución inyectable en pluma precargada

Solución de 2 ml en una jeringa de vidrio precargada con un tapón de goma de bromobutilo, acoplada en una pluma precargada con un protector de aguja automático.
Tremfya está disponible en un envase que contiene una pluma precargada y en un envase múltiple conteniendo 2 (2 envases de 1) plumas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Presentaciones y precios:

Tremfya 200 mg solución inyectable en pluma precargada:
Precio industrial notificado: PVL: 5.072,20 €; PVP: 5.128,11 €; PVP IVA: 5.333,23 €.

Condiciones de prescripción y dispensación:
Con receta médica. Diagnóstico hospitalario.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Después de sacar la jeringa precargada o la pluma precargada de la nevera, mantener la jeringa precargada o la pluma precargada dentro del envase de cartón y dejar que alcance la temperatura ambiente esperando 30 minutos antes de inyectar Tremfya. La jeringa precargada o la pluma precargada no se deben agitar.

Antes de utilizarla, se recomienda inspeccionar visualmente la jeringa precargada o la pluma precargada. La solución debe ser transparente y de incolora a color amarillo claro, y puede contener unas pocas partículas pequeñas translúcidas o blancas. Tremfya no se debe usar si la solución está turbia o presenta un cambio de color, o contiene partículas grandes.

Cada envase contiene un prospecto de «Instrucciones de uso» que describe con detalle la preparación y administración de la jeringa precargada o la pluma precargada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tremfya 200 mg solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/17/1234/006 1 jeringa precargada
EU/1/17/1234/007 2 jeringas precargadas

Tremfya 200 mg solución inyectable en pluma precargada

EU/1/17/1234/008 1 pluma precargada
EU/1/17/1234/009 2 plumas precargadas

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 10 de noviembre de 2017
Fecha de la última renovación: 15 de julio de 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/)

Financiación aprobada para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave y colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional y a un fármaco biológico anti-TNFα o cuando presenten contraindicaciones médicas a estos tratamientos.