

MÁS ALLÁ DE LA REMISIÓN

Necesidad de nuevos tratamientos y ambición terapéutica para mejorar la calidad de vida en los pacientes con EII

Conflicto de intereses

Índice

1. Necesidades no cubiertas en el tratamiento de la EII derivadas de:

- Control subóptimo
- Retraso en el uso de terapias eficaces ¿Qué supone?
 - Complicaciones estructurales irreversibles
 - Menor eficacia de los tratamientos biológicos
 - Se prolonga el uso de corticoides
 - Aumenta el coste del manejo de la enfermedad
 - Impacto en la calidad de vida

2. Avanzando juntos hacia la rotura del techo terapéutico en EII:

- Fijar objetivos terapéuticos estrictos
- Emplear datos objetivos en la toma de decisiones
- Nuevas opciones de tratamiento que confieran una mayor eficacia con un perfil de seguridad aceptable
- Asegurar, de manera generalizada, el acceso a un seguimiento integral y multidisciplinar de los pacientes con EII
- Facilitar a los pacientes el acceso a la medicación

3. Take Home Messages: conclusiones

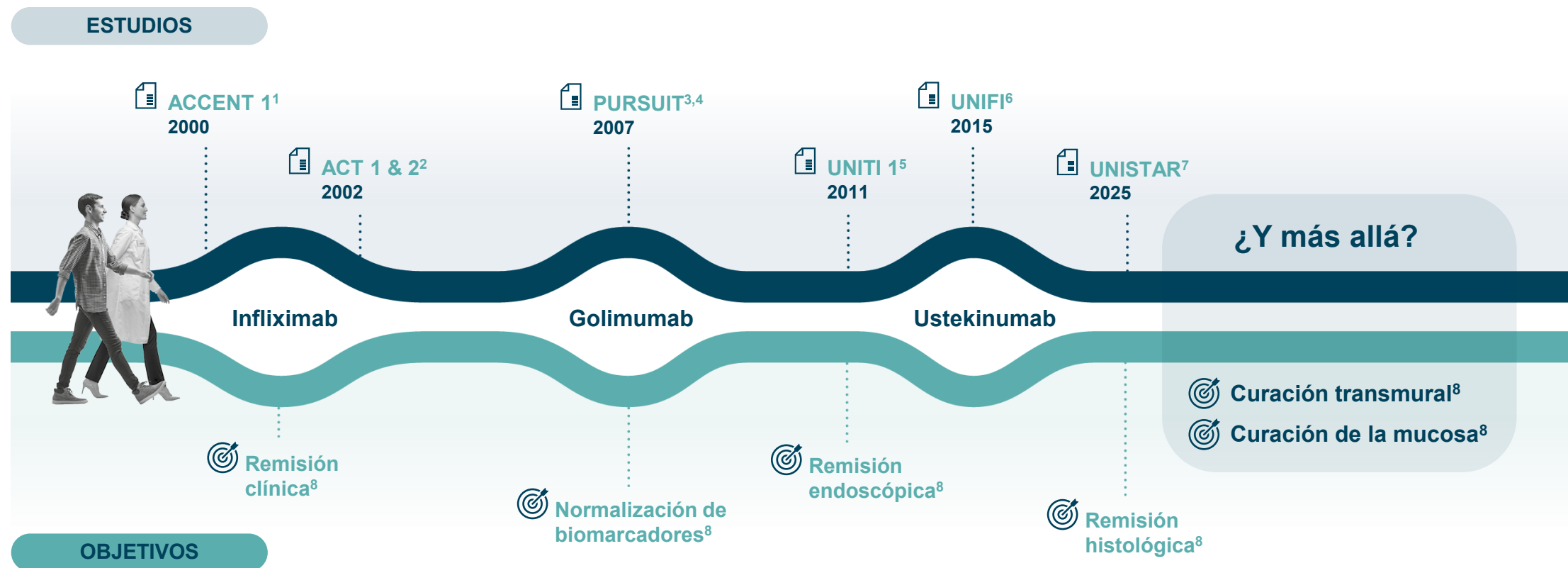
Evolución de los objetivos en EII

Los **objetivos terapéuticos** en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) están en constante evolución debido a nuevas opciones médicas y herramientas diagnósticas, aunque persisten **necesidades clínicas no cubiertas**¹

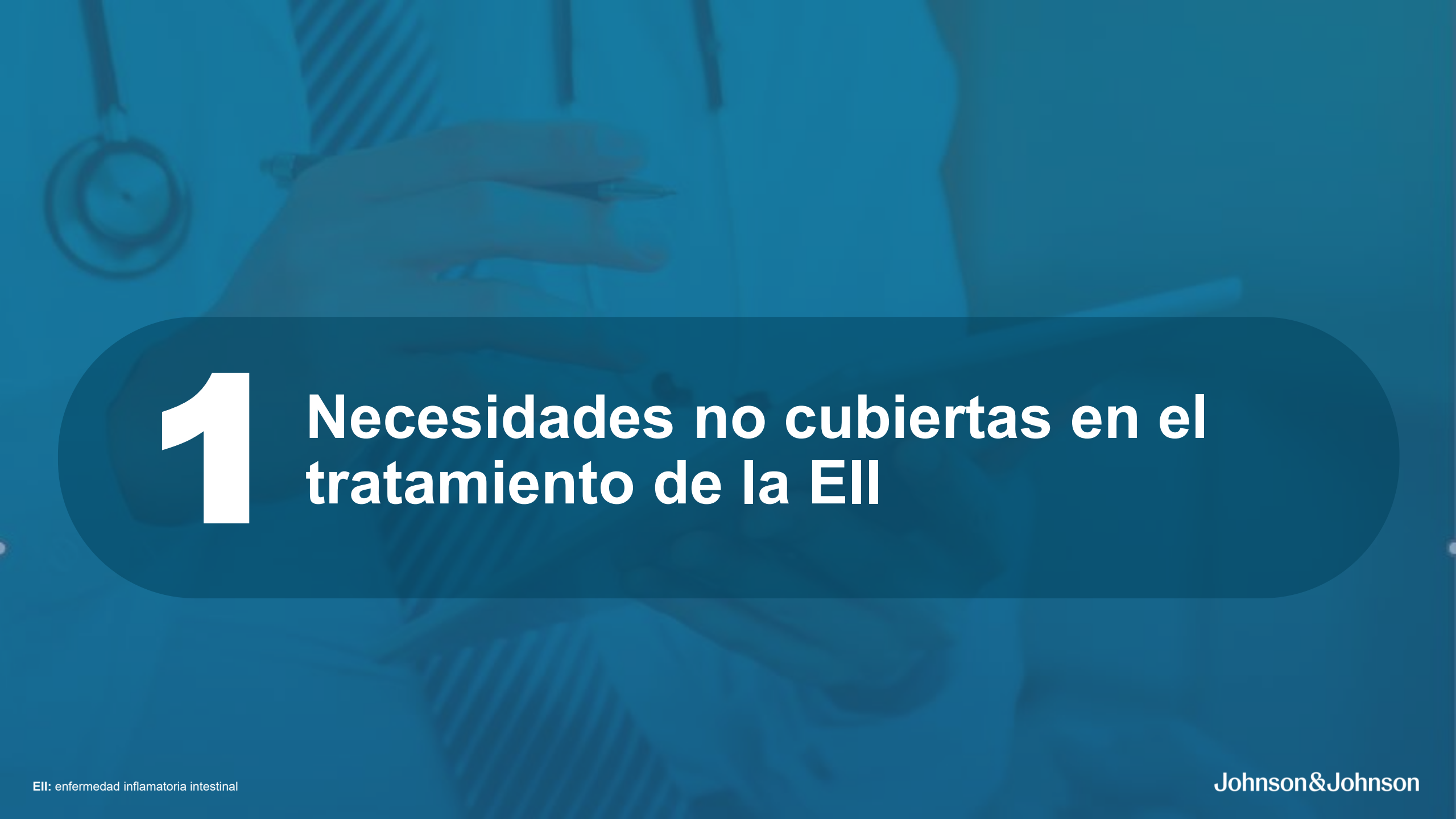
EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

1. Rodríguez-Lago I, et al. Defining partial response in inflammatory bowel disease: a Delphi consensus and economic evaluation. Ther Adv Gastroenterol. 2025;18:1–18. doi: 10.1177/17562848251360907.

De dónde venimos y a dónde vamos



1. Hanauer SB, et al. ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002 May 4;359(9317):1541-9. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08512-4. 2. Rutgeerts P, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005 Dec 8;353(23):2462-76. doi: 10.1056/NEJMoa050516. 3. Sandborn WJ, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014 Jan;146(1):85-95; quiz e14-5. doi: 10.1053/j.gastro.2013.05.048. 4. Sandborn WJ, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014 Jan;146(1):96-109.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.06.010. 5. Feagan BG, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1946-1960. doi: 10.1056/NEJMoa1602773. 6. Sands BE, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019 Sep 26;381(13):1201-1214. doi: 10.1056/NEJMoa1900750. 7. Turner D, et al. Ustekinumab in paediatric patients with moderately to severely active Crohn's disease: UniStar study long-term extension results. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024 Aug;79(2):315-324. doi: 10.1002/jpn3.12252. 8. Le Berre C, et al. Selecting End Points for Disease-Modification Trials in Inflammatory Bowel Disease: the SPIRIT Consensus From the IOIBD. *Gastroenterology* 2021 Apr;160(5):1452-1460.e21. doi: 10.1053/j.gastro.2020.10.065.



1 Necesidades no cubiertas en el tratamiento de la EII

1. Necesidades médicas no cubiertas

CONTROL SUBÓPTIMO

RETRASO EN EL USO DE TERAPIAS EFICACES
¿QUÉ SUPONE?

COMPLICACIONES ESTRUCTURALES IRREVERSIBLES

MENOR EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

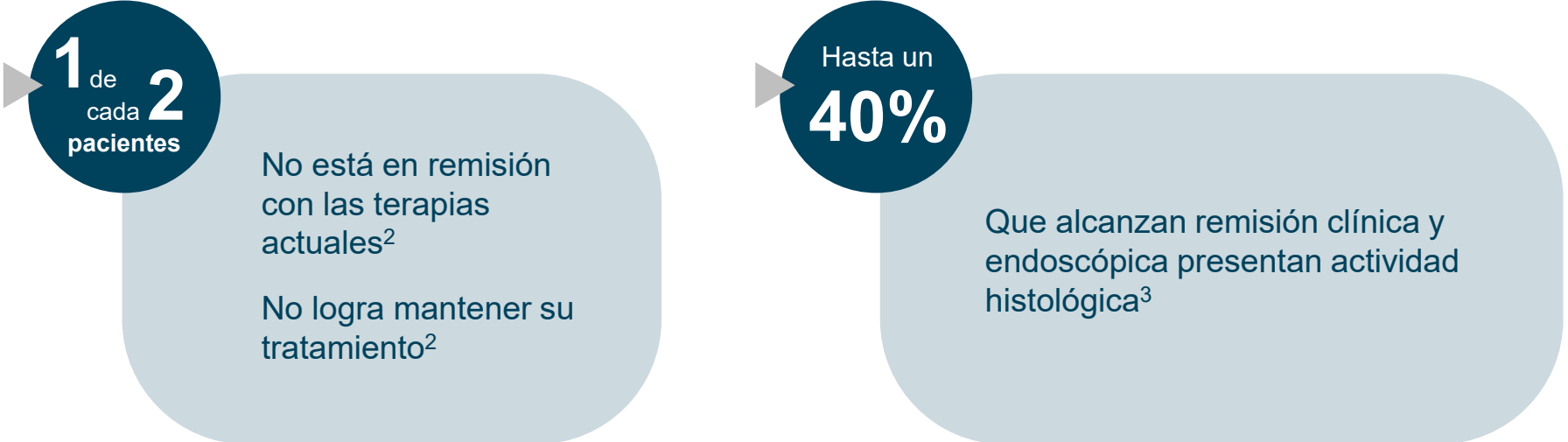
SE PROLONGA EL USO DE CORTICOIDES

AUMENTA EL COSTE DEL MANEJO DE LA ENFERMEDAD

IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA

A pesar de los avances terapéuticos, persisten pacientes con EII (EC y CU) con un control subóptimo de la enfermedad¹

Actualmente



Estos pacientes presentan una calidad de vida deteriorada, menor productividad laboral y un mayor uso de recursos sanitarios, lo que sugiere que existe una **necesidad de mejorar los enfoques terapéuticos en la EII¹**

EII: enfermedad inflamatoria intestinal.
1. Solitano V, et al. Shaping the future of inflammatory bowel disease: a global research agenda for better management and public health response. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2025 Jun;22(6):438-452. doi: 10.1038/s41575-025-01063-x. 2. Wetwittayakhleng P, Lakatos PL. Advanced combination therapy: is it the best way to break the therapeutic ceiling? Therap Adv Gastroenterol. 2024 Oct 24;17:17562848241272995. doi: 10.1177/17562848241272995. 3. Yanai H, et al. ECCO-ESGAR-ESP-IBUS Guideline on Diagnostics and Monitoring of Patients with Inflammatory Bowel Disease: Part 2. J Crohns Colitis. 2025 Jul 3;19(7):jjaf107. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaf107.

1. Necesidades médicas no cubiertas

CONTROL SUBÓPTIMO

RETRASO EN EL USO DE TERAPIAS EFICACES ¿QUÉ SUPONE?

COMPLICACIONES ESTRUCTURALES IRREVERSIBLES

MENOR EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

SE PROLONGA EL USO DE CORTICOIDES

AUMENTA EL COSTE DEL MANEJO DE LA ENFERMEDAD

IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA

EII en España: un análisis profundo de la práctica clínica diaria

IBD-PODCAST es 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 (n=396).¹

Proporción de pacientes con control subóptimo y óptimo según las banderas rojas de STRIDE II¹

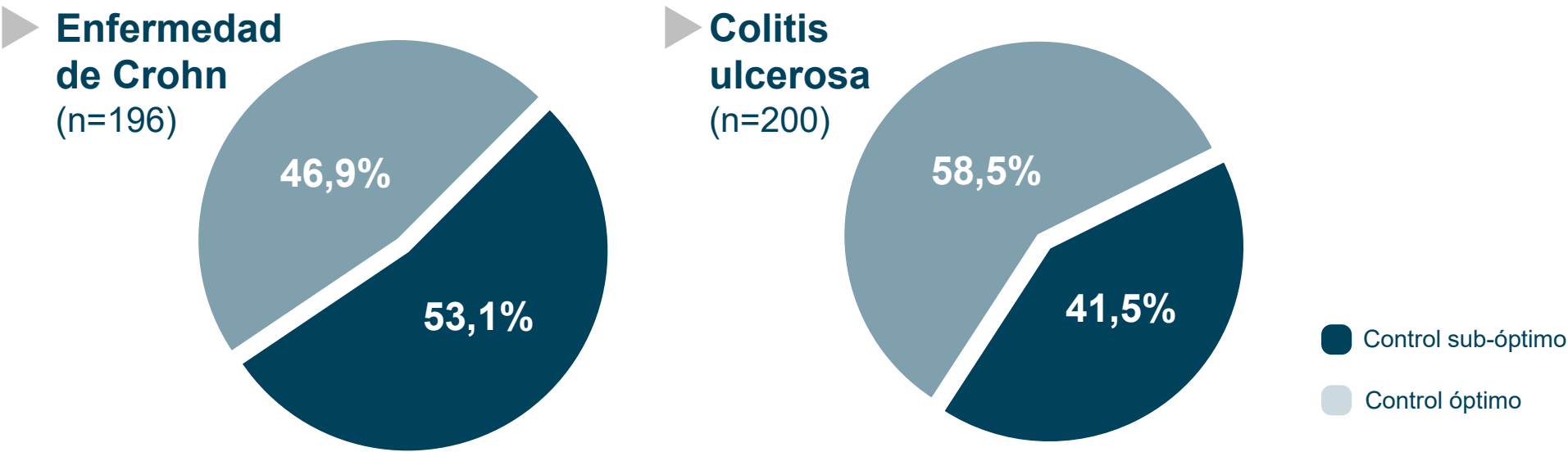


Figura 1 de Vega P, et al. 2024.¹

1. Necesidades médicas no cubiertas

CONTROL SUBÓPTIMO

RETRASO EN EL USO DE TERAPIAS EFICACES
¿QUÉ SUPONE?

COMPLICACIONES ESTRUCTURALES IRREVERSIBLES

MENOR EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

SE PROLONGA EL USO DE CORTICOIDES

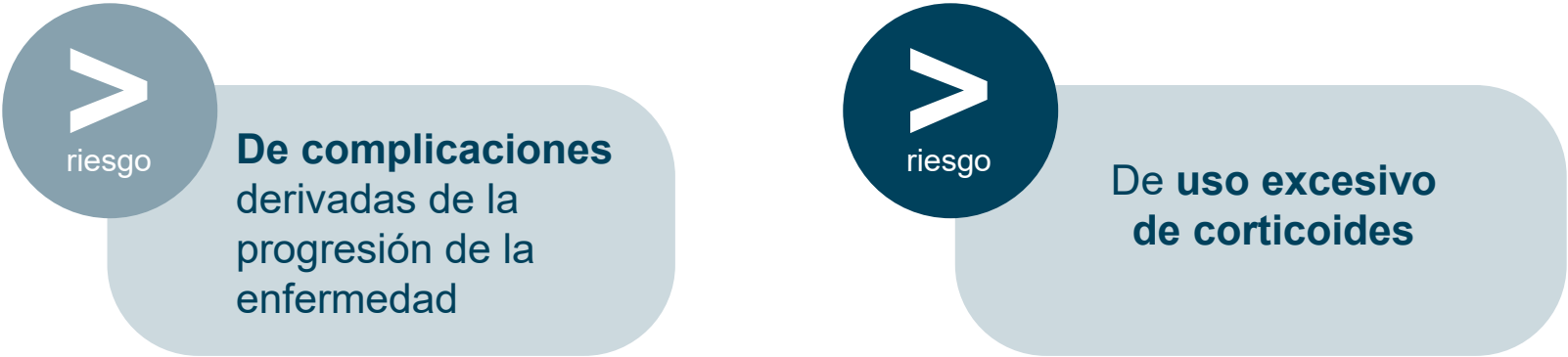
AUMENTA EL COSTE DEL MANEJO DE LA ENFERMEDAD

IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA

EII en España: un análisis profundo de la práctica clínica diaria

La **curación mucosa** es un objetivo terapéutico importante porque **se asocia con mejores resultados a largo plazo**: mayores tasas de remisión clínica sostenida, y menores tasas de hospitalización, cirugía y recaída de la enfermedad.¹

Cuando no alcanzan la curación mucosa¹



1.
Necesidades
médicas no
cubiertas

CONTROL SUBÓPTIMO

RETRASO EN EL USO
DE TERAPIAS
EFICACES
¿QUÉ SUPONE?

COMPLICACIONES
ESTRUCTURALES
IRREVERSIBLES

MENOR EFICACIA DE LOS
TRATAMIENTOS
BIOLÓGICOS

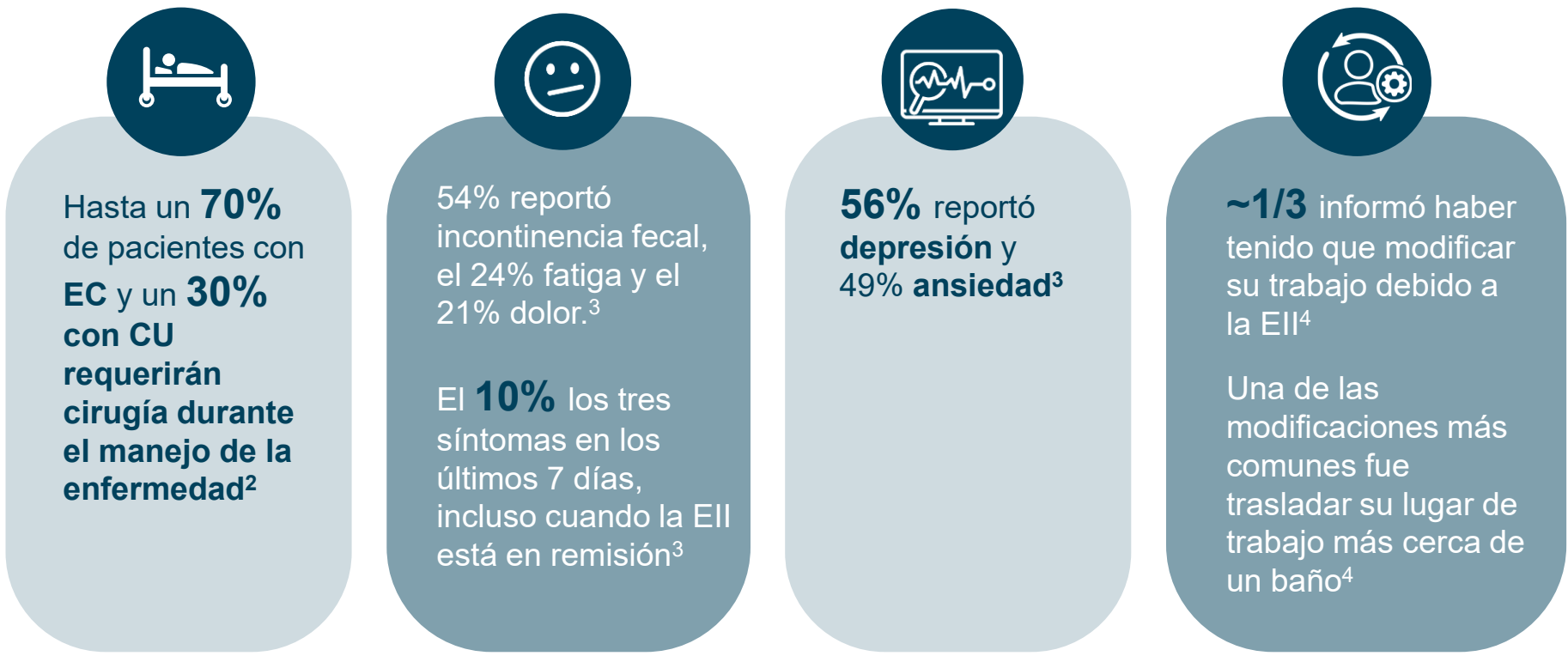
SE PROLONGA EL USO
DE CORTICOIDES

AUMENTA EL COSTE DEL
MANEJO DE LA
ENFERMEDAD

IMPACTO EN LA CALIDAD
DE VIDA

¿Qué sigue suponiendo para los pacientes vivir con EII?

Los pacientes deben lidiar con la **incertidumbre de la EII** como una enfermedad de por vida y con la imprevisibilidad del tiempo, la duración y la gravedad de los síntomas durante los brotes¹



CU: colitis ulcerosa; **EC:** enfermedad de Crohn; **EII:** enfermedad inflamatoria intestinal.
1. Popov J, et al. Patients' Experiences and Challenges in Living with Inflammatory Bowel Disease: A Qualitative Approach. Clin Exp Gastroenterol. 2021 Apr 28;14:123-131. doi: 10.2147/CEG.S303688. 2. Siegel CA, et al. Treatment Pathways in Patients With Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: Understanding the Road to Advanced Therapy. Crohns Colitis 360. 2024 Aug 20;6(3):otae040. doi: 10.1093/crocol/otae040. 3. Hart A, et al. Fatigue, pain and faecal incontinence in adult inflammatory bowel disease patients and the unmet need: a national cross-sectional survey. BMC Gastroenterol. 2024 Dec 31;24(1):481. doi: 10.1186/s12876-024-03570-8. 4. Mustonen A, et al. The impact of IBD on ability to work and study: a patient perspective. Scand J Gastroenterol. 2025 Jan;60(1):37-41. doi: 10.1080/00365521.2024.2440794.

1.
Necesidades
médicas no
cubiertas

CONTROL SUBÓPTIMO

RETRASO EN EL USO
DE TERAPIAS
EFICACES
¿QUÉ SUPONE?

COMPLICACIONES
ESTRUCTURALES
IRREVERSIBLES

MENOR EFICACIA DE LOS
TRATAMIENTOS
BIOLÓGICOS

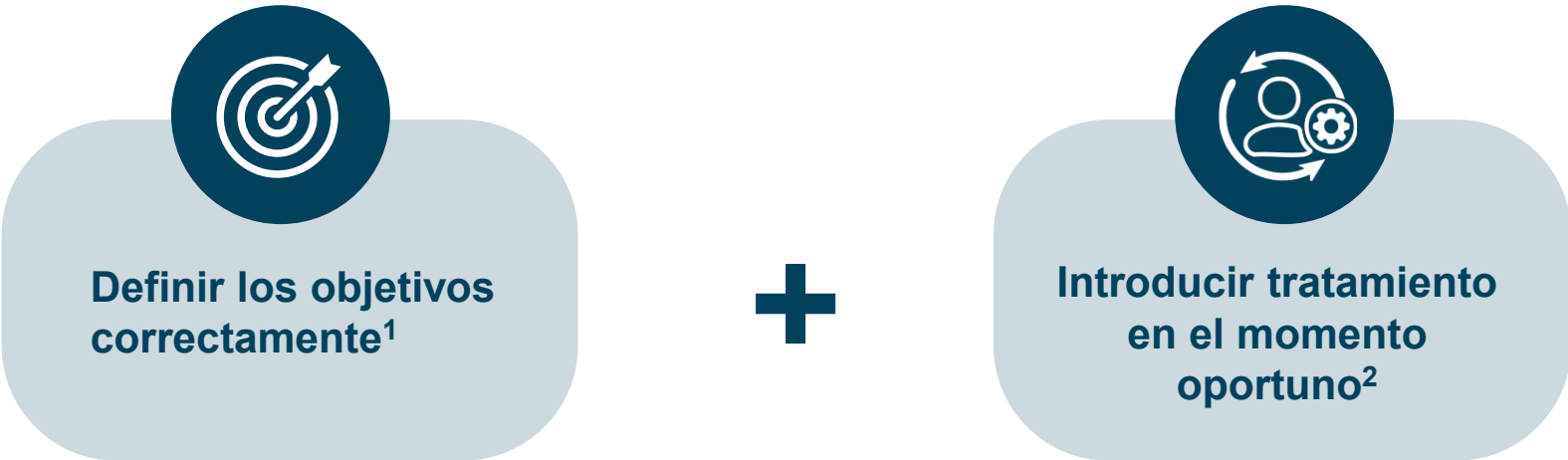
SE PROLONGA EL USO
DE CORTICOIDES

AUMENTA EL COSTE DEL
MANEJO DE LA
ENFERMEDAD

IMPACTO EN LA CALIDAD
DE VIDA

Hacia dónde nos dirigimos...

El manejo óptimo de la EII se compone de:^{1,2}



El **acceso temprano** a medicamentos inmunosupresores o biológicos se ha correlacionado de forma constante con mejores resultados, tanto en estudios observacionales como en ensayos controlados.³

EII: 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. 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): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. Gastroenterology. 2021 Apr;160(5):1570-1583. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.031. 3. Raine T, Danese S. Breaking Through the Therapeutic Ceiling: What Will It Take? Gastroenterology. 2022 Apr;162(5):1507-1511. doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.078.

1. Necesidades médicas no cubiertas

CONTROL SUBÓPTIMO

RETRASO EN EL USO DE TERAPIAS EFICACES
¿QUÉ SUPONE?

COMPLICACIONES ESTRUCTURALES IRREVERSIBLES

MENOR EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

SE PROLONGA EL USO DE CORTICOIDES

AUMENTA EL COSTE DEL MANEJO DE LA ENFERMEDAD

IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA

¿Qué implica el retraso en el uso de nuevas terapias o terapias biológicas?



EII: enfermedad inflamatoria intestinal.
1. Koliani-Pace JL, Siegel CA. Beyond disease activity to overall disease severity in inflammatory bowel disease. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017 Sep;2(9):624-626. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30212-1. 2. Gomollón García F, et al. Steroid use in a high proportion of IBD patients – first results from the Spanish cohort of the IBD-DICE study. J Crohns Colitis. 2024;18(Suppl 1):i1168. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad212.0738. 3. 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.

1. Necesidades médicas no cubiertas

CONTROL SUBÓPTIMO

RETRASO EN EL USO DE TERAPIAS EFICACES
¿QUÉ SUPONE?

COMPLICACIONES ESTRUCTURALES IRREVERSIBLES

MENOR EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

SE PROLONGA EL USO DE CORTICOIDES

AUMENTA EL COSTE DEL MANEJO DE LA ENFERMEDAD

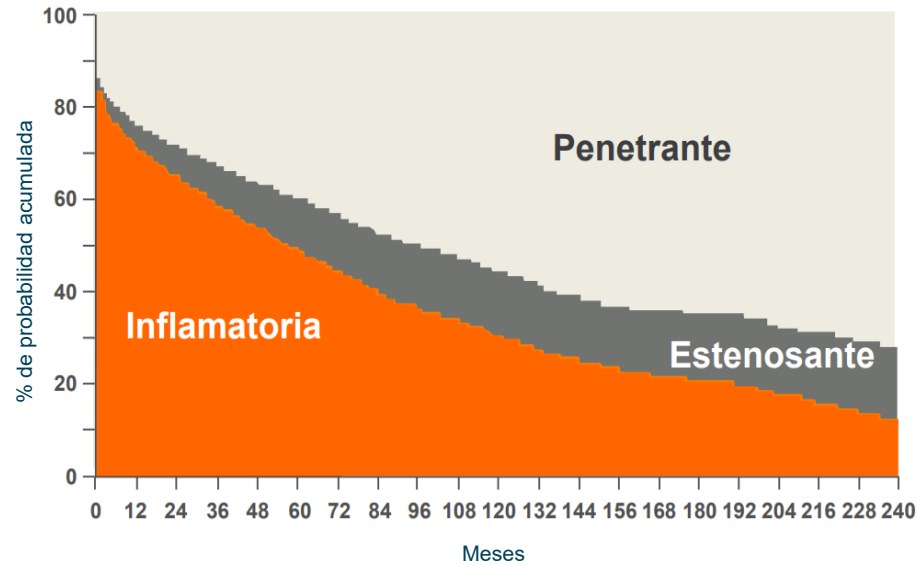
IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA

Los pacientes con enfermedad de Crohn pueden evolucionar con complicaciones a lo largo del tiempo¹

Complicaciones

- Fístulas¹
- Abscesos¹
- Estenosis¹
- Obstrucción intestinal²
- Perforación²
- Enfermedad perianal³
- Cáncer: intestino delgado, colon²
- Trastornos extraintestinales²
- Retraso del crecimiento en niños²

Evolución a largo plazo de la EC



Adaptado de la Figura 1 de Cosnes J, et al. 2002.¹ Puede consultar la figura original en el anexo de esta presentación

EC: enfermedad de Crohn; EII: enfermedad inflamatoria intestinal.
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. Parray FQ, et al. Ulcerative colitis: a challenge to surgeons. Int J Prev Med. 2012 Nov;3(11):749-63.

1. Necesidades médicas no cubiertas

CONTROL SUBÓPTIMO

RETRASO EN EL USO DE TERAPIAS EFICACES
¿QUÉ SUPONE?

COMPLICACIONES ESTRUCTURALES IRREVERSIBLES

MENOR EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

SE PROLONGA EL USO DE CORTICOIDES

AUMENTA EL COSTE DEL MANEJO DE LA ENFERMEDAD

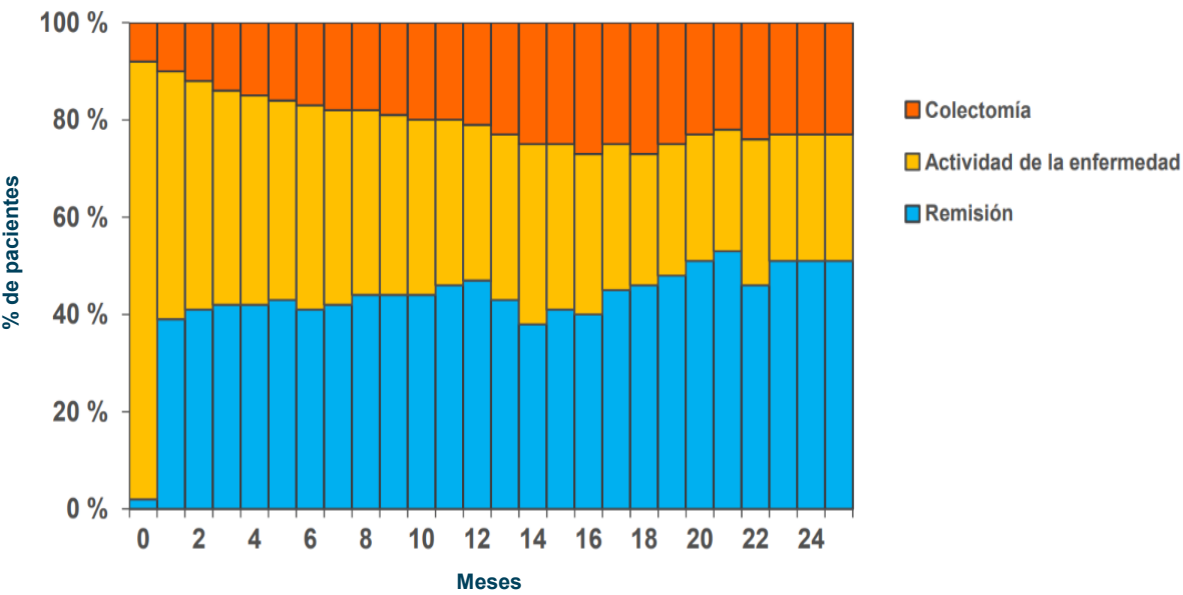
IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA

Los pacientes con colitis ulcerosa pueden alternar entre brotes inflamatorios y remisión, con riesgo de complicaciones graves^{1,2}

Complicaciones

- Hemorragia masiva²
- Megacolon tóxico^{2,3}
- Perforación²
- Úlceras graves²
- Fisuras anales, estenosis, abscesos²
- Cáncer de colon¹

Evolución a largo plazo de la CU³



Adaptado de la Figura 1 de Langholz E, et al. 1994.¹ Puede consultar la figura original en el anexo de esta presentación

CU: colitis ulcerosa; EII: enfermedad inflamatoria intestinal.
1. Langholz E, et al. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. Gastroenterology. 1994 Jul;107(1):3-11. doi: 10.1016/0016-5085(94)90054-x. 2. Parry FQ, et al. Ulcerative colitis: a challenge to surgeons. Int J Prev Med. 2012 Nov;3(11):749-63. 3. Strong SA. Management of acute colitis and toxic megacolon. Clin Colon Rectal Surg. 2010;23(04):274-284.

1. Necesidades médicas no cubiertas

CONTROL SUBÓPTIMO

RETRASO EN EL USO DE TERAPIAS EFICACES
¿QUÉ SUPONE?

COMPLICACIONES ESTRUCTURALES IRREVERSIBLES

MENOR EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

SE PROLONGA EL USO DE CORTICOIDES

AUMENTA EL COSTE DEL MANEJO DE LA ENFERMEDAD

IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA

Tratamiento biológico temprano¹

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

aOR: odds ratio ajustado; aHR: hazard ratio ajustado; EC: enfermedad de Crohn; IC: intervalo de confianza.

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.

1. Necesidades médicas no cubiertas

CONTROL SUBÓPTIMO

RETRASO EN EL USO DE TERAPIAS EFICACES
¿QUÉ SUPONE?

COMPLICACIONES ESTRUCTURALES IRREVERSIBLES

MENOR EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

SE PROLONGA EL USO DE CORTICOIDES

AUMENTA EL COSTE DEL MANEJO DE LA ENFERMEDAD

IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA

La falta de respuesta sostenida a una terapia avanzada se asocia con un menor beneficio a tratamientos posteriores¹

Elección de terapia avanzada de primera, segunda y tercera línea¹

(Cohorte retrospectiva del mundo real, n=179)^a

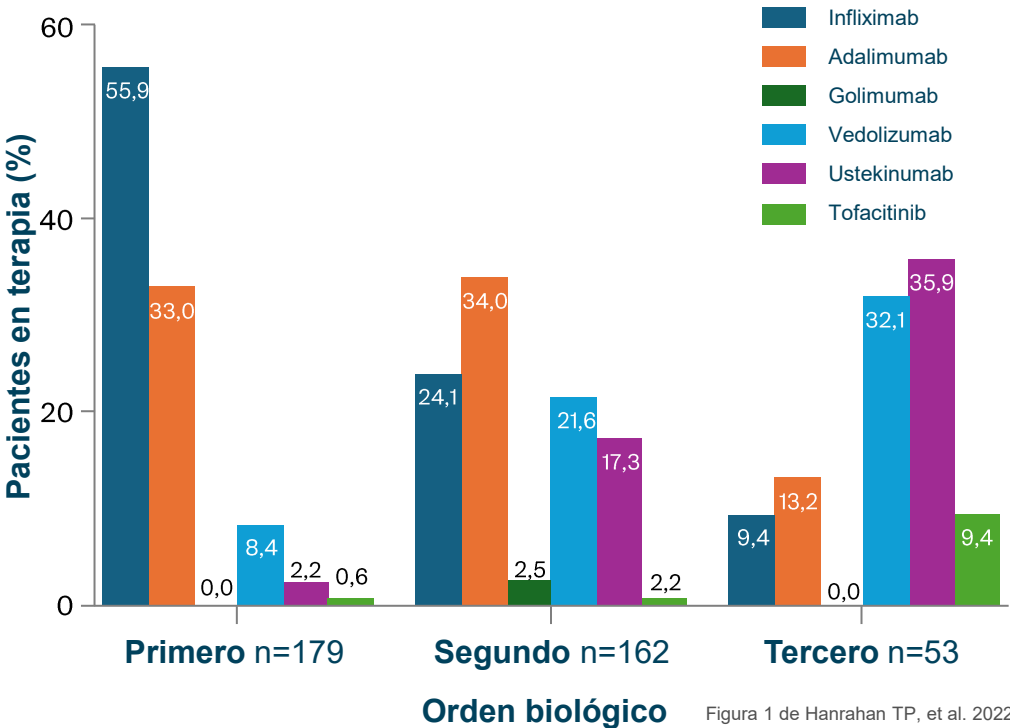


Figura 1 de Hanrahan TP, et al. 2022.¹ Para más información consultar la ficha técnica de los fármacos mencionados en la pagina de la AEMPS: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.

Persistencia del tratamiento por orden de terapia avanzada^{1b}

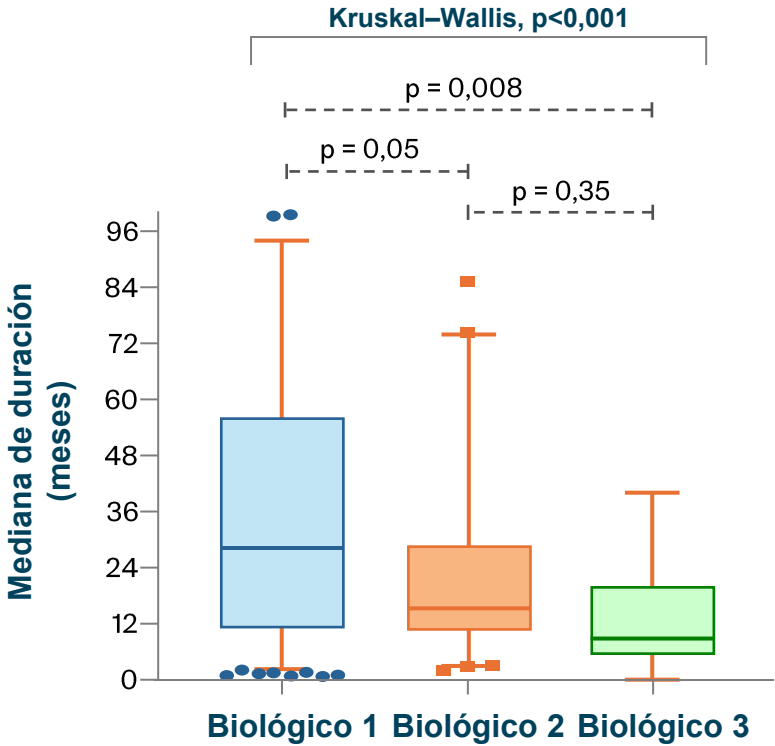


Figura 2 de Hanrahan TP, et al. 2022.¹

^aSe realizó un estudio de cohorte retrospectivo sobre datos de pacientes de 2005 a 2021 de dos hospitales terciarios de Melbourne, Australia. ^bCuando se interrumpió la terapia avanzada por falta de eficacia o intolerancia en el período de seguimiento del estudio.

1. Hanrahan TP, et al. Persistence of Second and Third-Line Biologics in Inflammatory Bowel Disease: A Multi-Centre Cohort StudyFuture Pharmacol. 2022;2:669-80.

1. Necesidades médicas no cubiertas

CONTROL SUBÓPTIMO

RETRASO EN EL USO DE TERAPIAS EFICACES ¿QUÉ SUPONE?

COMPLICACIONES ESTRUCTURALES IRREVERSIBLES

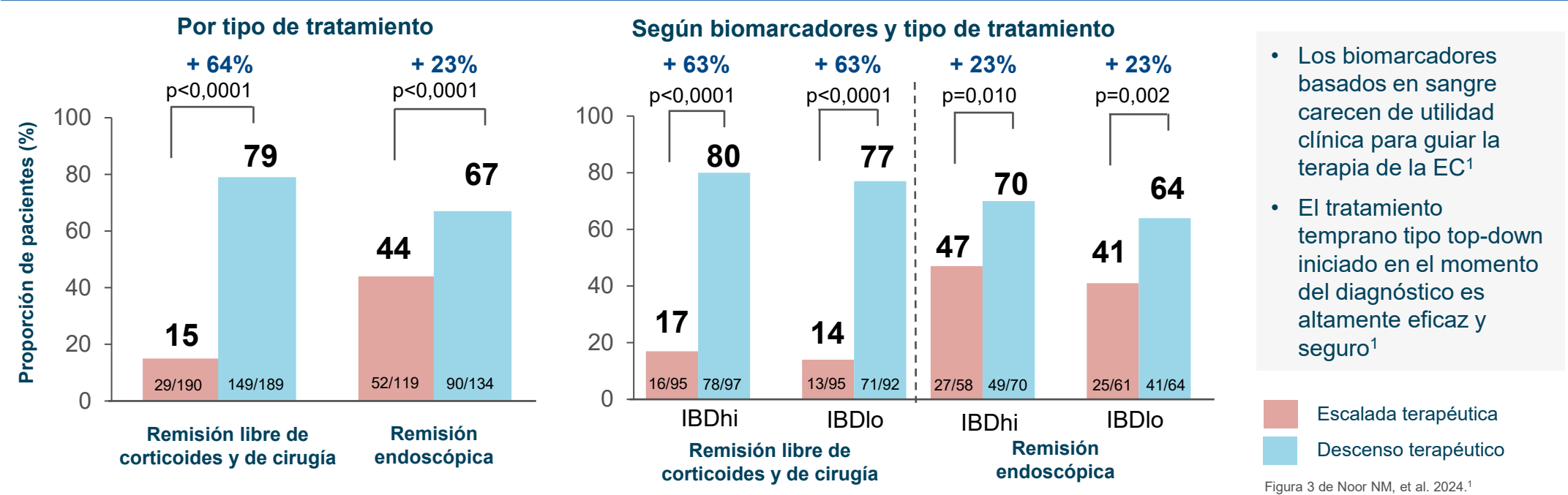
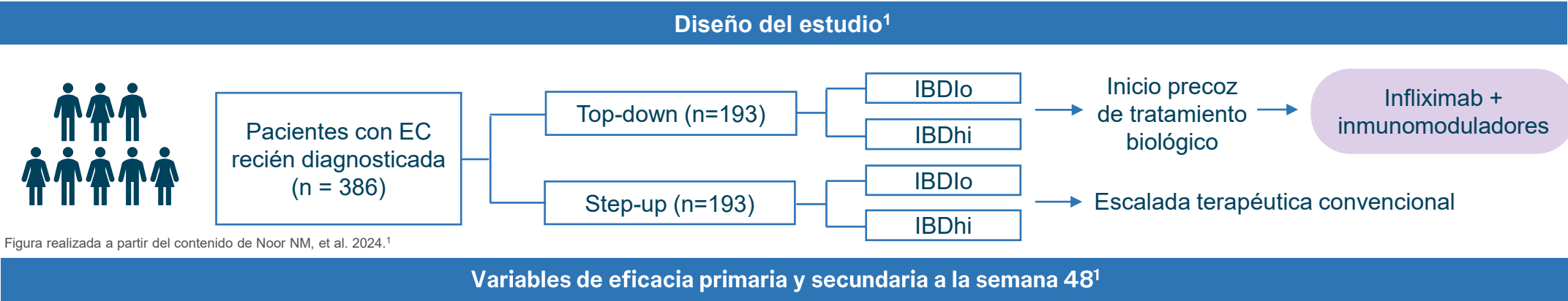
MENOR EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

SE PROLONGA EL USO DE CORTICOIDES

AUMENTA EL COSTE DEL MANEJO DE LA ENFERMEDAD

IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA

Estudio PROFILE : el inicio temprano de una terapia avanzada “justo tras el diagnóstico” puede mejorar drásticamente los resultados en la enfermedad de Crohn¹



EC: enfermedad de Crohn; IBDhi: inflammatory bowel disease higher risk of treatment escalation; IBDlo: inflammatory bowel disease lower risk of treatment escalation.

1. Noor NM, 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 May;9(5):415-427. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00034-7. Epub 2024 Feb 22. Erratum in: Lancet Gastroenterol Hepatol. 2025 Aug;10(8):e10. doi: 10.1016/S2468-1253(25)00203-1.

1. Necesidades médicas no cubiertas

CONTROL SUBÓPTIMO

RETRASO EN EL USO DE TERAPIAS EFICACES
¿QUÉ SUPONE?

COMPLICACIONES ESTRUCTURALES IRREVERSIBLES

MENOR EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

SE PROLONGA EL USO DE CORTICOIDES

AUMENTA EL COSTE DEL MANEJO DE LA ENFERMEDAD

IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA

Impacto de la elección del tratamiento en primera línea¹

Datos de práctica clínica y de ensayos clínicos¹

- El primer biológico ofrece la mejor probabilidad de obtener mejores resultados¹
- La eficacia disminuye con cada biológico sucesivo¹

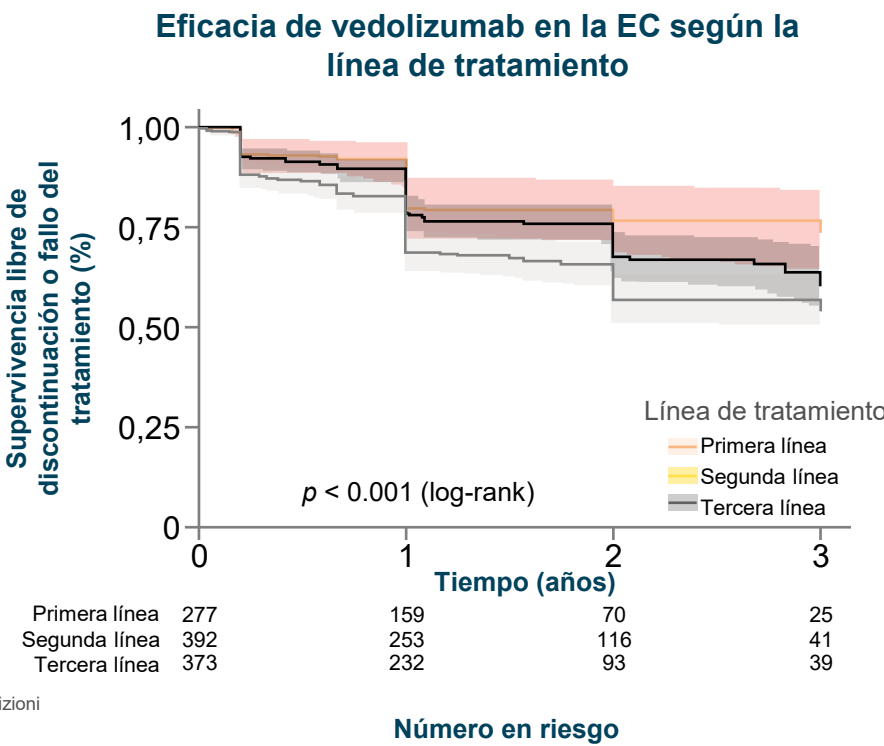


Figura 6A de Kapizioni C, et al. 2024.¹

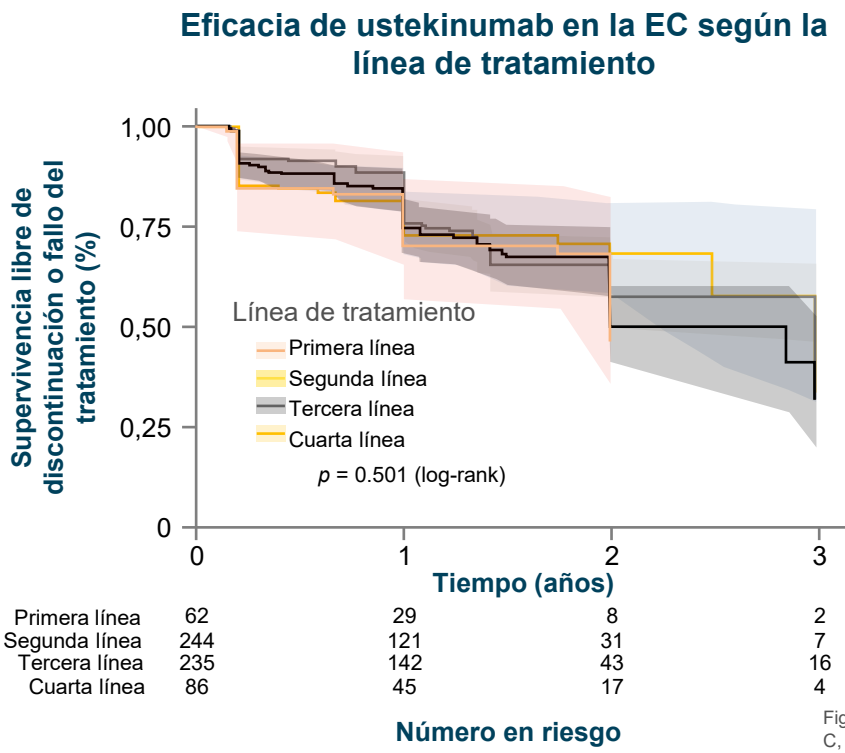


Figura 6 B de Kapizioni C, et al. 2024.¹

EC: enfermedad de Crohn.
1. Kapizioni C, et al. Biologic Therapy for Inflammatory Bowel Disease: Real-World Comparative Effectiveness and Impact of Drug Sequencing in 13 222 Patients within the UK IBD BioResource. J Crohns Colitis. 2024 Jun 3;18(6):790-800. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad203.

1. Necesidades médicas no cubiertas

CONTROL SUBÓPTIMO

RETRASO EN EL USO DE TERAPIAS EFICACES ¿QUÉ SUPONE?

COMPLICACIONES ESTRUCTURALES IRREVERSIBLES

MENOR EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

SE PROLONGA EL USO DE CORTICOIDES

AUMENTA EL COSTE DEL MANEJO DE LA ENFERMEDAD

IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA

Se prolonga el uso de corticoides

IBD-DICE fue un estudio multicéntrico e internacional para evaluar los determinantes y consecuencias del exceso de corticoides (CS) en pacientes con EII. En España, se incluyó consecutivamente a un total de 253 pacientes con EII (51% Crohn, 47% CU, 2% EII no clasificada) (56% tratados con 5-ASA, 29% con anti-TNF, 7,5% con inhibidor IL-12/23) con enfermedad en remisión o activa¹

La dependencia de CS se definió como uno o más ciclos de CS en los últimos 12 meses y/o la imposibilidad de reducir CS en los últimos 3 meses sin recurrencia de la actividad de la enfermedad¹

- La mayoría de los 253 pacientes presentaban enfermedad en remisión (64,4%) o leve (21,7%)
- Del total, el **17,8%** (n=45/253) recibió al menos un ciclo de CS oral en los últimos 12 meses
- De hecho, el 65,7% de los pacientes con actividad moderada-grave necesitó CS. De esos el 45% fueron tratados durante más de 3 meses consecutivos, uno de ellos hasta 13 meses.
- Un tercio (31,1%, n=14/45) de todos los pacientes en CS había recibido uno o más ciclos y/o no pudo reducir CS en los 3 meses posteriores al inicio. Estos pacientes se consideraron corticodependientes, de los cuales la mayoría (85,7%, n=12/14) tenía enfermedad moderada-grave.

Parameter % (n)	IBD patients (n = 253)
CS use (prednisone/budesonide)	17,8% (n = 45/253)
CS use (prednisone/budesonide) in patients with moderate to severe disease	51,1% (n = 23/45)
CS dependency	31,1% (n = 14/45)
CS dependency in patients with moderate to severe disease	85,7% (n=12/14)

Tabla 1 de Gomollón García F, et al, 2024.¹

Encontramos que el 17,8% de los pacientes españoles con EII reciben CS, principalmente en brotes moderados-graves. La corticodependencia se observó en el 31,1% de los pacientes, debido al uso prolongado (>3 meses). El uso a largo plazo de CS sigue siendo común en la práctica, lo que puede dar lugar a efectos adversos evitables¹

5-ASA: 5-aminosalicilato; CS: corticoides; CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; IBD: inflammatory bowel disease; IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral.
1. Gomollón García F, et al. Steroid use in a high proportion of IBD patients – first results from the Spanish cohort of the IBD-DICE study. J Crohns Colitis. 2024;18(Suppl 1):i1168. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad212.0738.

1. Necesidades médicas no cubiertas

CONTROL SUBÓPTIMO

RETRASO EN EL USO DE TERAPIAS EFICACES
¿QUÉ SUPONE?

COMPLICACIONES ESTRUCTURALES IRREVERSIBLES

MENOR EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

SE PROLONGA EL USO DE CORTICOIDES

AUMENTA EL COSTE DEL MANEJO DE LA ENFERMEDAD

IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA

Aumenta el coste del manejo de la enfermedad



Consulta Delphi en dos rondas con gastroenterólogos españoles especializados en EII¹



Controlar parcialmente la enfermedad puede tener un impacto económico comparable a un tratamiento ineficaz¹

Costes anuales por paciente estimados en España ¹				
Escenario clínico	Remisión (€)	Respuesta parcial (€)	Diferencia (€)	Ahorro (%)
CU moderada	820,20 €	2.570,40 €	1.750,20	68%
EC luminal	718,01 €	1.607,35 €	889,33	55,33%
EC perianal	888,82 €	2.886,67 €	1.997,85	69,25%

Estos resultados ponen de relevancia la necesidad de estrategias terapéuticas optimizadas¹

1. Necesidades médicas no cubiertas

CONTROL SUBÓPTIMO

RETRASO EN EL USO DE TERAPIAS EFICACES
¿QUÉ SUPONE?

COMPLICACIONES ESTRUCTURALES IRREVERSIBLES

MENOR EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

SE PROLONGA EL USO DE CORTICOIDES

AUMENTA EL COSTE DEL MANEJO DE LA ENFERMEDAD

IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA

Además de ser efectiva, la innovación terapéutica debe promover la adherencia al tratamiento¹

No solo por el coste que supone la falta de adherencia a los tratamientos¹...

€125 billion lost each year across Europe due to non-adherence to medication

DATE: 07 APRIL 2022



Importancia de la adherencia al tratamiento

► Paciente EII



Actividad **enfermedad controlada**¹
Menos brotes
Mejor calidad de vida
Menor riesgo hospitalización¹

► Sistema sanitario



Menor uso recursos sanitarios¹
Menos costes¹

Mayor eficiencia tratamiento¹

EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

1. International Longevity Centre UK (ILC). €125 billion lost each year across Europe due to non-adherence to medication. London: ILC; 2022. Disponible en: <https://ilcuk.org.uk/125-billion-lost-each-year-across-europe-due-to-non-adherence>. Acceso: noviembre 2025.

1. Necesidades médicas no cubiertas

CONTROL SUBÓPTIMO

RETRASO EN EL USO DE TERAPIAS EFICACES
¿QUÉ SUPONE?

COMPLICACIONES ESTRUCTURALES IRREVERSIBLES

MENOR EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

SE PROLONGA EL USO DE CORTICOIDES

AUMENTA EL COSTE DEL MANEJO DE LA ENFERMEDAD

IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA

Al principio, el objetivo del tratamiento era únicamente lograr la remisión de la enfermedad, pero con el tiempo se descubrió que la calidad de vida también era igualmente importante en el manejo de la EII¹



Adaptado de la Figura 1 de Khan, S et al. 2024.¹ Puede consultar la figura completa en el anexo de esta presentación.

Por lo tanto, los médicos deben dar prioridad a inducir la remisión de la enfermedad¹

Los pacientes con EII experimentan miedo e incertidumbre antes de iniciar el tratamiento debido a la falta de control, el temor a los efectos secundarios de la medicación y a los posibles cambios en su calidad de vida. Estos pacientes también pueden sufrir ansiedad, depresión y miedo al aislamiento social, especialmente si temen sufrir síntomas en público¹

2 Avanzando juntos hacia la rotura del techo terapéutico en EII

2.
Rotura del
techo
terapéutico

- FIJAR OBJETIVOS
TERAPÉUTICOS
- DATOS OBJETIVOS EN
TOMA DE DECISIONES
- NUEVAS OPCIONES DE
TRATAMIENTO
- SEGUIMIENTO
MULTIDISCIPLINAR
- FACILITAR EL ACCESO
A LA MEDICACIÓN

¿Qué se necesita para superar todas estas necesidades no cubiertas y romper el techo terapéutico?

Necesitamos llegar a un punto en el que un **diagnóstico a tiempo de la EII** conduzca a la selección de una **terapia segura y conveniente**, con la plena expectativa de un **control de la enfermedad rápido, completo y sostenido**, la prevención de complicaciones y la restauración a largo plazo de la calidad de vida¹



Figura 1 de Raine T, et al. 2022.¹

Solo con avances en casi todos los aspectos del cuidado de la EII podemos aspirar a romper el techo terapéutico¹

EII: enfermedad inflamatoria intestinal.
1. 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.

2.
Rotura del
techo
terapéutico

Un grupo multidisciplinar de expertos involucrados en la atención de estos pacientes, junto a los propios pacientes, determinaron cuáles son las necesidades no cubiertas en la actualidad¹

¿Qué se necesita?¹

- FIJAR OBJETIVOS TERAPÉUTICOS
- DATOS OBJETIVOS EN TOMA DE DECISIONES
- NUEVAS OPCIONES DE TRATAMIENTO
- SEGUIMIENTO MULTIDISCIPLINAR
- FACILITAR EL ACCESO A LA MEDICACIÓN

 Fijar objetivos terapéuticos estrictos

 Emplear datos objetivos en la toma de decisiones

 Nuevas opciones de tratamiento que confieran una mayor eficacia con un perfil de seguridad aceptable

 Asegurar, de manera generalizada, el acceso a un seguimiento integral y multidisciplinar de los pacientes con EII

 Facilitar a los pacientes el acceso a la medicación

EII: enfermedad inflamatoria intestinal.
1. UIC Barcelona. IUP RETAR 2025: Iniciativa estratégica para la redefinición y la transformación de la atención de las personas con enfermedad inflamatoria intestinal. Universitat Internacional de Catalunya. Versión febrero 2025. Disponible en: www.uic.es/sites/default/files/iup-retar-2025-es-iniciativa-estrategicaparala-redefinicion-transformacion-atencion-personas-enfermedad-inflamatoria-intestinal.pdf. Acceso: noviembre 2025.

2.
Rotura del
techo
terapéutico

- FIJAR OBJETIVOS TERAPÉUTICOS ESTRICTOS
- DATOS OBJETIVOS EN TOMA DE DECISIONES
- NUEVAS OPCIONES DE TRATAMIENTO
- SEGUIMIENTO MULTIDISCIPLINAR
- FACILITAR EL ACCESO A LA MEDICACIÓN

Fijar objetivos terapéuticos estrictos

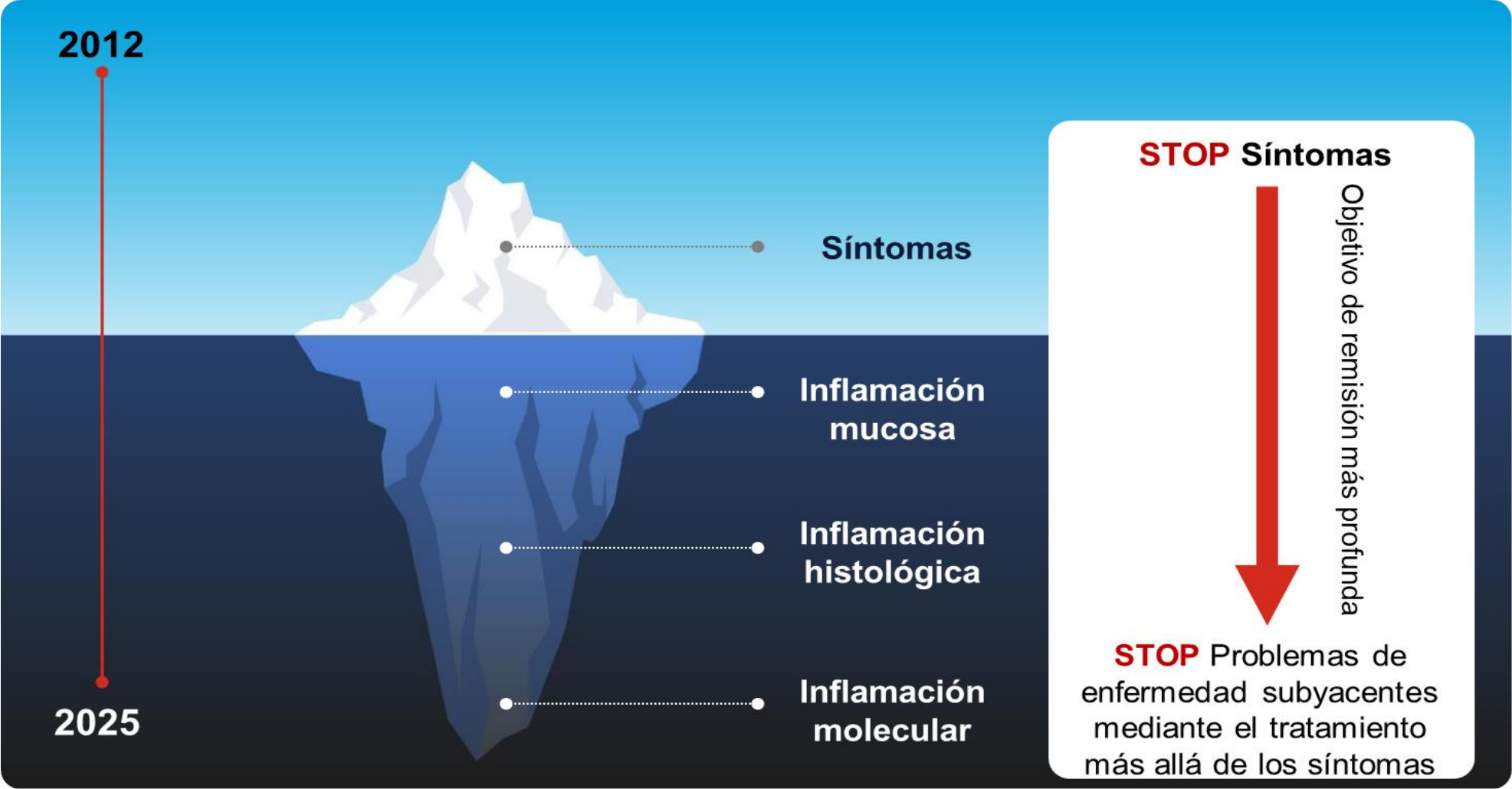


Figura 1 adaptada de Danese S, et al. 2020.¹ Puede consultar la figura original en el anexo de esta presentación .

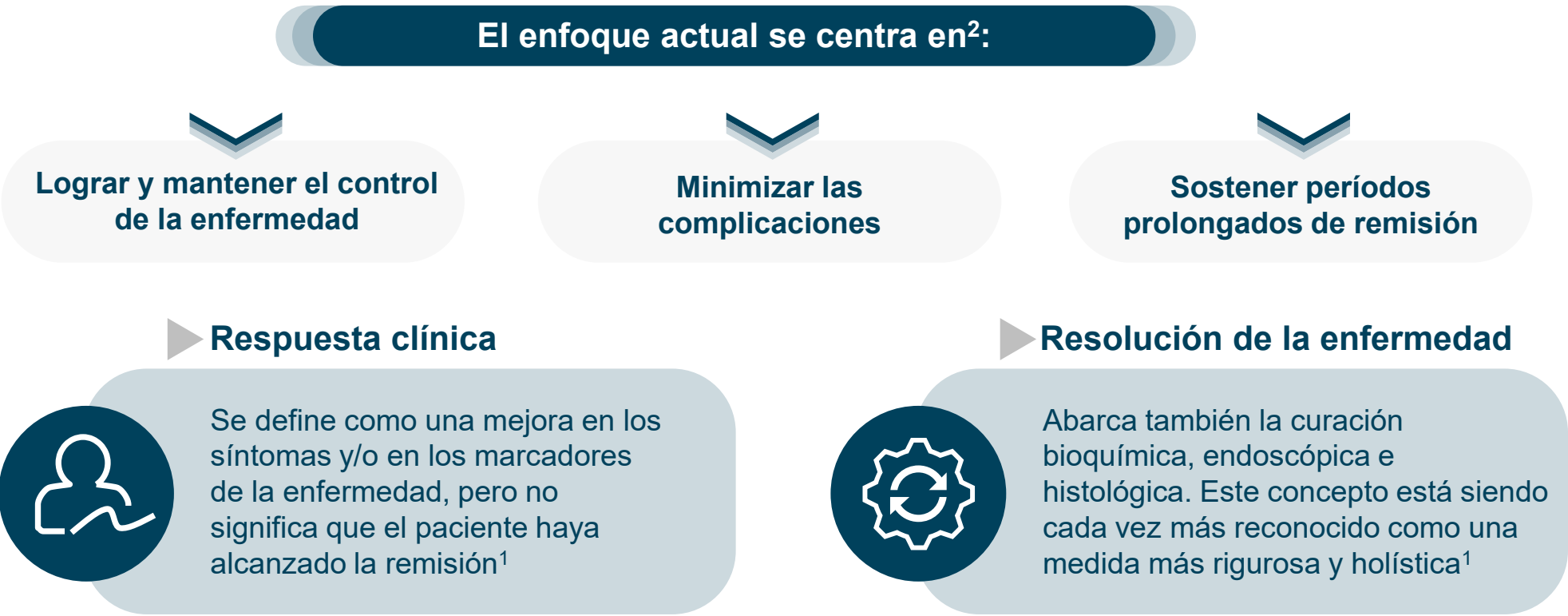
1. Danese S, et al. Evolving therapeutic goals in ulcerative colitis: towards disease clearance. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020 Jan;17(1):1-2. doi: 10.1038/s41575-019-0211-1.

2.
Rotura del
techo
terapéutico

- FIJAR OBJETIVOS TERAPÉUTICOS ESTRICTOS
- DATOS OBJETIVOS EN TOMA DE DECISIONES
- NUEVAS OPCIONES DE TRATAMIENTO
- SEGUIMIENTO MULTIDISCIPLINAR
- FACILITAR EL ACCESO A LA MEDICACIÓN

Un nuevo horizonte terapéutico en EI...

Los objetivos terapéuticos en la EI están evolucionando con la aparición de nuevas opciones de tratamiento (incluidas las terapias biológicas y las pequeñas moléculas) y herramientas diagnósticas¹



EC: enfermedad de Crohn; EI: enfermedad inflamatoria intestinal.
1. 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. 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): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. Gastroenterology 2021;160(5):1570–1583. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.12.031.

2.
Rotura del
techo
terapéutico

...con el foco en redefinir el éxito...

- FIJAR OBJETIVOS TERAPÉUTICOS ESTRICTOS
- DATOS OBJETIVOS EN TOMA DE DECISIONES
- NUEVAS OPCIONES DE TRATAMIENTO
- SEGUIMIENTO MULTIDISCIPLINAR
- FACILITAR EL ACCESO A LA MEDICACIÓN

El foco de las decisiones terapéuticas debería centrarse en la **gravedad de la enfermedad** (antecedentes y daño intestinal) en lugar de la actividad de la enfermedad (síntomas)¹

Los dominios de la gravedad de la enfermedad¹

- Ingresos hospitalarios
- Frecuencia de brotes
- Resecciones intestinales
- Lesiones intestinales (p. ej., enfermedad penetrante o perianal en la enfermedad de Crohn)



- Índices de actividad de la enfermedad (p. ej., CDAI)
- Calidad de vida
- Resultados comunicados por el paciente
- Proteína C reactiva
- Localización o extensión de la enfermedad en las pruebas de imagen y endoscopia
- Profundidad de la ulceración

Adaptado de la Figura de Koliani-Pace JIL, et al.2017.¹ Puede consultar la figura original en el anexo de esta presentación.

CDAI: Crohn's disease activity index.
1. Koliani-Pace JL, Siegel CA. Beyond disease activity to overall disease severity in inflammatory bowel disease. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017 Sep;2(9):624-626. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30212-1.

2.
Rotura del
techo
terapéutico

- FIJAR OBJETIVOS TERAPÉUTICOS ESTRICTOS
- DATOS OBJETIVOS EN TOMA DE DECISIONES
- NUEVAS OPCIONES DE TRATAMIENTO
- SEGUIMIENTO MULTIDISCIPLINAR
- FACILITAR EL ACCESO A LA MEDICACIÓN

...superando las brechas que existen actualmente...

Muchos pacientes viven su EII en el “White Space”¹

Máximo de las curvas de respuesta poblacional
30%-60%
según población y definición utilizada

Objetivo **100%**
que representa un tratamiento universalmente eficaz

¿Cómo lograremos eliminar este “White Space”?¹

Se necesitan cambios que afectarán a casi todos los aspectos en la forma de diagnosticar, tratar y realizar ensayos clínicos en EII¹

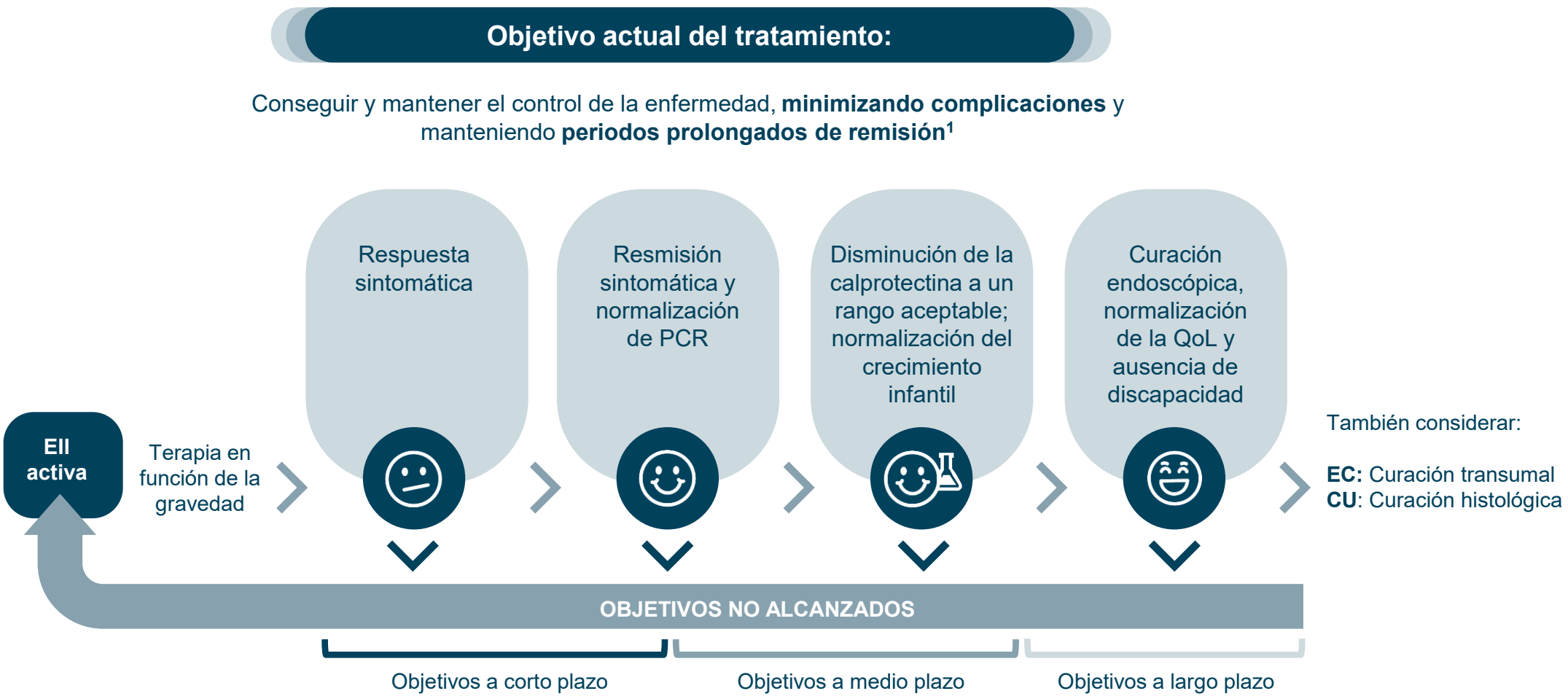


EII: enfermedad inflamatoria intestinal.
1. Raine T, et al. Breaking Through the Therapeutic Ceiling: What Will It Take? Gastroenterology. 2022 Apr;162(5):1507-1511. doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.078.

2.
Rotura del
techo
terapéutico

...marcando objetivos ambiciosos...

- FIJAR OBJETIVOS TERAPÉUTICOS ESTRICTOS
- DATOS OBJETIVOS EN TOMA DE DECISIONES
- NUEVAS OPCIONES DE TRATAMIENTO
- SEGUIMIENTO MULTIDISCIPLINAR
- FACILITAR EL ACCESO A LA MEDICACIÓN



Adaptado de Figura 2 de Turner D, et al. Objetivos de tratamiento en EC y CU. 2021.¹ Puede consultar la figura original en el anexo de esta presentación.

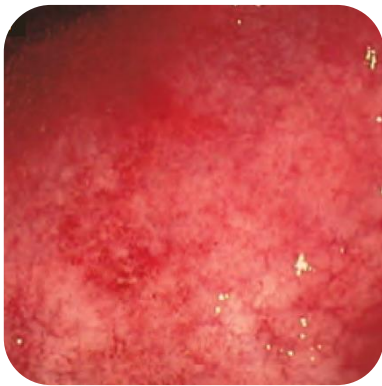
CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; PCR: proteína-C reactiva; QoL: calidad de vida.
1. Turner D, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. Gastroenterology. 2021 Apr;160(5):1570-1583. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.031.

2.
Rotura del
techo
terapéutico

Curación mucosa y curación histológica

- FIJAR OBJETIVOS TERAPÉUTICOS ESTRICTOS
- DATOS OBJETIVOS EN TOMA DE DECISIONES
- NUEVAS OPCIONES DE TRATAMIENTO
- SEGUIMIENTO MULTIDISCIPLINAR
- FACILITAR EL ACCESO A LA MEDICACIÓN

Metanálisis de 17 estudios de pacientes con CU en remisión clínica (N=2608)*

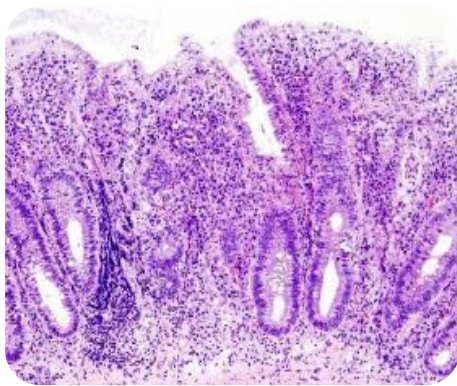


MES = 1

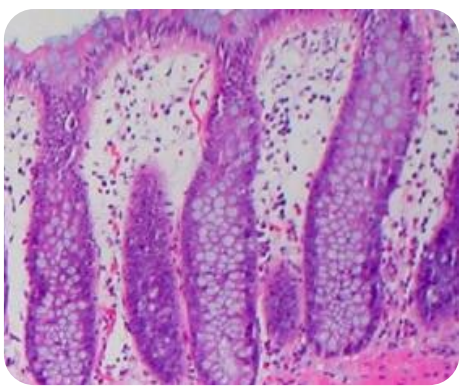


MES = 1

Metanálisis de 10 estudios de pacientes con CU y MES de 0 (N=757)*



MES = 0 + actividad histológica



MES = 0 + actividad histológica



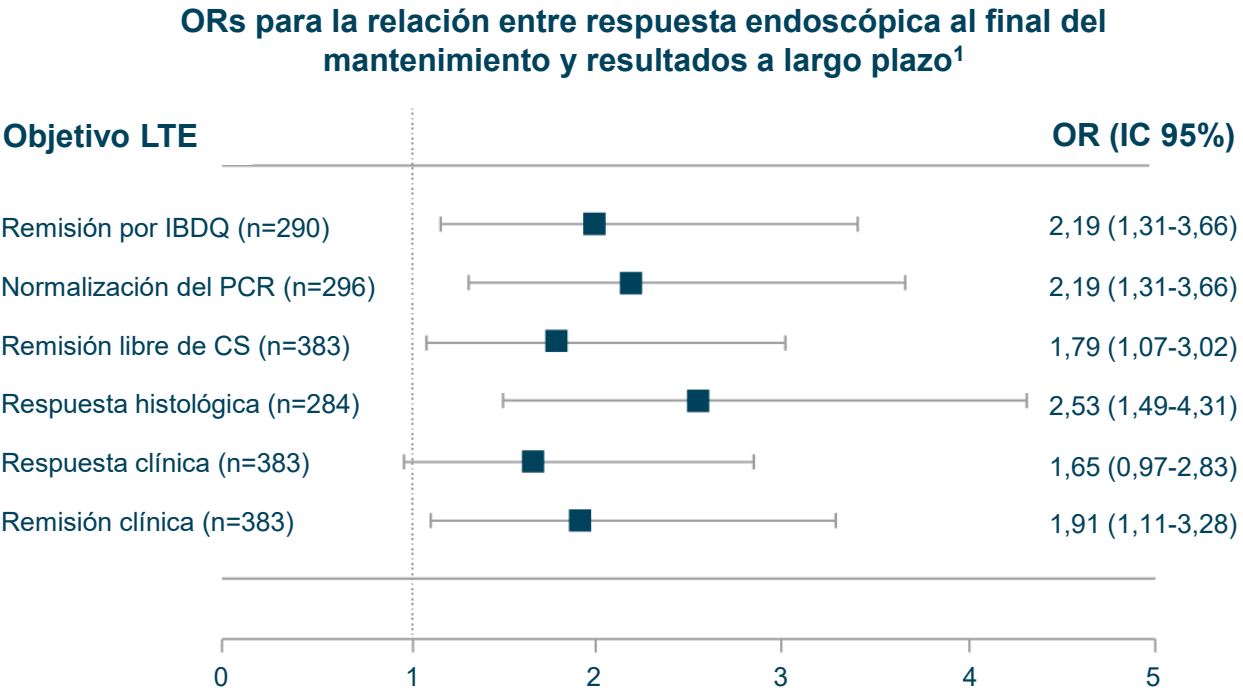
*Revisión sistemática y metaanálisis dirigido a estimar el riesgo relativo y absoluto de recaída clínica en pacientes con colitis ulcerosa en remisión clínica. Se incluyeron 17 estudios (n = 2.608) que comparaban el riesgo de recaída entre pacientes con remisión endoscópica completa (MES 0) y aquellos con actividad endoscópica leve (MES 1). Además, se llevó a cabo un subanálisis de 10 estudios (n = 757) en pacientes con remisión endoscópica (MES 0 o equivalente) para evaluar el riesgo de recaída según la presencia o ausencia de actividad histológica. ^aLos datos para este cálculo se basaron en 8 de los 17 estudios incluidos en este análisis. ¹ Imágenes de endoscopia utilizadas con permiso de Remedica. Imágenes histológicas utilizadas con permiso de Flickr y Wikimedia Commons.

12m: 12 meses; IC: Intervalo de confianza; MES: Subpuntuación endoscópica de Mayo; RR: Riesgo relativo; CU: colitis ulcerosa.
1. Yoon H, et al. Incremental Benefit of Achieving Endoscopic and Histologic Remission in Patients with Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology. 2020;159(4):1262-1275. doi:10.1053/j.gastro.2020.06.043.

...para visualizar el impacto real...

- FIJAR OBJETIVOS TERAPÉUTICOS ESTRICTOS
- DATOS OBJETIVOS EN TOMA DE DECISIONES
- NUEVAS OPCIONES DE TRATAMIENTO
- SEGUIMIENTO MULTIDISCIPLINAR
- FACILITAR EL ACCESO A LA MEDICACIÓN

La respuesta endoscópica se asoció con más pacientes en remisión clínica y mejor calidad de vida a largo plazo^{1*}



Al final del mantenimiento, la **respuesta endoscópica** se asoció **significativamente** con una **mayor probabilidad** de mejorar la **calidad de vida**¹

Figura 2 de Neff-Baro S, et al.¹

*Respuesta endoscópica definida según la puntuación SES-CD. Remisión clínica y respuesta clínica determinadas a partir de la puntuación CDAI. Respuesta histológica basada en la puntuación GHAS (evaluada solo en el estudio GALAXI). Remisión sin corticoides definida por la puntuación CDAI y los CS administrados. Normalización de PCR definida por niveles de PCR ≤3 mg/L. Remisión según IBDQ determinada por la puntuación total del IBDQ como medida de calidad de vida.¹

CDAI: Crohn's Disease Activity Index; **CS:** corticosteroides; **GHAS:** Geboes Histologic Activity Score; **IBDQ:** Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; **IC:** intervalo de confianza; **LTE:** extensión a largo plazo; **OR:** odds ratio; **PCR:** proteína-C reactiva; **SES-CD:** Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease.

1. Neff-Baro S, et al. Endoscopic Improvement At 1-year And Association With Long-term Disease Outcome: A Pooled Clinical Trial Analysis In Crohn's Disease. Poster presented at UEG week. Vienna. Austria. October 12-15, 2024. 8

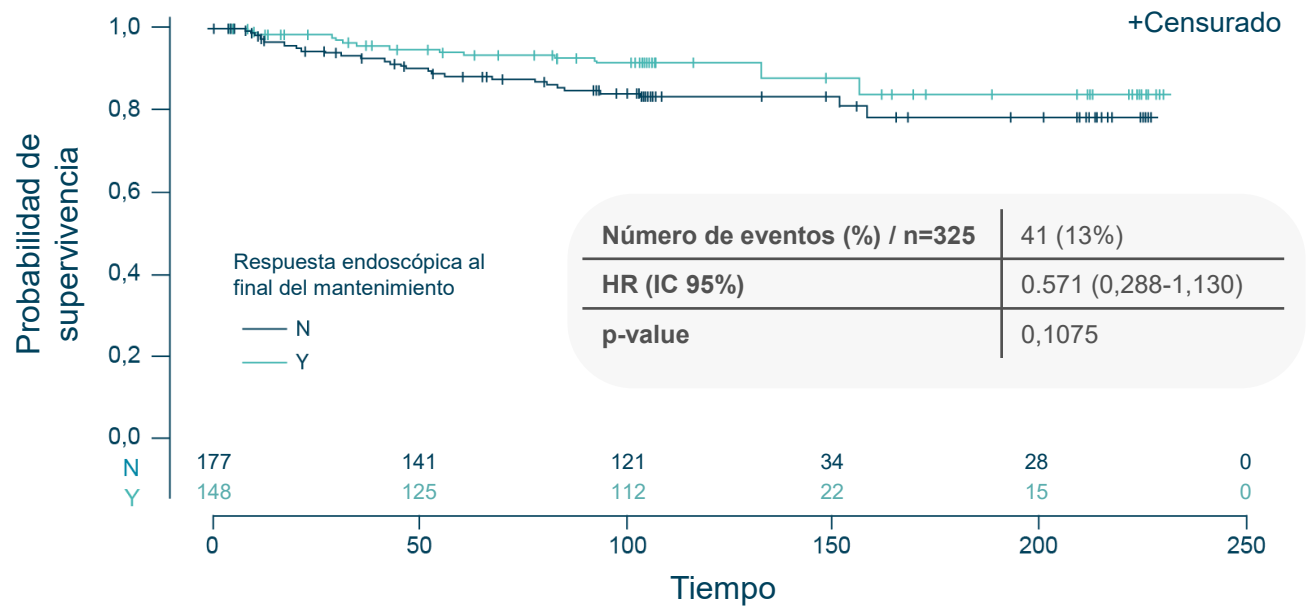
2. Rotura del techo terapéutico

- FIJAR OBJETIVOS TERAPÉUTICOS ESTRICTOS
- DATOS OBJETIVOS EN TOMA DE DECISIONES
- NUEVAS OPCIONES DE TRATAMIENTO
- SEGUIMIENTO MULTIDISCIPLINAR
- FACILITAR EL ACCESO A LA MEDICACIÓN

...para visualizar el impacto real...

La respuesta endoscópica está asociada de forma significativa a la remisión clínica y una mejor calidad de vida a largo plazo.¹

Tiempo hasta la cirugía u hospitalización según la respuesta endoscópica al final del mantenimiento¹



Estimaciones de supervivencia según el método de Kaplan-Meier con número de pacientes en riesgo

El riesgo de hospitalizaciones/ cirugías fue numéricamente mayor entre aquellos sin respuesta endoscópica al final del mantenimiento.¹

Adaptado de la Figura 3 de Neff-Baro S, et al.¹ Puede consultar la figura completa en el anexo de esta presentación.

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza;
1. Neff-Baro S, et al. Endoscopic Improvement At 1-year And Association With Long-term Disease Outcome: A Pooled Clinical Trial Analysis In Crohn's Disease. Poster presented at UEG week. Vienna. Austria. October 12-15, 2024. 8

2.
Rotura del
techo
terapéutico

...de la ambición llevada a la práctica...

FIJAR OBJETIVOS
TERAPÉUTICOS
ESTRICTOS

DATOS OBJETIVOS EN
TOMA DE DECISIONES

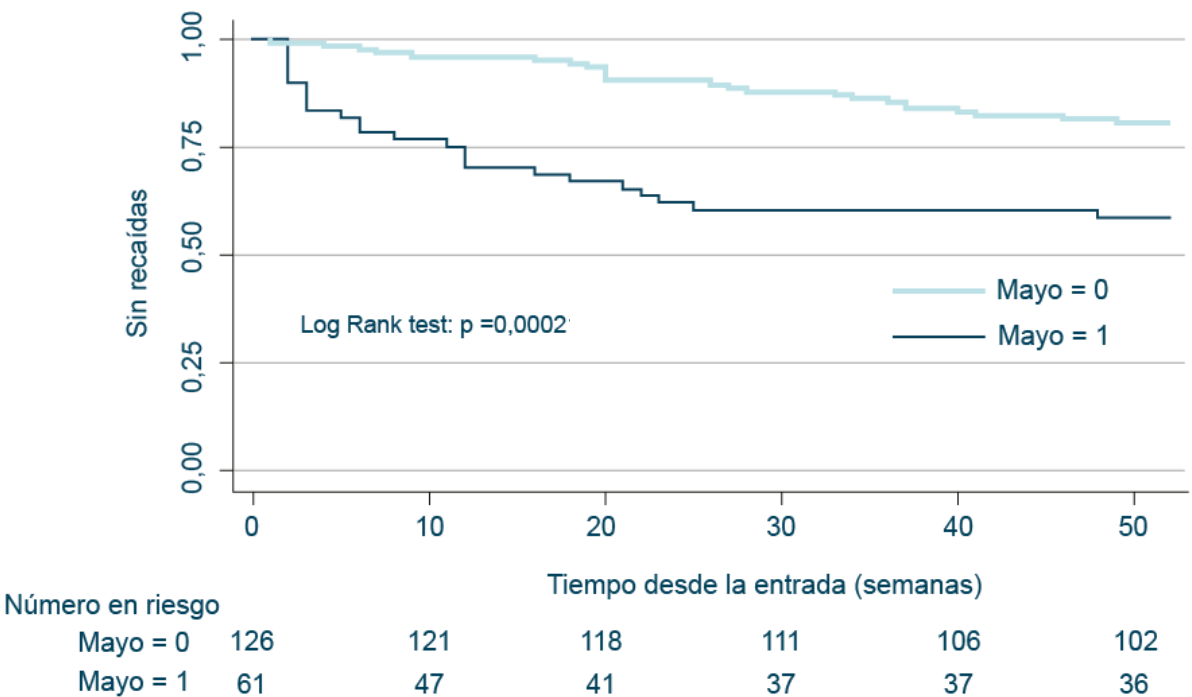
NUEVAS OPCIONES DE
TRATAMIENTO

SEGUIMIENTO
MULTIDISCIPLINAR

FACILITAR EL ACCESO
A LA MEDICACIÓN

Solo una puntuación endoscópica de **Mayo igual a 0** pudo asociarse a la curación de la **mucosa**, por lo que debe ser un **objetivo terapéutico en CU**^{1#}

Proporción de pacientes libres de recaídas según la puntuación endoscópica de Mayo¹



Los pacientes con **Mayo=1** tenían un **mayor riesgo** de recaída **que** aquellos con **Mayo=0**¹

Adaptado de la Figura 2 de Barreiro-de Acosta M, et al. 2016.¹ Puede consultar la figura completa en el anexo de esta presentación.

#Estudio longitudinal prospectivo de cohortes, unicéntrico que incluyó a 187 pacientes con CU de forma consecutiva.¹

CU: colitis ulcerosa.

1. Barreiro-de Acosta M, et al. Evaluation of the risk of relapse in ulcerative colitis according to the degree of mucosal healing (Mayo 0 vs. 1): A longitudinal cohort study. J Crohns Colitis 2016;10(1):13 -19. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv158.

Importancia de los ensayos clínicos

La **calidad** de un **ensayo clínico** incluye un **buen diseño**, desarrollo y **análisis apropiado**.¹



- En ausencia de **EECC** de **comparación directa** entre múltiples agentes, es **fundamental comprender**:



- Las formas en que los **estudios** son **comparables o dispares** en cuanto a su **diseño y población**.²
- **Cómo las diferencias** pueden **afectar** a la **interpretación** de los **resultados**.²

EECC: ensayos clínicos.

1. World Health Organization. Guidance for Best Practices for Clinical Trials. Geneva: World Health Organization; 2024. 2. Sands BE, et al. The Impact of Raising the Bar for Clinical Trials in Ulcerative Colitis. J Crohns Colitis. 2019 Sep 19;13(9):1217-1226. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijz038.

Ensayos Treat-Through (TT) y Realeatorizados (RR)

Los ensayos TT y RR **difieren en sus propósitos** y en los objetivos de tratamiento evaluados. Como resultado, generan resultados de mantenimiento **que no son comparables**¹

1. Ensayos Treat-through

Los **pacientes** son **asignados aleatoriamente** al tratamiento **activo o al placebo** para el curso del estudio, **desde la inducción hasta el mantenimiento**¹⁻⁴

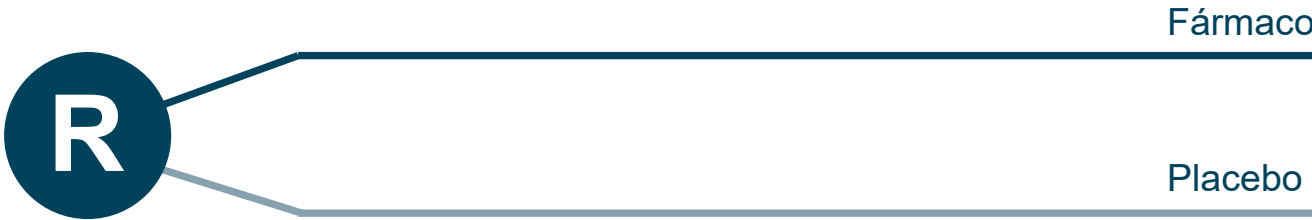


Figura adaptada de Figura 1 de Ma C, et al. 2024.⁴

➤ La **señal de eficacia** en los **ensayos TT** es **numéricamente menor** que en los **ensayos RR** porque los datos no están enriquecidos para los respondedores a la inducción⁴

➤ **Más fáciles de interpretar, datos** al final del ensayo **representativos de toda la población** del estudio⁴

R: aeatorización; RR: realeatorizados; TT: treat-through

1. Petersohn S, et al. Challenges in NMA methodology based on trial designs of re-randomization versus continuous treatment. Presented at: ISPOR Europe 2024. 2. Sands BE, et al. The Impact of Raising the Bar for Clinical Trials in Ulcerative Colitis. J Crohns Colitis. 2019 Sep 19;13(9):1217-1226. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijz038. 3. Welty M, et al. Efficacy of ustekinumab vs. advanced therapies for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. Current Medical Research and Opinion. 2020; 36(4), 595–606. doi: 10.1080/03007995.2020. 4. Ma C, et al. Interpreting modern randomized controlled trials of medical therapy in inflammatory bowel disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2024 Nov;21(11):792-808. doi: 10.1038/s41575-024-00989-y. 9

Ensayos Treat-Through (TT) y Realeatorizados (RR)

Los ensayos TT y RR **difieren en sus propósitos** y en los objetivos de tratamiento evaluados. Como resultado, generan resultados de mantenimiento **que no son comparables**¹

2. Ensayos Realeatorizados

Los pacientes son **reasignados** al inicio del mantenimiento, **en función de su respuesta**, al final del periodo de inducción activa¹⁻⁴

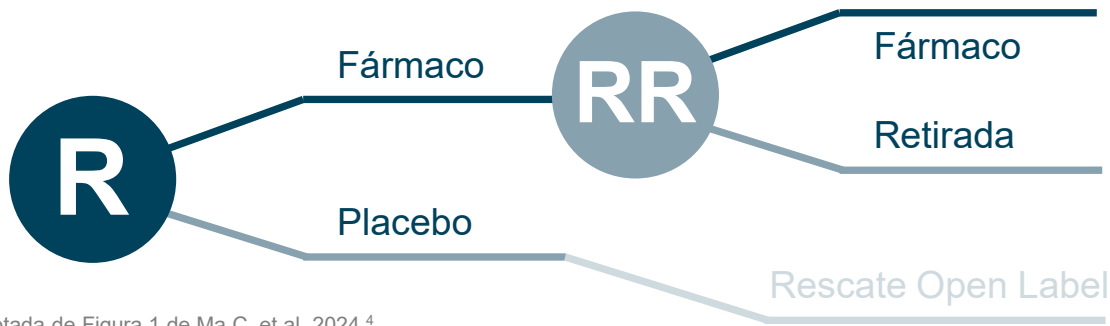


Figura adaptada de Figura 1 de Ma C, et al. 2024.⁴

- Se centra sólo en **respondedores a la inducción**^{1,4}
- Ayuda a **reducir el número de pacientes necesarios**, en una situación en la que el reclutamiento es difícil⁵

R: aeatorización; RR: realeatorizados; TT: treat-through

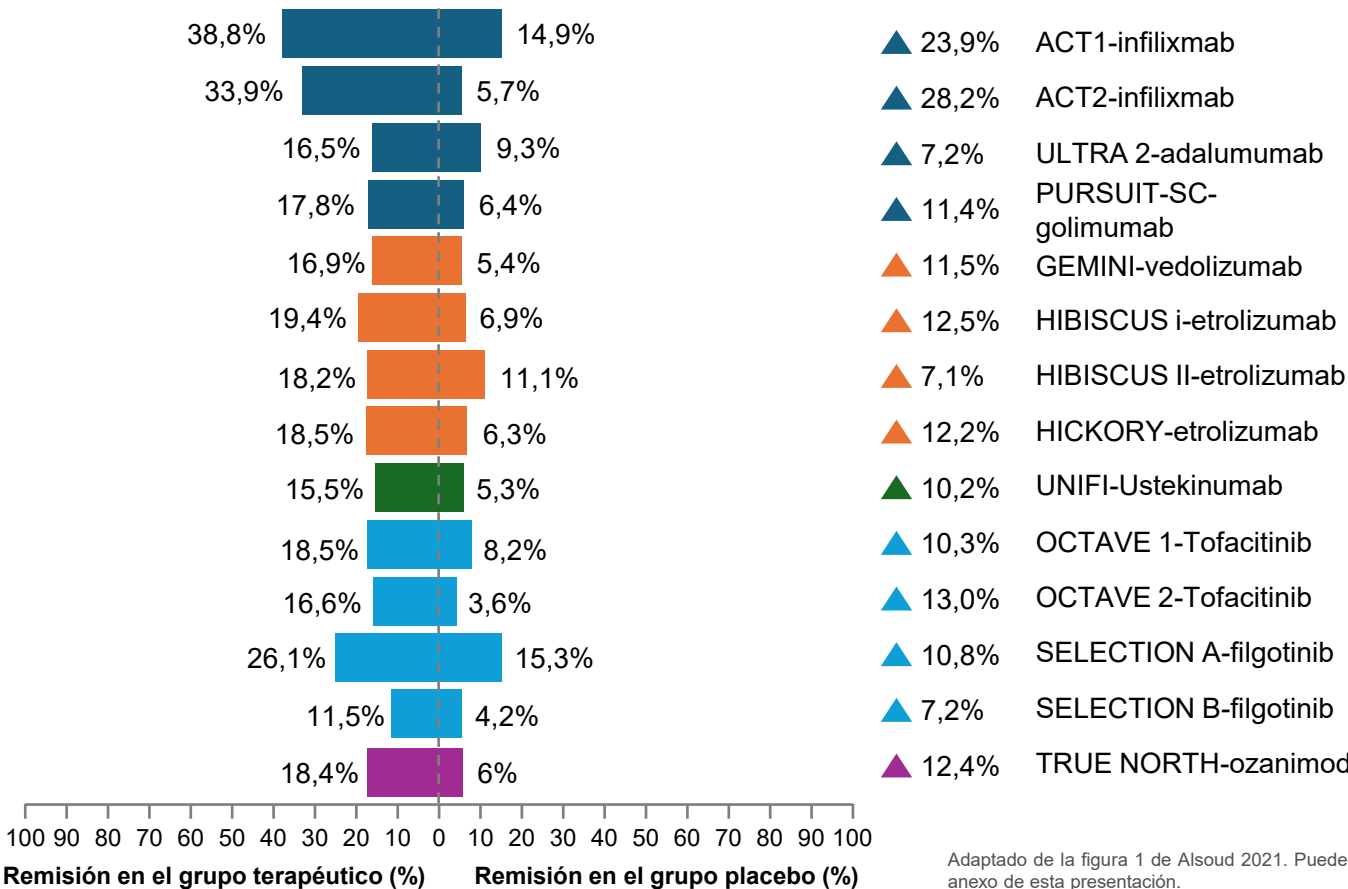
1. Petersohn S, et al. Challenges in NMA methodology based on trial designs of re-randomization versus continuous treatment. Presented at: ISPOR Europe 2024. 2. Sands BE, et al. The Impact of Raising the Bar for Clinical Trials in Ulcerative Colitis. J Crohns Colitis. 2019 Sep 19;13(9):1217-1226. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz038. 3. Welty M, et al. Efficacy of ustekinumab vs. advanced therapies for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. Current Medical Research and Opinion. 2020; 36(4), 595–606. doi: 10.1080/03007995.2020. 4. Ma C, et al. Interpreting modern randomized controlled trials of medical therapy in inflammatory bowel disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2024 Nov;21(11):792-808. doi: 10.1038/s41575-024-00989-y. 5. Schreiber S, Vermeire S. How Failure Can Fuel Improvements in Early Drug Development for Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology. 2016 May;150(5):1061-1066. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.011.

2. Rotura del techo terapéutico

- FIJAR OBJETIVOS TERAPÉUTICOS ESTRICTOS
- DATOS OBJETIVOS EN TOMA DE DECISIONES
- NUEVAS OPCIONES DE TRATAMIENTO
- SEGUIMIENTO MULTIDISCIPLINAR
- FACILITAR EL ACCESO A LA MEDICACIÓN

A pesar de una gran cantidad de opciones de tratamiento, las tasas de éxito terapéutico aún están lejos de ser óptimas¹

Tasas de remisión clínica en ensayos de inducción de CU (%)¹

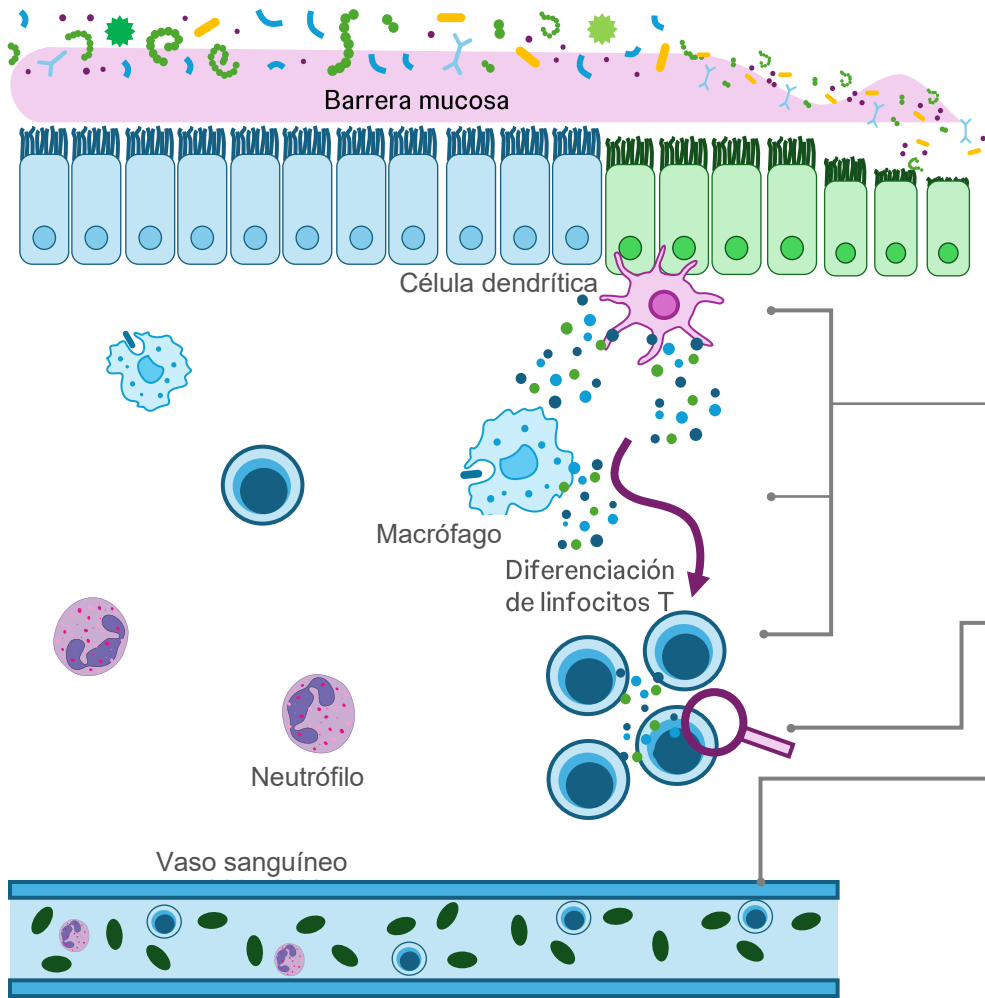


Adaptado de la figura 1 de Alsoud 2021. Puede consultar la figura completa en el anexo de esta presentación.
Para más información sobre los fármacos mencionados, consultar su ficha técnica en la página de la AEMPS: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

2. Rotura del techo terapéutico

- FIJAR OBJETIVOS TERAPÉUTICOS ESTRICTOS
- DATOS OBJETIVOS EN TOMA DE DECISIONES
- NUEVAS OPCIONES DE TRATAMIENTO
- SEGUIMIENTO MULTIDISCIPLINAR
- FACILITAR EL ACCESO A LA MEDICACIÓN

El futuro de la EII tendrá tratamientos más eficaces, personalizados y accesibles¹



Terapias aprobadas y emergentes en EII¹

Inhibidores de citoquinas

- Anti-TNFα
- Inhibidores IL-12/IL-23

Señalización intracelular directa

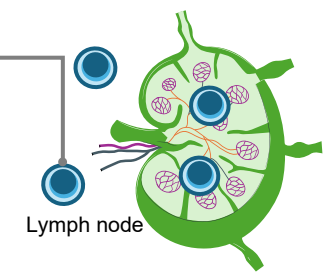
- Glucocorticoesteroides, tiopurinas y methotrexato
- Inhibidores JAK

Tráfico linfocitario

- Integrina Anti-α4b7
- Anti α4
- Moduladores S1P

Otras terapias emergentes

- Inhibidores Orales receptor IL-23
- Antagonistas TL1A
- miRNAs
- Terapias basadas en microbioma
- Terapias basadas en células



Adaptado de la figura 1 de Caballero AM, 2025. Puede consultar la figura completa en el anexo de esta presentación.

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; IL: interleucina; JAK: kinasa de Janus; miRNA: micro ácido ribonucleico; S1P: esfingosina-1-fosfato; TL1A: lingando similar al factor de necrosis tumoral 1A; TNFα: factor de necrosis tumoral alfa.

1. Caballero AM, et al. Paradigm Shift in Inflammatory Bowel Disease Management: Precision Medicine, Artificial Intelligence, and Emerging Therapies J Clin Med. 2025;14:1536. doi: 10.3390/jcm14051536.

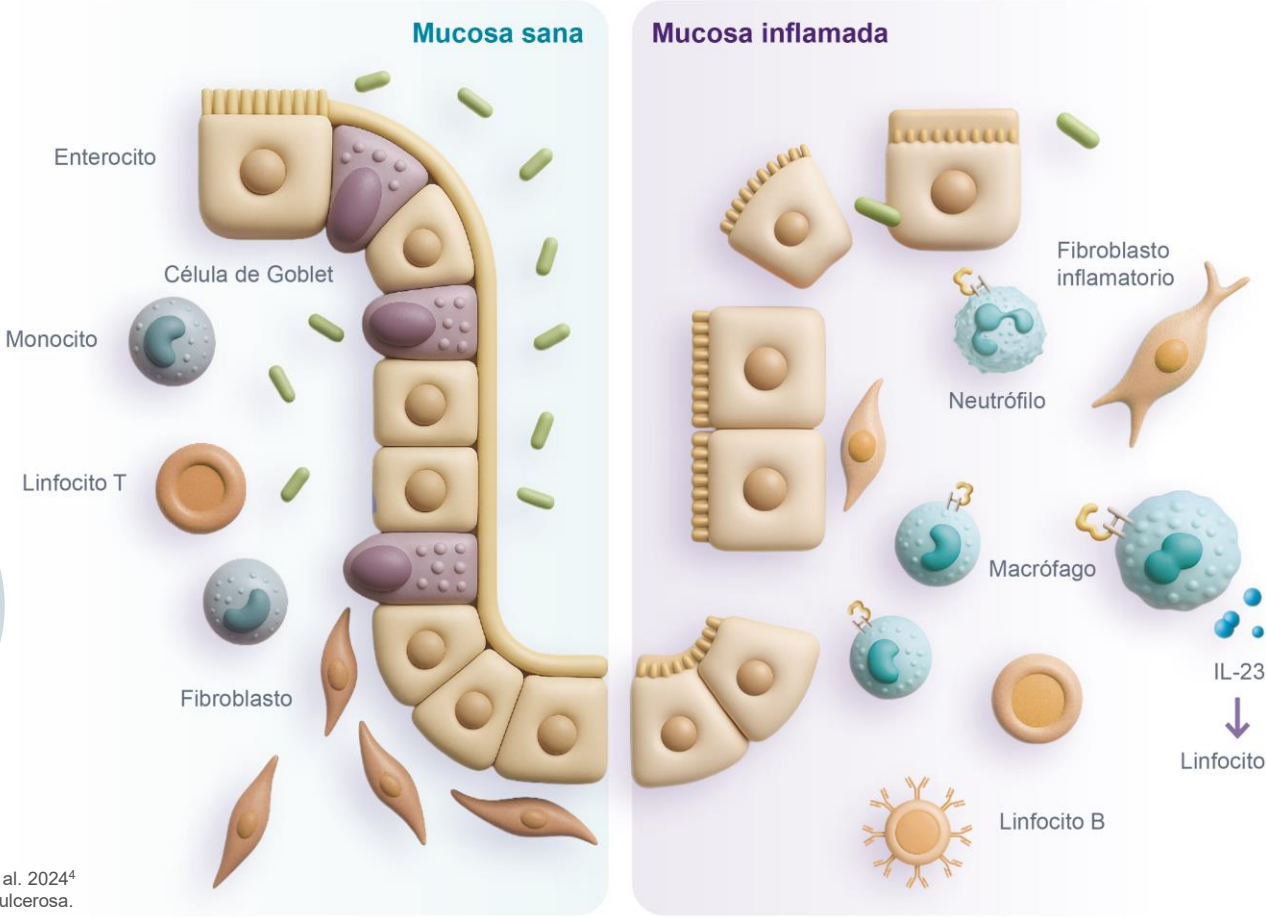
2.
Rotura del
techo
terapéutico

- FIJAR OBJETIVOS TERAPÉUTICOS ESTRICTOS
- DATOS OBJETIVOS EN TOMA DE DECISIONES
- NUEVAS OPCIONES DE TRATAMIENTO
- SEGUIMIENTO MULTIDISCIPLINAR
- FACILITAR EL ACCESO A LA MEDICACIÓN

La fisiopatología inflamatoria de la EII

► En la **mucosa inflamada en la EII** encontramos mayor presencia de monocitos y macrófagos **CD64+**^{1,2}

La **expresión de CD64**, así como la gravedad endoscópica e histológica, puede ser uno de los biomarcadores útiles para evaluar la actividad de la enfermedad³



Adaptada de la figura 1 de Sridhar S, et al. 2024⁴
Representación de la mucosa en colitis ulcerosa.

CD64: cluster de diferenciación **64**; **EII:** enfermedad inflamatoria intestinal.
1. Chapuy L, et al. Two distinct colonic CD14⁺ subsets characterized by single-cell RNA profiling in Crohn's disease. Mucosal Immunol. 2019 May;12(3):703-719. doi: 10.1038/s41385-018-0126-0. Epub 2019 Jan 22. Erratum in: Mucosal Immunol. 2020 Mar;13(2):381. doi: 10.1038/s41385-019-0242-5. 2. Sachen KL, et al. Guselkumab binding to CD64⁺ IL-23-producing myeloid cells enhances potency for neutralizing IL-23 signaling. Front Immunol. 2025 Mar 12;16:1532852. doi: 10.3389/fimmu.2025.1532852. 3. Chiba T, et al. Neutrophil CD64 Expression in Crohn's Disease following Anti-TNF- α Therapy. Cytokine Biol. 2017; 2:3. doi: 10.4172/2576-3881.1000119. 4. Sridhar S, et al. Guselkumab induction restores intestinal immune homeostasis and promotes epithelial repair in moderately to severely active Ulcerative Colitis. Presentado en ECCO, Stockholm, Sweden, 21–24 Febrero 2024. OP23.

2.
Rotura del
techo
terapéutico

FIJAR OBJETIVOS
TERAPÉUTICOS
ESTRICTOS

DATOS OBJETIVOS EN
TOMA DE DECISIONES

NUEVAS OPCIONES DE
TRATAMIENTO

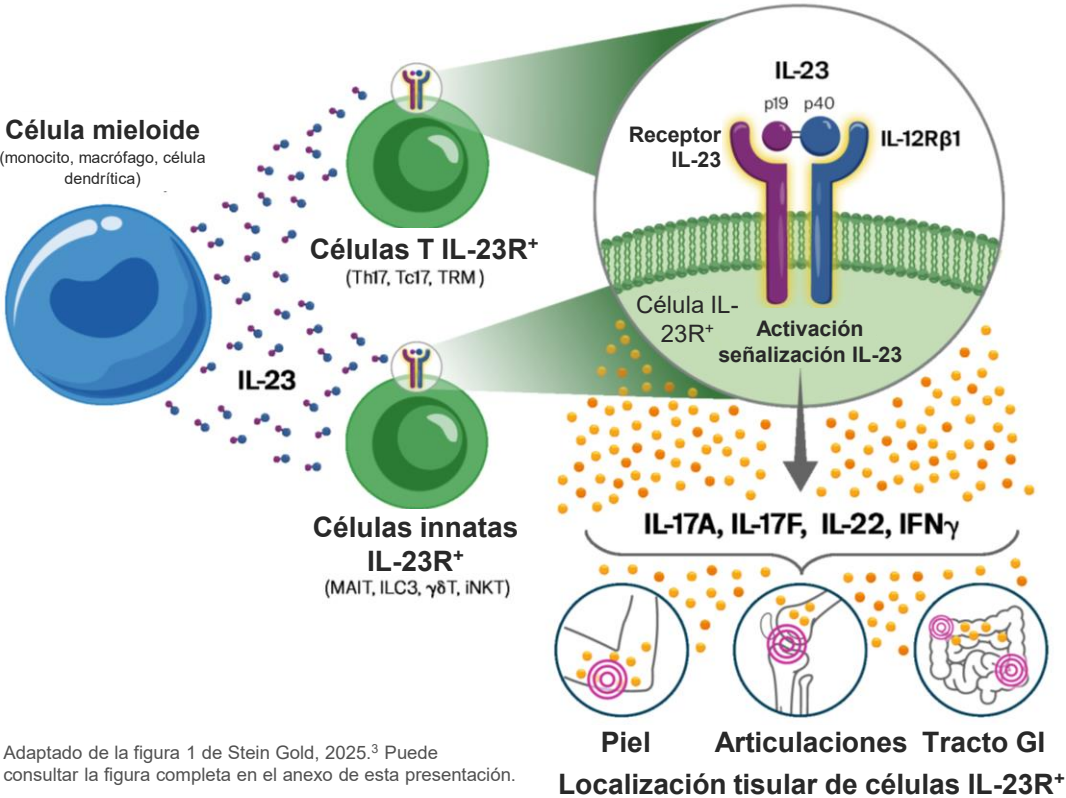
SEGUIMIENTO
MULTIDISCIPLINAR

FACILITAR EL ACCESO
A LA MEDICACIÓN

Bloquear la vía de señalización IL-23/IL-23R es una estrategia terapéutica establecida en IMIDs¹

La vía de señalización **IL-23/IL-23R** desempeña un **papel crítico** en la patogénesis de la **psoriasis**, la **PsA** y la **EII** y es una **diana terapéutica** bien establecida para el tratamiento de estas enfermedades¹⁻³

Patogénesis de las enfermedades inflamatorias mediadas por IL-23³



EII: enfermedad inflamatoria intestinal; CU: colitis ulcerosa; IL: interleucina; IMIDs: enfermedades inmunomediadas; JAK: kinasa de Janus; miRNA: micro ácido ribonucleico; S1P: esfingosina-1-fosfato; TL1A: lingando similar al factor de necrosis tumoral 1A; TNFα: factor de necrosis tumoral alfa.

1. Monteleone G, et al. Immune-mediated inflammatory diseases: Common and different pathogenic and clinical features. Autoimmun Rev. 2023;22:103410. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103410. 2. Krueger JG, et al. Front Immunol. 2024;15:1331217. 3. Stein Gold L et al. Oral Peptide Therapeutics as an Emerging Treatment Modality in Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Narrative Review. Adv Ther. 2025 May 29;42(7):3158-3172. doi: 10.1007/s12325-025-03213-8..

2.
Rotura del
techo
terapéutico

FIJAR OBJETIVOS
TERAPÉUTICOS
ESTRICTOS

DATOS OBJETIVOS EN
TOMA DE DECISIONES

NUEVAS OPCIONES DE
TRATAMIENTO

SEGUIMIENTO
MULTIDISCIPLINAR

FACILITAR EL ACCESO
A LA MEDICACIÓN

La importancia de CD64 en enfermedades inmunomediadas¹⁻⁴



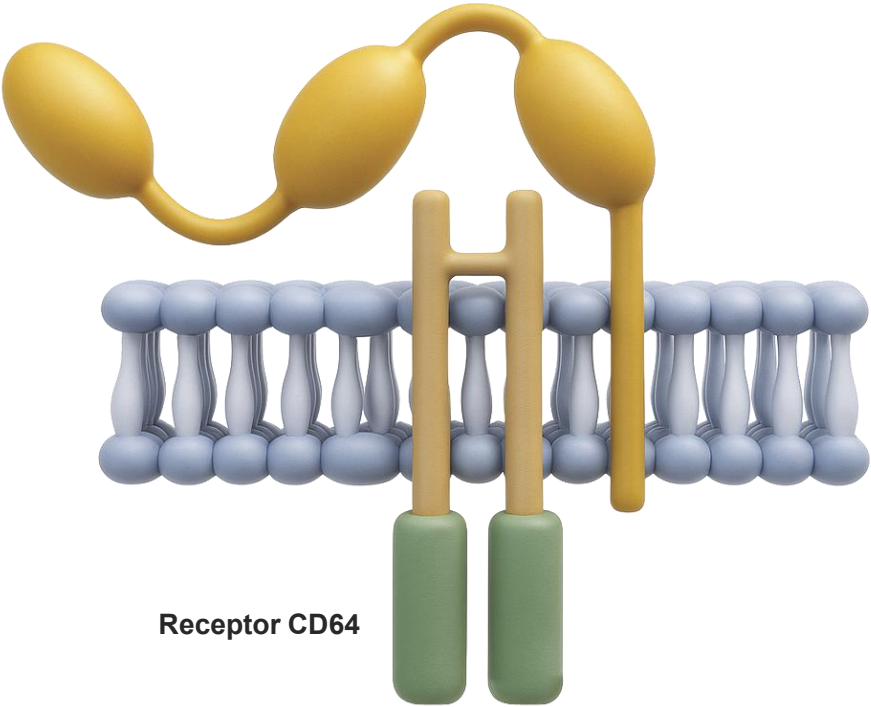
En la EII, las células mieloides **CD64+** se acumulan en los tejidos inflamados¹⁻³



Las células mieloides CD64+ son las **principales productoras de IL-23** en enfermedades inmunomediadas¹⁻⁴



La **IL-23** desempeña un **papel crucial** en la patogénesis de la EII mediante el **reclutamiento y la activación de células Th17 y tipo 17**, y sus niveles se correlacionan con la gravedad de la enfermedad⁵



Receptor CD64

Adaptada de Lamprey H, et al. Front Immunol 2021.⁶
Puede consultar la figura completa en el anexo de esta presentación.

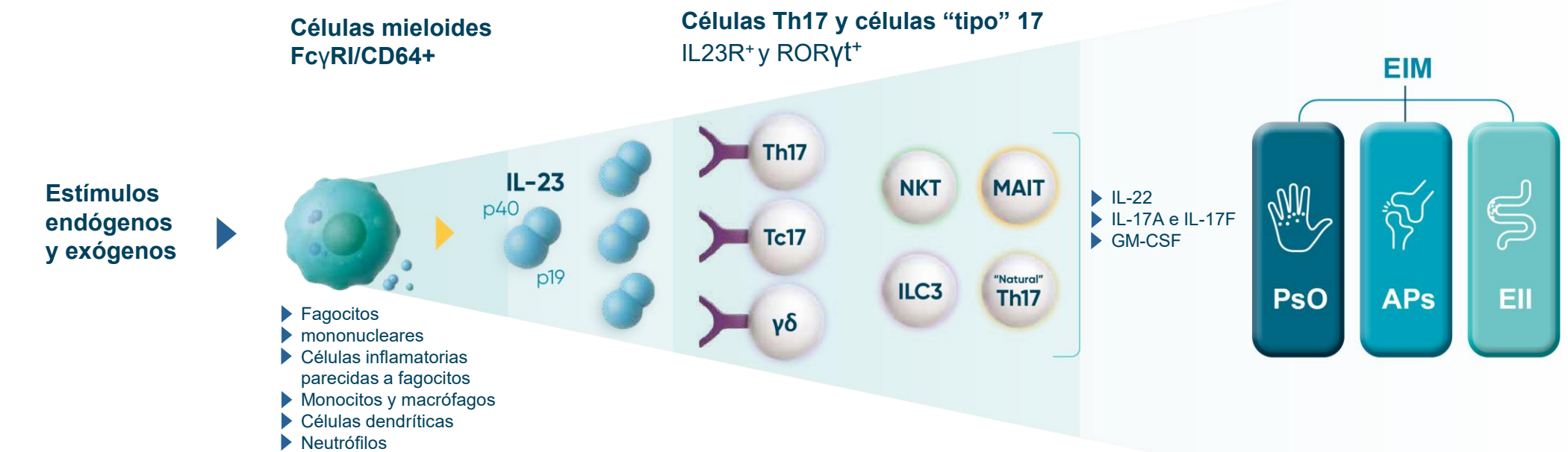
CD: cluster de diferenciación; **EII:** enfermedad inflamatoria intestinal; **IL:** interleuquina; **Th:** linfocito T helper.

1. Chapuy L, et al. Two distinct colonic CD14+ subsets characterized by single-cell RNA profiling in Crohn's disease. Mucosal Immunol 2019;12:703–71. doi: 10.1038/s41385-018-0126-0. 2. Chapuy L, et al. IL-12 and Mucosal CD14+ Monocyte-Like Cells Induce IL-8 in Colonic Memory CD4+ T Cells of Patients With Ulcerative Colitis but not Crohn's Disease. J Crohns Colitis, 2020;14(1):79-95. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz115. 3. Sachen KL, et al. Guselkumab binding to CD64+ IL-23-producing myeloid cells enhances potency for neutralizing IL-23 signaling. Front Immunol. 2025 Mar 12;16:1532852. doi: 10.3389/fimmu.2025.1532852. 4. Mehta H, et al. Differential Changes in Inflammatory Mononuclear Phagocyte and T-Cell Profiles within Psoriatic Skin during Treatment with Guselkumab vs. Secukinumab. J Invest Dermatol. 2021;141(7):1707-1718.e9. doi: 10.1016/j.jid.2021.01.005. 5. Jeffremow A, et al. All are Equal, Some are More Equal: Targeting IL 12 and 23 in IBD – A Clinical Perspective. Immunotargets Ther 2020;9:289–297. doi: 10.2147/ITT.S282466. 6. Lamprey H, et al. Are Fc Gamma Receptor Polymorphisms Important in HIV-1 Infection Outcomes and Latent Reservoir Size? Front Immunol 2021;12:656894. doi: 10.3389/fimmu.2021.656894.

2.
Rotura del
techo
terapéutico

- FIJAR OBJETIVOS TERAPÉUTICOS ESTRICTOS
- DATOS OBJETIVOS EN TOMA DE DECISIONES
- NUEVAS OPCIONES DE TRATAMIENTO
- SEGUIMIENTO MULTIDISCIPLINAR
- FACILITAR EL ACCESO A LA MEDICACIÓN

Células mieloides CD64+ en enfermedades inmunomediadas



Existe una sobreexpresión de CD64 en células de origen mieloide en EIM (PsO^{2,3}, APs⁴, EII⁵⁻⁷) que, además, se correlacionó con la gravedad de la patología^{4,8,9}

Adaptada de Krueger JG, *et al.* Front Immunol. 2024.¹
Puede consultar la figura completa en el anexo de esta presentación.

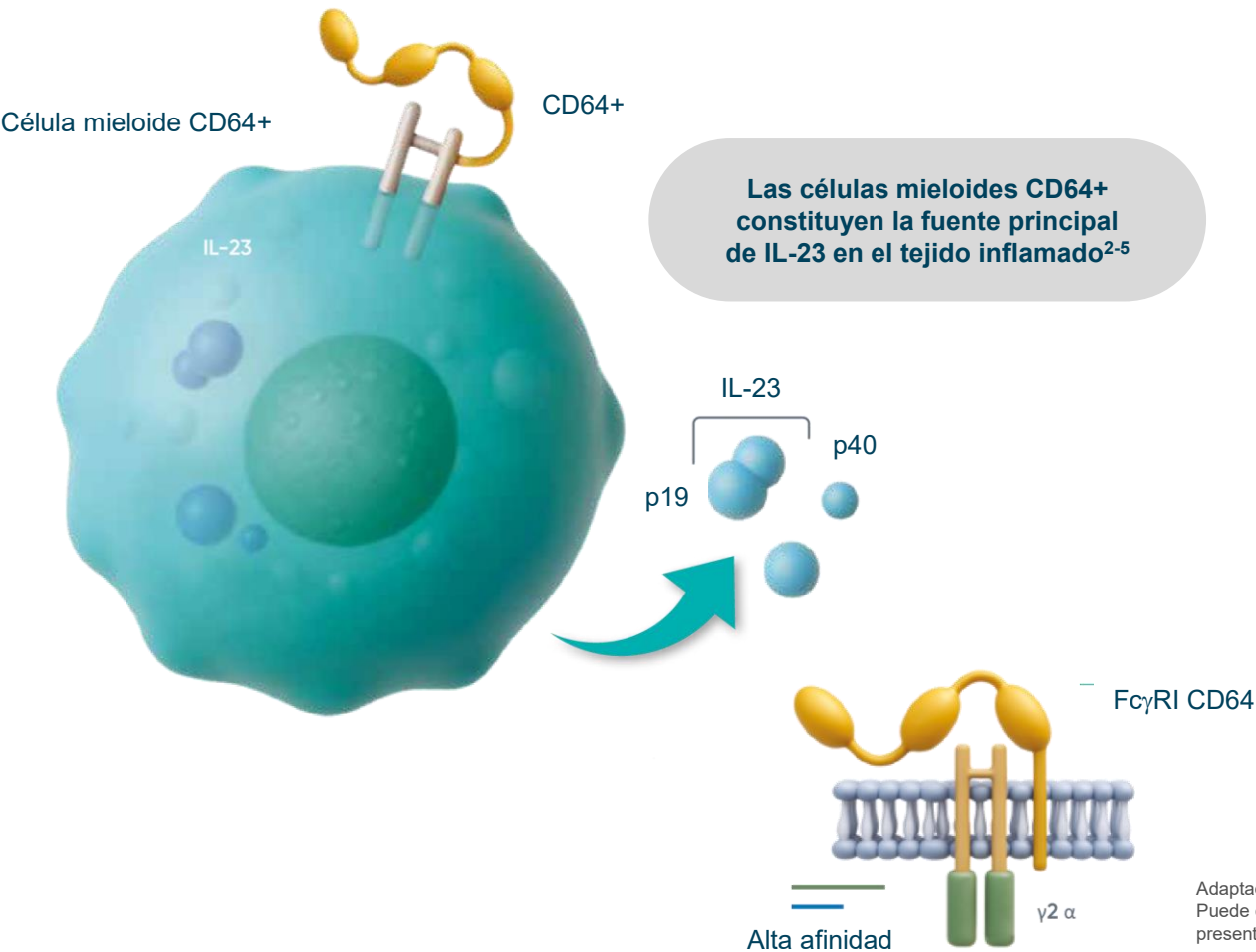
APs: artritis psoriásica; CD: cluster de diferenciación; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EIM: enfermedad inflamatoria inmunomediada; Fc: fracción cristalizante; FcγRI: receptor Fc gamma 1; GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; IL: interleuquina; MAIT: células T invariantes asociadas a la mucosa; NKT: células T Natural Killer; PsO: psoriasis; Th: linfocito T helper.

1. Krueger JG, *et al.* IL-23 past, present, and future: a roadmap to advancing IL-23 science and therapy. Front Immunol. 2024;15:1331217. doi: 10.3389/fimmu.2024.1331217. 2. Mehta H, *et al.* Differential Changes in Inflammatory Mononuclear Phagocyte and T-Cell Profiles within Psoriatic Skin during Treatment with Guselkumab vs. Secukinumab. J Invest Dermatol. 2021;141(7):1707-1718.e9. doi: 10.1016/j.jid.2021.01.005. 3. Wang Y, *et al.* Monocytes/Macrophages play a pathogenic role in IL-23 mediated psoriasis-like skin inflammation. Sci Rep. 2019;9(1):5310. doi: 10.1038/s41598-019-41655-7. 4. Matt P, *et al.* Up-regulation of CD64-expressing monocytes with impaired FcγR function reflects disease activity in polyarticular psoriatic arthritis. Scand J Rheumatol. 2015;44(6):464-473. doi: 10.3109/03009742.2015.1020864. 5. Chapuy L, *et al.* Two distinct colonic CD14+ subsets characterized by single-cell RNA profiling in Crohn's disease. Mucosal Immunol 2019;12:703-71. doi: 10.1038/s41385-018-0126-0. 6. Chapuy L, *et al.* IL-12 and Mucosal CD14+ Monocyte-Like Cells Induce IL-8 in Colonic Memory CD4+ T Cells of Patients With Ulcerative Colitis but not Crohn's Disease. J Crohns Colitis. 2020;14(1):79-95. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijz115. 7. Kamada N, *et al.* Unique CD14 intestinal macrophages contribute to the pathogenesis of Crohn disease via IL-23/IFN-gamma axis. J Clin Invest. 2008;118(6):2269-80. doi: 10.1172/JCI34610. 8. Llamas-Velasco M, *et al.* La expresión de CD64 en monocitos de sangre periférica refleja la actividad de la psoriasis. P119. Presentado en: Congreso Nacional de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV); 2024; Granada, España. Actas Dermosifiliogr. 2025;116 (S1):S65-S117. p119. 9. Minar P, *et al.* Utility of neutrophil Fcγ receptor 1 (CD64) index as a biomarker for mucosal inflammation in pediatric Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2014; 20: 1037-1048. doi: 10.1097/MIB.0000000000000049.

2.
Rotura del
techo
terapéutico

- FIJAR OBJETIVOS TERAPÉUTICOS ESTRICTOS
- DATOS OBJETIVOS EN TOMA DE DECISIONES
- NUEVAS OPCIONES DE TRATAMIENTO
- SEGUIMIENTO MULTIDISCIPLINAR
- FACILITAR EL ACCESO A LA MEDICACIÓN

Las células mieloides CD64+ son las productoras más importantes de IL-23¹⁻⁴



CD: cluster de diferenciación; Fc: fracción cristalizable; FcγRI: receptor Fc gamma 1; IL: interleucina.

1. Mehta H, et al. Differential Changes in Inflammatory Mononuclear Phagocyte and T-Cell Profiles within Psoriatic Skin during Treatment with Guselkumab vs. Secukinumab. J Invest Dermatol. 2021;141(7):1707-1718.e9. doi: 10.1016/j.jid.2021.01.005. 2. Chapuy L, et al. Two distinct colonic CD14+ subsets characterized by single-cell RNA profiling in Crohn's disease. Mucosal Immunol 2019;12:703-71. doi: 10.1038/s41385-018-0126-0. 3. Chapuy L, et al. IL-12 and Mucosal CD14+ Monocyte-Like Cells Induce IL-8 in Colonic Memory CD4+ T Cells of Patients With Ulcerative Colitis but not Crohn's Disease. J Crohns Colitis, 2020;14(1):79-95. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijz115. 4. Sachen KL, et al. Guselkumab binding to CD64+ IL-23-producing myeloid cells enhances potency for neutralizing IL-23 signaling. Front Immunol. 2025 Mar 12;16:1532852. doi: 10.3389/fimmu.2025.1532852. 5. Liu Z, et al. The increased expression of IL-23 in inflammatory bowel disease promotes intraepithelial and lamina propria lymphocyte inflammatory responses and cytotoxicity. J Leukoc Biol 2011;89:597-606. doi: 10.1189/jlb.0810456. 6. Lamprey H, et al. Are Fc Gamma Receptor Polymorphisms Important in HIV-1 Infection Outcomes and Latent Reservoir Size? Front Immunol 2021;12:656894. doi: 10.3389/fimmu.2021.656894.

2.
Rotura del
techo
terapéutico

FIJAR OBJETIVOS
TERAPÉUTICOS
ESTRICTOS

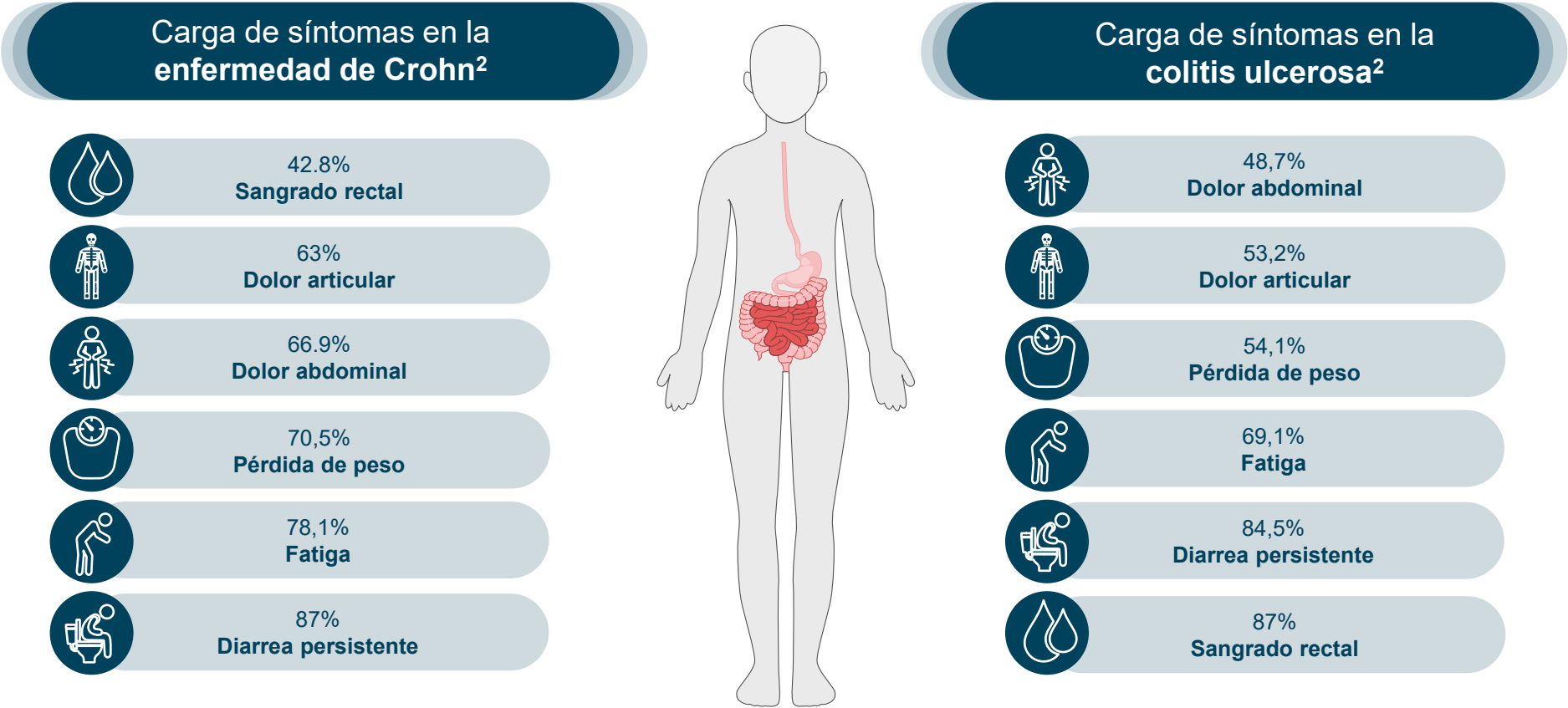
DATOS OBJETIVOS EN
TOMA DE DECISIONES

NUEVAS OPCIONES DE
TRATAMIENTO

SEGUIMIENTO
MULTIDISCIPLINAR

FACILITAR EL ACCESO
A LA MEDICACIÓN

Pese al tratamiento, muchos pacientes siguen sufriendo síntomas debilitantes que repercuten en su calidad de vida^{1,2}



Representación adaptada de la figura 5 de Gosh S, et al. 2007.¹
Puede consultar la figura completa en el anexo de esta presentación.

1. Bernklev T, et al. Health-related Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease Measured with the Short Form-36: Psychometric Assessments and a Comparison with General Population Norms. Inflamm Bowel Dis 2005;11:909–918. doi: 10.1097/01.mib.0000179467.01748.99. 2. Ghosh S, et al. 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;1:10–20. doi:10.1016/j.crohns.2007.06.005.

2.
Rotura del
techo
terapéutico

FIJAR OBJETIVOS
TERAPÉUTICOS
ESTRICTOS

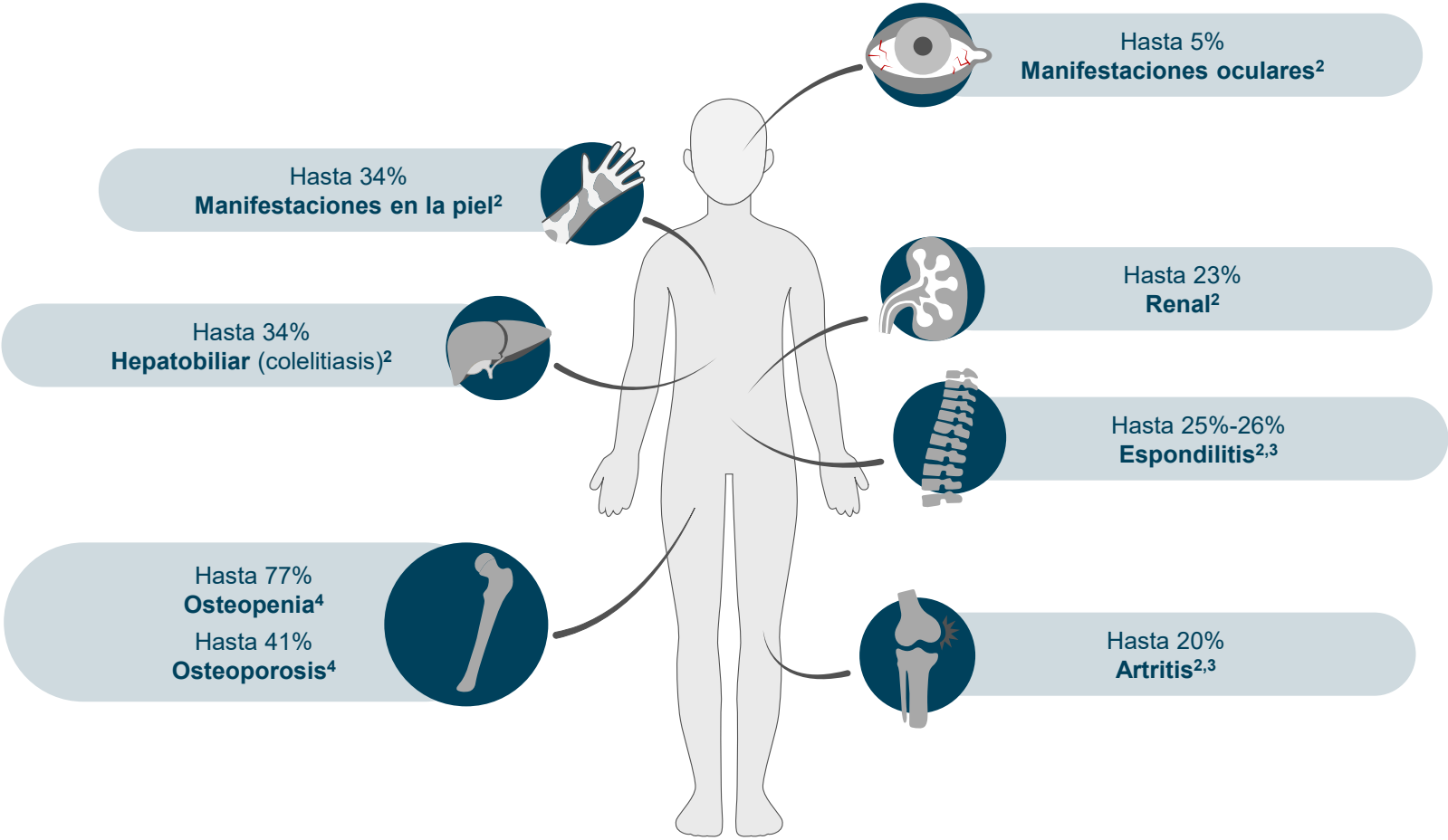
DATOS OBJETIVOS EN
TOMA DE DECISIONES

NUEVAS OPCIONES DE
TRATAMIENTO

SEGUIMIENTO
MULTIDISCIPLINAR

FACILITAR EL ACCESO
A LA MEDICACIÓN

Las manifestaciones extraintestinales también pueden afectar la QoL de los pacientes con EII, con una prevalencia general que varía del 6% al 38%¹

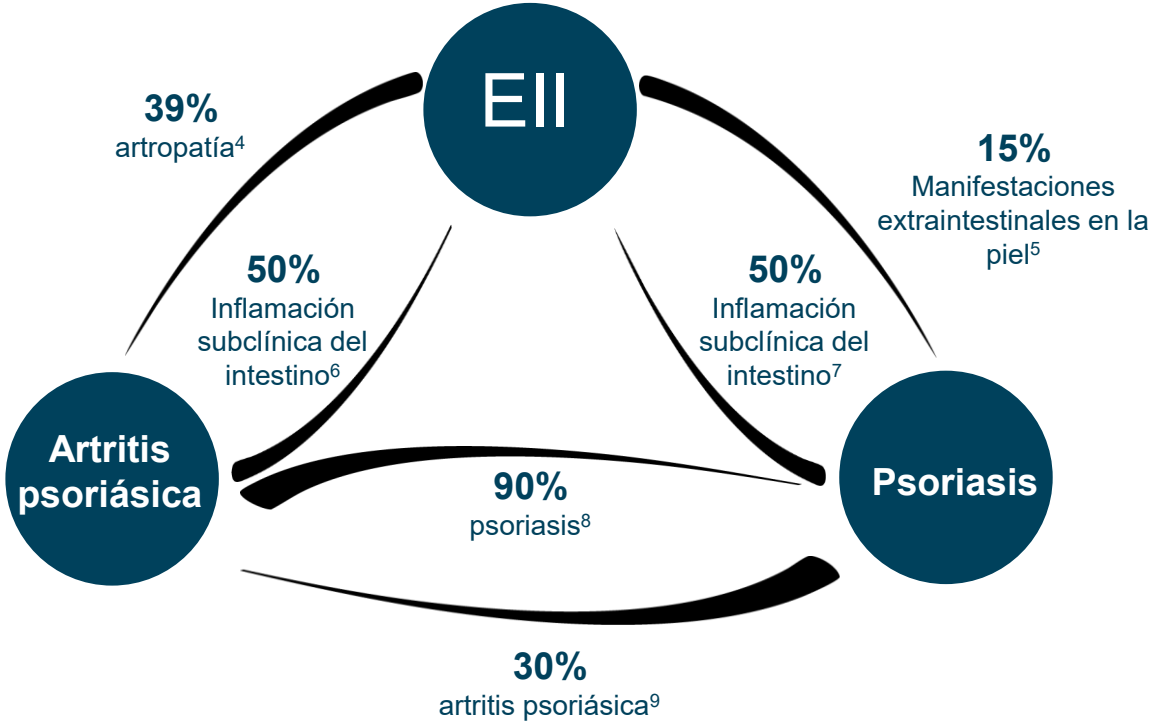


1. Zhao M, et al. The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020 J Crohns Colitis. 2021;15:1573–87. Doi:10.1093/ecco-jcc/jjab029. 2. Levine J, et al. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterol Hepatol (NY). 2011;7:235–41. 3. Vavricka SR, et al. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2015;21:1982–92. Doi: 10.1097/MIB.0000000000000392. 4. Ali T, et al. Osteoporosis in Inflammatory Bowel Disease. Am J Med. 2009;122:599–604. oi:10.1016/j.amjmed.2009.01.022..

La EII y la enfermedad psoriásica muestran manifestaciones comunes^{1,2}

La EII y la enfermedad psoriásica muestran manifestaciones comunes, lo que sugiere una posible interrelación inflamatoria subyacente^{1,2}

Las manifestaciones extraintestinales también pueden afectar la calidad de vida de los pacientes con EII, con una prevalencia general que varía del 6% al 38%³



EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

1. Stein Gold L et al. Oral Peptide Therapeutics as an Emerging Treatment Modality in Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Narrative Review. Adv Ther. 2025 May 29;42(7):3158-3172. doi: 10.1007/s12325-025-03213-8. 2. Fu Y, et al. Association of Psoriasis With Inflammatory Bowel Disease. A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2018;154(12):1417-1423. doi:10.1001/jamadermatol.2018.3631. 3. Zhao M, et al. The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020 J Crohns Colitis. 2021;15:1573-87. Doi:10.1093/ecco-jcc/jjab029. 4. Arvikar SL, et al. Inflammatory bowel disease associated arthropathy Curr Rev Musculoskel Med. 2011;4:123-31. Doi: 10.1007/s12178-011-9085-8. 5. Greuter T, et al. Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. Clin Rev Allergy Immunol. 2017;53:413-27. Doi: 10.1007/s12016-017-8617-4. 6. Ciccio F, et al. Interleukin-9 Overexpression and Th9 Polarization Characterize the Inflamed Gut, the Synovial Tissue, and the Peripheral Blood of Patients With Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016;68:1922-31. Doi: 10.1002/art.39649. 7. Sanchez IM, et al. Enteropathy in Psoriasis: A Systematic Review of Gastrointestinal Disease Epidemiology and Subclinical Inflammatory and Functional Gut Alterations. Curr Dermatol Rep. 2018;7:59-74. 8. Ciocon DH, et al. Psoriasis and psoriatic arthritis: separate or one and the same? Br J Dermatol. 2007;157:850-60. 9. Mease PJ, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. J Am Acad Dermatol. 2013;69:729-35;

2.
Rotura del
techo
terapéutico

- FIJAR OBJETIVOS TERAPÉUTICOS ESTRICTOS
- DATOS OBJETIVOS EN TOMA DE DECISIONES
- NUEVAS OPCIONES DE TRATAMIENTO
- SEGUIMIENTO MULTIDISCIPLINAR
- FACILITAR EL ACCESO A LA MEDICACIÓN

Equipo multidisciplinar¹



Representación adaptada de la tabla 1 de Lee CK, *et al.* 2017.¹
Puede consultar la figura completa en el anexo de esta presentación.

EII: enfermedad inflamatoria intestinal.
1. Lee CK, et al. Multidisciplinary Team-Based Approaches to IBD Management: How Might "One-Stop Shopping" Work for Complex IBD Care? Am J Gastroenterol 2017; 112:825–827; doi: 10.1038/ajg.2017.124.

2.
Rotura del
techo
terapéutico

FIJAR OBJETIVOS
TERAPÉUTICOS
ESTRICTOS

DATOS OBJETIVOS EN
TOMA DE DECISIONES

NUEVAS OPCIONES DE
TRATAMIENTO

SEGUIMIENTO
MULTIDISCIPLINAR

FACILITAR EL ACCESO
A LA MEDICACIÓN

Flexibilidad que marca la diferencia

La vía **subcutánea** ha demostrado:¹



Ser **eficaz, segura y bien tolerada** al igual que la IV



Preferida por pacientes y profesionales sanitarios



Reduce los costes sanitarios y el uso de recursos hospitalarios

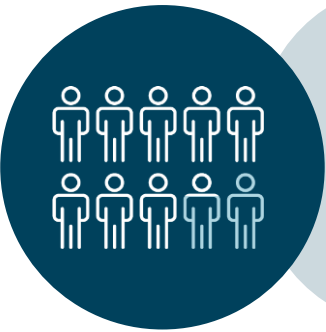
IV: Intravenosa.
1. Bittner B, et al. Subcutaneous Administration of Biotherapeutics: An Overview of Current Challenges and Opportunities. BioDrugs. 2018 Oct;32(5):425-440. doi: 10.1007/s40259-018-0295-0.

2.
Rotura del
techo
terapéutico

- FIJAR OBJETIVOS TERAPÉUTICOS ESTRUCTOS
- DATOS OBJETIVOS EN TOMA DE DECISIONES
- NUEVAS OPCIONES DE TRATAMIENTO
- SEGUIMIENTO MULTIDISCIPLINAR
- FACILITAR EL ACCESO A LA MEDICACIÓN

Simplifica la práctica clínica

Los tratamientos que se adaptan a las preferencias personales de los pacientes se asocian con una **mejor adherencia y mejores resultados clínicos**¹



Un **83%** de los pacientes con enfermedades autoinmunes **prefirieron la administración SC al tratamiento IV**²

Es la **preferida** tanto por los **pacientes**, como por los **profesionales sanitarios**³

IV: Intravenosa; SC: subcutánea.;
1. Fiorino G, et al. Patient Preferences for Treatment Attributes in Inflammatory Bowel Disease: Results From a Large Survey Across Seven European Countries Using a Discrete Choice Experiment. Inflamm Bowel Dis 2024 Dec 5;30(12):2380-2394. doi: 10.1093/ibd/izae015. 2. Bril V, Lampe J, Cooper N, Kiessling P, Gardulf A. Patient-reported preferences for subcutaneous or intravenous administration of parenteral drug treatments in adults with immune disorders: a systematic review and meta-analysis. J Comp Eff Res. 2024 Sep;13(9):e230171. doi: 10.57264/cer-2023-0171. 3. 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.

2.
Rotura del
techo
terapéutico

FIJAR OBJETIVOS
TERAPÉUTICOS
ESTRICTOS

DATOS OBJETIVOS EN
TOMA DE DECISIONES

NUEVAS OPCIONES DE
TRATAMIENTO

SEGUIMIENTO
MULTIDISCIPLINAR

FACILITAR EL ACCESO
A LA MEDICACIÓN

Simplifica la vida del paciente



Permite conservar la autonomía del paciente¹



Mayor comodidad
frente a intravenosos²



La pérdida de productividad
por asistencia a la clínica se
redujo en un 60%²

Menor tiempo de dosificación:²

SC 1-5 minutos
(promedio: 3,3 minutos)



IV
30-90 minutos

1. Rial Carrillo I, et al. Características del empleo de la vía subcutánea para la administración de medicamentos en pacientes en cuidados paliativos. Index Enferm [Internet]. 2020 Jun [citado 2025 Sep 18];29(1-2): 37-41. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-12962020000100009&lng=es. 2. 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.

2.
Rotura del
techo
terapéutico

FIJAR OBJETIVOS
TERAPÉUTICOS
ESTRICTOS

DATOS OBJETIVOS EN
TOMA DE DECISIONES

NUEVAS OPCIONES DE
TRATAMIENTO

SEGUIMIENTO
MULTIDISCIPLINAR

FACILITAR EL ACCESO
A LA MEDICACIÓN

Simplifica los recursos del SNS



**Ahorro en costes
hospitalarios y
clínicos¹**



**Menor uso de
tiempo y
recursos¹**



**Mayor flexibilidad
en la programación
de citas¹**



El valor de una misma dosis:¹

Menor complejidad en el manejo¹

1. 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.

2.
Rotura del
techo
terapéutico

FIJAR OBJETIVOS
TERAPÉUTICOS
ESTRICTOS

DATOS OBJETIVOS EN
TOMA DE DECISIONES

NUEVAS OPCIONES DE
TRATAMIENTO

SEGUIMIENTO
MULTIDISCIPLINAR

FACILITAR EL ACCESO
A LA MEDICACIÓN

Beneficios y diferencias de la administración SC vs. IV

¿Qué ofrece la administración SC?¹



Autoadministración



Menor consume de tiempo



Menor coste y uso de recursos sanitarios



Menor dependencia del hospital



Evita la incomodidad asociada a la infusión intravenosa

¿Cuándo podría necesitarse la administración IV?¹



No cumplidores



Miedo a la autoinyección



Prefieren menor frecuencia de administración



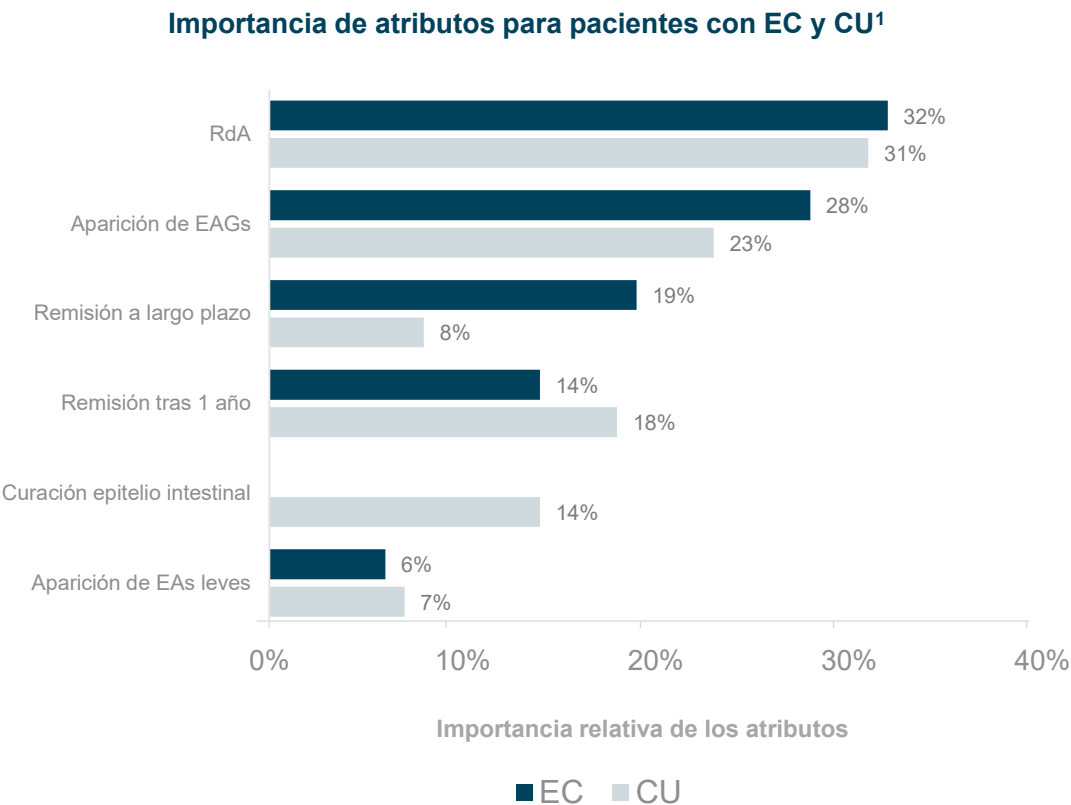
Prefieren confiar la administración a los profesionales



Bajo nivel de educación

IV: intravenosa; SC: subcutánea;
1. Jonaitis L, et al. Intravenous versus subcutaneous delivery of biotherapeutics in IBD: an expert's and patient's perspectiveBMC Proc. 2021;15(Suppl 17):25. doi: 10.1186/s12919-021-00230-7

La ruta de administración es el atributo más importante para los pacientes¹



Respetar las preferencias del paciente mejora la adherencia al tratamiento, los resultados clínicos y la calidad de vida^{1,2}

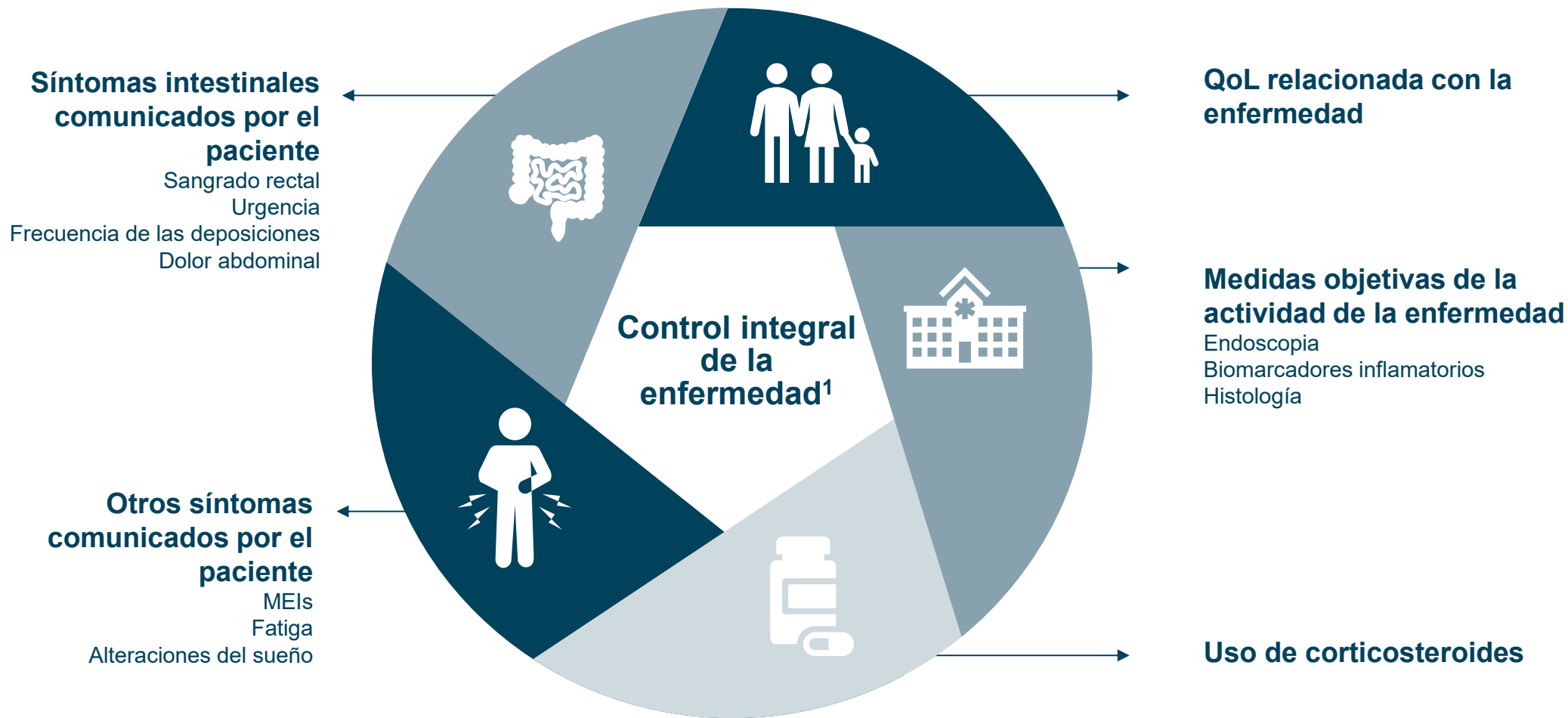
Adaptado de la figura 1A de Fiorino G, *et al.* 2024.¹
Puede consultar la figura completa en el anexo de esta presentación.

CU: colitis ulcerosa; EAs: eventos adversos; EAGs: eventos adversos graves; EC: enfermedad de Crohn; IV: intravenoso/a; RdA: ruta de administración.
1. Fiorino G et al. Patient Preferences for Treatment Attributes in Inflammatory Bowel Disease: Results From a Large Survey Across Seven European Countries Using a Discrete Choice Experiment Inflammatory Bowel Diseases, 2024;30:2380–2394. doi: 10.1093/ibd/izae015. 2. 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.

2.
Rotura del
techo
terapéutico

- FIJAR OBJETIVOS TERAPÉUTICOS ESTRUCTOS
- DATOS OBJETIVOS EN TOMA DE DECISIONES
- NUEVAS OPCIONES DE TRATAMIENTO
- SEGUIMIENTO MULTIDISCIPLINAR
- FACILITAR EL ACCESO A LA MEDICACIÓN

¿Podemos buscar a una atención holística, centrada en el paciente y orientada al valor?



Adaptado de Schreiber S, et al. 2024. Puede acceder a la figura original al final de la presentación

MEIs: manifestaciones extraintestinales; QoL: calidad de vida.
1. Schreiber S, et al. Defining Comprehensive Disease Control for Use as a Treatment Target for Ulcerative Colitis in Clinical Practice: International Delphi Consensus Recommendations J Crohns Colitis. 2024;18:91-105. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad130

Take Home Messages: conclusiones

3.

Conclusiones

TAKE-HOME

- **Persisten altos niveles de control subóptimo en EII:**
 - A pesar de las abundantes opciones de tratamiento, **sigue existiendo una necesidad no cubierta de alternativas** que eleven el nivel de eficacia¹
 - Hasta un **53,1% de los pacientes de EC** y un **41,5% de pacientes con CU**, no alcanzaban un control óptimo de su enfermedad²
- **La curación mucosa sigue siendo un reto:** aunque es un objetivo terapéutico clave por su asociación con mejores resultados a largo plazo, solo un 30-40% de los pacientes la mantiene a 1 año, lo que equivale a 17,5% de la cohorte³
- **La curación mucosa debe definirse estrictamente** como Mayo 0 para reducir el riesgo de recaída⁴
- Retrasar terapias eficaces implica **perder la ventana de oportunidad**⁵
- Los pacientes en **remisión prolongada** pueden generar **ahorros del 55-70 %** en recursos no farmacológicos⁶
- **IL-23 desempeña un papel crucial en la patogénesis de la EII** mediante el reclutamiento y la activación de células Th17 y tipo 17, y sus niveles se correlacionan con la gravedad de la enfermedad⁷
- Existe una **sobreexpresión de CD64 en células de origen mieloide en EII**, que, además, se correlacionó con la gravedad de la patología⁸⁻¹⁰
- La **calidad de un ensayo clínico** incluye un **buen diseño, desarrollo y análisis apropiado**¹¹
- Los tratamientos que se **adaptan a las preferencias personales de los pacientes** se asocian con una **mejor adherencia y mejores resultados clínicos**¹²

Puede consultar la ficha técnica de los fármacos mencionados en la pagina de la AEMPS: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>; y en la web de la Agencia Europea del Medicamento: Infliximab: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/remicade-epar-product-information_es.pdf; Golimumab:

https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/simponi-epar-product-information_es.pdf; Ustekinumab: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/stelara-epar-product-information_es.pdf; Guselkumab: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_es.pdf.

CD: cluster de diferenciación; CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; IL: interleucina; Th: linfocitos T helper.

1. 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): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021 Apr;160(5):1570-1583. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.031. 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. 3. Yanai H, et al. ECCO-ESGAR-ESP-IBUS Guideline on Diagnostics and Monitoring of Patients with Inflammatory Bowel Disease: Part 2. *J Crohns Colitis*. 2025 Jul 3;19(7):jjaf107. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaf107. 4. Barreiro-de Acosta M, et al. Evaluation of the risk of relapse in ulcerative colitis according to the degree of mucosal healing (Mayo 0 vs. 1): A longitudinal cohort study. *J Crohns Colitis* 2016;10(1):13-19. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv158. 5. Neff-Baro S, et al. Endoscopic Improvement At 1-year And Association With Long-term Disease Outcome: A Pooled Clinical Trial Analysis In Crohn's Disease. Poster presented at UEG week. Vienna. Austria. October 12-15, 2024. 6. Rodríguez-Lago I, et al. Consensus and economic evaluation. *Ther Adv Gastroenterol*. 2025;18:1-18. doi: 10.1177/17562848251360907. 7. Jefremow A et al. All are Equal, Some are More Equal: Targeting IL 12 and 23 in IBD – A Clinical Perspective. *Immunotargets Ther* 2020;9:289-297. doi: 10.2147/ITT.S282466. 8. Llamas-Velasco M, et al. La expresión de CD64 en monocitos de sangre periférica refleja la actividad de la psoriasis. P119. Presentado en: Congreso Nacional de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV); 2024; Granada, España. 9. Minar P, et al. Utility of neutrophil Fcγ receptor I (CD64) index as a biomarker for mucosal inflammation in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014; 20: 1037-1048. doi: 10.1097/MIB.0000000000000049. 10. Matt P, et al. Up-regulation of CD64-expressing monocytes with impaired FcγR function reflects disease activity in polyarticular psoriatic arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2015;44(6):464-473. doi: 10.3109/03009742.2015.1020864. 11. World Health Organization. Guidance for Best Practices for Clinical Trials. Geneva: World Health Organization; 2024. 12. Fiorino G, et al. Patient Preferences for Treatment Attributes in Inflammatory Bowel Disease: Results From a Large Survey Across Seven European Countries Using a Discrete Choice Experiment. *Inflamm Bowel Dis* 2024 Dec 5;30(12):2380-2394. doi: 10.1093/ibd/izae015.

A 3D isometric illustration of a complex maze, rendered in various shades of blue. The maze is composed of numerous interconnected paths and dead ends, creating a complex geometric pattern. It is set against a solid blue background. A semi-transparent dark blue rounded rectangle is overlaid in the center, containing the word 'Anexos' in white.

Anexos

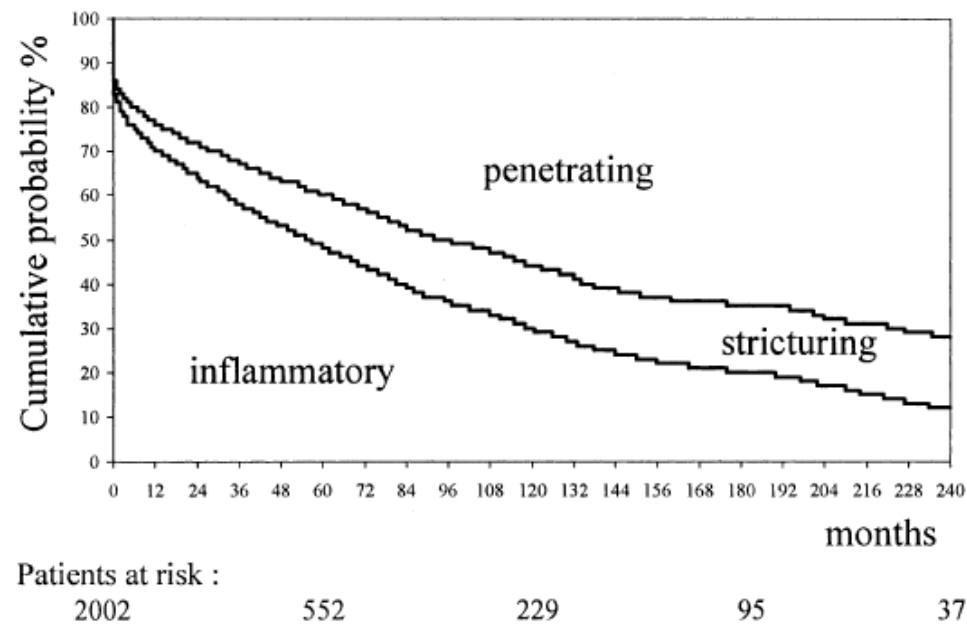


FIG. 1. Kaplan-Meier estimates of remaining free of penetrating complication (upper curve) and free of stricturing and/or penetrating complication (lower curve) in 2,002 patients with Crohn's disease since onset (diagnosis) of the disease. The number of patients at risk referred to the number of patients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

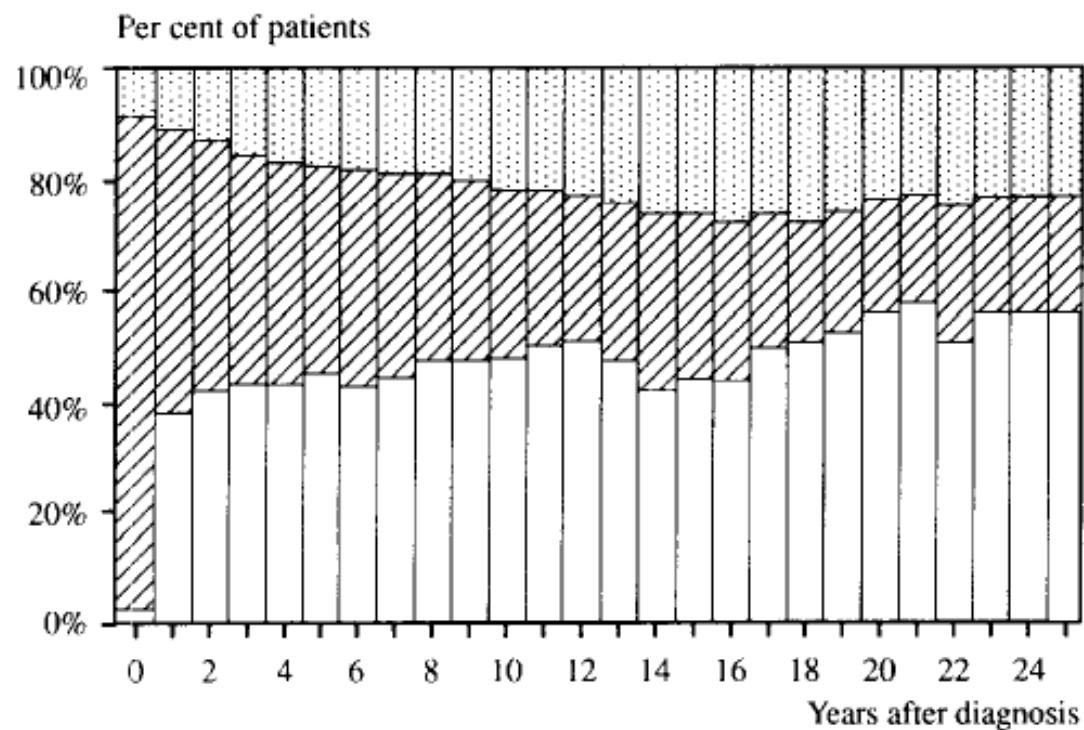


Figure 1. Percentage of patients with disease activity (▨), patients in remission (□), and patients having had colectomy performed (▤) each year after diagnosis. The calculation is based on all study patients in the actual year of observation.

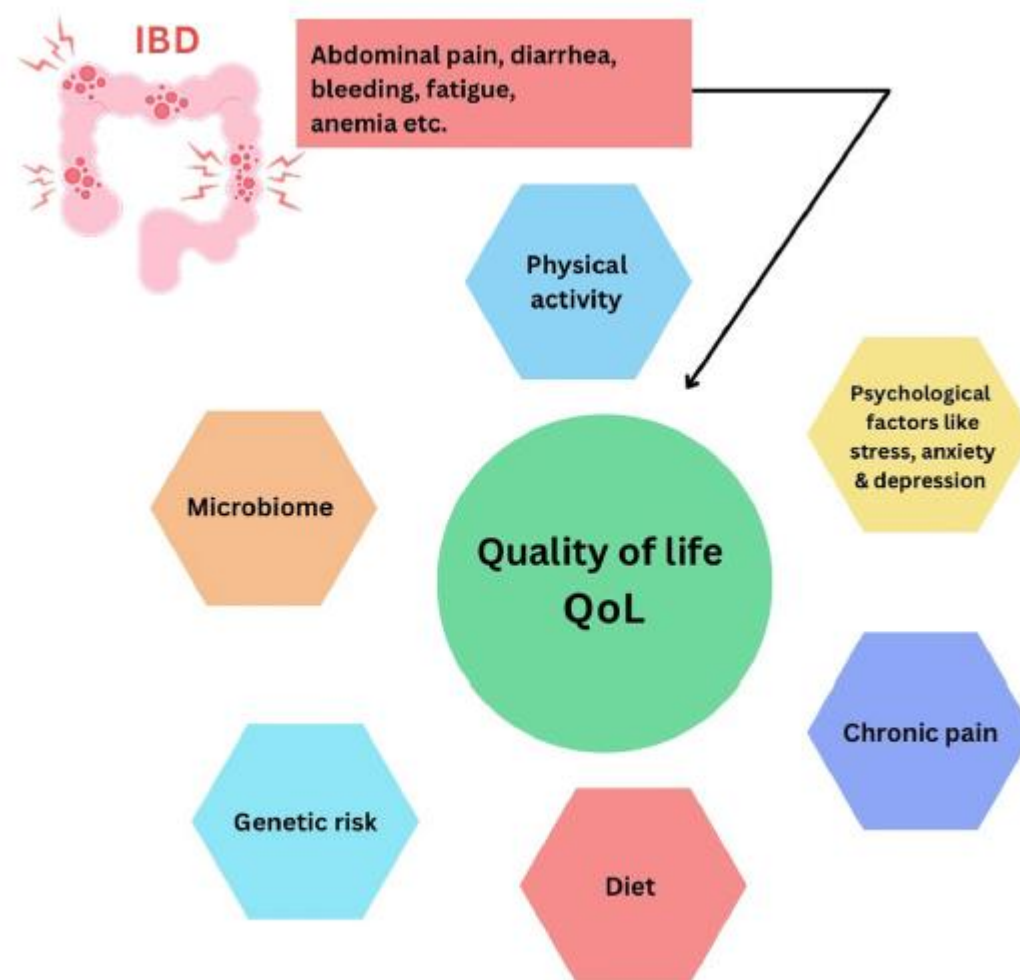


Fig. 1. The factors determining the quality of life in IBD.^{5,10,12}

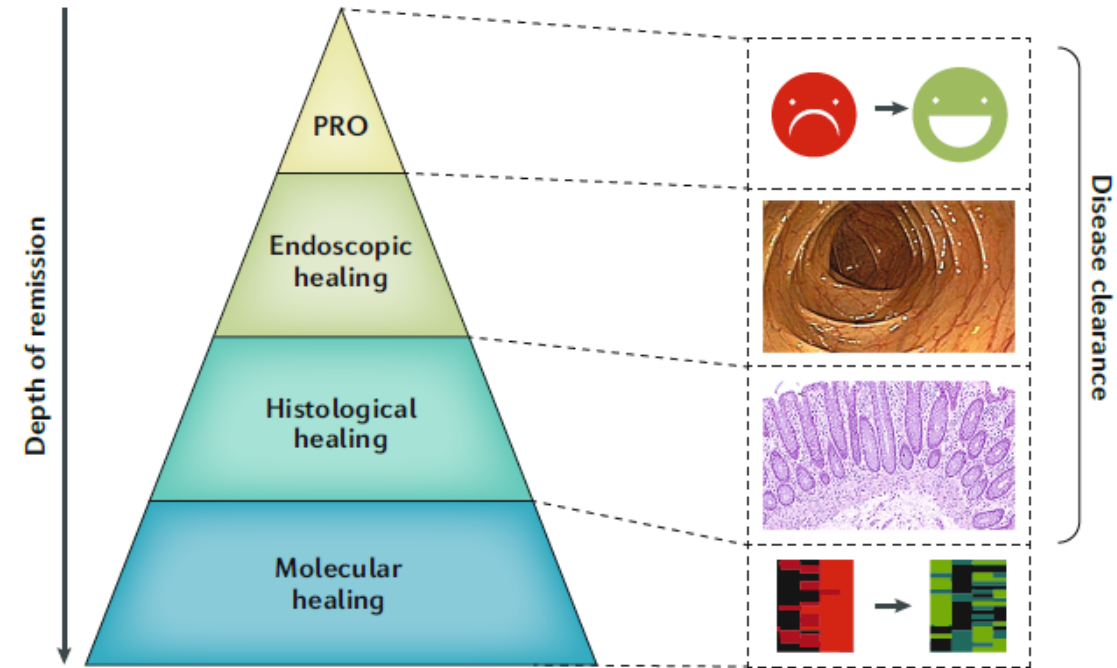


Fig. 1 | Disease clearance in ulcerative colitis. Symptomatic remission using patient reported outcomes (PRO) and mucosal healing (endoscopic and histological healing) define the depth of remission in ulcerative colitis and, when they are achieved, disease clearance is reached. Future studies will define whether molecular healing needs to be included in the definition of disease clearance.

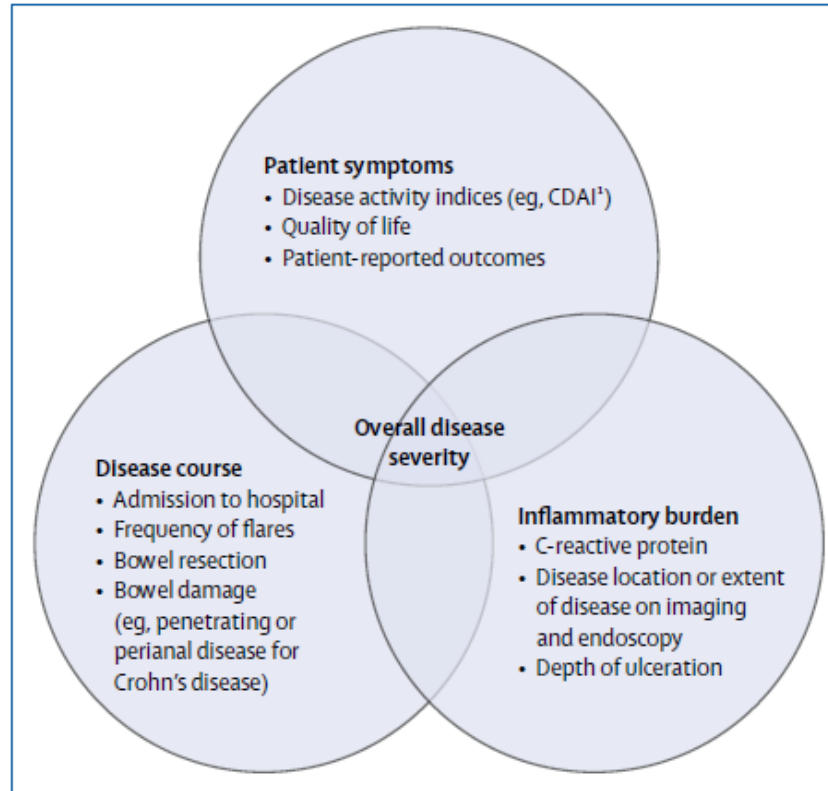


Figure: The domains of disease severity

CDAI=Crohn's disease activity index. Adapted from Peyrin-Biroulet and colleagues.²

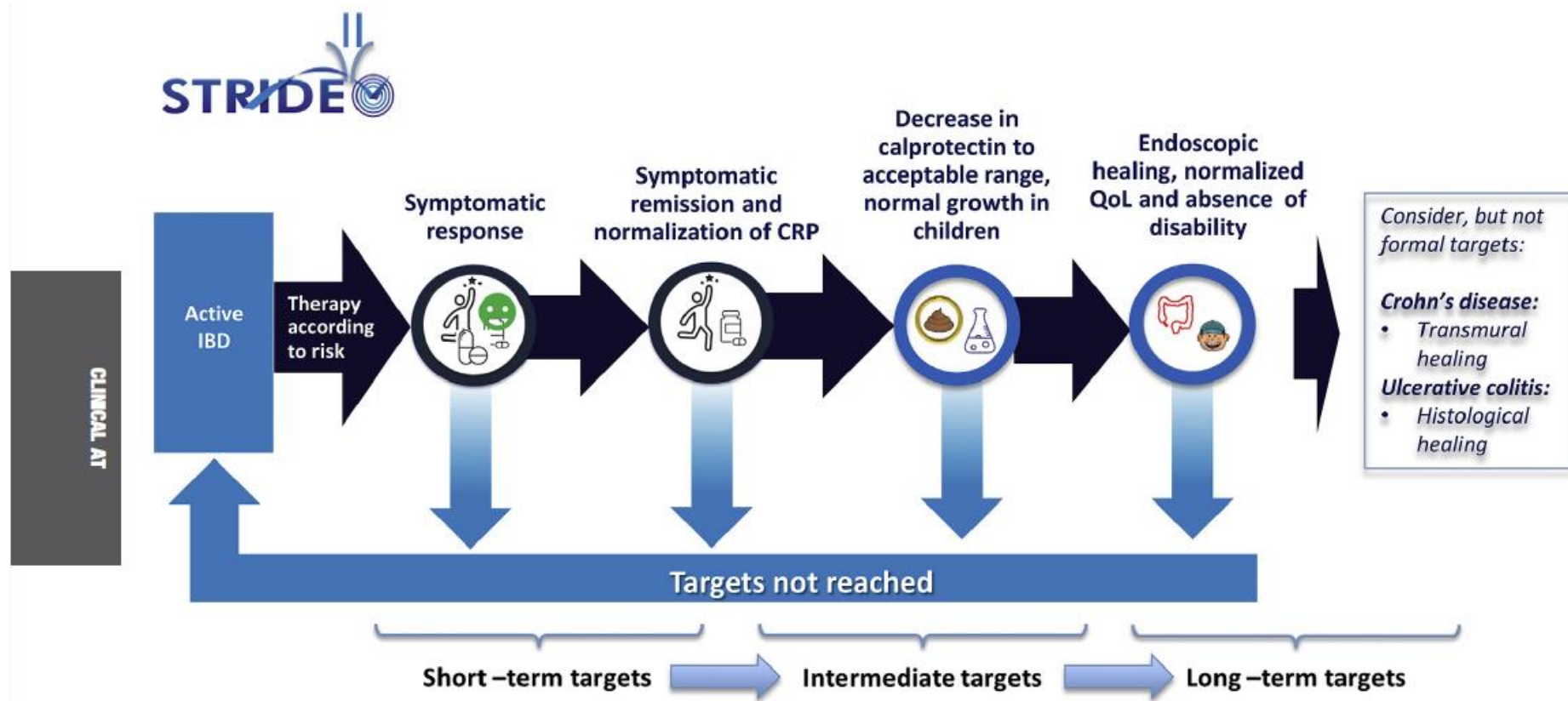
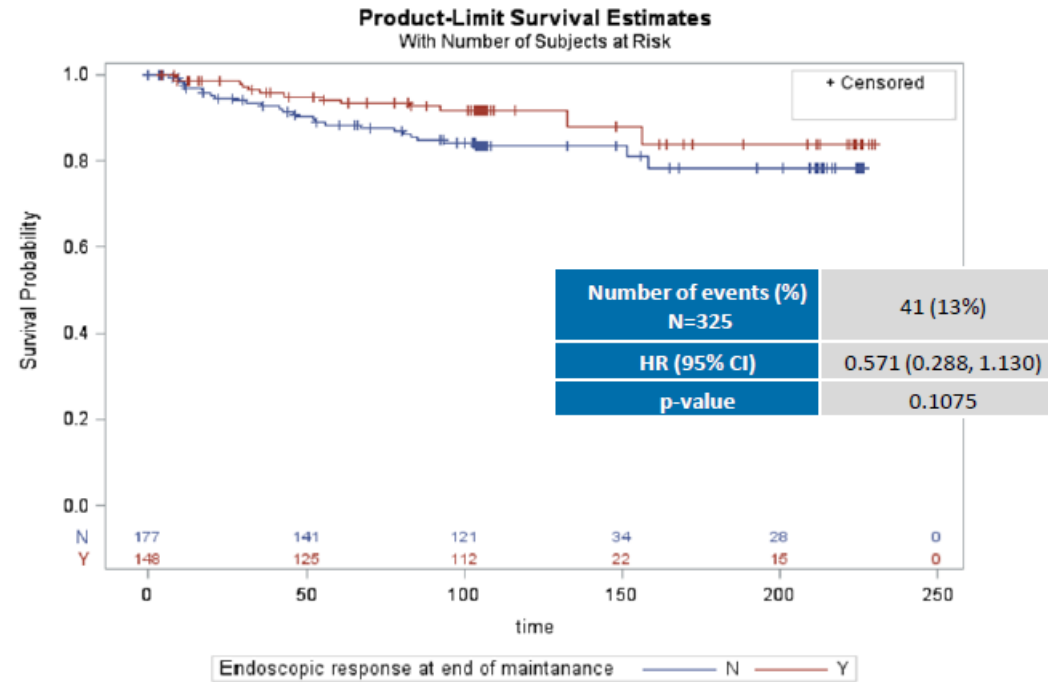


Figure 2. Treatment targets in CD and UC.

Figure 3. Time to surgery/hospitalization by EOM endoscopic response



- HRs reflect the risk of surgery/hospitalization for patients with EOM endoscopic response vs. those without. HRs were adjusted on treatment arm during maintenance, EOM clinical remission, with a random trial effect.

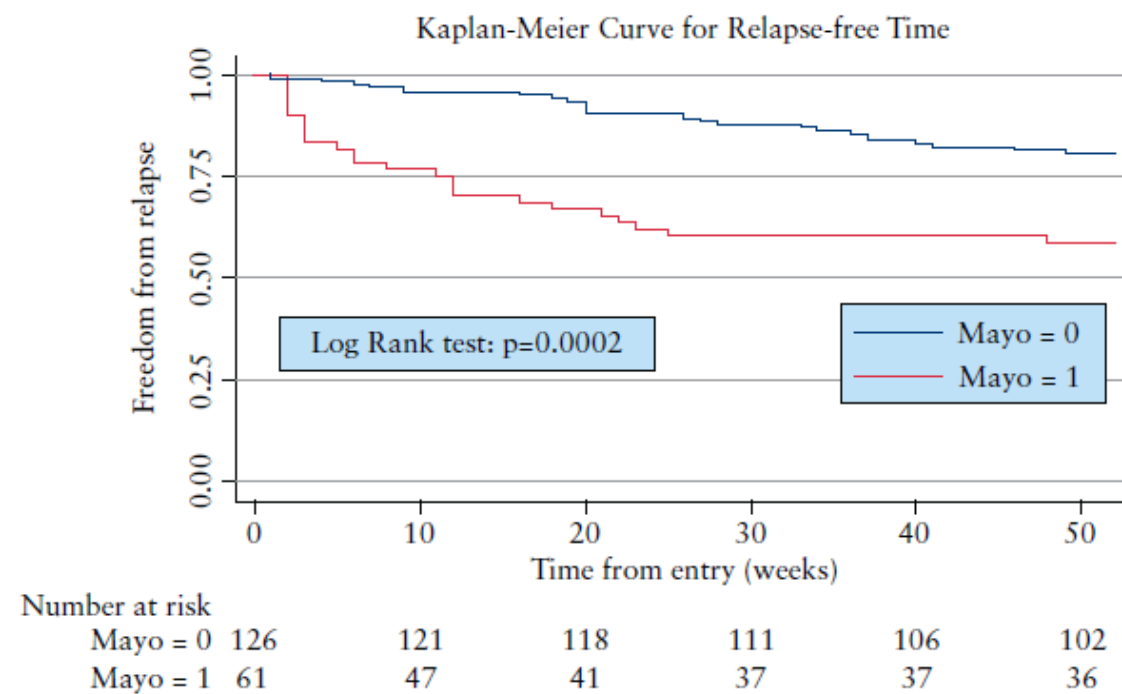


Figure 2. Kaplan–Meier estimate of the proportion of patients free from relapse according to the endoscopic Mayo subscore.

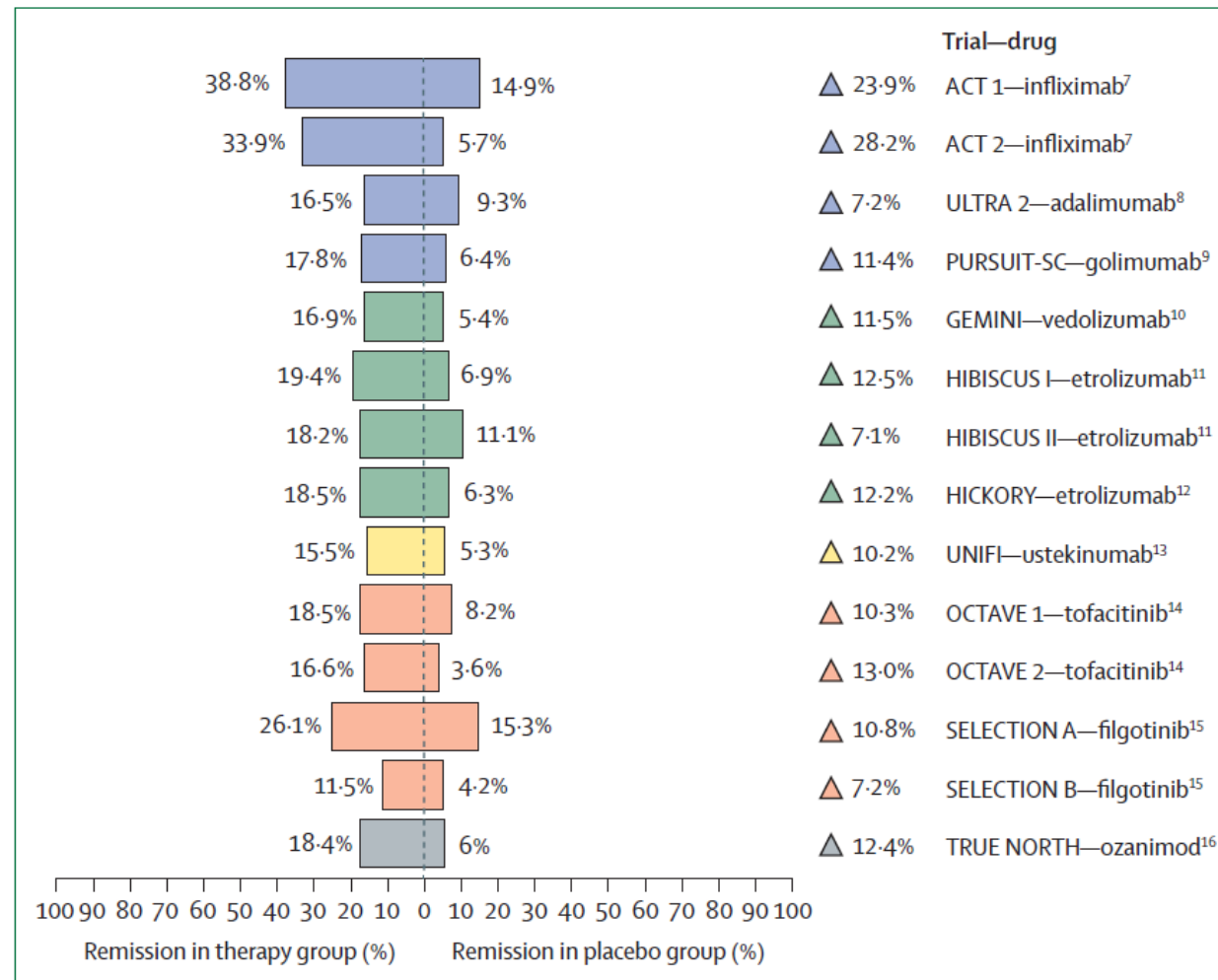


Figure 1: Remission rates in induction trials for ulcerative colitis

Showing trials for anti-TNF agents (blue), anti-integrins (green), anti-IL-12 and anti-IL-23 (yellow), Janus kinase inhibitors (orange), and S1P1 modulators (grey). TNF=tumour necrosis factor. IL=interleukin.

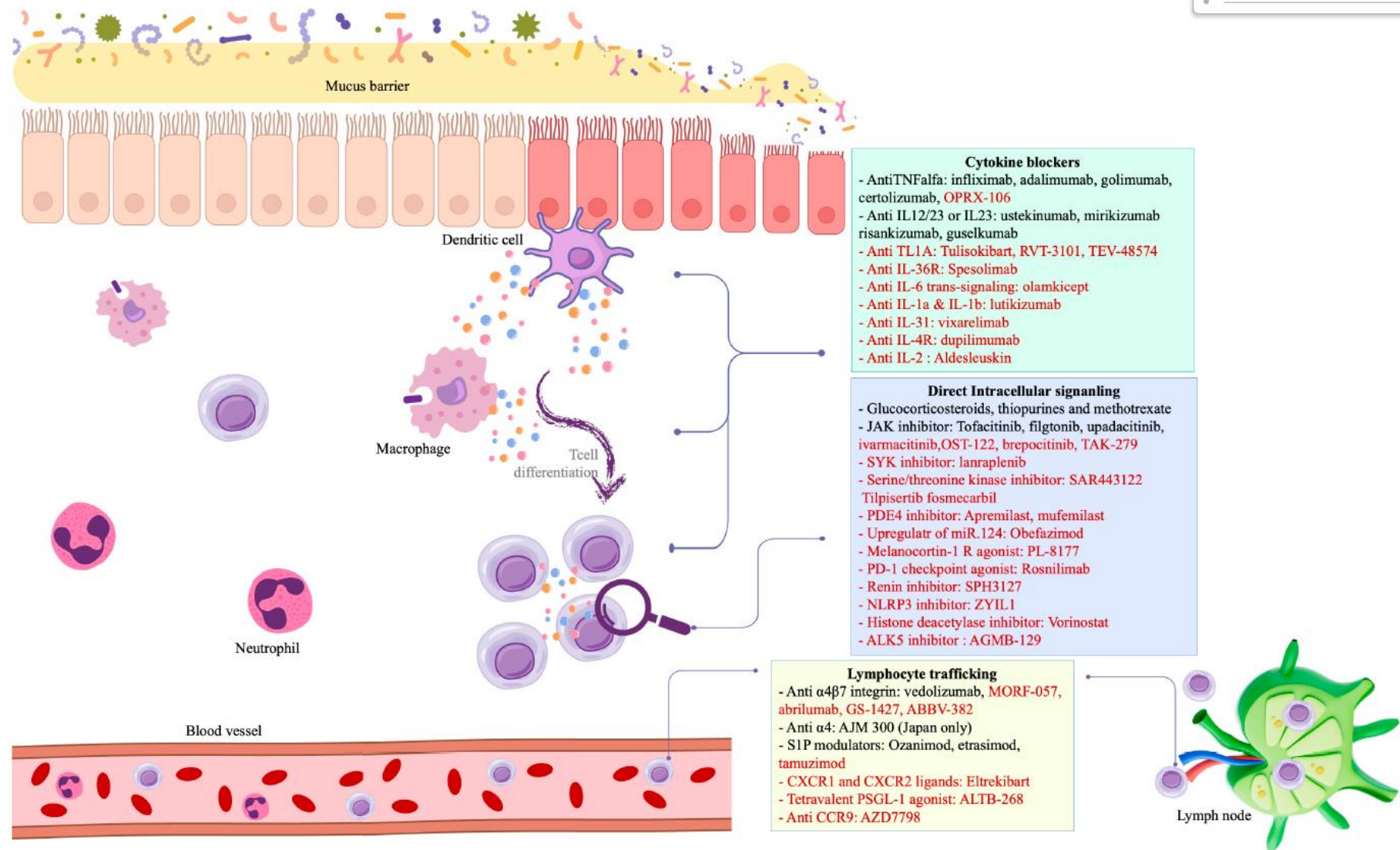
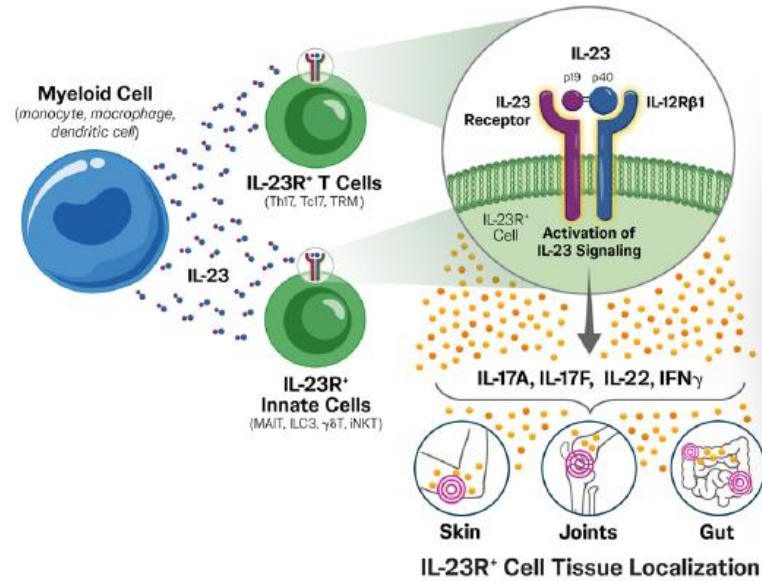


Figure 1. Interplay between mucosal immunology and pharmaceutical mechanisms in IBD. Drugs written in black are approved for IBD treatment, whereas those in red are currently in active phase 2/3 trials.

Pathogenesis of IL-23-Mediated Inflammatory Diseases

• Microbiome • Genetics/Epigenetics • Environment



Icatrokinra Blocks IL-23 From Binding to its Receptor

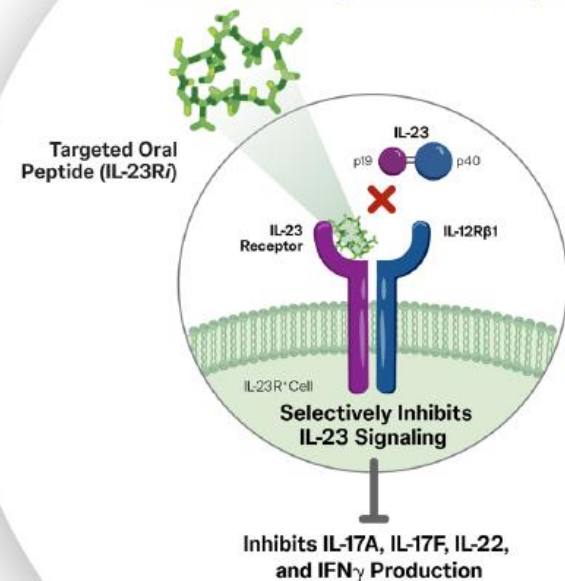


Fig. 1 Mechanism of action of icatrokinra. *CD* cluster of differentiation, *IFN*_γ interferon- γ , *IL* interleukin, *ILC3* type 3 innate lymphoid cell, *iNKT* invariant natural killer T cell, *MAIT* mucosal-associated invariant T cell, *R* recep-

tor, *Tc17* CD8⁺ cells that produce IL-17, *Th17* CD4⁺ T helper cells that produce IL-17, *TRM* tissue resident memory T cell

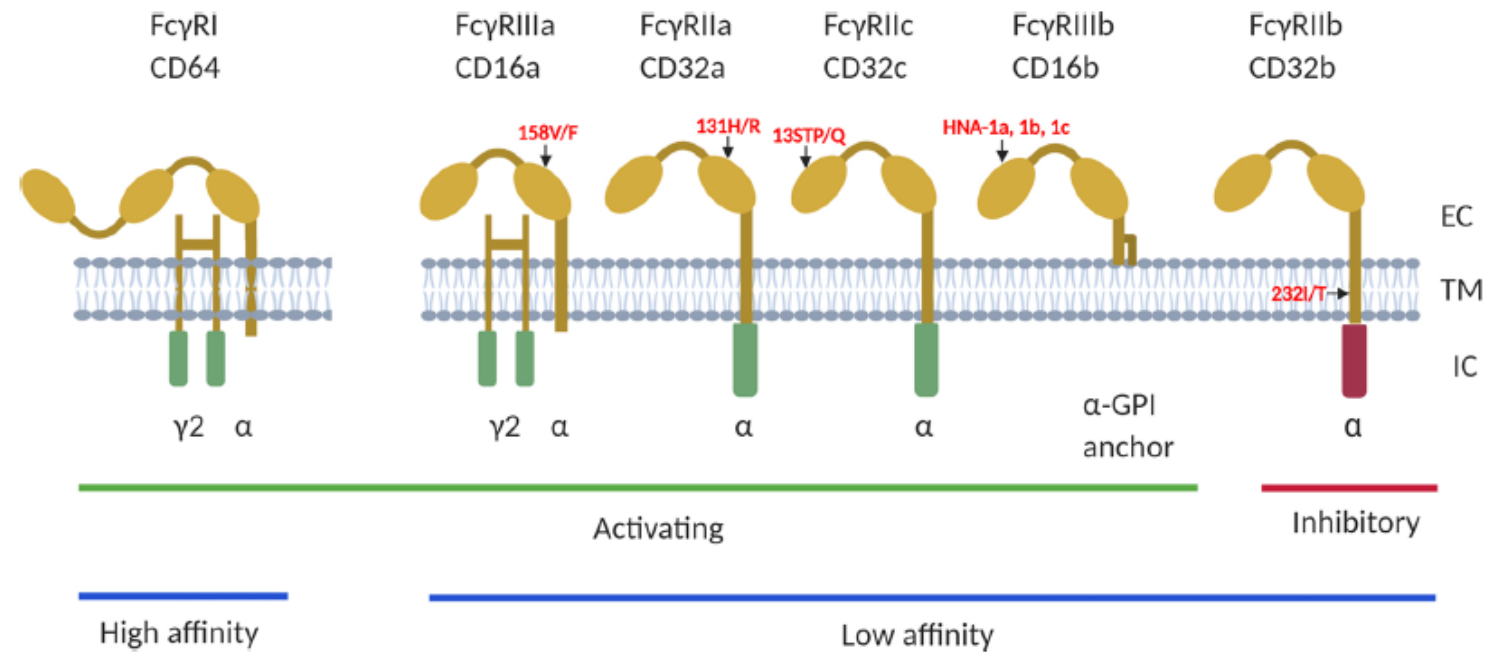


FIGURE 1 | The human FcγRs consists of 3 classes; FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) and FcγRIII (CD16), of which FcγRI has high affinity to bind to antibody Fc-fragment. FcγRII and FcγRIII have low affinity for IgG binding. They are also classified as activating or inhibitory due to the signals induced by FcR crosslinking. The FcγRI, FcγRIIIa/Ic and FcγRIIIa and FcγRIIIb proteins contain the immunoreceptor tyrosine based activating motifs (ITAM), while FcγRIIb is the only receptor that contains the immunoreceptor tyrosine based inhibitory motif (ITIM), in its cytoplasmic domain. Additionally, the FcγRIIIb gene encodes a glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchored receptor, and this encodes human neutrophil specific antigen 1 (HNA1a, b and c). Several functional polymorphisms exist in the FcγR genes, including the FcγRIIIa-131H/R of which the 131-H allele has a high binding affinity to IgG2 and FcγRIIIa-176V/F with the 176-V allele being more effective at mediating phagocytosis. The FcγRIIc gene encodes either a glutamine (Q) or a stop codon (STP) at position 13 while the 232-T allele of the FcγRIIb 232I/T polymorphism has a reduced inhibitory signaling capacity. EC, extracellular domain; TM, transmembrane domain; IC, intracellular domain. Summaries of studies that have investigated different interactions between the receptors on different HIV infection outcomes have been provided in **Tables 1, 2**.

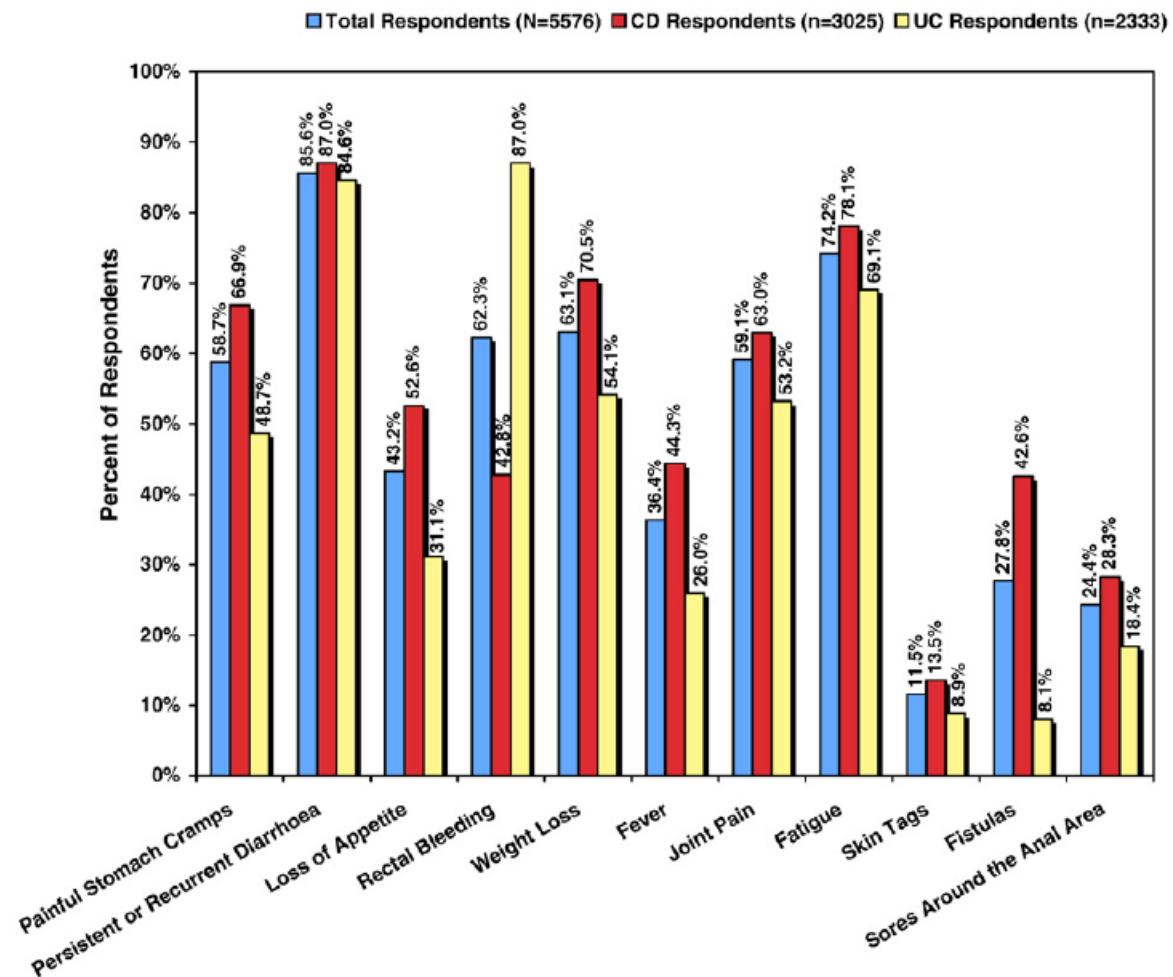


Figure 5 Symptoms reported by respondents.

Table 1. Suggested composition and care models of multidisciplinary care for inflammatory bowel disease

Type	Discipline	Specific care considerations	Examples
Surgical care	Gastroenterologist	Fibro-stenotic strictures	J-pouch program (5)
	Surgeon	Perianal fistulas	Formal discussions/case conferences
	Radiologist	J-pouch complications	
	Dietician		
Obstetrics care	Gastroenterologist	Pre-conception counseling	IBD-MOM clinic (10)
	Obstetrician	IBD management during pregnancy	
	Maternal-fetal medicine specialist	Postpartum care	
Psychosocial care	Psychologist	Integrated psychosocial assessment and support	"BioPsychoSocial" care model (11)
	Psychiatrist		
	Social worker		UPMC medical home (12)
Nutritional care	Nutritionist	Nutritional assessment and support	Pediatric IBD
	Dietician		
Specialty physicians	Rheumatologist	As needed	
	Ophthalmologist		
	Pathologist		

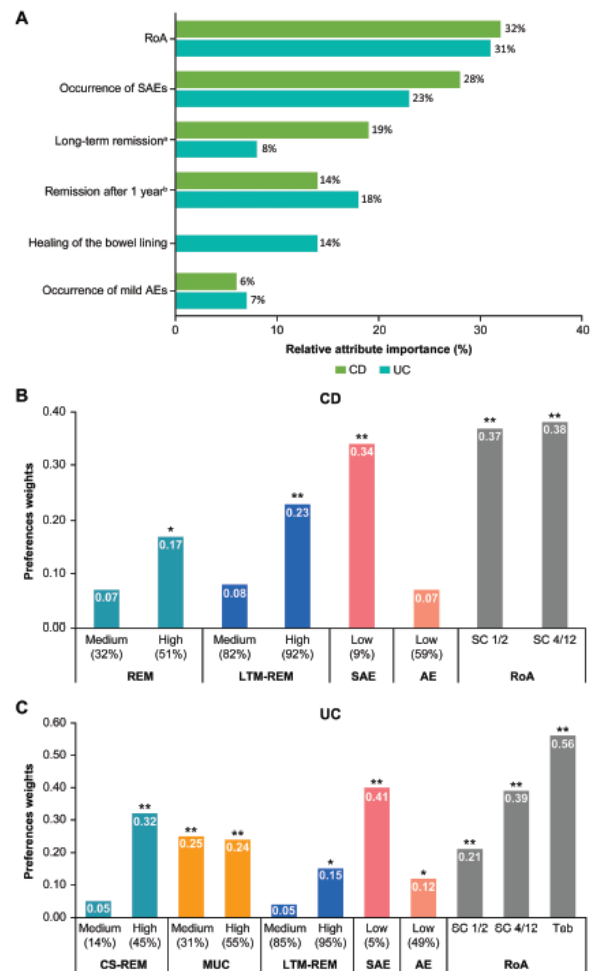
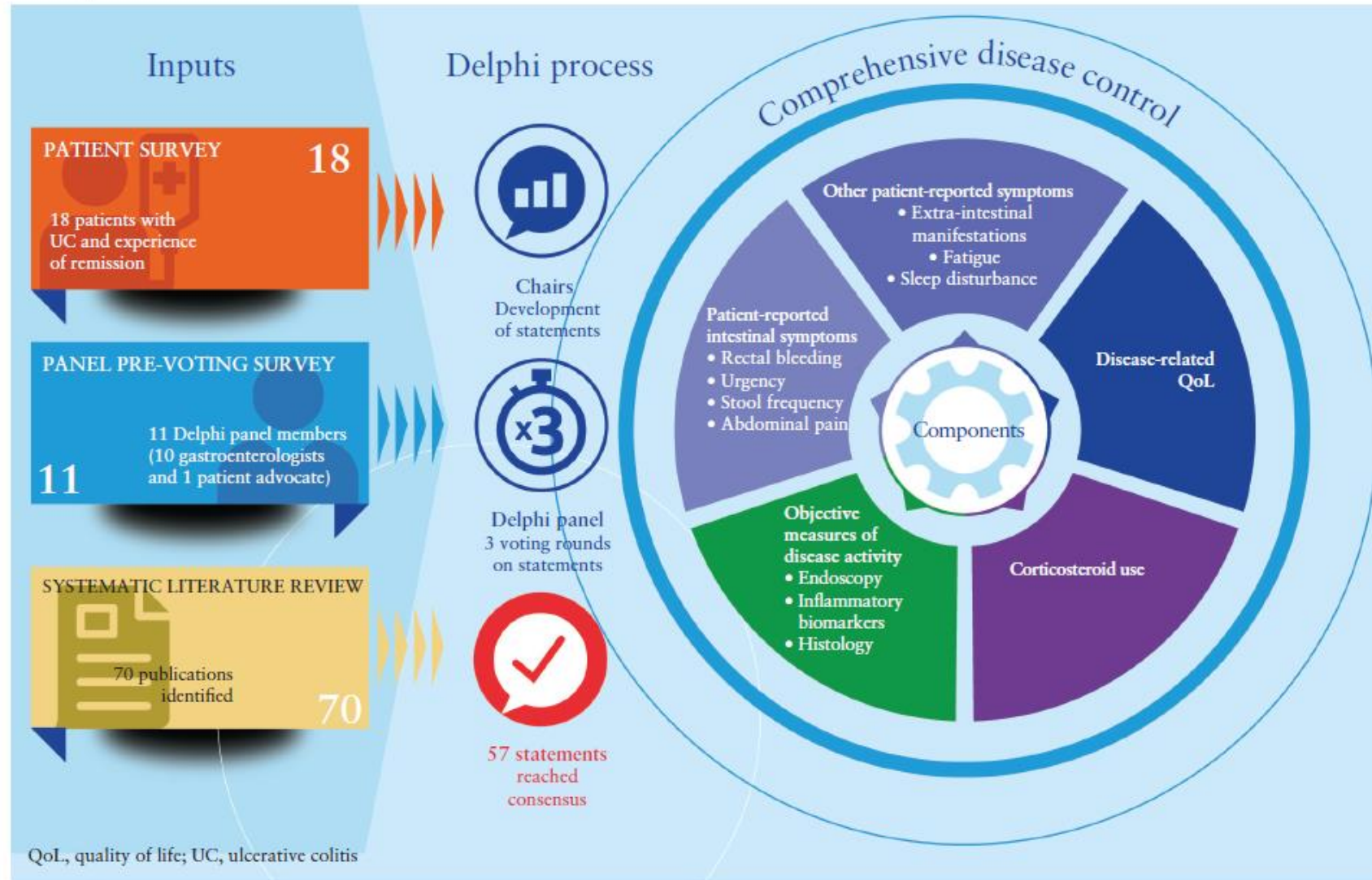


Figure 1. Preference for treatment attributes among patients with inflammatory bowel disease. **A.** Attribute importance for patients with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). ^aLong-term remission on maintenance treatment for CD or UC; ^bCorticosteroid-free remission after 1 year for patients with UC. **B.** Level part-worths for the conditional logit model (CD) showing relative importance of treatment attributes. Percentage weights with coefficient >0 vs percentage weights constrained to be 0 (percentage weights constrained to be 0 are not displayed in the graph). REM indicates remission after 1 year (32% and 51% vs 7% of patients); LTM-REM indicates long-term remission on maintenance treatment (82% and 92% vs 69% of patients); SAE indicates occurrence of serious adverse events (9% vs 25% of patients); AE indicates occurrence of mild adverse events (59% vs 87% of patients); RoA indicates route of administration of the medication (subcutaneously every 1-2 weeks [SC 1/2], subcutaneously every 4-12 weeks [SC 4/12] vs intravenously every 4-8 weeks [IV]). * $P < .01$, ** $P < .001$. **C.** Level part-worths for the conditional logit model (UC) showing relative importance of treatment attributes. Percentage weights with coefficient >0 vs percentage weights constrained to be 0 (percentage weights constrained to be 0 are not displayed in the graph). CS-REM indicates corticosteroid-free remission after 1 year (14% and 45% vs 6% of patients); MUC indicates healing of the intestinal mucosa after 1 year (31% and 55% vs 13% of patients); LTM-REM (85% and 95% vs 72% of patients); SAE (5% vs 23% of patients); AE (49% vs 85% of patients); RoA SC 1/2, SC 4/12, tablets twice daily [Tab] vs intravenously every 4-8 weeks. * $P < .01$, ** $P < .001$.

Graphical abstract





Fichas técnicas

Ficha técnica infliximab

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Remicade 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 100 mg de infliximab. Infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico murino-humano producido en células de hibridoma murino mediante tecnología de ADN recombinante. Después de la reconstitución cada ml contiene 10 mg de infliximab.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado).

El polvo es un liofilizado de gránulos blancos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

Remicade, en combinación con metotrexato, está indicado en la reducción de los signos y síntomas, así como en la mejoría de la función física en:

- pacientes adultos con enfermedad activa, cuando la respuesta a los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs), entre ellos el metotrexato, ha sido inadecuada.
- pacientes adultos con enfermedad grave, activa y progresiva no tratados previamente con metotrexato u otros FAMEs.

En estas poblaciones de pacientes, se ha demostrado una reducción en la tasa de progresión del daño articular, medida por rayos X (ver sección 5.1).

Enfermedad de Crohn en adultos

Remicade está indicado para:

- el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con un corticosteroide y/o un inmunosupresor; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.
- el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con tratamiento convencional (entre ellos antibióticos, drenaje y tratamiento inmunosupresor).

Enfermedad de Crohn en pediatría

Remicade está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, grave, en niños y adolescentes entre 6 y 17 años, que no han respondido al tratamiento convencional que incluye un corticosteroide, un inmunomodulador y tratamiento nutricional primario; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a dichos tratamientos. Remicade solamente se ha estudiado en combinación con tratamiento inmunosupresor convencional.

Colitis ulcerosa

Remicade está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, que

incluye corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.

Colitis ulcerosa en pediatría

Remicade está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa grave, en niños y adolescentes entre 6 y 17 años, que hayan tenido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional que incluye corticosteroides y 6-MP o AZA, o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.

Espondilitis anquilosante

Remicade está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa grave, en pacientes adultos que hayan respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

Artritis psoriásica

Remicade está indicado para el tratamiento de artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con FAMEs no ha sido adecuada.

Remicade se debe administrar:

- en combinación con metotrexato
- o en monoterapia en pacientes que presenten intolerancia al metotrexato o en los que esté contraindicado metotrexato

Remicade ha demostrado mejorar la función física en pacientes con artritis psoriásica, y reducir la tasa de progresión del daño articular periférico, medida por rayos X en pacientes con subtipos simétricos poliarticulares de la enfermedad (ver sección 5.1).

Psoriasis

Remicade está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas, de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido, o que tienen contraindicación, o que son intolerantes a otro tratamiento sistémico, entre ellos ciclosporina, metotrexato o PUVA (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Remicade se debe de iniciar y supervisar por médicos cualificados, con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de artritis reumatoide, enfermedades intestinales inflamatorias, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o psoriasis. Remicade se debe administrar por vía intravenosa. Las perfusiones de Remicade se deben administrar por profesionales sanitarios cualificados entrenados en la detección de cualquier problema relacionado con la perfusión. A los pacientes tratados con Remicade se les debe entregar el prospecto y la tarjeta de información para el paciente.

Durante el tratamiento con Remicade se deben optimizar otros tratamientos concomitantes, por ejemplo, corticosteroides e inmunosupresores.

Posología

Adultos (≥ 18 años)

Artritis reumatoide

3 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión, a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente una cada 8 semanas.

Remicade se debe administrar concomitantemente con metotrexato.

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 12 semanas de tratamiento. Si un paciente presenta una respuesta inadecuada o pierde respuesta después de este periodo, se puede considerar aumentar la dosis en intervalos de aproximadamente 1,5 mg/kg, hasta una dosis máxima de 7,5 mg/kg cada 8 semanas. Alternativamente, se puede considerar la administración de 3 mg/kg cada 4 semanas. Si se alcanza una respuesta adecuada, se debe mantener a los pacientes con la dosis o la frecuencia de dosis seleccionadas. Se debe reconsiderar

detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento o después del ajuste de dosis.

Enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de una perfusión adicional de 5 mg/kg 2 semanas después de la primera perfusión. Si un paciente no responde después de 2 dosis, no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. Los datos disponibles no justifican prolongar el tratamiento con infliximab, en pacientes que no respondan a las 6 semanas de la perfusión inicial.

En los pacientes que presenten respuesta, las estrategias alternativas para continuar el tratamiento son:

- Mantenimiento: Perfusión adicional de 5 mg/kg a las 6 semanas después de la dosis inicial, seguida de perfusiones cada 8 semanas o
- Readministración: Perfusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad (ver "Readministración" más adelante y sección 4.4).

Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta, indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis (ver sección 5.1). Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis.

Enfermedad de Crohn activa, fistulizante

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de perfusiones adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión. Si un paciente no presenta respuesta después de 3 dosis, no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab.

En los pacientes que presenten respuesta, las diferentes estrategias para continuar el tratamiento son:

- Mantenimiento: Perfusiones adicionales de 5 mg/kg cada 8 semanas o
- Readministración: Perfusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad, seguida de perfusiones de 5 mg/kg cada 8 semanas (ver "Readministración" más adelante y sección 4.4).

Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta, indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis (ver sección 5.1). Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis.

En la enfermedad de Crohn, la experiencia con la readministración si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer es limitada, y se carece de datos comparativos sobre el beneficio/riesgo de estrategias alternativas para el tratamiento continuado.

Colitis ulcerosa

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada 8 semanas.

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 14 semanas de tratamiento, es decir, con tres dosis. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico dentro de este periodo de tiempo.

Espondilitis anquilosante

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada 6 a 8 semanas. Si un paciente no responde a las 6 semanas (es decir, después de 2 dosis), no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab.

Artritis psoriásica

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada 8 semanas.

Psoriasis

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada 8 semanas. Si un paciente no responde después de 14 semanas (es decir, después de 4 dosis), no se debe continuar el tratamiento con infliximab.

Readministración para la enfermedad de Crohn y artritis reumatoide

Si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer, Remicade se puede readministrar dentro de las 16 semanas después de la última perfusión. En los ensayos clínicos, han sido poco frecuentes reacciones de hipersensibilidad retardada y se han producido después de intervalos libres de Remicade menores de 1 año (ver secciones 4.4 y 4.8). No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la readministración después de un intervalo libre de Remicade de más de 16 semanas. Esto es aplicable tanto a los pacientes con enfermedad de Crohn como a los pacientes con artritis reumatoide.

Readministración en colitis ulcerosa

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas (ver secciones 4.4 y 4.8).

Readministración en espondilitis anquilosante

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 6 a 8 semanas (ver secciones 4.4 y 4.8).

Readministración en artritis psoriásica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas (ver secciones 4.4 y 4.8).

Readministración en psoriasis

La experiencia limitada en la readministración con una dosis única de Remicade en psoriasis después de un intervalo de 20 semanas, indica una eficacia reducida y una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, de leves a moderadas, cuando se compara con la pauta posológica de inducción inicial (ver sección 5.1).

La experiencia limitada en la readministración con una nueva pauta posológica de inducción tras una exacerbación de la enfermedad, indica una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, algunas de ellas graves, cuando se compara con el tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas (ver sección 4.8).

Readministración para todas las indicaciones

Cuando se interrumpa el tratamiento de mantenimiento, y haya necesidad de la readministración, no se recomienda la utilización de una nueva pauta posológica de inducción (ver sección 4.8). En esta situación, Remicade se debe iniciar de nuevo como una dosis única seguida de las recomendaciones para las dosis de mantenimiento descritas anteriormente.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No se han realizado ensayos específicos con Remicade en pacientes de edad avanzada. En los ensayos clínicos, no se han observado diferencias importantes relacionadas con la edad en el aclaramiento o en el volumen de distribución. No se requiere un ajuste de la dosis (ver sección 5.2). Para mayor información en relación a la seguridad de Remicade en pacientes de edad avanzada (ver secciones 4.4 y 4.8).

Insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática

Remicade no se ha estudiado en esta población de pacientes, por lo que no se puede hacer una recomendación posológica (ver sección 5.2).

Población pediátrica

Enfermedad de Crohn (6 a 17 años)

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no justifican un tratamiento posterior con infiximab en niños y adolescentes que no hayan respondido en las primeras 10 semanas de tratamiento (ver sección 5.1).

Algunos pacientes pueden requerir un intervalo de dosificación más corto para mantener el beneficio clínico, mientras que para otros pacientes puede ser suficiente un intervalo de dosificación más largo. Los pacientes a quienes se les ha reducido el intervalo de dosificación a menos de 8 semanas pueden tener un mayor riesgo de reacciones adversas. Se debe considerar detenidamente continuar el tratamiento con un intervalo de dosificación reducido en aquellos pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico adicional después de un cambio en el intervalo de dosificación.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Remicade en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn. Los datos farmacocinéticos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años.

Colitis ulcerosa (6 a 17 años)

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no justifican un tratamiento posterior con infiximab en pacientes pediátricos que no hayan respondido en las primeras 8 semanas de tratamiento (ver sección 5.1).

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Remicade en niños menores de 6 años con colitis ulcerosa. Los datos farmacocinéticos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años.

Psoriasis

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Remicade en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de psoriasis. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Remicade en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para las indicaciones de artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Artritis reumatoide juvenil

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Remicade en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de artritis reumatoide juvenil. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.2; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Remicade se debe administrar por vía intravenosa durante un periodo de 2 horas. A todos los pacientes a los que se les administre Remicade se les mantendrá en observación durante al menos 1-2 horas después de la perfusión debido a las reacciones agudas relacionadas con la perfusión. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Con el fin de disminuir el riesgo de aparición de reacciones relacionadas con la perfusión, se puede tratar previamente a los pacientes, por ejemplo, con un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol y se puede disminuir la velocidad de perfusión, especialmente si se han producido previamente reacciones relacionadas con la perfusión (ver sección 4.4).

Perfusiones de duración reducida para las indicaciones en adultos

En pacientes adultos, seleccionados cuidadosamente, que han tolerado al menos 3 perfusiones iniciales de 2 horas de Remicade (fase de inducción) y que están recibiendo tratamiento de mantenimiento, se puede considerar la administración de perfusiones posteriores durante un periodo no inferior a 1 hora. Si se produce una reacción a la perfusión asociada a una perfusión de duración reducida, se debe considerar para futuras perfusiones una velocidad de perfusión más lenta, si se continúa el tratamiento. No se han estudiado perfusiones de duración reducida con dosis > 6 mg/kg (ver sección 4.8).

Para instrucciones de preparación y administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otras proteínas murinas, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con tuberculosis u otras infecciones graves como septicemia, abscesos e infecciones oportunistas (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (clase III/IV según la clasificación NYHA) (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones a la perfusión e hipersensibilidad

Infiximab se ha asociado con reacciones agudas relacionadas con la perfusión, que incluyen shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad retardada (ver sección 4.8).

Pueden aparecer reacciones agudas a la perfusión, entre ellas reacciones anafilácticas durante la perfusión (en segundos) o a las pocas horas después de la perfusión. Si se producen reacciones agudas a la perfusión, se debe interrumpir inmediatamente. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Los pacientes pueden ser tratados previamente con, por ejemplo, un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol para prevenir efectos leves y pasajeros.

Se pueden desarrollar anticuerpos frente al infiximab y se ha asociado con un aumento en la frecuencia de las reacciones a la perfusión. Un bajo porcentaje de reacciones a la perfusión fueron reacciones alérgicas graves. También se ha observado una asociación entre el desarrollo de anticuerpos frente al infiximab y una reducción de la duración de la respuesta. La administración concomitante de inmunomoduladores se ha asociado con una menor incidencia de anticuerpos frente al infiximab y una reducción en la frecuencia de reacciones a la perfusión. El efecto del tratamiento inmunomodulador concomitante fue más profundo en pacientes tratados episódicamente que en pacientes en tratamiento de mantenimiento. Los pacientes que interrumpen los inmunosupresores antes de o durante el tratamiento con Remicade tienen mayor riesgo de desarrollar estos anticuerpos. Los anticuerpos frente al infiximab no pueden ser detectados siempre en las muestras de suero. Si se producen reacciones graves, se debe administrar tratamiento sintomático y no se deben administrar perfusiones posteriores de Remicade (ver sección 4.8).

En los ensayos clínicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad retardada. Los datos disponibles indican un riesgo incrementado de hipersensibilidad retardada a medida que aumenta el intervalo libre de Remicade. Se debe aconsejar a los pacientes que consulten a un médico de inmediato si experimentan cualquier reacción adversa retardada (ver sección 4.8). Si los pacientes se vuelven a tratar después de un periodo prolongado, se deben controlar estrechamente en cuanto a signos y síntomas de hipersensibilidad retardada.

Infecciones

Antes, durante y después del tratamiento con Remicade, se debe controlar estrechamente a los pacientes en relación a la aparición de infecciones, entre ellas tuberculosis. Dado que la eliminación de infiximab puede tardar hasta seis meses, se debe continuar el control a lo largo de este periodo. Si un paciente desarrolla una infección grave o septicemia no se le debe administrar tratamiento posterior con Remicade.

Se debe tener precaución al considerar la utilización de Remicade en pacientes con infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes, entre ellas el tratamiento inmunosupresor concomitante. Según sea necesario, se debe aconsejar a los pacientes que eviten la exposición a posibles factores de riesgo de infección.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmunitaria celular. Los datos experimentales muestran que TNF α es esencial para la eliminación de infecciones intracelulares. La experiencia clínica muestra que en algunos pacientes tratados con infiximab están comprometidas las defensas del paciente frente a la infección.

Se debe tener en cuenta que la supresión de TNF α puede enmascarar síntomas de infección, como fiebre. La detección precoz de cuadros clínicos atípicos de infecciones graves y de cuadros clínicos típicos de infecciones raras e inusuales, es esencial para minimizar retrasos en el diagnóstico y tratamiento.

Los pacientes que estén utilizando antagonistas del TNF son más sensibles a padecer infecciones graves. Se ha observado tuberculosis, infecciones bacterianas, entre ellas septicemia y neumonía, fúngicas invasoras, víricas, y otras infecciones oportunistas en pacientes tratados con infiximab. Algunas de estas infecciones han sido mortales; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con una tasa de mortalidad > 5% incluyen neumocistiasis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis. Aquellos pacientes que desarrollen una nueva infección cuando están en tratamiento con Remicade, se deben controlar estrechamente y someterse a una evaluación diagnóstica completa. Si un paciente desarrolla una nueva infección grave o septicemia, se debe suspender la administración de Remicade e iniciarse el tratamiento antimicrobiano o antifúngico adecuado hasta que la infección esté controlada.

Tuberculosis

Se ha notificado tuberculosis activa en pacientes que recibieron Remicade. Se ha observado que en la mayoría de estas notificaciones la tuberculosis fue extrapulmonar, presentándose como enfermedad local o diseminada.

Antes de iniciar el tratamiento con Remicade, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia tanto de tuberculosis activa como inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una anamnesis detallada con antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto previo con la enfermedad y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Se deben realizar en todos los pacientes pruebas de diagnóstico adecuadas (por ejemplo, prueba cutánea de la tuberculina, radiografía de tórax, y/o Determinación de la Liberación de Interferón Gamma), (se pueden aplicar recomendaciones locales). Se recomienda anotar en la tarjeta de información para el paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de resultados falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si se diagnostica tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con Remicade (ver sección 4.3).

Si se sospecha tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis. En todas las situaciones que se describen a continuación, se debe considerar con especial cuidado la relación beneficio/riesgo del tratamiento con Remicade.

Si se diagnostica tuberculosis inactiva ("latente"), se debe iniciar un tratamiento para la tuberculosis latente con tratamiento frente a la tuberculosis antes de iniciar Remicade, y de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar el tratamiento frente a la tuberculosis antes del inicio de Remicade en pacientes que presentan varios o factores de riesgo importantes de tuberculosis y tienen una prueba negativa para tuberculosis latente.

Se debe considerar también la utilización del tratamiento frente a la tuberculosis antes del inicio de Remicade en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un curso adecuado del tratamiento. Se han notificado algunos casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con Remicade durante y después del tratamiento para la tuberculosis latente. Se debe informar a todos los pacientes que consulten con su médico si apareciesen signos/síntomas indicativos de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con Remicade.

Infecciones fúngicas invasoras

En los pacientes tratados con Remicade, se debe sospechar una infección fúngica invasora como aspergilosis, candidiasis, neumocistiasis, histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis ante la aparición de una enfermedad sistémica grave, y se debe consultar a un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasoras en una fase temprana de la exploración de estos pacientes. Las infecciones fúngicas invasoras se pueden presentar diseminadas más que en forma localizada, y las pruebas antígenos y anticuerpos pueden ser negativas en algunos pacientes con una infección activa. Se debe considerar el tratamiento empírico antifúngico adecuado al mismo tiempo que se realiza el diagnóstico, teniendo en cuenta tanto el riesgo de una infección fúngica grave como los riesgos de un tratamiento antifúngico.

En el caso de pacientes que hayan residido o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasoras, como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, son endémicas, se deben evaluar detenidamente los riesgos y los beneficios del tratamiento con Remicade antes de iniciar dicho tratamiento.

Enfermedad de Crohn fistulizante

Los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante, con fistulas supurativas agudas, no deben iniciar el tratamiento con Remicade hasta que se haya eliminado la fuente de la posible infección, concretamente el absceso (ver sección 4.3).

Reactivación de la hepatitis B (VHB)

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que recibieron un antagonista del TNF, entre ellos infiximab, y que son portadores crónicos de este virus. Algunos casos tuvieron desenlace mortal.

Los pacientes se deben hacer la prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con Remicade. En aquellos pacientes que den positivo a la prueba de infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Los portadores del VHB que precisen tratamiento con Remicade se deben controlar estrechamente en cuanto a signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento, y durante varios meses después de finalizado el tratamiento. No se dispone de datos suficientes sobre el tratamiento de pacientes portadores de VHB con tratamiento antiviral conjuntamente con antagonistas del TNF para evitar la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe interrumpir Remicade e iniciar tratamiento antiviral eficaz con un tratamiento de soporte adecuado.

Trastornos hepatobiliares

Durante la experiencia poscomercialización de Remicade, se han observado casos de ictericia y de hepatitis no infecciosa, algunos con características de hepatitis autoinmune. Se han producido casos aislados de insuficiencia hepática que resultaron en trasplante hepático o muerte. Los pacientes con

signos o síntomas de disfunción hepática se deben evaluar en cuanto a evidencia de daño hepático. Si se desarrolla ictericia y/o elevaciones de la ALT ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad, se debe interrumpir Remicade, y se debe realizar una investigación exhaustiva de la alteración.

Administración concomitante de inhibidor del TNF-alfa y anakinra

Se observaron infecciones graves y neutropenia en los ensayos clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro antagonista del TNF α , etanercept, sin beneficio clínico añadido en comparación con etanercept solo. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con la combinación del tratamiento de etanercept y anakinra, pueden aparecer toxicidades similares también con la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF α . Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Remicade y anakinra.

Administración concomitante de inhibidor del TNF-alfa y abatacept

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de antagonistas del TNF y abatacept se ha asociado con un riesgo incrementado de infecciones, entre ellas infecciones graves, en comparación con los antagonistas del TNF en monoterapia, sin incremento en el beneficio clínico. No se recomienda la combinación de Remicade y abatacept.

Administración concomitante con otros tratamientos biológicos

No hay información suficiente en relación al uso concomitante de infiximab con otros tratamientos biológicos utilizados para tratar las mismas enfermedades que infiximab. No se recomienda el uso concomitante de infiximab con estos medicamentos biológicos debido a la posibilidad de un riesgo incrementado de infección y otras posibles interacciones farmacológicas.

Cambio entre FAMEs biológicos

Se debe tener cuidado y los pacientes deben seguir siendo monitorizados cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, ya que la superposición de la actividad biológica puede aumentar todavía más el riesgo de reacciones adversas, incluida la infección.

Vacunas

Se recomienda que los pacientes lleven al día, siempre que sea posible, todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación actual antes de iniciar el tratamiento con Remicade. Los pacientes tratados con infiximab pueden recibir de forma concomitante vacunas, excepto vacunas de microorganismos vivos (ver secciones 4.5 y 4.6).

En un grupo de 90 pacientes adultos con artritis reumatoide del ensayo ASPIRE, un porcentaje similar de pacientes en cada grupo de tratamiento (metotrexato más: placebo [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] o Remicade 6 mg/kg [n = 46]) tuvieron un aumento efectivo de dos veces en los títulos de una vacuna antineumocócica polivalente, lo que indica que Remicade no interfirió con las respuestas inmunitarias humorales independientes de células T. Sin embargo, los estudios de la literatura publicada en diversas indicaciones (por ejemplo, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn) indican que las vacunas de microorganismos inactivados recibidas durante el tratamiento con tratamientos anti-TNF, incluido Remicade, pueden provocar una respuesta inmune menor que en pacientes que no reciben tratamiento anti-TNF.

Vacunas de microorganismos vivos/agentes infecciosos terapéuticos

En pacientes que están recibiendo tratamiento anti-TNF, los datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos, son limitados. El uso de vacunas de microorganismos vivos puede producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de vacunas de microorganismos vivos con Remicade.

Exposición en el útero

En lactantes que estuvieron expuestos al infiximab en el útero se ha notificado desenlace mortal, debido a la infección diseminada por Bacillus Calmette y Guérin (BCG), tras la administración de la vacuna BCG después del nacimiento. Se recomienda un periodo de espera de doce meses después del nacimiento antes de la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes que estuvieron

expuestos al infiximab en el útero. Si los niveles séricos de infiximab en el lactante son indetectables o la administración de infiximab se limitó al primer trimestre del embarazo, se podría considerar la administración de una vacuna de microorganismos vivos en una etapa más temprana, si hay un beneficio clínico evidente para el lactante (ver sección 4.6).

Exposición de lactantes a través de la leche materna

No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes mientras la madre esté recibiendo infiximab a no ser que los niveles séricos de infiximab en el lactante sean indetectables (ver sección 4.6).

Agentes infecciosos terapéuticos

Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos como bacterias vivas atenuadas (por ejemplo, la instilación en vejiga de BCG para el tratamiento del cáncer) pueden producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de agentes infecciosos terapéuticos con Remicade.

Procesos autoinmunes

La deficiencia relativa del TNF α que causa el tratamiento anti-TNF puede dar como resultado el inicio de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con Remicade y es positivo para anticuerpos frente ADN de doble hélice, no se debe administrar un tratamiento posterior con Remicade (ver sección 4.8).

Trastornos neurológicos

El uso de antagonistas del TNF, entre ellos infiximab, ha sido asociado con casos de nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, entre ellos esclerosis múltiple, y trastornos desmielinizantes periféricos, entre ellos síndrome de Guillain-Barré. En pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición, se deben considerar detenidamente los beneficios y riesgos del tratamiento con un anti-TNF antes del inicio del tratamiento con Remicade. Si estos trastornos se desarrollan se debe considerar la interrupción del tratamiento con Remicade.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

En los ensayos clínicos controlados de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias, incluyendo linfoma, entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con los pacientes control. Durante los ensayos clínicos de Remicade en todas las indicaciones aprobadas, la incidencia de linfoma en pacientes tratados con Remicade fue superior a la esperada en la población general, pero la aparición de linfoma fue rara. Durante la poscomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Existe un riesgo basal incrementado de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de larga evolución y de alta actividad, lo que complica la estimación del riesgo.

En un ensayo clínico exploratorio en el cual se evaluaba el uso de Remicade en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave, se notificaron más neoplasias en los pacientes tratados con Remicade en comparación con los pacientes control. Todos los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo importante. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con riesgo incrementado de neoplasia por tabaquismo importante.

Con los conocimientos actuales, no se puede excluir un riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF (ver sección 4.8). Se debe tener precaución al considerar el tratamiento con antagonistas del TNF en pacientes con antecedentes de neoplasia o cuando se considere la continuidad del tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia.

También se debe tener precaución en pacientes con psoriasis y con anamnesis de tratamiento inmunosupresor amplio o tratamiento prolongado con PUVA.

Durante la poscomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento ≤ 18 años), incluyendo Remicade. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias, entre ellas neoplasias raras, normalmente asociadas con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Durante la poscomercialización se han notificado casos de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL) en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infiximab. Este tipo raro de linfoma de células T, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente mortal. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante con o inmediatamente antes de un antagonista del TNF. La gran mayoría de los casos con Remicade se han producido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor parte se notificaron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP y Remicade se debe considerar detenidamente. El riesgo de desarrollo de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con Remicade no se puede excluir (ver sección 4.8).

Se ha notificado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido Remicade (ver sección 4.8). Se recomienda exámenes periódicos de piel, especialmente en pacientes con factores de riesgo de cáncer de piel.

Un estudio de cohorte retrospectivo de base poblacional, utilizando datos de registros de salud nacional suecos, encontró una incidencia mayor de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infiximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamientos biológicos o con la población en general, incluyendo aquellas mayores de 60 años. Se debe continuar el reconocimiento periódico en las mujeres tratadas con Remicade, incluso en las mayores de 60 años.

Todos los pacientes con colitis ulcerosa que presentan un riesgo incrementado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o que han presentado antecedentes previos de displasia o carcinoma de colon, se deben someter a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia, antes del tratamiento y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias según recomendaciones locales. Los datos actuales no indican que el tratamiento con infiximab influya en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon.

Como no se ha establecido la posibilidad de riesgo incrementado de desarrollar cáncer en pacientes con displasia de nuevo diagnóstico tratados con Remicade, el médico debe considerar detenidamente el riesgo y los beneficios de continuar el tratamiento de los pacientes de forma individualizada.

Insuficiencia cardíaca

Remicade se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (clase I/II según la clasificación NYHA). Los pacientes se deben controlar estrechamente y no se debe continuar el tratamiento con Remicade en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (ver secciones 4.3 y 4.8).

Reacciones hematológicas

Se han notificado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes que recibieron antagonistas del TNF, incluido Remicade. Se debe aconsejar a todos los pacientes que busquen atención médica de inmediato si desarrollan signos y síntomas que indiquen discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, cardenales, hemorragia, palidez). Se debe considerar interrumpir el tratamiento con Remicade en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas.

Otros

Si se planea una intervención quirúrgica, se debe tener en cuenta la larga semivida de infiximab. El paciente que requiera cirugía durante el tratamiento con Remicade se debe controlar estrechamente en

cuanto a complicaciones infecciosas y no infecciosas, y se deben tomar las medidas adecuadas (ver sección 4.8).

La falta de respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de una estenosis fibrótica establecida, que puede requerir tratamiento quirúrgico. No hay evidencia que indique que infiximab empeore o provoque estenosis fibróticas.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

La incidencia de infecciones graves en pacientes de más de 65 años tratados con Remicade fue mayor que en aquellos pacientes menores de 65 años, algunos con un desenlace mortal. Se debe prestar especial atención al riesgo de infección al tratar personas de edad avanzada (ver sección 4.8).

Población pediátrica

Infecciones

En los ensayos clínicos, las infecciones se han notificado en un mayor porcentaje en pacientes pediátricos en comparación con pacientes adultos (ver sección 4.8).

Vacunas

Se recomienda que los pacientes pediátricos lleven al día, siempre que sea posible, todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación actual antes de iniciar el tratamiento con Remicade. Los pacientes pediátricos tratados con infiximab pueden recibir de forma concomitante vacunas, excepto vacunas de microorganismos vivos (ver secciones 4.5 y 4.6).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Durante la poscomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento ≤ 18 años), incluyendo Remicade. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias, como neoplasias raras, normalmente asociadas con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Durante la poscomercialización se han notificado casos de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con antagonistas del TNF, entre ellos infiximab. Este tipo raro de linfoma de células T, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente mortal. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante con o inmediatamente antes de un antagonista del TNF. La gran mayoría de los casos con Remicade se han producido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor parte se notificaron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con Remicade se debe considerar detenidamente. El riesgo de desarrollo de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con Remicade no se puede excluir (ver sección 4.8).

Contenido de sodio

Remicade contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio". Sin embargo, Remicade se diluye en solución para perfusión 9 mg/ml (0.9%) de cloruro sódico, lo que se debe tener en cuenta en pacientes con dietas controladas en sodio (ver sección 6.6).

Contenido de polisorbato-80

Remicade contiene 0,50 mg de polisorbato 80 (E433) en cada unidad de dosis, equivalente a 0,05 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

En pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, hay indicios de que el uso concomitante de metotrexato y otros inmunomoduladores reduce la formación de anticuerpos

frente al infiximab y aumenta las concentraciones plasmáticas de infiximab. Sin embargo, los resultados son inciertos por limitaciones en los métodos utilizados para el análisis sérico de infiximab y anticuerpos frente al infiximab.

Los corticosteroides no parecen afectar la farmacocinética de infiximab de forma clínicamente relevante.

No se recomienda la combinación de Remicade con otros tratamientos biológicos utilizados para tratar las mismas enfermedades que Remicade, entre ellos anakinra y abatacept (ver sección 4.4).

No se recomienda la administración simultánea de vacunas de microorganismos vivos y Remicade. Tampoco se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes tras su exposición al infiximab en el útero durante 12 meses después del nacimiento. Si los niveles séricos de infiximab en el lactante son indetectables o la administración de infiximab se limitó al primer trimestre del embarazo, se podría considerar la administración de una vacuna de microorganismos vivos en una etapa más temprana, si hay un beneficio clínico evidente para el lactante (ver sección 4.4).

No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes mientras la madre esté recibiendo infiximab a no ser que los niveles séricos de infiximab en el lactante sean indetectables (ver secciones 4.4 y 4.6).

No se recomienda la administración simultánea de agentes infecciosos terapéuticos y Remicade (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben considerar el uso de anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con Remicade.

Embarazo

La cifra moderada de embarazos que estuvieron expuestos al infiximab obtenida de forma prospectiva que resultaron en nacimiento vivo con desenlace conocido, suponen aproximadamente 1.100 expuestos durante el primer trimestre, y no indica un aumento en la tasa de malformación en el recién nacido.

De acuerdo a un estudio observacional del Norte de Europa, se observó un riesgo incrementado (OR, IC del 95%; valor p) de parto por cesárea (1,50, 1,14-1,96; p = 0,0032), nacimiento prematuro (1,48, 1,05-2,09; p = 0,024), pequeño para la edad gestacional (2,79, 1,54-5,04; p = 0,0007), y bajo peso al nacer (2,03, 1,41-2,94; p = 0,0002) en mujeres que estuvieron expuestas durante el embarazo al infiximab (con o sin inmunomoduladores/corticosteroides, 270 embarazos) en comparación con mujeres que estuvieron expuestas a inmunomoduladores y/o corticosteroides solos (6.460 embarazos). La posible contribución de la exposición al infiximab y/o la gravedad de la enfermedad subyacente en estos resultados sigue sin estar clara.

Debido a su inhibición del TNF α , la administración de infiximab durante el embarazo puede afectar a la respuesta inmunológica normal en el recién nacido. En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo embrionario llevado a cabo en ratones, que utiliza un anticuerpo análogo que inhibe selectivamente la actividad funcional del TNF α del ratón, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad (ver sección 5.3).

La experiencia clínica disponible es limitada. Infiximab sólo se debe usar durante el embarazo si es claramente necesario.

Infiximab atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de los lactantes hasta 12 meses tras el nacimiento. Tras la exposición al infiximab en el útero, los lactantes pueden tener un riesgo

incrementado de infección, incluso infecciones diseminadas graves que pueden llegar a ser mortales. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos (por ejemplo, la vacuna BCG) a los lactantes que estuvieron expuestos al infiximab en el útero durante 12 meses después del nacimiento (ver secciones 4.4 y 4.5). Si los niveles séricos de infiximab en el lactante son indetectables o la administración de infiximab se limitó al primer trimestre del embarazo, se podría considerar la administración de una vacuna de microorganismos vivos en una etapa más temprana, si hay un beneficio clínico evidente para el lactante. También se han notificado casos de agranulocitosis (ver sección 4.8).

Lactancia

En la literatura publicada hay datos limitados que indican que se han detectado niveles bajos de infiximab en la leche materna en concentraciones de hasta el 5% del nivel sérico materno. También se ha detectado infiximab en el suero de lactantes tras su exposición al infiximab a través de la leche materna. Aunque se espera que la exposición sistémica en un lactante sea baja porque infiximab se degrada principalmente en el tracto gastrointestinal, no se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes mientras la madre esté recibiendo infiximab a no ser que los niveles séricos de infiximab en el lactante sean indetectables. Se podría considerar el uso de infiximab durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos preclínicos suficientes para sacar conclusiones sobre los efectos de infiximab en la fertilidad y en la función reproductiva general (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Remicade sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se puede producir mareo después de la administración de Remicade (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos, la reacción adversa al medicamento (RAM) notificada más frecuente, fue la infección del tracto respiratorio superior, que se produjo en el 25,3% de los pacientes tratados con infiximab en comparación con el 16,5% de los pacientes control. Las RAM más graves asociadas con el uso de antagonistas del TNF notificadas con Remicade son reactivación del VHB, ICC (insuficiencia cardíaca congestiva), infecciones graves (como septicemia, infecciones oportunistas y tuberculosis), enfermedad del suero (reacciones de hipersensibilidad retardada), reacciones hematológicas, lupus eritematoso sistémico/síndrome tipo lupus, trastornos desmielinizantes, trastornos hepatobiliares, linfomas, linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL), leucemia, carcinoma de células de Merkel, melanoma, neoplasias pediátricas, sarcoidosis/reacción tipo sarcoidosis, absceso intestinal o perianal (en la enfermedad de Crohn), y reacciones graves a la perfusión (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se enumeran las RAM de acuerdo a los resultados de los ensayos clínicos, así como las notificadas durante la experiencia poscomercialización, algunas de ellas con desenlace mortal. En el sistema de clasificación por órganos, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Tabla 1 Reacciones adversas en los ensayos clínicos y a partir de la experiencia poscomercialización	
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Infección vírica (por ejemplo influenza, infección por virus herpes).

Tabla 1

Reacciones adversas en los ensayos clínicos y a partir de la experiencia poscomercialización	
Frecuentes:	Infecciones bacterianas (por ejemplo septicemia, celulitis, abscesos).
Poco frecuentes:	Tuberculosis, infecciones fúngicas (por ejemplo candidiasis, oncomomicosis).
Raras:	Meningitis, infecciones oportunistas (como infecciones fúngicas invasoras [neumocistiasis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomicosis, criptococosis, blastomicosis], infecciones bacterianas [micobacterianas atípicas, listeriosis, salmonelosis], e infecciones víricas [citomegalovirus]), infecciones parasitarias, reactivación de la hepatitis B.
Frecuencia no conocida:	Infección posvacunal (tras la exposición al infiximab en el útero)*.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	
Raras:	Linfoma, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia, melanoma, cáncer de cuello uterino.
Frecuencia no conocida:	Linfoma hepatoesplénico de células T (principalmente en varones adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), carcinoma de células de Merkel, sarcoma de Kaposi.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía.
Poco frecuentes:	Trombocitopenia, linfopenia, linfocitosis.
Raras:	Agranulocitosis (incluyendo lactantes que estuvieron expuestos al infiximab en el útero), púrpura trombocitopénica trombótica, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática.
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes:	Síntomas respiratorios alérgicos.
Poco frecuentes:	Reacción anafiláctica, síndrome tipo lupus, enfermedad del suero o reacción tipo enfermedad del suero.
Raras:	Shock anafiláctico, vasculitis, reacción tipo sarcoidosis.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes:	Dislipidemia.
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Depresión, insomnio.
Poco frecuentes:	Amnesia, agitación, confusión, somnolencia, nerviosismo.
Raras:	Apatía.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea.
Frecuentes:	Vértigo, mareo, hipoestesia, parestesia.
Poco frecuentes:	Crisis convulsivas, neuropatía.
Raras:	Mielitis transversa, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (enfermedad tipo esclerosis múltiple y neuritis óptica), enfermedades desmielinizantes periféricas (como síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal).
Frecuencia no conocida:	Accidentes cerebrovasculares asociados temporalmente a la cercanía de la perfusión.
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Conjuntivitis.

Tabla 1

Reacciones adversas en los ensayos clínicos y a partir de la experiencia poscomercialización	
Poco frecuentes:	Queratitis, edema periorbital, orzuelo.
Raras:	Endoftalmitis.
Frecuencia no conocida:	Pérdida visual transitoria producida durante o en las 2 horas de perfusión.
Trastornos cardíacos	
Frecuentes:	Taquicardia, palpitación.
Poco frecuentes:	Insuficiencia cardíaca (nueva aparición o empeoramiento), arritmia, síncope, bradicardia.
Raras:	Cianosis, derrame pericárdico.
Frecuencia no conocida:	Isquemia de miocardio/infarto de miocardio.
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipotensión, hipertensión, equimosis, sofocos, rubefacción.
Poco frecuentes:	Isquemia periférica, tromboflebitis, hematoma.
Raras:	Insuficiencia circulatoria, petequias, vasoespasmio.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes:	Infección del tracto respiratorio superior, sinusitis.
Frecuentes:	Infección del tracto respiratorio inferior (por ejemplo bronquitis, neumonía), disnea, epistaxis.
Poco frecuentes:	Edema pulmonar, broncoespasmo, pleuresia, derrame pleural.
Raras:	Enfermedad pulmonar intersticial (tal como enfermedad de progresión rápida, fibrosis pulmonar y neumonitis).
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Dolor abdominal, náuseas.
Frecuentes:	Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dispepsia, reflujo gastroesofágico, estreñimiento.
Poco frecuentes:	Perforación intestinal, estenosis intestinal, diverticulitis, pancreatitis, queilitis.
Trastornos hepato biliares	
Frecuentes:	Función hepática anormal, transaminasas elevadas.
Poco frecuentes:	Hepatitis, daño hepatocelular, colestasis.
Raras:	Hepatitis autoinmune, ictericia.
Frecuencia no conocida:	Insuficiencia hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Nueva aparición o empeoramiento de psoriasis, incluyendo psoriasis pustular (principalmente palmar y plantar), urticaria, erupción, prurito, hiperhidrosis, piel seca, dermatitis fúngica, eczema, alopecia.
Poco frecuentes:	Erupción ampollosa, seborrea, rosácea, papiloma de piel, hiperqueratosis, pigmentación anormal de la piel.
Raras:	Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, furunculosis, dermatosis bullosa lineal mediada por IgA (LABD), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), reacciones liquenoides.
Frecuencia no conocida:	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes:	Artralgias, mialgia, dolor de espalda.
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Infección del tracto urinario.
Poco frecuentes:	Pielonefritis.

Tabla 1

Reacciones adversas en los ensayos clínicos y a partir de la experiencia poscomercialización

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes: Vaginitis.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: Reacción relacionada con la perfusión, dolor. Frecuentes: Dolor torácico, fatiga, fiebre, reacción en la zona de inyección, escalofrío, edema. Poco frecuentes: Alteración de la cicatrización. Raras: Lesión granulomatosa.
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes: Autoanticuerpos positivos, peso aumentado ¹ . Raras: Factor del complemento anormal.
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones derivadas de procedimientos	Frecuencia no conocida: Complicación post-procedimental (incluyendo complicaciones infecciosas y no infecciosas)

* incluyendo tuberculosis bovina (infección diseminada por BCG), ver sección 4.4

¹ A los 12 meses del periodo controlado para los ensayos clínicos de adultos para todas las indicaciones, la mediana en el aumento de peso fue de 3,50 kg para los pacientes tratados con infiximab frente a 3,00 kg para los pacientes tratados con placebo. La mediana en el aumento de peso para las indicaciones de enfermedad inflamatoria intestinal fue de 4,14 kg para los pacientes tratados con infiximab frente a 3,00 kg para los pacientes tratados con placebo, y la mediana en el aumento de peso para las indicaciones de reumatología fue de 3,40 kg para los pacientes tratados con infiximab frente a 3,00 kg para los pacientes tratados con placebo.

Descripción de algunas reacciones adversas al medicamento

Reacciones relacionadas con la perfusión

En los ensayos clínicos se definió una reacción relacionada con la perfusión como cualquier reacción adversa que se produzca durante una perfusión o en 1 hora después de una perfusión. En los ensayos clínicos en Fase III, el 18% de los pacientes tratados con infiximab, en comparación con el 5% de los pacientes tratados con placebo, experimentaron una reacción relacionada con la perfusión. En general, un porcentaje mayor de pacientes que recibieron infiximab en monoterapia experimentaron una reacción relacionada con la perfusión en comparación con los pacientes que recibieron infiximab con inmunomoduladores concomitantes. Aproximadamente el 3% de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a reacciones relacionadas con la perfusión y todos los pacientes se recuperaron con o sin tratamiento médico. De los pacientes tratados con infiximab que tuvieron una reacción a la perfusión durante el periodo de inducción, hasta la semana 6, el 27% experimentaron una reacción a la perfusión durante el periodo de mantenimiento, de la semana 7 a la semana 54. De los pacientes que no tuvieron una reacción a la perfusión durante el periodo de inducción, el 9% experimentaron una reacción a la perfusión durante el periodo de mantenimiento.

En un ensayo clínico en pacientes con artritis reumatoide (ASPIRE), las 3 primeras perfusiones fueron administradas durante 2 horas. Se permitió reducir la duración de las perfusiones posteriores a no menos de 40 minutos en pacientes que no experimentaron reacciones graves a la perfusión. En este ensayo, el sesenta y seis por ciento de los pacientes (686 de 1.040) recibieron al menos una perfusión de duración reducida de 90 minutos o menos, y el 44% de los pacientes (454 de 1.040) recibieron al menos una perfusión de duración reducida de 60 minutos o menos. De los pacientes tratados con infiximab que recibieron al menos una perfusión de duración reducida, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 15% de los pacientes y reacciones graves a la perfusión en el 0,4% de los pacientes.

En un ensayo clínico en pacientes con enfermedad de Crohn (SONIC), las reacciones relacionadas con la perfusión se produjeron en el 16,6% (27/163) de los pacientes que recibieron infiximab en monoterapia, en el 5% (9/179) de los pacientes que recibieron infiximab en combinación con AZA, y

en el 5,6% (9/161) de los pacientes que recibieron AZA en monoterapia. Se produjo una reacción grave a la perfusión (< 1%) en un paciente con infiximab en monoterapia.

En la experiencia poscomercialización, los casos de reacciones anafilácticas, entre ellas edema laríngeo/faríngeo y broncoespasmo grave, y crisis, se han asociado con la administración de Remicade (ver sección 4.4). Se han notificado casos de pérdida visual transitoria que se produjeron durante o en las 2 horas de perfusión de Remicade. Se han notificado casos (algunos mortales) de isquemia/infarto de miocardio y arritmia, algunos asociados temporalmente a la cercanía de la perfusión de infiximab; también se han notificado accidentes cerebrovasculares asociados temporalmente a la cercanía de la perfusión de infiximab.

Reacciones a la perfusión después de la readministración de Remicade

Se diseñó un ensayo clínico en pacientes con psoriasis moderada a grave, para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento a largo plazo frente a un nuevo tratamiento con una pauta posológica de inducción de Remicade (máximo cuatro perfusiones a las semanas 0, 2, 6 y 14), tras una exacerbación de la enfermedad. Los pacientes no recibieron ningún tratamiento inmunosupresor concomitante. En el brazo del nuevo tratamiento, el 4% de los pacientes (8/219) experimentaron una reacción grave a la perfusión frente a < 1% (1/222) en tratamiento de mantenimiento. La mayoría de las reacciones graves a la perfusión se produjeron a la semana 2, durante la segunda perfusión. El intervalo entre la última dosis de mantenimiento y la primera dosis de una nueva inducción osciló entre 35-231 días. Los síntomas incluyeron, aunque no se limitaron a, disnea, urticaria, edema facial e hipotensión. En todos los casos, se interrumpió el tratamiento con Remicade y/o se inició otro tratamiento con una resolución completa de los signos y síntomas.

Hipersensibilidad retardada

En los ensayos clínicos, las reacciones de hipersensibilidad retardada han sido poco frecuentes y se han producido después de intervalos libres de Remicade de menos de 1 año. En los ensayos de psoriasis, las reacciones de hipersensibilidad retardada se produjeron al principio del curso de tratamiento. Los signos y síntomas incluyeron mialgia y/o artralgia con fiebre y/o erupción, y algunos pacientes experimentaron prurito, edema facial, de mano o de labio, disfagia, urticaria, dolor de garganta y cefalea.

No hay datos suficientes sobre la incidencia de reacciones de hipersensibilidad retardada después de intervalos libres de Remicade de más de 1 año, pero datos limitados de los ensayos clínicos indican un riesgo incrementado de hipersensibilidad retardada a medida que aumenta el intervalo libre de Remicade (ver sección 4.4).

En un ensayo clínico de 1 año con perfusiones repetidas en pacientes con enfermedad de Crohn (ensayo ACCENT I), la incidencia de reacciones de tipo enfermedad del suero fue del 2,4%.

Inmunogenicidad

Los pacientes que desarrollaron anticuerpos frente al infiximab tuvieron más probabilidades (aproximadamente 2-3 veces) de desarrollar reacciones relacionadas con la perfusión. El uso concomitante de agentes inmunosupresores pareció reducir la frecuencia de reacciones relacionadas con la perfusión.

En los ensayos clínicos que utilizan dosis únicas y múltiples de infiximab en intervalos de 1 a 20 mg/kg, los anticuerpos frente al infiximab se detectaron en el 14% de los pacientes con algún tratamiento inmunosupresor y en el 24% de los pacientes sin tratamiento inmunosupresor. En pacientes con artritis reumatoide que recibieron pautas posológicas de dosis recomendadas de tratamiento de repetición con metotrexato, el 8% de los pacientes desarrollaron anticuerpos frente al infiximab. En los pacientes con artritis psoriásica que recibieron 5 mg/kg con y sin metotrexato, se produjeron anticuerpos, en general, en el 15% de los pacientes (se produjeron anticuerpos en el 4% de los pacientes que recibieron metotrexato y en el 26% de los pacientes que no recibieron metotrexato al inicio). En los pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron tratamiento de mantenimiento, se produjeron anticuerpos frente al infiximab, en general, en el 3,3% de los pacientes que recibieron inmunosupresores y en el 13,3% de los pacientes que no recibieron inmunosupresores. La incidencia

de anticuerpos fue 2-3 veces mayor para los pacientes tratados episódicamente. Debido a limitaciones metodológicas, un análisis negativo no excluyó la presencia de anticuerpos frente al infiximab. En algunos pacientes que desarrollaron títulos altos de anticuerpos frente al infiximab se evidenció una reducción de la eficacia. En pacientes con psoriasis tratados con infiximab en pauta posológica de mantenimiento en ausencia de inmunomoduladores concomitantes, aproximadamente el 28% desarrolló anticuerpos frente al infiximab (ver sección 4.4: "Reacciones a la perfusión e hipersensibilidad").

Infecciones

En pacientes tratados con Remicade se ha observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida septicemia y neumonía, fúngicas invasoras, víricas, y otras infecciones oportunistas. Algunas de estas infecciones han tenido desenlace mortal; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con una tasa de mortalidad > 5% son neumocistiasis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis (ver sección 4.4).

En los ensayos clínicos, el 36% de los pacientes tratados con infiximab fueron tratados por infecciones en comparación con el 25% de los pacientes tratados con placebo.

En los ensayos clínicos en artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves, incluida neumonía, fue mayor en pacientes tratados con infiximab más metotrexato en comparación con metotrexato sólo, especialmente a dosis de 6 mg/kg o superiores (ver sección 4.4).

En las notificaciones espontáneas poscomercialización, las infecciones son las reacciones adversas graves más frecuentes. Algunos de los casos han tenido un desenlace mortal. Casi el 50% de las muertes notificadas se han asociado con infección. Se han notificado casos de tuberculosis, algunas veces mortales, como tuberculosis miliar y tuberculosis con localización extrapulmonar (ver sección 4.4).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

En los ensayos clínicos con infiximab en los que se trataron 5.780 pacientes, que representan 5.494 pacientes año, se detectaron 5 casos de linfomas y 26 neoplasias no linfoma, en comparación con ningún linfoma y 1 neoplasia no linfoma, detectados entre los 1.600 pacientes tratados con placebo, que representan 941 pacientes año.

En el seguimiento de la seguridad a largo plazo en los ensayos clínicos con infiximab, de hasta 5 años, que representan 6.234 pacientes año (3.210 pacientes), se notificaron 5 casos de linfoma y 38 casos de neoplasias no linfoma.

Poscomercialización también se han notificado casos de neoplasias, incluidos linfomas (ver sección 4.4).

En un ensayo clínico exploratorio que incluía pacientes con EPOC, moderada a grave, ya fueran fumadores habituales o antiguos fumadores, se trataron 157 pacientes adultos con Remicade a dosis similares a las utilizadas en artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Nueve de estos pacientes desarrollaron neoplasias, incluso 1 linfoma. La mediana de duración del seguimiento fue de 0,8 años (incidencia del 5,7% [IC del 95% 2,65% - 10,6%]). Se notificó una neoplasia entre 77 pacientes control (mediana de duración del seguimiento 0,8 años; incidencia del 1,3% [IC del 95% 0,03% - 7,0%]). La mayoría de las neoplasias se desarrollaron en el pulmón o en la cabeza y en el cuello.

Un estudio de cohorte retrospectivo de base poblacional encontró una mayor incidencia de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infiximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamientos biológicos o con la población en general, incluyendo las mayores de 60 años (ver sección 4.4).

Además, poscomercialización se han notificado casos de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con Remicade que en su gran mayoría se produjeron en pacientes con enfermedad

de Crohn y colitis ulcerosa, y la mayor parte fueron varones adolescentes o adultos jóvenes (ver sección 4.4).

Insuficiencia cardíaca

En un ensayo en Fase II para evaluar Remicade en la ICC, se observó en pacientes tratados con Remicade una mayor incidencia de mortalidad debida al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, especialmente en aquellos tratados con la dosis más alta de 10 mg/kg (es decir, dos veces la dosis máxima aprobada). En este ensayo 150 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase III-IV según la clasificación NYHA (fracción de eyección ventricular izquierda ≤ 35%) fueron tratados con 3 perfusiones de Remicade 5 mg/kg, 10 mg/kg o placebo durante 6 semanas. A las 38 semanas, 9 de 101 pacientes tratados con Remicade (2 a 5 mg/kg y 7 a 10 mg/kg) murieron en comparación con una muerte de entre 49 pacientes tratados con placebo.

En pacientes tratados con Remicade ha habido notificaciones poscomercialización de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, con y sin factores precipitantes identificables. También ha habido notificaciones poscomercialización de insuficiencia cardíaca de nueva aparición, incluso insuficiencia cardíaca en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Alguno de estos pacientes era menor de 50 años.

Trastornos hepato biliares

En los ensayos clínicos, se han observado elevaciones leves o moderadas de la ALT y AST en pacientes que recibieron Remicade, sin progresión a daño hepático grave. Se han observado elevaciones de la ALT ≥ 5 x Límite Superior de la Normalidad (LSN) (ver tabla 2). Se observaron elevaciones de las aminotransferasas (ALT más frecuentes que AST) en mayor porcentaje en pacientes que recibieron Remicade que en los controles, tanto cuando se administró Remicade en monoterapia como cuando se utilizó en combinación con otros agentes inmunosupresores. La mayoría de las alteraciones de las aminotransferasas fueron pasajeras; no obstante, un pequeño número de pacientes experimentó elevaciones más prolongadas. En general, los pacientes que desarrollaron elevaciones de la ALT y AST fueron asintomáticos, y las alteraciones disminuyeron o desaparecieron, tanto ya fuera con una continuación o interrupción de Remicade, como modificando el tratamiento concomitante. Durante la farmacovigilancia, se han notificado casos de ictericia y hepatitis, algunos con características de hepatitis autoinmune, en pacientes que recibieron Remicade (ver sección 4.4).

Tabla 2
Porcentaje de pacientes con aumento de la actividad de la ALT en los ensayos clínicos

Indicación	Número de pacientes ³		Mediana del seguimiento (semanas) ⁴		≥ 3 x LSN		≥ 5 x LSN	
	placebo	infiximab	placebo	infiximab	Placebo	Infiximab	Placebo	infiximab
Artritis reumatoide ¹	375	1.087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Enfermedad de Crohn ²	324	1.034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Enfermedad de Crohn en pediatría	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4%	N/A	1,5%
Colitis ulcerosa	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Colitis ulcerosa en pediatría	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7%	N/A	1,7%
Espondilitis anquilosante	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Artritis psoriásica	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Psoriasis en placas	281	1.175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

Tabla 2
Porcentaje de pacientes con aumento de la actividad de la ALT en los ensayos clínicos

Indicación	Número de pacientes ³		Mediana del seguimiento (semanas) ⁴		≥ 3 x LSN		≥ 5 x LSN	
	placebo	infiximab	placebo	infiximab	Placebo	Infiximab	Placebo	infiximab

- ¹ Los pacientes placebo recibieron metotrexato mientras que los pacientes con infiximab recibieron tanto infiximab como metotrexato.
- ² Los pacientes placebo en los 2 ensayos de Fase III en enfermedad de Crohn, ACCENT I y ACCENT II, recibieron una dosis inicial de 5 mg/kg de infiximab al inicio del ensayo y recibieron placebo en la fase de mantenimiento. Los pacientes que fueron aleatorizados en el grupo de mantenimiento de placebo y después pasaron a infiximab, se incluyeron en el grupo de infiximab en el análisis de la ALT. Los pacientes placebo en el ensayo de Fase IIIb en enfermedad de Crohn, SONIC, recibieron 2,5 mg/kg/día de AZA como control activo, además de las perfusiones de infiximab con placebo.
- ³ Número de pacientes evaluados para la ALT.
- ⁴ La mediana del seguimiento está basada en los pacientes tratados.

Anticuerpos antinucleares (ANA)/Anticuerpos anti-ADN de doble hélice (dsADN)

En los ensayos clínicos aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con infiximab que eran negativos para ANA en la visita basal, desarrollaron positividad para ANA durante el ensayo en comparación con aproximadamente una quinta parte de los pacientes tratados con placebo. Se detectaron anticuerpos anti-dsADN por primera vez en aproximadamente el 17% de los pacientes tratados con infiximab en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. En la última evaluación, el 57% de los pacientes tratados con infiximab permaneció positivo para anti-dsADN. Las notificaciones de lupus y tipo lupus, sin embargo, siguen siendo poco frecuentes (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Pacientes con artritis reumatoide juvenil

Se estudió Remicade en un ensayo clínico con 120 pacientes (intervalo de edad: 4-17 años) con artritis reumatoide juvenil activa a pesar de estar en tratamiento con metotrexato. Los pacientes recibieron 3 o 6 mg/kg de infiximab como pauta posológica de inducción de 3 dosis (semanas 0, 2, 6 o semanas 14, 16, 20, respectivamente) seguido de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas, en combinación con metotrexato.

Reacciones a la perfusión

Las reacciones a la perfusión se produjeron en el 35% de los pacientes con artritis reumatoide juvenil que recibieron 3 mg/kg en comparación con el 17,5% de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. En el grupo de 3 mg/kg de Remicade, 4 de 60 pacientes presentaron reacción grave a la perfusión y 3 pacientes notificaron una posible reacción anafiláctica (2 de ellas figuraron entre las reacciones graves a la perfusión). En el grupo de 6 mg/kg, 2 de 57 pacientes presentaron reacción grave a la perfusión, uno de los cuales presentó una posible reacción anafiláctica (ver sección 4.4).

Inmunogenicidad

Se desarrollaron anticuerpos frente al infiximab en el 38% de los pacientes que recibieron 3 mg/kg en comparación con el 12% de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. Los títulos de anticuerpos fueron notablemente superiores para el grupo de 3 mg/kg en comparación con el grupo de 6 mg/kg.

Infecciones

Se produjeron infecciones en el 68% (41/60) de los niños que recibieron 3 mg/kg durante 52 semanas, en el 65% (37/57) de los niños que recibieron 6 mg/kg de infiximab durante 38 semanas y en el 47% (28/60) de los niños que recibieron placebo durante 14 semanas (ver sección 4.4).

Pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn

Las siguientes reacciones adversas se notificaron más frecuentemente en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn en el ensayo REACH (ver sección 5.1) que en pacientes adultos con enfermedad de Crohn: anemia (10,7%), sangre en heces (9,7%), leucopenia (8,7%), rubefacción (8,7%), infección vírica (7,8%), neutropenia (6,8%), infección bacteriana (5,8%) y reacción alérgica en el tracto

respiratorio (5,8%). Además, se notificó fractura ósea (6,8%), sin embargo no se ha establecido una asociación causal. A continuación se comentan otras consideraciones especiales.

Reacciones relacionadas con la perfusión

En REACH, el 17,5% de los pacientes aleatorizados experimentaron 1 o más reacciones a la perfusión. No se produjeron reacciones graves a la perfusión, y 2 pacientes en REACH presentaron reacciones anafilácticas no graves.

Inmunogenicidad

Se detectaron anticuerpos frente al infiximab en 3 (2,9%) pacientes pediátricos.

Infecciones

En el ensayo REACH, se notificaron infecciones en el 56,3% de los pacientes aleatorizados tratados con infiximab. Las infecciones se notificaron más frecuentemente en los pacientes que recibieron perfusiones cada 8 semanas que en los que recibieron perfusiones cada 12 semanas (73,6% y 38,0%, respectivamente), mientras que las infecciones graves se notificaron en 3 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 8 semanas y en 4 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas. Las infecciones notificadas más frecuentemente fueron infección del tracto respiratorio superior y faringitis, y la infección grave notificada más frecuentemente fue el absceso. Se notificaron tres casos de neumonía (1 grave) y 2 casos de herpes zóster (ninguno grave).

Pacientes pediátricos con colitis ulcerosa

En general, las reacciones adversas notificadas en los ensayos de colitis ulcerosa en pediatría (C0168T72) y en los ensayos de colitis ulcerosa en adultos (ACT 1 y ACT 2) fueron normalmente coherentes. En C0168T72, las reacciones adversas más frecuentes fueron infección del tracto respiratorio superior, faringitis, dolor abdominal, fiebre y cefalea. La reacción adversa más frecuente fue empeoramiento de la colitis ulcerosa, cuya incidencia fue mayor en pacientes con una pauta posológica de administración de cada 12 semanas frente a la pauta posológica de administración de cada 8 semanas.

Reacciones relacionadas con la perfusión

En total, 8 (13,3%) de 60 pacientes tratados experimentaron una o más reacciones a la perfusión, con 4 de 22 (18,2%) del grupo de tratamiento de cada 8 semanas y 3 de 23 (13,0%) del grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas. No se notificaron reacciones graves a la perfusión. Todas las reacciones a la perfusión fueron de intensidad leve o moderada.

Inmunogenicidad

Se detectaron anticuerpos frente al infiximab en 4 (7,7%) pacientes hasta la semana 54.

Infecciones

Se notificaron infecciones en 31 (51,7%) de 60 pacientes tratados en C0168T72 y 22 (36,7%) requirieron tratamiento antimicrobiano oral o parenteral. El porcentaje de pacientes con infecciones en C0168T72 fue similar a la del ensayo de la enfermedad de Crohn en pediatría (REACH), pero mayor que el porcentaje en los ensayos de colitis ulcerosa en adultos (ACT 1 y ACT 2). La incidencia general de infecciones en C0168T72 fue de 13/22 (59%) en el grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 8 semanas y de 14/23 (60,9%) en el grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas. Las infecciones del sistema respiratorio notificadas más frecuentemente fueron infección del tracto respiratorio superior (7/60 [12%]) y faringitis (5/60 [8%]). Se notificaron infecciones graves en el 12% (7/60) de todos los pacientes tratados.

En este ensayo, hubo más pacientes en el grupo de edad de 12 a 17 años que en el grupo de edad de 6 a 11 años (45/60 [75,0%]) frente a 15/60 [25,0%]). Siendo el número de pacientes en cada subgrupo demasiado pequeño para sacar cualquier conclusión definitiva sobre el efecto de la edad en los acontecimientos de seguridad, hubo un porcentaje mayor de pacientes con reacciones adversas graves e interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas en el grupo de edad menor que en el grupo de edad mayor. Mientras que el porcentaje de pacientes con infecciones fue también mayor en el grupo de edad menor, en el caso de infecciones graves, los porcentajes fueron similares en los dos

Tabla 2
Porcentaje de pacientes con aumento de la actividad de la ALT en los ensayos clínicos

Indicación	Número de pacientes ³		Mediana del seguimiento (semanas) ⁴		≥ 3 x LSN		≥ 5 x LSN	
	placebo	infiximab	placebo	infiximab	Placebo	Infiximab	Placebo	infiximab

- ¹ Los pacientes placebo recibieron metotrexato mientras que los pacientes con infiximab recibieron tanto infiximab como metotrexato.
- ² Los pacientes placebo en los 2 ensayos de Fase III en enfermedad de Crohn, ACCENT I y ACCENT II, recibieron una dosis inicial de 5 mg/kg de infiximab al inicio del ensayo y recibieron placebo en la fase de mantenimiento. Los pacientes que fueron aleatorizados en el grupo de mantenimiento de placebo y después pasaron a infiximab, se incluyeron en el grupo de infiximab en el análisis de la ALT. Los pacientes placebo en el ensayo de Fase IIIb en enfermedad de Crohn, SONIC, recibieron 2,5 mg/kg/día de AZA como control activo, además de las perfusiones de infiximab con placebo.
- ³ Número de pacientes evaluados para la ALT.
- ⁴ La mediana del seguimiento está basada en los pacientes tratados.

Anticuerpos antinucleares (ANA)/Anticuerpos anti-ADN de doble hélice (dsADN)

En los ensayos clínicos aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con infiximab que eran negativos para ANA en la visita basal, desarrollaron positividad para ANA durante el ensayo en comparación con aproximadamente una quinta parte de los pacientes tratados con placebo. Se detectaron anticuerpos anti-dsADN por primera vez en aproximadamente el 17% de los pacientes tratados con infiximab en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. En la última evaluación, el 57% de los pacientes tratados con infiximab permaneció positivo para anti-dsADN. Las notificaciones de lupus y tipo lupus, sin embargo, siguen siendo poco frecuentes (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Pacientes con artritis reumatoide juvenil

Se estudió Remicade en un ensayo clínico con 120 pacientes (intervalo de edad: 4-17 años) con artritis reumatoide juvenil activa a pesar de estar en tratamiento con metotrexato. Los pacientes recibieron 3 o 6 mg/kg de infiximab como pauta posológica de inducción de 3 dosis (semanas 0, 2, 6 o semanas 14, 16, 20, respectivamente) seguido de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas, en combinación con metotrexato.

Reacciones a la perfusión

Las reacciones a la perfusión se produjeron en el 35% de los pacientes con artritis reumatoide juvenil que recibieron 3 mg/kg en comparación con el 17,5% de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. En el grupo de 3 mg/kg de Remicade, 4 de 60 pacientes presentaron reacción grave a la perfusión y 3 pacientes notificaron una posible reacción anafiláctica (2 de ellas figuraron entre las reacciones graves a la perfusión). En el grupo de 6 mg/kg, 2 de 57 pacientes presentaron reacción grave a la perfusión, uno de los cuales presentó una posible reacción anafiláctica (ver sección 4.4).

Inmunogenicidad

Se desarrollaron anticuerpos frente al infiximab en el 38% de los pacientes que recibieron 3 mg/kg en comparación con el 12% de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. Los títulos de anticuerpos fueron notablemente superiores para el grupo de 3 mg/kg en comparación con el grupo de 6 mg/kg.

Infecciones

Se produjeron infecciones en el 68% (41/60) de los niños que recibieron 3 mg/kg durante 52 semanas, en el 65% (37/57) de los niños que recibieron 6 mg/kg de infiximab durante 38 semanas y en el 47% (28/60) de los niños que recibieron placebo durante 14 semanas (ver sección 4.4).

Pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn

Las siguientes reacciones adversas se notificaron más frecuentemente en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn en el ensayo REACH (ver sección 5.1) que en pacientes adultos con enfermedad de Crohn: anemia (10,7%), sangre en heces (9,7%), leucopenia (8,7%), rubefacción (8,7%), infección vírica (7,8%), neutropenia (6,8%), infección bacteriana (5,8%) y reacción alérgica en el tracto

respiratorio (5,8%). Además, se notificó fractura ósea (6,8%), sin embargo no se ha establecido una asociación causal. A continuación se comentan otras consideraciones especiales.

Reacciones relacionadas con la perfusión

En REACH, el 17,5% de los pacientes aleatorizados experimentaron 1 o más reacciones a la perfusión. No se produjeron reacciones graves a la perfusión, y 2 pacientes en REACH presentaron reacciones anafilácticas no graves.

Inmunogenicidad

Se detectaron anticuerpos frente al infiximab en 3 (2,9%) pacientes pediátricos.

Infecciones

En el ensayo REACH, se notificaron infecciones en el 56,3% de los pacientes aleatorizados tratados con infiximab. Las infecciones se notificaron más frecuentemente en los pacientes que recibieron perfusiones cada 8 semanas que en los que recibieron perfusiones cada 12 semanas (73,6% y 38,0%, respectivamente), mientras que las infecciones graves se notificaron en 3 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 8 semanas y en 4 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas. Las infecciones notificadas más frecuentemente fueron infección del tracto respiratorio superior y faringitis, y la infección grave notificada más frecuentemente fue el absceso. Se notificaron tres casos de neumonía (1 grave) y 2 casos de herpes zóster (ninguno grave).

Pacientes pediátricos con colitis ulcerosa

En general, las reacciones adversas notificadas en los ensayos de colitis ulcerosa en pediatría (C0168T72) y en los ensayos de colitis ulcerosa en adultos (ACT 1 y ACT 2) fueron normalmente coherentes. En C0168T72, las reacciones adversas más frecuentes fueron infección del tracto respiratorio superior, faringitis, dolor abdominal, fiebre y cefalea. La reacción adversa más frecuente fue empeoramiento de la colitis ulcerosa, cuya incidencia fue mayor en pacientes con una pauta posológica de administración de cada 12 semanas frente a la pauta posológica de administración de cada 8 semanas.

Reacciones relacionadas con la perfusión

En total, 8 (13,3%) de 60 pacientes tratados experimentaron una o más reacciones a la perfusión, con 4 de 22 (18,2%) del grupo de tratamiento de cada 8 semanas y 3 de 23 (13,0%) del grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas. No se notificaron reacciones graves a la perfusión. Todas las reacciones a la perfusión fueron de intensidad leve o moderada.

Inmunogenicidad

Se detectaron anticuerpos frente al infiximab en 4 (7,7%) pacientes hasta la semana 54.

Infecciones

Se notificaron infecciones en 31 (51,7%) de 60 pacientes tratados en C0168T72 y 22 (36,7%) requirieron tratamiento antimicrobiano oral o parenteral. El porcentaje de pacientes con infecciones en C0168T72 fue similar a la del ensayo de la enfermedad de Crohn en pediatría (REACH), pero mayor que el porcentaje en los ensayos de colitis ulcerosa en adultos (ACT 1 y ACT 2). La incidencia general de infecciones en C0168T72 fue de 13/22 (59%) en el grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 8 semanas y de 14/23 (60,9%) en el grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas. Las infecciones del sistema respiratorio notificadas más frecuentemente fueron infección del tracto respiratorio superior (7/60 [12%]) y faringitis (5/60 [8%]). Se notificaron infecciones graves en el 12% (7/60) de todos los pacientes tratados.

En este ensayo, hubo más pacientes en el grupo de edad de 12 a 17 años que en el grupo de edad de 6 a 11 años (45/60 [75,0%]) frente a 15/60 [25,0%]). Siendo el número de pacientes en cada subgrupo demasiado pequeño para sacar cualquier conclusión definitiva sobre el efecto de la edad en los acontecimientos de seguridad, hubo un porcentaje mayor de pacientes con reacciones adversas graves e interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas en el grupo de edad menor que en el grupo de edad mayor. Mientras que el porcentaje de pacientes con infecciones fue también mayor en el grupo de edad menor, en el caso de infecciones graves, los porcentajes fueron similares en los dos

grupos de edad. En general, los porcentajes de reacciones adversas y reacciones a la perfusión fueron similares entre los grupos de edad de 6 a 11 y de 12 a 17 años.

Experiencia poscomercialización

Las reacciones adversas graves poscomercialización y espontáneas con infiximab en la población pediátrica han incluido neoplasias, entre ellas linfomas hepatoesplénicos de células T, alteraciones pasajeras en las enzimas hepáticas, síndromes tipo lupus y autoanticuerpos positivos (ver secciones 4.4 y 4.8).

Otra información sobre poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

En los ensayos clínicos de artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves fue mayor en pacientes de más de 65 años tratados con infiximab y metotrexato (11,3%) que en aquellos menores de 65 años (4,6%). En los pacientes tratados con metotrexato sólo, la incidencia de infecciones graves fue del 5,2% en pacientes mayores de 65 años en comparación al 2,7% en pacientes menores de 65 años (ver sección 4.4).

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 nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. Se han administrado dosis únicas de hasta 20 mg/kg sin efectos tóxicos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), código ATC: L04AB02.

Mecanismo de acción

Infiximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la de membrana del TNF α pero no a la linfoxina α (TNF β).

Efectos farmacodinámicos

Infiximab inhibe la actividad funcional de TNF α en una gran variedad de bioensayos *in vitro*. Infiximab previno la enfermedad en ratones transgénicos que desarrollan poliartritis como resultado de la expresión constitutiva del TNF α humano y cuando se administra después del inicio de la enfermedad, esto permitió curar las articulaciones erosionadas. *In vivo*, infiximab forma rápidamente complejos estables con el TNF α humano, un proceso que es paralelo a la pérdida de bioactividad del TNF α .

Se han encontrado concentraciones elevadas de TNF α en las articulaciones de pacientes con artritis reumatoide y tienen correlación con actividad de la enfermedad elevada. En artritis reumatoide, el tratamiento con infiximab redujo la infiltración de células inflamatorias en las áreas inflamadas de la articulación, así como la expresión de las moléculas que median la adhesión celular, quimioatracción y degradación tisular. Después del tratamiento con infiximab, los pacientes mostraron una disminución de los niveles de interleuquina 6 (IL-6) sérica y proteína C reactiva (PCR), y un aumento de los niveles de hemoglobina en los pacientes con artritis reumatoide que tenían previamente niveles bajos de hemoglobina, en comparación con el valor basal. Los linfocitos de sangre periférica tampoco mostraron una disminución importante en número o en las respuestas proliferativas a la estimulación

mitogénica *in vitro* en comparación con las células de pacientes no tratados. En pacientes con psoriasis, el tratamiento con infiximab produjo una disminución de la inflamación epidérmica y una normalización de la diferenciación de los queratinocitos en las placas psoriásicas. En artritis psoriásica, el tratamiento a corto plazo con Remicade redujo el número de células T y vasos sanguíneos en la sinovia y en la piel psoriásica.

La evaluación histológica de biopsias de colon, obtenidas antes y 4 semanas después de la administración de infiximab, reveló una reducción sustancial del TNF α detectable. El tratamiento con infiximab en pacientes con enfermedad de Crohn también se asoció con una reducción sustancial de la PCR, marcador inflamatorio sérico normalmente elevado. Los recuentos de leucocitos periféricos totales se vieron mínimamente afectados en pacientes tratados con infiximab, aunque los cambios en los linfocitos, monocitos y neutrófilos reflejaban cambios hacia intervalos normales. Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de los pacientes tratados con infiximab no mostraban disminución de su capacidad de respuesta proliferativa a estímulos en comparación con pacientes no tratados, y no se observaron cambios sustanciales en la producción de citoquina por PBMC estimuladas después del tratamiento con infiximab. El análisis de células mononucleares de la lámina propia, obtenidas por biopsia de la mucosa intestinal, mostró que el tratamiento con infiximab causó una reducción en el número de células capaces de expresar TNF α e interferón γ . Otros estudios histológicos proporcionaron evidencia de que el tratamiento con infiximab reduce la infiltración de células inflamatorias en las áreas afectadas del intestino, así como la presencia de marcadores de inflamación en estos lugares. Los estudios endoscópicos de la mucosa intestinal han demostrado evidencia de remisión endoscópica en pacientes tratados con infiximab.

Eficacia clínica y seguridad

Artritis reumatoide en adultos

La eficacia de infiximab se evaluó en dos ensayos clínicos pivotaes multicéntricos, aleatorizados, doble ciego: ATTRACT y ASPIRE. En ambos ensayos se permitió el uso concomitante de dosis estables de ácido fólico, corticosteroides orales ($\leq$ 10 mg/día) y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Las variables principales fueron la reducción de signos y síntomas, evaluados según los criterios del American College of Rheumatology (ACR20 para el ATTRACT, referencia ACR-N para el ASPIRE), la prevención del daño articular estructural y la mejoría de la función física. La reducción de los signos y síntomas se definió como una mejoría de al menos un 20% (ACR20) tanto en el recuento de articulaciones doloridas e hinchadas, y 3 de los 5 criterios siguientes: (1) evaluación global por el investigador, (2) evaluación global por el paciente, (3) medida funcional/discapacidad, (4) escala visual analógica del dolor y (5) velocidad de sedimentación eritrocitaria o proteína C reactiva. ACR-N utiliza el mismo criterio que el ACR20, calculado tomando el porcentaje más bajo de mejoría en el recuento de articulaciones hinchadas, recuento de articulaciones doloridas, y la mediana de los 5 componentes restantes de la respuesta ACR. El daño articular estructural (erosiones y estrechamiento del espacio articular) se midió tanto en las manos como en los pies por la evolución desde el inicio del tratamiento mediante el índice total de Sharp modificado por van der Heijde (0-440). El Cuestionario de Capacidad Funcional (HAQ; escala 0-3) se utilizó para medir el promedio de los cambios en la función física de los pacientes desde el inicio del tratamiento a lo largo del tiempo.

El ensayo ATTRACT evaluó las respuestas a las 30, 54 y 102 semanas en un ensayo controlado con placebo en 428 pacientes con artritis reumatoide activa a pesar del tratamiento con metotrexato. Aproximadamente el 50% de los pacientes se encontraba en la clase funcional III. Los pacientes recibieron placebo, 3 mg/kg o 10 mg/kg de infiximab a las semanas 0, 2 y 6, y después cada 4 u 8 semanas. Todos los pacientes recibieron dosis estables de metotrexato (mediana de 15 mg/semana) durante 6 meses antes de la inclusión y se mantuvieron en dosis estables durante todo el ensayo. En la Tabla 3 se muestran los resultados a las 54 semanas (ACR20, índice total de Sharp modificado por van der Heijde y HAQ). Se observaron tasas de respuesta clínica superiores (ACR50 y ACR70) en todos los grupos de infiximab a las 30 y 54 semanas en comparación con metotrexato solo.

Se observó una reducción en la tasa de progresión del daño articular estructural (erosiones y estrechamiento del espacio articular) en todos los grupos de infiximab, a las 54 semanas (Tabla 3).

Se mantuvieron los efectos observados a las 54 semanas hasta 102 semanas. Debido a un número de retiradas de tratamiento, no se puede definir la magnitud de la diferencia de efecto entre el grupo de infiximab y el de metotrexato solo.

Tabla 3
Efectos sobre ACR20, Daño Articular Estructural y Función Física a las 54 semanas, ATTRACT

	Control ^a	infiximab ^b				
		3 mg/kg cada 8 semanas	3 mg/kg cada 4 semanas	10 mg/kg cada 8 semanas	10 mg/kg cada 4 semanas	Todos los tratamientos con infiximab ^b
Pacientes con respuesta ACR20/ pacientes evaluados (%)	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Índice total ^d (índice de Sharp modificado por van der Heijde)						
Cambio desde el inicio (Media ± DE ^c)	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Mediana (Intervalo intercuartiles)	4,0 (0,5;9,7)	0,5 (-1,5;3,0)	0,1 (-2,5;3,0)	0,5 (-1,5;2,0)	-0,5 (-3,0;1,5)	0,0 (-1,8;2,0)
Pacientes sin deterioro/pacientes Evaluados (%) ^c	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
Cambio en el HAQ desde el inicio a lo largo del tiempo* (pacientes evaluados)	87	86	85	87	81	339
Media ± DE ^c	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

^a control = Pacientes con artritis reumatoide activa a pesar del tratamiento con dosis estables de metotrexato durante 6 meses antes de la inclusión, que permanecieron a dosis estables durante todo el ensayo. Se permitió el uso concomitante de dosis estables de corticosteroides orales (≤ 10 mg/día) y/o AINEs, y se administró un suplemento de folato.

^b todas las dosis de infiximab administradas en combinación con metotrexato y folato con algunos corticosteroides y/o AINEs.

^c $p < 0,001$, para cada grupo de tratamiento con infiximab frente al control.

^d valores mayores indican mayor daño articular.

* HAQ = Cuestionario de Capacidad Funcional; valores mayores indican menor discapacidad.

El ensayo ASPIRE evaluó respuestas a las 54 semanas en 1.004 pacientes no tratados con metotrexato con artritis reumatoide activa precoz (≤ 3 años de duración de la enfermedad, mediana de 0,6 años) (mediana del recuento de articulaciones hinchadas y doloridas 19 y 31, respectivamente). Todos los pacientes recibieron metotrexato (optimizado a 20 mg/semana en la semana 8) y placebo o infiximab 3 mg/kg o 6 mg/kg a las semanas 0, 2 y 6 y después cada 8 semanas. Los resultados a la semana 54 se muestran en la Tabla 4.

Después de 54 semanas de tratamiento, ambas dosis de infiximab + metotrexato tuvieron como resultado estadísticamente significativo una mayor mejoría de los signos y síntomas en comparación

con metotrexato solo, medido por el porcentaje de pacientes que alcanzaron respuestas ACR20, 50 y 70.

En el ASPIRE, más del 90% de los pacientes tuvo al menos dos radiografías evaluables. La reducción en la tasa de progresión del daño estructural se observó a las semanas 30 y 54 en los grupos de infiximab + metotrexato, en comparación con metotrexato solo.

Tabla 4
Efectos sobre ACRn, Daño Articular Estructural y Función Física a las 54 semanas, ASPIRE

	Placebo + MTX	Infiximab + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Combinado
Pacientes aleatorizados	282	359	363	722
Porcentaje de mejoría ACR				
Media ± DE ^a	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Cambio desde el inicio en el índice total de Sharp modificado por van der Heijde ^b				
Media ± DE ^a	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Mediana	0,43	0,00	0,00	0,00
Mejoría en el HAQ desde el inicio promediado a lo largo del tiempo desde la semana 30 a la semana 54 ^c				
Media ± DE ^d	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

^a $p < 0,001$, para cada grupo de tratamiento con infiximab frente al control.

^b valores mayores indican mayor daño articular.

^c HAQ = Cuestionario de Capacidad Funcional; valores mayores indican menor discapacidad.

^d $p = 0,030$ y $p < 0,001$ para los grupos de tratamiento de 3 mg/kg y 6 mg/kg respectivamente frente a placebo + MTX.

Los datos que justifican el ajuste de dosis en artritis reumatoide proceden de los ensayos ATTRACT, ASPIRE y START. START fue un ensayo de seguridad con grupos paralelos, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, con 3 brazos. En uno de los brazos del ensayo (grupo 2, $n = 329$), a los pacientes con una respuesta inadecuada se les permitió un ajuste de dosis con incrementos de 1,5 mg/kg, desde 3 hasta 9 mg/kg. La mayoría de estos pacientes (67%) no requirieron ningún ajuste de dosis. De los pacientes que requirieron un ajuste de dosis, el 80% alcanzó respuesta clínica y la mayoría (64%) de éstos requirieron sólo un ajuste de 1,5 mg/kg.

Enfermedad de Crohn en adultos

Tratamiento de inducción en la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave

La eficacia de un tratamiento de dosis única con infiximab se evaluó en 108 pacientes con enfermedad de Crohn activa (Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI) ≥ 220 ≤ 400), en un ensayo dosis-respuesta, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. De estos 108 pacientes, 27 se trataron con la dosis recomendada de infiximab de 5 mg/kg. Todos los pacientes habían experimentado una respuesta inadecuada a tratamientos convencionales anteriores. Se permitió el uso simultáneo de dosis estables de tratamientos convencionales, y el 92% de los pacientes continuó recibiendo estos tratamientos.

La variable principal fue el porcentaje de pacientes que experimentaron una respuesta clínica, definida como una disminución del CDAI en ≥ 70 puntos desde el inicio a la evaluación a la semana 4, sin precisar un aumento en el uso de medicamentos o tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Crohn. Los pacientes que respondieron a la semana 4 fueron seguidos hasta la semana 12. Las variables secundarias incluían el porcentaje de pacientes en remisión clínica a la semana 4 (CDAI < 150) y la respuesta clínica a lo largo del tiempo.

A la semana 4, después de la administración de una dosis única, 22/27 (81%) de los pacientes tratados con infiximab que recibieron una dosis de 5 mg/kg alcanzó una respuesta clínica, frente a 4/25 (16%) de los pacientes tratados con placebo ($p < 0,001$). Igualmente, a la semana 4, 13/27 (48%) de los pacientes tratados con infiximab alcanzó la remisión clínica (CDAI < 150), frente a 1/25 (4%) de los

pacientes tratados con placebo. Se observó respuesta dentro de las 2 semanas, con una respuesta máxima a las 4 semanas. En la última observación a las 12 semanas, 13/27 (48%) de los pacientes tratados con infiximab seguía todavía respondiendo.

Tratamiento de mantenimiento en la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en adultos
La eficacia de perfusiones repetidas con infiximab se estudió en un ensayo clínico de 1 año (ACCENT I).

Un total de 573 pacientes con enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave ($\text{CDAI} \geq 220 \leq 400$), recibieron una única perfusión de 5 mg/kg a la semana 0. Se consideró que 178 de los 580 pacientes incluidos (30,7%) presentaban enfermedad grave ($\text{CDAI} > 300$ y corticosteroides y/o inmunosupresores concomitantes) los cuales corresponden a la población definida en la indicación (ver sección 4.1). A la semana 2, se evaluó la respuesta clínica de todos los pacientes y se aleatorizaron en uno de los 3 grupos de tratamiento; un grupo de mantenimiento con placebo, grupo de mantenimiento con 5 mg/kg y grupo de mantenimiento con 10 mg/kg. Los 3 grupos recibieron perfusiones repetidas en la semana 2, 6 y cada 8 semanas a partir de entonces.

De los 573 pacientes aleatorizados, 335 (58%) alcanzaron respuesta clínica en la semana 2. A estos pacientes se les clasificó como respondedores a la semana 2 y se incluyeron en el análisis principal (ver Tabla 5). Entre los pacientes clasificados como no respondedores a la semana 2, el 32% (26/81) en el grupo de mantenimiento con placebo y el 42% (68/163) en el grupo de infiximab alcanzó respuesta clínica en la semana 6. A partir de entonces no hubo diferencia entre los grupos, en el número de respondedores tardíos.

Las variables co-principales fueron el porcentaje de pacientes en remisión clínica ($\text{CDAI} < 150$) a la semana 30 y el tiempo hasta la pérdida de respuesta hasta la semana 54. Después de la semana 6 se permitió la disminución de corticosteroides.

Tabla 5
Efectos sobre la tasa de respuesta y remisión, datos de ACCENT I (respondedores a la semana 2)

	ACCENT I (respondedores a la semana 2) % de pacientes		
	Mantenimiento con placebo (n = 110)	Mantenimiento con infiximab 5 mg/kg (n = 113) (valor p)	Mantenimiento con infiximab 10 mg/kg (n = 112) (valor p)
Mediana del tiempo hasta la pérdida de respuesta hasta la semana 54	19 semanas	38 semanas (0,002)	> 54 semanas (< 0,001)
Semana 30			
Respuesta Clínica ^a	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Remisión Clínica	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Remisión sin esteroides	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
Semana 54			
Respuesta Clínica ^a	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Remisión Clínica	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Remisión sostenida sin esteroides ^b	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

^a Reducción en $\text{CDAI} \geq 25\%$ y ≥ 70 puntos.

^b $\text{CDAI} < 150$ tanto en la semana 30 como en la 54, y sin recibir corticosteroides en los 3 meses previos a la semana 54 entre los pacientes que estaban recibiendo corticosteroides en la evaluación basal.

A partir de la semana 14, a los pacientes que habían respondido al tratamiento, pero que posteriormente habían perdido beneficio clínico, se les permitió pasar a una dosis de infiximab 5 mg/kg superior a la dosis para la que se les había aleatorizado al principio. El ochenta y nueve por ciento (50/56) de los pacientes que perdieron respuesta clínica con el tratamiento de mantenimiento con 5 mg/kg de infiximab después de la semana 14 respondieron al tratamiento con 10 mg/kg de infiximab.

Se observaron mejoras en las medidas de la calidad de vida, una reducción en las hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad y en el uso de corticosteroides en los grupos de mantenimiento con infiximab en comparación con el grupo de mantenimiento con placebo a las semanas 30 y 54.

Infiximab con o sin AZA se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble ciego, con comparador activo (SONIC) de 508 pacientes adultos con enfermedad de Crohn de moderada a grave ($\text{CDAI} \geq 220 \leq 450$) que no se habían tratado previamente ni con biológicos ni con inmunosupresores y que tenían una mediana de duración de la enfermedad de 2,3 años. Al inicio del ensayo el 27,4% de los pacientes estaban recibiendo corticosteroides sistémicos, el 14,2% de los pacientes estaban recibiendo budesonida, y el 54,3% de los pacientes estaban recibiendo compuestos 5-ASA. Se aleatorizaron los pacientes para recibir AZA en monoterapia, infiximab en monoterapia o tratamiento combinado infiximab más AZA. Infiximab se administró a dosis de 5 mg/kg a las semanas 0, 2, 6, y posteriormente cada 8 semanas. AZA se administró a una dosis de 2,5 mg/kg al día.

La variable principal del ensayo fue la remisión clínica sin corticosteroides a la semana 26, definida como pacientes en remisión clínica ($\text{CDAI} < 150$) quienes durante al menos en 3 semanas no habían tomado corticosteroides sistémicos orales (prednisona o equivalente) o budesonida a dosis > 6 mg/día. Ver resultados en tabla 6.

El porcentaje de pacientes con curación de la mucosa a la semana 26 fue significativamente superior en los grupos de combinación de infiximab más AZA (43,9%, $p < 0,001$) e infiximab en monoterapia (30,1%, $p = 0,023$) en comparación con el grupo de AZA en monoterapia (16,5%).

Tabla 6
Porcentaje de pacientes que consiguieron remisión clínica sin corticosteroides en la semana 26, SONIC

	AZA en monoterapia	Infiximab en monoterapia	Infiximab + AZA en tratamiento combinado
Semana 26			
Todos los pacientes aleatorizados	30,0% (51/170)	44,4% (75/169) (p = 0,006)*	56,8% (96/169) (p < 0,001)*

* Los valores p representan cada grupo de tratamiento con infiximab frente al de AZA en monoterapia.

A la semana 50 se observaron tendencias similares en cuanto a alcanzar una remisión clínica sin corticosteroides. Además, con infiximab se observó mejoría en la calidad de vida según la puntuación IBDQ.

Tratamiento de inducción en la enfermedad de Crohn activa fistulizante

La eficacia se evaluó en un ensayo aleatorio, doble ciego y controlado con placebo en 94 pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante, con fistulas de al menos 3 meses de duración. Treinta y uno de estos pacientes se trataron con infiximab 5 mg/kg. Aproximadamente el 93% de los pacientes habían recibido previamente tratamiento antibiótico o inmunosupresor.

Se permitió el uso concomitante de dosis estables de tratamientos convencionales, y el 83% de los pacientes continuó recibiendo al menos uno de estos tratamientos. Los pacientes recibieron tres dosis, ya fuera de placebo o de infiximab, a las semanas 0, 2 y 6. Se hizo seguimiento a los pacientes durante 26 semanas. La variable principal fue el porcentaje de pacientes que experimentaban una respuesta clínica, definida como una reducción $\geq 50\%$ desde la evaluación basal en el número de fistulas que drenan después de una compresión suave en al menos dos visitas consecutivas (separadas

por 4 semanas), sin un aumento en el uso de medicamentos o tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Crohn.

El sesenta y ocho por ciento (21/31) de los pacientes tratados con infiximab que recibieron una pauta posológica de dosis de 5 mg/kg alcanzó una respuesta clínica, frente al 26% (8/31) de los pacientes tratados con placebo ($p = 0,002$). La mediana del tiempo de aparición de la respuesta en el grupo tratado con infiximab fue de 2 semanas. La mediana de la duración de la respuesta fue de 12 semanas. Además, el 55% de los pacientes tratados con infiximab consiguió el cierre de todas las fistulas, en comparación con el 13% de los pacientes tratados con placebo ($p = 0,001$).

Tratamiento de mantenimiento en la enfermedad de Crohn activa fistulizante

Se estudió la eficacia de perfusiones repetidas de infiximab en un ensayo clínico de 1 año en pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante (ACCENT II). Un total de 306 pacientes recibieron 3 dosis de 5 mg/kg de infiximab a la semana 0, 2 y 6. En la evaluación basal, el 87% de los pacientes presentaba fistulas perianales, el 14% fistulas abdominales, el 9% fistulas rectovaginales. La mediana de la puntuación de CDAI fue de 180. A la semana 14, se evaluó la respuesta clínica de 282 pacientes y se aleatorizaron para recibir, ya fuera placebo o 5 mg/kg de infiximab, cada 8 semanas hasta la semana 46.

Se analizaron a los respondedores a la semana 14 (195/282) para evaluar la variable principal, que era el tiempo desde la aleatorización hasta la pérdida de respuesta (ver Tabla 7). Después de la semana 6 se permitió la disminución de corticosteroides.

Tabla 7
Efectos sobre la tasa de respuesta, datos de ACCENT II (respondedores a la semana 14)

	ACCENT II (respondedores a la semana 14)		
	Mantenimiento con Placebo (n = 99)	Mantenimiento con Infiximab (5 mg/kg) (n = 96)	Valor p
Mediana del tiempo hasta la pérdida de respuesta hasta la semana 54	14 semanas	> 40 semanas	< 0,001
Semana 54			
Respuesta en cuanto a fistulas (%) ^a	23,5	46,2	0,001
Respuesta completa en cuanto a fistulas (%) ^b	19,4	36,3	0,009

^a Una reducción $\geq 50\%$ en el número de fistulas que drenan desde la evaluación basal durante un periodo ≥ 4 semanas.

^b Ausencia de fistulas que drenan.

A partir de la semana 22, los pacientes que inicialmente habían respondido al tratamiento y que posteriormente habían perdido la respuesta pudieron pasar a un nuevo tratamiento activo cada 8 semanas con una dosis de infiximab 5 mg/kg superior a la dosis para la que se les había aleatorizado al principio. Entre los pacientes del grupo de 5 mg/kg de infiximab que pasaron a repetir el tratamiento por pérdida de respuesta en cuanto a fistulas después de la semana 22, el 57% (12/21) respondieron a un nuevo tratamiento con 10 mg/kg de infiximab cada 8 semanas.

No hubo diferencia significativa entre el placebo e infiximab en el porcentaje de pacientes con cierre sostenido de todas las fistulas hasta la semana 54, en cuanto a síntomas como proctalgia, abscesos e infección del tracto urinario o al número de fistulas de nueva aparición durante el tratamiento.

El tratamiento de mantenimiento con infiximab cada 8 semanas redujo significativamente las hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad y los tratamientos quirúrgicos en comparación con el placebo. Además, se observó una reducción en el uso de corticosteroides y mejoras en la calidad de vida.

Colitis ulcerosa en adultos

La seguridad y la eficacia de Remicade se evaluó en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (ACT 1 y ACT 2) en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa moderada a grave (puntuación Mayo 6 a 12; subpuntuación endoscópica ≥ 2) con respuesta inadecuada a tratamientos convencionales [corticosteroides orales, aminosalicilatos e/o inmunomoduladores (6-MP, AZA)]. Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos orales, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores. En ambos ensayos, los pacientes se aleatorizaron para recibir ya fuera placebo, 5 mg/kg de Remicade o 10 mg/kg de Remicade a las semanas 0, 2, 6, 14 y 22, y en ACT 1 a las semanas 30, 38 y 46. Se permitió la disminución de corticosteroides después de la semana 8.

Tabla 8
Efectos sobre la respuesta clínica, remisión clínica y curación de la mucosa a las semanas 8 y 30.

Datos combinados de ACT 1 y 2				
	Placebo	Infiximab		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Combinado
Pacientes aleatorizados	244	242	242	484
Porcentaje de pacientes con respuesta clínica y con respuesta clínica sostenida				
Respuesta clínica a la semana 8 ^a	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Respuesta clínica a la semana 30 ^a	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Respuesta sostenida (respuesta clínica tanto a la semana 8 como a la semana 30) ^a	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
Porcentaje de pacientes en remisión clínica y remisión sostenida				
Remisión clínica a la semana 8 ^a	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Remisión clínica a la semana 30 ^a	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Remisión sostenida (en remisión tanto a la semana 8 como a la semana 30) ^a	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
Porcentaje de pacientes con curación de la mucosa				
Curación de la mucosa a la semana 8 ^a	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Curación de la mucosa a la semana 30 ^a	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

^a $p < 0,001$, para cada grupo de tratamiento con infiximab frente a placebo.

La eficacia de Remicade hasta la semana 54 se evaluó en el ensayo ACT 1.

A las 54 semanas, el 44,9% de los pacientes del grupo de tratamiento combinado con infiximab alcanzaba respuesta clínica en comparación con el 19,8% del grupo de tratamiento con placebo ($p < 0,001$). Se produjo remisión clínica y curación de la mucosa en un porcentaje mayor de pacientes en el grupo de tratamiento combinado con infiximab en comparación con el grupo de tratamiento con placebo a la semana 54 (34,6% frente a 16,5%, $p < 0,001$ y 46,1% frente a 18,2%, $p < 0,001$, respectivamente). El porcentaje de pacientes con respuesta y remisión sostenidas a la semana 54 fue mayor en el grupo de tratamiento combinado con infiximab que en el grupo de tratamiento con placebo (37,9% frente a 14,0%, $p < 0,001$; y 20,2% frente a 6,6%, $p < 0,001$, respectivamente).

Un porcentaje mayor de pacientes en el grupo de tratamiento combinado con infiximab pudo interrumpir los corticosteroides mientras permanecía en remisión clínica en comparación con el grupo de tratamiento con placebo, tanto a la semana 30 (22,3% frente a 7,2%, $p < 0,001$, datos combinados de ACT 1 y ACT 2) como a la semana 54 (21,0% frente a 8,9%, $p = 0,022$, datos de ACT 1).

El análisis de los datos combinados de los ensayos ACT 1 y ACT 2 y sus extensiones, analizados desde el inicio hasta las 54 semanas, demostraron con el tratamiento con infiximab una reducción de las hospitalizaciones y de las intervenciones quirúrgicas relacionadas con colitis ulcerosa. El número de hospitalizaciones relacionadas con colitis ulcerosa fue significativamente inferior en los grupos de

tratamiento de 5 y 10 mg/kg de infiximab que en el grupo placebo (media del número de hospitalizaciones por 100 pacientes-años: 21 y 19 frente a 40 en el grupo placebo; $p = 0,019$ y $p = 0,007$, respectivamente). El número de intervenciones quirúrgicas relacionadas con colitis ulcerosa fue también inferior en los grupos de tratamiento de 5 y 10 mg/kg de infiximab que en el grupo placebo (media del número de intervenciones quirúrgicas por 100 pacientes-años: 22 y 19 frente a 34; $p = 0,145$ y $p = 0,022$, respectivamente).

El porcentaje de pacientes a los que se les practicó colectomía en cualquier momento dentro de las 54 semanas, después de la primera perfusión de la medicación, se recopiló y se combinó para los ensayos ACT 1 y ACT 2 y sus extensiones. El número de pacientes a los que se les practicó colectomía fue inferior en el grupo de 5 mg/kg de infiximab (28/242 u 11,6% [N.S.]) y en el grupo de 10 mg/kg de infiximab (18/242 o 7,4% [$p = 0,011$]) que en el grupo placebo (36/244; 14,8%).

La reducción de la incidencia de colectomía también se evaluó en otro ensayo aleatorizado, doble ciego (C0168Y06) en pacientes hospitalizados ($n = 45$) con colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, que no habían mostrado respuesta a los corticosteroides intravenosos y que por lo tanto presentaban mayor riesgo de colectomía. Se practicaron significativamente menos colectomías dentro de los 3 meses de la perfusión en los pacientes del ensayo que recibieron una dosis única de 5 mg/kg de infiximab en comparación con los pacientes que recibieron placebo (29,2% frente a 66,7% respectivamente, $p = 0,017$).

En ACT 1 y ACT 2, infiximab mejoró la calidad de vida, confirmada por una mejoría estadísticamente significativa tanto en el cuestionario específico de la enfermedad, IBDQ, como en el cuestionario genérico abreviado de 36 preguntas, SF-36.

Espondilitis anquilosante en adultos

La eficacia y seguridad de infiximab se evaluaron en dos ensayos multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con espondilitis anquilosante activa (puntuación para el Índice de Actividad de la Enfermedad Espondilitis Anquilosante de Bath [BASDAI] ≥ 4 y dolor espinal ≥ 4 en una escala de 1-10).

En el primer ensayo (P01522), con una fase doble ciego de 3 meses, 70 pacientes recibieron, ya fuera 5 mg/kg de infiximab o placebo, a las semanas 0, 2, 6 (35 pacientes en cada grupo). A la semana 12, los pacientes con placebo cambiaron al infiximab 5 mg/kg cada 6 semanas hasta la semana 54. Después del primer año del ensayo, 53 pacientes continuaron en una extensión de tipo abierto hasta la semana 102.

En el segundo ensayo clínico (ASSERT), 279 pacientes se aleatorizaron para recibir, ya fuera placebo (Grupo 1, $n = 78$) o 5 mg/kg de infiximab (Grupo 2, $n = 201$), a las 0, 2 y 6 semanas y cada 6 semanas hasta la semana 24. Posteriormente, todos los pacientes continuaron con infiximab cada 6 semanas hasta la semana 96. El Grupo 1 recibió 5 mg/kg de infiximab. En el grupo 2, a partir de la perfusión de la semana 36, los pacientes que tenían un BASDAI ≥ 3 en 2 visitas consecutivas, recibieron 7,5 mg/kg de infiximab cada 6 semanas hasta la semana 96.

En ASSERT, se observó mejoría en los signos y síntomas ya en la semana 2. A la semana 24, el número de respondedores con evaluación de espondilitis anquilosante (ASAS) 20 fue 15/78 (19%) en el grupo placebo, y 123/201 (61%) en el grupo de 5 mg/kg de infiximab ($p < 0,001$). 95 pacientes del grupo 2 continuaron con 5 mg/kg cada 6 semanas. A las 102 semanas todavía estaban en tratamiento con infiximab 80 pacientes, y entre ellos, 71 (89%) eran respondedores con ASAS 20.

En P01522, también se observó mejoría en los signos y síntomas en la semana 2. A la semana 12, el número de respondedores con BASDAI 50 fue 3/35 (9%) en el grupo placebo, y 20/35 (57%) en el grupo de 5 mg/kg ($p < 0,01$). 53 pacientes continuaron con 5 mg/kg cada 6 semanas. A las 102 semanas, 49 pacientes todavía estaban en tratamiento con infiximab, y entre ellos, 30 (61%) eran respondedores con BASDAI 50.

En ambos ensayos, también mejoraron significativamente la función física y la calidad de vida medida con Índice Funcional de la Enfermedad Espondilitis Anquilosante de Bath (BASFI) y la puntuación del componente físico del cuestionario SF-36.

Artritis psoriásica en adultos

La eficacia y seguridad se evaluó en dos ensayos multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con artritis psoriásica activa.

En el primer ensayo clínico (IMPACT), se estudió la eficacia y seguridad de infiximab en 104 pacientes con artritis psoriásica poliarticular activa. Durante la fase doble ciego de 16 semanas, los pacientes recibieron, ya fuera 5 mg/kg de infiximab o placebo, a las semanas 0, 2, 6 y 14 (52 pacientes en cada grupo). Al iniciar la semana 16, los pacientes con placebo cambiaron al infiximab y todos los pacientes posteriormente recibieron 5 mg/kg de infiximab cada 8 semanas hasta la semana 46. Después el primer año del ensayo, 78 pacientes continuaron hasta la semana 98 en una ampliación del estudio de diseño abierto.

En el segundo ensayo clínico (IMPACT 2), se estudió la eficacia y seguridad de infiximab en 200 pacientes con artritis psoriásica activa (≥ 5 articulaciones hinchadas y ≥ 5 articulaciones doloridas). El cuarenta y seis por ciento de los pacientes continuaron con dosis estables de metotrexato (≤ 25 mg/semana). Durante la fase doble ciego de 24 semanas, los pacientes recibieron, ya fuera 5 mg/kg de infiximab o placebo, a las semanas 0, 2, 6, 14 y 22 (100 pacientes en cada grupo). A la semana 16, cambiaron a una dosis de inducción con infiximab (rescate precoz) 47 pacientes en tratamiento con placebo con $< 10\%$ de mejoría en el recuento de articulaciones hinchadas y doloridas desde el inicio. A la semana 24, todos los pacientes tratados con placebo pasaron a dosis de inducción con infiximab. La administración continuó en todos los pacientes hasta la semana 46.

A continuación, en la Tabla 9, se presentan los resultados de eficacia principales para IMPACT e IMPACT 2:

Tabla 9
Efectos sobre ACR y en el PASI en IMPACT e IMPACT 2

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (semana 16)	Infiximab (semana 16)	Infiximab (semana 98)	Placebo (semana 24)	Infiximab (semana 24)	Infiximab (semana 54)
Pacientes aleatorizados	52	52	N/A*	100	100	100
Respuesta ACR (% de pacientes)						
N	52	52	78	100	100	100
Respuesta ACR 20*	5 (10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
Respuesta ACR 50*	0 (0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41 (41%)	33 (33%)
Respuesta ACR 70*	0 (0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
Respuesta en el PASI (% de pacientes) ^b						
N				87	83	82
Respuesta en el PASI 75**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)

* Análisis ITT donde los pacientes en los que faltaban datos se incluyeron como que no presentaron respuesta.

Los datos a la semana 98 para IMPACT incluyen pacientes combinados que recibieron placebo y pasaron al infiximab, y pacientes con infiximab que se incluyeron en la ampliación del estudio de diseño abierto.

^b De acuerdo a los pacientes con un PASI $\geq 2,5$ en la evaluación basal para IMPACT, y pacientes con $\geq 3\%$ del BSA con piel psoriásica en la evaluación basal en IMPACT 2.

** Respuesta en el PASI 75 para IMPACT no se incluye por ser N pequeño; $p < 0,001$ para infiximab frente a placebo a la semana 24 para IMPACT 2.

En IMPACT e IMPACT 2, se observaron respuestas clínicas ya en la semana 2 y se mantuvieron hasta la semana 98 y semana 54, respectivamente. Se ha demostrado eficacia con o sin el uso concomitante de metotrexato. Se observaron disminuciones en los parámetros de actividad periférica característicos

de la artritis psoriásica (como número de articulaciones hinchadas, número de articulaciones dolorosas/adoloridas, dactilitis y presencia de entesopatía) en los pacientes tratados con infiximab.

En IMPACT 2 se evaluaron los cambios radiográficos. Se hicieron radiografías de manos y pies en la evaluación basal, semanas 24 y 54. El tratamiento con infiximab redujo la tasa de progresión del daño articular periférico en comparación con el tratamiento con placebo según la variable principal a la semana 24, medida por el cambio en el índice modificado total Van der Heijde-Sharp (vdH-S) desde la evaluación basal (la media del índice $\pm$ desviación estándar fue $0,82 \pm 2,62$ en el grupo con placebo en comparación con $-0,70 \pm 2,53$ en el grupo con infiximab; $p < 0,001$). En el grupo con infiximab, la media del cambio en el índice modificado total vdH-S permaneció por debajo de 0 a la semana 54.

Los pacientes tratados con infiximab demostraron mejoría significativa en la función física evaluada por el HAQ. En IMPACT 2 también se demostraron mejorías significativas en la calidad de vida relacionada con la salud, medida por las puntuaciones del componente físico y mental, SF-36.

Psoriasis en adultos

La eficacia de infiximab se evaluó en dos ensayos multicéntricos, aleatorizados y doble ciego: SPIRIT y EXPRESS. Los pacientes en ambos ensayos tenían psoriasis en placas (Área de Superficie Corporal [BSA] $\geq 10\%$ y la puntuación en el Índice de Gravedad y Área de la Psoriasis [PASI] ≥ 12). La variable principal en ambos ensayos fue el porcentaje de pacientes que alcanzó una mejoría en el PASI $\geq 75\%$ desde el inicio hasta la semana 10.

SPIRIT evaluó la eficacia del tratamiento de inducción con infiximab en 249 pacientes con psoriasis en placas que habían recibido previamente PUVA o tratamiento sistémico. Los pacientes recibieron perfusiones, ya fuera de 3 o 5 mg/kg de infiximab o de placebo, a las semanas 0, 2 y 6. Los pacientes con una puntuación PGA (Physician's Global Assessment = Evaluación Global del Médico) ≥ 3 se pudieron elegir para recibir otra perfusión del mismo tratamiento a la semana 26.

En SPIRIT, el porcentaje de pacientes que alcanzó un PASI 75 a la semana 10 fue del 71,7% en el grupo de 3 mg/kg de infiximab, del 87,9% en el grupo de 5 mg/kg de infiximab, y del 5,9% en el grupo placebo ($p < 0,001$). A la semana 26, veinte semanas después de la última dosis de inducción, el 30% de los pacientes en el grupo de 5 mg/kg y el 13,8% de los pacientes en el grupo de 3 mg/kg presentaron respuesta con un PASI 75. Entre las semanas 6 y 26, los síntomas de psoriasis regresaron gradualmente, con una mediana del tiempo hasta la recaída de la enfermedad de > 20 semanas. No se observó rebote.

EXPRESS evaluó la eficacia del tratamiento de inducción y de mantenimiento de infiximab en 378 pacientes con psoriasis en placas. Los pacientes recibieron perfusiones de 5 mg/kg de infiximab o placebo a las semanas 0, 2 y 6 seguidas de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas hasta la semana 22 en el grupo placebo, y hasta la semana 46 en el grupo de infiximab. A la semana 24, el grupo placebo se pasó al tratamiento de inducción con infiximab (5 mg/kg) seguido del tratamiento de mantenimiento con infiximab (5 mg/kg). La psoriasis de las uñas se evaluó utilizando el Índice de Gravedad de Psoriasis Ungueal (NAPSI). El 71,4% de los pacientes había recibido tratamiento previo con PUVA, metotrexato, ciclosporina, o acitretina, aunque no fueron necesariamente resistentes al tratamiento. Los resultados principales se presentan en la Tabla 10. En los pacientes tratados con infiximab, se evidenciaron respuestas PASI 50 significativas en la primera visita (semana 2) y respuestas en el PASI 75 en la segunda visita (semana 6). La eficacia fue similar en el subgrupo de pacientes que habían sido expuestos a tratamientos sistémicos previos en comparación con la población total del ensayo.

Tabla 10
Resumen de respuesta en el PASI, respuesta en la PGA y porcentaje de pacientes con todas las uñas sin lesiones a las semanas 10, 24 y 50. EXPRESS

	Placebo $\rightarrow$ Infiximab 5 mg/kg (a la semana 24)	Infiximab 5 mg/kg
Semana 10		
N	77	301
$\geq 90\%$ de mejoría	1 (1,3%)	172 (57,1%) ^a

Tabla 10
Resumen de respuesta en el PASI, respuesta en la PGA y porcentaje de pacientes con todas las uñas sin lesiones a las semanas 10, 24 y 50. EXPRESS

	Placebo $\rightarrow$ Infiximab 5 mg/kg (a la semana 24)	Infiximab 5 mg/kg
$\geq 75\%$ de mejoría	2 (2,6%)	242 (80,4%) ^a
$\geq 50\%$ de mejoría	6 (7,8%)	274 (91,0%)
PGA sin lesión (0) o mínima (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%) ^{ab}
PGA sin lesión (0), mínima (1) o leve (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%) ^{ab}
Semana 24		
N	77	276
$\geq 90\%$ de mejoría	1 (1,3%)	161 (58,3%) ^a
$\geq 75\%$ de mejoría	3 (3,9%)	227 (82,2%) ^a
$\geq 50\%$ de mejoría	5 (6,5%)	248 (89,9%)
PGA sin lesión (0) o mínima (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%) ^a
PGA sin lesión (0), mínima (1) o leve (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%) ^a
Semana 50		
N	68	281
$\geq 90\%$ de mejoría	34 (50,0%)	127 (45,2%)
$\geq 75\%$ de mejoría	52 (76,5%)	170 (60,5%)
$\geq 50\%$ de mejoría	61 (89,7%)	193 (68,7%)
PGA sin lesión (0) o mínima (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
PGA sin lesión (0), mínima (1) o leve (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
Todas las uñas sin lesiones^c		
Semana 10	1/65 (1,5%)	16/235 (6,8%)
Semana 24	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%) ^a
Semana 50	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

^a $p < 0,001$, para cada grupo de tratamiento con infiximab frente al control.

^b $n = 292$.

^c El análisis se basó en pacientes con psoriasis de las uñas en la visita basal (81,8% de los pacientes). Las puntuaciones medias en el NAPSI al inicio fueron 4,6 y 4,3 en el grupo de infiximab y de placebo.

Se demostraron mejorías significativas respecto a la visita basal en DLQI ($p < 0,001$) y en las puntuaciones del componente físico y mental del cuestionario SF-36 ($p < 0,001$ para la comparación de cada componente).

Población pediátrica

Enfermedad de Crohn en pediatría (6 a 17 años)

En el ensayo REACH, 112 pacientes (6 a 17 años, mediana de edad 13,0 años) con enfermedad de Crohn activa, moderada a grave (mediana pediátrica CDAI de 40) y con una respuesta inadecuada a los tratamientos convencionales, recibieron 5 mg/kg de infiximab a las semanas 0, 2 y 6. Todos los pacientes se debían mantener en una dosis estable de 6-MP, AZA o MTX (el 35% también estaban recibiendo corticosteroides en la visita basal). Los pacientes con respuesta clínica a la semana 10, según la evaluación del investigador, se aleatorizaron y recibieron 5 mg/kg de infiximab, ya fuera cada 8 semanas o cada 12 semanas, como pauta posológica de tratamiento de mantenimiento. Si desaparecía la respuesta durante el tratamiento de mantenimiento, se permitía un aumento de dosis (10 mg/kg) y/o una reducción del intervalo de dosificación (cada 8 semanas). Treinta y dos (32) pacientes pediátricos evaluables aumentaron la dosis (9 pacientes del grupo de mantenimiento de cada 8 semanas y 23 pacientes del grupo de mantenimiento de cada 12 semanas). Veinticuatro de estos pacientes (75,0%) recuperaron la respuesta clínica después del aumento de dosis. El porcentaje de pacientes con respuesta clínica a la semana 10 fue del 88,4% (99/112). El porcentaje de pacientes que alcanzó remisión clínica a la semana 10 fue del 58,9% (66/112). A la semana 30, el porcentaje de pacientes en remisión clínica fue superior en el grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 8 semanas (59,6%, 31/52) que en el grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas (35,3%, 18/51; $p = 0,013$). A la semana 54, los datos fueron del 55,8% (29/52) y

del 23,5% (12/51) en los grupos de mantenimiento de cada 8 semanas y de cada 12 semanas, respectivamente ($p < 0,001$). Los datos sobre las fistulas proceden de las puntuaciones PCDAI. De los 22 pacientes con fistulas en la visita basal, el 63,6% (14/22), el 59,1% (13/22) y el 68,2% (15/22) presentaron respuesta completa en cuanto a fistulas a la semana 10, 30 y 54, respectivamente, en los grupos combinados de mantenimiento de cada 8 semanas y de cada 12 semanas.

Además, se observaron mejoras estadística y clínicamente significativas en la calidad de vida y estatura, así como una reducción significativa en el uso de corticosteroides, frente a la visita basal.

Colitis ulcerosa en pediatría (6 a 17 años)

La seguridad y eficacia de infiximab se evaluaron en un ensayo clínico (C0168T72) multicéntrico, aleatorizado, abierto, con grupos paralelos en 60 pacientes pediátricos entre 6 y 17 años (mediana de edad 14,5 años) con colitis ulcerosa activa de moderada a grave (puntuación de Mayo de 6 a 12; subpuntuación endoscópica ≥ 2) con una respuesta inadecuada a tratamientos convencionales. Al inicio del ensayo el 53% de los pacientes recibieron tratamiento inmunomodulador (6-MP, AZA y/o MTX) y el 62% de los pacientes recibieron corticosteroides. Se permitió la interrupción de los inmunomoduladores y la disminución de los corticosteroides después de la semana 0.

Todos los pacientes recibieron una pauta posológica de inducción de 5 mg/kg de infiximab a las semanas 0, 2 y 6. Los pacientes que no respondieron al infiximab a la semana 8 ($n = 15$) no recibieron más medicamento y se les mantuvo en seguimiento de seguridad. A la semana 8, 45 pacientes fueron aleatorizados y recibieron una pauta posológica de tratamiento de mantenimiento de 5 mg/kg de infiximab ya fuera cada 8 semanas o cada 12 semanas.

El porcentaje de pacientes con respuesta clínica a la semana 8 fue del 73,3% (44/60). La respuesta clínica a la semana 8 fue similar entre aquellos con o sin uso concomitante de inmunomoduladores al inicio. La remisión clínica a la semana 8 fue del 33,3% (17/51) medida por la puntuación para el Índice de Actividad de la Colitis Ulcerosa Pediátrica (PUCAI).

A la semana 54, el porcentaje de pacientes en remisión clínica medida por la puntuación de PUCAI fue del 38% (8/21) en el grupo de mantenimiento de cada 8 semanas y del 18% (4/22) en el grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas. Para pacientes que recibieron corticosteroides al inicio, el porcentaje de pacientes en remisión y no recibiendo corticosteroides a la semana 54 fue del 38,5% (5/13) para el grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 8 semanas y del 0% (0/13) para el grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas.

En este ensayo, hubo más pacientes en el grupo de edad entre 12 y 17 años que en el grupo de edad entre 6 y 11 años (45/60 frente a 15/60). Siendo el número de pacientes en cada subgrupo demasiado pequeño como para sacar conclusiones definitivas sobre el efecto de la edad, hubo un mayor número de pacientes en el grupo de edad menor que aumentaron la dosis o interrumpieron el tratamiento debido a una eficacia inadecuada.

Otras indicaciones pediátricas

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Remicade en todos los grupos de la población pediátrica en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, psoriasis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las perfusiones intravenosas únicas de 1, 3, 5, 10 o 20 mg/kg de infiximab produjeron aumentos proporcionales a la dosis en la concentración sérica máxima (C_{max}) y en el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC). El volumen de distribución en estado estacionario (mediana del V_d de 3,0 a 4,1 litros) no fue dependiente de la dosis administrada e indicaba que infiximab se distribuye predominantemente dentro del compartimento vascular. No se observó dependencia del tiempo de la

farmacocinética. Las vías de eliminación de infiximab no se han caracterizado. No se detectó infiximab inalterado en la orina. No se observaron diferencias importantes relacionadas con la edad o el peso en el aclaramiento o volumen de distribución en pacientes con artritis reumatoide. No se ha estudiado la farmacocinética de infiximab en pacientes de edad avanzada. No se han realizado ensayos en pacientes con enfermedad hepática o renal.

A las dosis únicas de 3, 5 o 10 mg/kg, los valores medianos de C_{max} fueron de 77, 118 y 277 microgramos/ml, respectivamente. La mediana de la vida media de eliminación a estos intervalos de dosis osciló entre 8 y 9,5 días. En la mayoría de los pacientes, infiximab se pudo detectar en el suero durante al menos 8 semanas después de la dosis única recomendada de 5 mg/kg para la enfermedad de Crohn y de 3 mg/kg cada 8 semanas para la artritis reumatoide como dosis de mantenimiento.

La administración repetida de infiximab (5 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas en la enfermedad de Crohn fistulizante, 3 o 10 mg/kg cada 4 u 8 semanas en artritis reumatoide) dio como resultado una ligera acumulación de infiximab en suero después de la segunda dosis. No se observó ninguna acumulación posterior clínicamente relevante. En la mayoría de los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante, infiximab se detectó en el suero durante 12 semanas (intervalo 4-28 semanas) después de la administración de la pauta posológica.

Población pediátrica

El análisis farmacocinético de la población de acuerdo a los datos obtenidos de pacientes con colitis ulcerosa ($N = 60$), enfermedad de Crohn ($N = 112$), artritis reumatoide juvenil ($N = 117$) y enfermedad de Kawasaki ($N = 16$) con un rango de edad total desde 2 meses a 17 años, indicó que la exposición al infiximab fue dependiente del peso corporal de forma no lineal. Tras la administración de 5 mg/kg de Remicade cada 8 semanas, la mediana pronosticada de la exposición al infiximab en estado estacionario (área bajo la curva de concentración-tiempo en estado estacionario, AUC_{ss}) en pacientes pediátricos entre 6 y 17 años fue aproximadamente un 20% inferior que la mediana pronosticada de la exposición al medicamento en estado estacionario en adultos. Se pronosticó que la mediana de la AUC_{ss} en pacientes pediátricos de 2 años a menos de 6 años sería aproximadamente un 40% inferior que en adultos, aunque el número de pacientes que respaldan esta estimación es limitado.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Infiximab no tiene reacciones cruzadas con TNF_α en especies distintas a la humana y chimpancés. Por lo tanto, los datos preclínicos sobre seguridad convencionales con infiximab son limitados. En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo llevado a cabo en ratones utilizando un anticuerpo análogo que inhibe selectivamente la actividad funcional del TNF_α del ratón, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad. En un estudio sobre la fertilidad y la función reproductora general, el número de ratones preñados se redujo después de la administración del mismo anticuerpo análogo. Se desconoce si este hallazgo se debió a los efectos sobre los machos y/o las hembras. En un estudio de toxicidad de 6 meses a dosis repetidas en ratones, utilizando el mismo anticuerpo análogo frente al TNF_α de ratón, se observaron depósitos cristalinos en la cápsula lenticular de algunos de los ratones machos tratados. No se han realizado revisiones oftalmológicas específicas en pacientes para investigar la relevancia de este hallazgo en el ser humano.

No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de infiximab. Los estudios en ratones deficientes en TNF_α demostraron que no había incremento en tumores cuando fueron estimulados con iniciadores y/o estimuladores tumorales conocidos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato sódico dibásico
Fosfato sódico monobásico
Polisorbato 80 (E433)

Sacarosa

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Período de validez

Antes de la reconstitución:

3 años a 2 °C-8 °C.

Remicade se puede conservar a temperaturas de hasta un máximo de 25 °C durante un único periodo de hasta 6 meses, pero sin sobrepasar la fecha de caducidad inicial. La nueva fecha de caducidad se debe escribir en la caja. Una vez que se ha extraído del almacenamiento refrigerado, Remicade no se debe devolver al almacenamiento refrigerado.

Tras la reconstitución y dilución:

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución diluida hasta 28 días a 2 °C-8 °C y durante 24 horas adicionales a 25 °C, una vez fuera de la refrigeración. Desde el punto de vista microbiológico, la solución para perfusión se debe administrar inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser más de 24 horas a 2 °C-8 °C, a menos que la reconstitución/dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Para las condiciones de conservación de hasta 25 °C antes de la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio Tipo 1 con tapón de goma y cierre de aluminio protegido por una tapa de plástico.

Remicade está disponible en envases con 1, 2, 3, 4 o 5 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

1. Calcular la dosis y el número de viales de Remicade necesarios. Cada vial de Remicade contiene 100 mg de infiximab. Calcular el volumen total de solución reconstituida de Remicade necesaria.
2. En condiciones asépticas, reconstituir cada vial de Remicade con 10 ml de agua para preparaciones inyectables, utilizando una jeringa equipada con una aguja de calibre 21 (0,8 mm) o menor. Retirar la tapa del vial y limpiar la parte superior con una torunda de algodón empapada en alcohol al 70%. Insertar la aguja de la jeringa en el vial en el centro del tapón de goma y dirigir el agua para preparaciones inyectables hacia la pared de vidrio del vial. Remover con suavidad la solución girando el vial para disolver el polvo liofilizado. Evitar la agitación prolongada o vigorosa. NO AGITAR. No es raro que durante la reconstitución se forme espuma en la solución. Dejar reposar la solución reconstituida durante 5 minutos. Comprobar que la solución es de incolora a amarillo claro y opalescente. En la solución pueden aparecer unas

pocas partículas finas translúcidas, ya que infiximab es una proteína. No utilizar si la solución presenta partículas opacas, alteración del color u otras partículas extrañas.

3. Diluir el volumen total de dosis de solución reconstituida de Remicade hasta 250 ml con solución para perfusión 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico. No diluir la solución reconstituida de Remicade con ningún otro diluyente. La dilución se puede realizar extrayendo del frasco de vidrio o de la bolsa de perfusión de 250 ml un volumen de la solución para perfusión 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico igual al volumen de Remicade reconstituido. Añadir lentamente el volumen total de solución reconstituida de Remicade al frasco o bolsa de perfusión de 250 ml. Mezclar suavemente. Para volúmenes superiores a 250 ml, usar una bolsa de perfusión más grande (por ejemplo, 500 ml, 1.000 ml) o usar varias bolsas de perfusión de 250 ml para asegurar que la concentración de la solución para perfusión no supere los 4 mg/ml. Si tras la reconstitución y dilución se almacena refrigerada, se debe dejar atemperar la solución para perfusión a temperatura ambiente a 25 °C durante 3 horas antes de la Etapa 4 (perfusión). El almacenamiento mas allá de las 24 horas a 2 °C-8 °C se aplica solo a la preparación de Remicade en la bolsa de perfusión.
4. Administrar la solución para perfusión durante un periodo no inferior al tiempo de perfusión recomendado (ver sección 4.2). Usar sólo un equipo para perfusión con un filtro de entrada de baja afinidad a proteínas, no pirogénico y estéril (tamaño del poro 1,2 micrómetros o menor). Dado que no incluye conservantes, se recomienda que la administración de la solución para perfusión se inicie lo antes posible y dentro de las 3 horas de la reconstitución y dilución. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser mas de 24 horas a 2 °C-8 °C, a menos que la reconstitución/dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas, (ver arriba sección 6.3). No conservar ninguna porción no utilizada de solución para perfusión para su reutilización.
5. No se han realizado estudios de compatibilidad física bioquímica para evaluar la administración conjunta de Remicade con otros agentes. No perfundir Remicade concomitantemente con otros agentes en la misma línea intravenosa.
6. Antes de su administración, inspeccionar visualmente Remicade en cuanto a partículas o alteración del color. No utilizar si se observan partículas opacas visibles, alteración del color o partículas extrañas.
7. 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 Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/116/001
EU/1/99/116/002
EU/1/99/116/003
EU/1/99/116/004
EU/1/99/116/005

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

Fecha de la primera autorización: 13/agosto/1999
Fecha de la última renovación: 02/julio/2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

Ficha técnica golimumab

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Simponi 45 mg/0,45 ml solución inyectable en pluma precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una pluma precargada contiene 45 mg de golimumab* en 0,45 ml. 1 ml de solución contiene 100 mg de golimumab.

Cada pluma precargada puede liberar de 0,1 ml a 0,45 ml (que corresponde de 10 mg a 45 mg de golimumab) en incrementos de 0,05 ml.

* Anticuerpo monoclonal IgG1κ humano producido en una línea celular de hibridoma murino mediante tecnología de DNA recombinante.

Excipiente con efecto conocido

Cada pluma precargada contiene 18,45 mg de sorbitol (E-420) por dosis de 45 mg.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en pluma precargada (inyectable), VarioJect

La solución es entre transparente y ligeramente opalescente, de incolora a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

Simponi en combinación con metotrexato (MTX) está indicado en el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular en niños a partir de 2 años, que no han respondido de forma adecuada al tratamiento previo con MTX.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar y supervisar por médicos cualificados, con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades para las cuales Simponi está indicado. A los pacientes tratados con Simponi se les debe entregar la Tarjeta de Información para el Paciente incluida en el envase.

Posología

La pluma precargada de 45 mg/0,45 ml es para pacientes pediátricos. Cada pluma precargada es para un solo uso en un solo paciente, y después de su uso se debe eliminar de forma inmediata.

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular en niños con peso corporal inferior a 40 kg

La dosis recomendada de Simponi en niños con un peso corporal inferior a 40 kg con artritis idiopática juvenil poliarticular es de 30 mg/m² de superficie corporal hasta una dosis única máxima de 40 mg

administrada una vez al mes, el mismo día de cada mes. El volumen de inyección prescrito se debe seleccionar en función de la altura y del peso del paciente, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis de Simponi en mililitros (ml) por altura y peso de los pacientes con AIJp

		Peso corporal total (kg)						
		10-12	13-17	18-22	23-27	28-32	33-37	38-39
		Dosis (ml)						
Altura (cm)	70 a < 75	0,15	0,15	0,2				
	75 a < 85	0,15	0,15	0,2	0,2			
	85 a < 95	0,15	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	
	95 a < 105	0,15	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3
	105 a < 115	0,15	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3	0,3
	115 a < 125	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3	0,35
	125 a < 135		0,2	0,25	0,3	0,3	0,35	0,35
	135 a < 145		0,25	0,25	0,3	0,3	0,35	0,35
	145 a < 155			0,25	0,3	0,35	0,35	0,4
	155 a < 165			0,3	0,3	0,35	0,35	0,4
	165 a < 175				0,35	0,35	0,4	0,4
	175 a < 180					0,35	0,4	0,4

Artritis idiopática juvenil poliarticular en niños con un peso corporal de al menos 40 kg

Para niños con un peso corporal de al menos 40 kg, está disponible una pluma precargada o una jeringa precargada de 50 mg. Para la posología de la pauta posológica de 50 mg, ver sección 4.2 de la Ficha Técnica de Simponi 50 mg pluma precargada o jeringa precargada.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza de manera habitual dentro de las 12 a 14 semanas de tratamiento (después de 3-4 dosis). Se debe reconsiderar la continuación del tratamiento en niños que no muestren evidencia de beneficio terapéutico dentro de este periodo de tiempo.

El uso de Simponi en pacientes menores de 2 años para la indicación de AIJp no es relevante.

Dosis olvidadas

Si un paciente se olvida inyectar Simponi en la fecha programada, se debe inyectar la dosis olvidada tan pronto como el paciente lo recuerde. Se debe indicar a los pacientes que no se inyecten una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

La siguiente dosis se debe administrar conforme a las siguientes recomendaciones:

- si la dosis se ha retrasado menos de 2 semanas, el paciente se debe inyectar la dosis olvidada y mantener el calendario original.
- si la dosis se ha retrasado más de 2 semanas, el paciente se debe inyectar la dosis olvidada y se debe establecer un nuevo calendario a partir de la fecha de esta inyección.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática

No se ha estudiado Simponi en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones de dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de golimumab en pacientes con AIJp menores de 2 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Simponi es para administrar por vía subcutánea. Tras un entrenamiento adecuado en la técnica de la inyección subcutánea, los pacientes se pueden autoinyectar si su médico lo considera adecuado, con

seguimiento médico según sea necesario. Se debe enseñar a los pacientes a inyectarse el volumen prescrito de Simponi de acuerdo con las instrucciones de uso detalladas que figuran en el envase.

Para consultar las instrucciones de administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

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

Tuberculosis (TB) activa u otras infecciones graves como sepsis, e infecciones oportunistas (ver sección 4.4).

Insuficiencia cardíaca moderada o grave (clase III/IV según la clasificación NYHA) (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Infecciones

Se debe vigilar de cerca a los pacientes para detectar infecciones, incluida la tuberculosis, antes, durante y tras el tratamiento con golimumab. Dado que la eliminación de golimumab puede llevar hasta 5 meses, se debe continuar el control a lo largo de este periodo. Si un paciente desarrolla una infección grave o sepsis no se debe continuar el tratamiento con golimumab (ver sección 4.3).

No se debe administrar golimumab a pacientes con una infección activa, clínicamente importante. Se debe tener precaución cuando se considere la utilización de golimumab en pacientes con infección crónica o antecedentes de infección recurrente. Se debe advertir a los pacientes de forma adecuada, de los factores de riesgo potenciales de infección y de que eviten la exposición a los mismos.

Los pacientes que estén utilizando antagonistas del TNF son más sensibles a padecer infecciones graves.

En pacientes tratados con golimumab se han notificado infecciones bacterianas (incluida sepsis y neumonía), por micobacterias (incluida la tuberculosis), fúngicas invasivas y oportunistas, algunas de las cuales condujeron a la muerte. Algunas de estas infecciones graves se han producido en pacientes con tratamiento inmunosupresor concomitante que, junto con la enfermedad subyacente, puede predisponer a la aparición de infecciones. Aquellos pacientes que desarrollen una nueva infección cuando están en tratamiento con golimumab se deben controlar estrechamente y someter a una completa evaluación diagnóstica. Si el paciente desarrolla una nueva infección grave o sepsis, se debe suspender la administración de golimumab e iniciarse el tratamiento antimicrobiano o antifúngico adecuado hasta que la infección esté controlada.

Antes de iniciar el tratamiento con golimumab, para los pacientes que hayan residido o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasivas como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas, se deben considerar cuidadosamente los beneficios y los riesgos del tratamiento con golimumab. En pacientes de riesgo tratados con golimumab, se debe sospechar una infección fúngica invasiva si desarrollan una enfermedad sistémica grave. Si es factible, el diagnóstico y la administración del tratamiento antifúngico empírico en estos pacientes, se debe consultar con un médico con experiencia en el cuidado de pacientes con infecciones fúngicas invasivas.

Tuberculosis

Se han notificado casos de tuberculosis en pacientes que recibieron golimumab. Se ha observado que en la mayoría de estos casos la tuberculosis fue extrapulmonar, y se presentó como enfermedad local o diseminada.

Antes de iniciar el tratamiento con golimumab, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de infección tuberculosa activa e inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una historia clínica detallada con antecedentes de tuberculosis o posible contacto previo con la enfermedad y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Se deben realizar en todos los pacientes pruebas de detección adecuadas, esto es prueba cutánea de la tuberculina o análisis de sangre y radiografía de tórax (conforme a las recomendaciones locales). Se recomienda anotar en la Tarjeta de Información para el Paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si se diagnostica una tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con golimumab (ver sección 4.3).

Si se sospecha de tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis. En todas las situaciones que se describen a continuación, se debe considerar de forma cuidadosa la relación beneficio/riesgo del tratamiento con golimumab.

Si se diagnostica tuberculosis inactiva ("latente"), se debe iniciar el tratamiento para la misma con medicamentos para la tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con golimumab, y de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar el tratamiento frente a tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con golimumab en pacientes que presenten varios o importantes factores de riesgo de tuberculosis y una prueba negativa para tuberculosis latente. Se debe considerar también la utilización de tratamiento frente a tuberculosis antes del inicio del tratamiento con golimumab en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un curso adecuado de tratamiento.

Se han producido casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con golimumab durante y después del tratamiento de tuberculosis latente. Los pacientes que reciben golimumab se deben controlar de cerca para detectar signos y/o síntomas de tuberculosis activa, incluidos pacientes con prueba negativa para tuberculosis latente, pacientes que están en tratamiento de tuberculosis latente, o pacientes que fueron tratados previamente de infección tuberculosa.

Se debe indicar a todos los pacientes que consulten con su médico si aparecen signos/síntomas indicativos de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con golimumab.

Reactivación del virus de hepatitis B

Se ha producido reactivación de hepatitis B en pacientes que recibieron un antagonista del TNF incluido golimumab, y que son portadores crónicos de este virus (esto es, positivos para el antígeno de superficie). Algunos casos tuvieron un desenlace mortal.

Los pacientes se deben hacer la prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con golimumab. En aquellos pacientes que den positivo a la prueba de infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de hepatitis B.

Los portadores del VHB que precisen tratamiento con golimumab se deben monitorizar estrechamente para detectar signos y/o síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento, y durante los meses siguientes a la finalización del tratamiento. No se dispone de suficientes datos sobre el tratamiento de pacientes portadores de VHB que reciben de forma conjunta tratamiento con antivirales y antagonistas TNF para evitar la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con golimumab y se iniciará un tratamiento antiviral eficaz junto con un tratamiento de soporte adecuado.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Se desconoce el posible papel del tratamiento con antagonistas del TNF en el desarrollo de neoplasias. En base a los conocimientos actuales, no se puede excluir el riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia

u otras neoplasias en pacientes tratados con un agente antagonista del TNF. Se debe tener precaución cuando se considere el tratamiento con antagonistas del TNF en pacientes con antecedentes de neoplasia o cuando se valore si continuar con el tratamiento en pacientes que desarrollen neoplasia.

Neoplasias pediátricas

Durante la poscomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento ≤ 18 años). Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias incluidas neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Linfoma y leucemia

En las fases controladas de los ensayos clínicos de todos los antagonistas del TNF, entre ellos golimumab, se han observado más casos de linfomas entre los pacientes que recibieron tratamiento anti-TNF que en los pacientes control. Durante los ensayos clínicos fase IIb y fase III en artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (Aps) y espondilitis anquilosante (EA) con Simponi, la incidencia de linfoma en pacientes tratados con golimumab fue superior a la esperada en la población general. Se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con golimumab. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide (con enfermedad inflamatoria de larga duración y de alta actividad), lo que complica la estimación del riesgo.

Durante la poscomercialización se han notificado en raras ocasiones casos de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL) en pacientes tratados con antagonistas del TNF (ver sección 4.8). Este tipo raro de linfoma de células T, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente provoca la muerte. La mayoría de los casos han ocurrido en varones adolescentes y adultos jóvenes, mientras casi todos ellos recibían tratamiento concomitante con azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP) para la enfermedad inflamatoria intestinal. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con golimumab se debe considerar cuidadosamente. El riesgo de desarrollo de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con antagonistas del TNF no se puede excluir.

Neoplasias distintas al linfoma

En las fases controladas de los ensayos clínicos fase IIb y fase III en AR, APs, EA y colitis ulcerosa (CU) con Simponi la incidencia de neoplasias distintas al linfoma (excluyendo el cáncer de piel no melanoma) fue similar entre los grupos de golimumab y control.

Displasia/carcinoma de colon

Se desconoce si el tratamiento con golimumab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerosa que presentan un riesgo elevado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o que han presentado antecedentes de displasia o carcinoma de colon se deben someter a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia, antes de recibir el tratamiento y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación debería incluir colonoscopia y biopsia según recomendaciones locales. En pacientes con displasia de nuevo diagnóstico, tratados con golimumab, se deben evaluar cuidadosamente los riesgos y los beneficios para los pacientes y se debe considerar la interrupción del tratamiento.

En un ensayo clínico exploratorio que evaluaba el uso de golimumab en pacientes con asma persistente grave, se notificaron más neoplasias en pacientes tratados con golimumab comparado con los pacientes control (ver sección 4.8). Se desconoce la relevancia de este dato.

En un ensayo clínico exploratorio en el cual se evaluaba el uso de otro agente anti-TNF, infliximab, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de moderada a grave, se notificaron más neoplasias, principalmente de pulmón o cabeza y cuello, en los pacientes tratados con infliximab comparado con los pacientes control. Todos los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo importante. Por lo tanto, se debe tener precaución al usar cualquier antagonista del TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con riesgo elevado de neoplasia por tabaquismo importante.

Cánceres de piel

Se han notificado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido golimumab (ver sección 4.8). Se recomiendan exámenes periódicos de la piel, especialmente en pacientes con factores de riesgo para cáncer de piel.

Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)

Con los antagonistas del TNF, incluido golimumab, se han comunicado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y de nueva aparición de ICC. Algunos casos tuvieron un desenlace mortal. En un ensayo clínico con otro antagonista del TNF se ha observado empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva y aumento de la mortalidad por ICC. No se ha estudiado golimumab en pacientes con ICC. Golimumab se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (clase I/II según la clasificación NYHA). Los pacientes se deben vigilar de cerca y no se debe continuar el tratamiento con golimumab en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o en los que se observe un empeoramiento de la insuficiencia cardiaca (ver sección 4.3).

Trastornos neurológicos

El uso de antagonistas del TNF, incluido golimumab, ha sido asociado con la nueva aparición de casos o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiológica de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple y enfermedades desmielinizantes periféricas. En pacientes con enfermedades desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición, se deben considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento con anti-TNF antes del inicio del tratamiento con golimumab. Si aparecen estas enfermedades, se debe considerar la interrupción de golimumab (ver sección 4.8).

Cirugía

La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con golimumab en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas, incluida la artroplastia, es limitada. Si se planea una intervención quirúrgica se debe tener en cuenta la larga semivida de este medicamento. En un paciente que requiera cirugía durante el tratamiento con golimumab se debe controlar estrechamente la aparición de infecciones, y adoptar las medidas adecuadas.

Inmunosupresión

Existe la posibilidad de que los antagonistas del TNF, incluido golimumab, afecten a las defensas del huésped frente a infecciones y neoplasias, ya que el TNF es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmunitaria celular.

Procesos autoinmunes

La deficiencia relativa de TNF α que provoca el tratamiento anti-TNF, puede desencadenar el inicio de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con golimumab y es positivo para anticuerpos anti-DNA de doble cadena, se debe interrumpir el tratamiento con golimumab (ver sección 4.8).

Reacciones hematológicas

Se han notificado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido golimumab. Se debe indicar a todos los pacientes que si desarrollan signos y síntomas indicativos de discrasias sanguíneas (por ejemplo fiebre persistente, sangrado, cardenales, palidez) deben acudir inmediatamente en busca de asistencia médica. Se debe considerar interrumpir la administración de golimumab en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas.

Administración concomitante de antagonistas del TNF y anakinra

Se observaron infecciones graves y neutropenia en ensayos clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro antagonista del TNF, etanercept, sin beneficio clínico añadido. Debido a la naturaleza de los acontecimientos adversos observados con el tratamiento de combinación, pueden aparecer toxicidades similares también con la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF. No se recomienda la administración conjunta de golimumab y anakinra.

Administración concomitante de antagonistas del TNF y abatacept

En los ensayos clínicos la administración conjunta de antagonistas del TNF y abatacept se ha asociado con un incremento en el riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves comparado con la administración de antagonistas del TNF en monoterapia, sin incremento en el beneficio clínico. No se recomienda la administración conjunta de golimumab y abatacept.

Administración concomitante con otros tratamientos biológicos

No hay información suficiente relativa al uso concomitante de golimumab con otros tratamientos biológicos utilizados para tratar las mismas enfermedades que golimumab. No se recomienda el uso concomitante de golimumab con estos medicamentos biológicos debido a la posibilidad de un aumento del riesgo de infección y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Cambio entre fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) biológicos

Se debe tener cuidado y los pacientes deben ser monitorizados cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, ya que la superposición de la actividad biológica puede aumentar todavía más el riesgo de acontecimientos adversos, incluida la infección.

Vacunas/agentes infecciosos terapéuticos

Los pacientes tratados con golimumab pueden recibir simultáneamente vacunas, excepto vacunas de microorganismos vivos (ver las secciones 4.5 y 4.6). En pacientes que están recibiendo tratamiento anti-TNF, los datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos son limitados. El uso de vacunas de microorganismos vivos puede producir infecciones, incluso diseminadas.

Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos como bacterias vivas atenuadas (por ej., la instalación de BCG en la vejiga para el tratamiento del cáncer) pueden producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de agentes infecciosos terapéuticos con golimumab.

Reacciones alérgicas

En la experiencia poscomercialización, se han observado reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (que incluye reacción anafiláctica) tras la administración de golimumab. Algunas de estas reacciones se produjeron tras la primera administración de golimumab. Si se produce una reacción anafiláctica u otras reacciones alérgicas graves, se debe interrumpir inmediatamente la administración de golimumab e iniciar el tratamiento adecuado.

Sensibilidad al látex

La tapa de la aguja en la pluma precargada se fabrica a partir de goma seca natural que contiene látex, y puede provocar reacciones alérgicas en personas con sensibilidad al látex.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En los ensayos de fase III en AR, APs, EA y CU, no se observaron diferencias globales en reacciones adversas (RAs), reacciones adversas graves (RAGs) e infecciones graves en pacientes de edad igual o superior a 65 años que recibieron golimumab comparado con pacientes más jóvenes. No obstante, se deben tomar precauciones cuando se traten pacientes de edad avanzada y prestar especial atención en relación con la aparición de infecciones. No hubo pacientes de edad igual o superior a 45 años en el ensayo de espondiloartritis axial no radiológica (EsA axial no-radiológica).

Insuficiencia renal y hepática

No se han llevado a cabo ensayos específicos de golimumab en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Golimumab se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

Pediatría

Vacunas

Siempre que sea posible, antes de iniciar el tratamiento con golimumab se recomienda que los pacientes pediátricos tengan al día todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación en vigor (ver arriba Vacunas/agentes infecciosos terapéuticos).

Excipientes

Simponi contiene sorbitol (E-420). En pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen sorbitol (o fructosa) administrados de forma concomitante y la ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta (ver sección 2).

Potenciales errores de medicación

Es importante que se administre la dosis correcta según se indica en la posología (ver sección 4.2). Se debe tener cuidado para asegurar que los pacientes no están infra o sobre dosificados.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Uso concomitante con otros tratamientos biológicos

No se recomienda la administración conjunta de golimumab con otros tratamientos biológicos utilizados para tratar las mismas enfermedades que golimumab, incluidas anakinra y abatacept (ver sección 4.4).

Vacunas de microorganismos vivos/agentes infecciosos terapéuticos

Las vacunas de microorganismos vivos no se deben administrar de manera simultánea con golimumab (ver las secciones 4.4 y 4.6).

No se recomienda la administración simultánea de agentes infecciosos terapéuticos y golimumab (ver sección 4.4).

Metotrexato

Aunque el uso concomitante de MTX provoca un aumento de las concentraciones en estado estacionario de golimumab en pacientes con AR, APs o EA, los datos no sugieren que sea necesario realizar un ajuste de dosis ni de golimumab ni de MTX (ver sección 5.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con golimumab.

Embarazo

Hay una cantidad moderada de embarazos que estuvieron expuestos a golimumab (aproximadamente 400), registrados de forma prospectiva, que finalizaron en recién nacido vivo con desenlace conocido, entre los que se incluyen 220 embarazos expuestos durante el primer trimestre. En un estudio poblacional del Norte de Europa con 131 embarazos (y 134 lactantes), hubo 6/134 (4,5%) acontecimientos de anomalías congénitas importantes tras la exposición a Simponi en el útero frente a 599/10.823 (5,5%) de acontecimientos procedentes de tratamientos sistémicos no biológicos comparado con el 4,6% en la población general del estudio. Las razones de probabilidades (OR, por sus siglas en inglés) ajustadas por las variables de confusión fueron OR de 0,79 (IC del 95% 0,35-1,81) para Simponi frente a tratamientos sistémicos no biológicos, y OR de 0,95 (IC del 95% 0,42-2,16) para Simponi frente a la población general, respectivamente.

Debido a su inhibición del TNF, la administración de golimumab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmunitaria normal en el recién nacido. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3). La experiencia clínica disponible es limitada. Golimumab sólo se debe usar durante el embarazo si fuese estrictamente necesario.

Golimumab atraviesa la placenta. Tras el tratamiento con anticuerpos monoclonales antagonistas del TNF durante el embarazo, se han detectado anticuerpos hasta 6 meses en el suero de los lactantes nacidos de mujeres tratadas. Por lo tanto, estos niños pueden tener un mayor riesgo de infección. No se recomienda la administración de vacunas de virus vivos a los lactantes expuestos a golimumab en el útero durante los 6 meses después de la última inyección de golimumab de la madre durante el embarazo (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Lactancia

Se desconoce si golimumab es excretado en la leche materna o si se absorbe de forma sistémica después de la ingestión. Se ha observado que golimumab pasa a la leche materna en el mono, y como las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche, las mujeres no deben dar el pecho durante y al menos 6 meses después del tratamiento con golimumab.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad en animales con golimumab. Un estudio de fertilidad en ratones, utilizando un anticuerpo análogo que inhibe selectivamente la actividad funcional del TNF α del ratón, no mostró efectos relevantes sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Simponi sobre la capacidad para montar en bicicleta, conducir y utilizar máquinas es pequeña. Sin embargo, se puede producir mareo tras la administración de Simponi (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa (RA) más frecuente notificada en el periodo controlado de los ensayos pivotaes en AR, APs, EA, EsA axial no-radiológica, y CU, fue la infección del tracto respiratorio superior, produciéndose en el 12,6% de los pacientes tratados con golimumab, comparado con el 11,0% de los pacientes control. Las reacciones adversas (RAs) más graves que se han notificado con golimumab son infecciones graves (como sepsis, neumonía, TB, infecciones fúngicas invasivas e infecciones oportunistas), trastornos desmielinizantes, la reactivación del VHB, ICC, procesos autoinmunes (síndrome tipo lupus), reacciones hematológicas, hipersensibilidad sistémica grave (que incluye reacción anafiláctica), vasculitis, linfoma y leucemia (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 2 se enumeran las RAs observadas en los ensayos clínicos y las notificadas de la experiencia poscomercialización a nivel mundial con el uso de golimumab. Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las RAs se enumeran según su frecuencia de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2
Tabla de las RAs

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Infección del tracto respiratorio superior (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis)
Frecuentes:	Infecciones bacterianas (como celulitis), infección del tracto respiratorio inferior (como neumonía), infecciones víricas (como influenza y herpes), bronquitis, sinusitis, infecciones fúngicas superficiales, absceso
Poco frecuentes:	Sepsis que incluye shock séptico, pielonefritis
Raras:	Tuberculosis, infecciones oportunistas (como infecciones fúngicas invasivas [histoplasmosis, coccidioidomicosis y neumocistiasis], bacterianas, infección micobacteriana atípica y protozoaria), reactivación de hepatitis B, artritis bacteriana, bursitis infecciosa
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
Poco frecuentes:	Neoplasias (como cáncer de piel, carcinoma de células escamosas, nevo melanocítico)
Raras:	Linfoma, leucemia, melanoma, carcinoma de células de Merkel
Frecuencia no conocida:	Linfoma hepatoesplénico de células T*, sarcoma de Kaposi
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	Leucopenia (que incluye neutropenia), anemia
Poco frecuentes:	Trombocitopenia, pancitopenia
Raras:	Anemia aplásica, agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes:	Reacciones alérgicas (broncoespasmo, hipersensibilidad, urticaria), autoanticuerpo positivo
Raras:	Reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (que incluye reacción anafiláctica), vasculitis (sistémica), sarcoidosis
Trastornos endocrinos	
Poco frecuentes:	Trastorno de tiroides (como hipotiroidismo, hipertiroidismo y bocio)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes:	Glucosa en sangre elevada, lípidos elevados
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Depresión, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Mareo, cefalea, parestesia
Poco frecuentes:	Trastornos del equilibrio
Raras:	Trastornos desmielinizantes (central y periférico), disgeusia
Trastornos oculares:	
Poco frecuentes:	Trastornos visuales (como visión borrosa y disminución de la agudeza visual), conjuntivitis, alergia ocular (como prurito e irritación)
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes:	Arritmia, trastorno isquémico de la arteria coronaria
Raras:	Insuficiencia cardíaca congestiva (nueva aparición o empeoramiento)

Trastornos vasculares	Frecuentes: Hipertensión Poco frecuentes: Trombosis (como venosa profunda y aórtica), rubefacción Raras: Fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: Asma y síntomas relacionados (como sibilancias e hiperactividad bronquial) Poco frecuentes: Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: Dispepsia, dolor abdominal y gastrointestinal, náuseas, alteraciones gastrointestinales inflamatorias (como gastritis y colitis), estomatitis Poco frecuentes: Estreñimiento, enfermedad por reflujo gastroesofágico
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes: Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada Poco frecuentes: Colelitiasis, trastornos hepáticos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: Prurito, erupción, alopecia, dermatitis Poco frecuentes: Reacción cutánea ampollosa, psoriasis (por nueva aparición o empeoramiento de psoriasis pre-existente, palmar/plantar y pustular), urticaria Raras: Reacciones liquenoides, exfoliación de la piel, vasculitis (cutánea) Frecuencia no conocida: Empeoramiento de los síntomas de dermatomiositis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras: Síndrome tipo lupus
Trastornos renales y urinarios	Raras: Trastornos vesicales, trastornos renales
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes: Trastornos de la mama, trastornos del ciclo menstrual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: Pirexia, astenia, reacción en la zona de inyección (como eritema, urticaria, induración, dolor, cardenales, prurito, irritación y parestesia en la zona de inyección), malestar torácico Raras: Alteración de la cicatrización
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:	Frecuentes: Fracturas óseas

* Observado con otros antagonistas del TNF.

A lo largo de esta sección, la mediana de duración del seguimiento (aproximadamente 4 años) se presenta, en general, para todos los tratamientos de golimumab. Donde el tratamiento de golimumab se describe por dosis, la mediana de duración del seguimiento varía (aproximadamente, 2 años para dosis de 50 mg y aproximadamente, 3 años para dosis de 100 mg), ya que los pacientes pueden haber cambiado entre las dosis.

Descripción de algunas reacciones adversas al medicamento

Infecciones

La reacción adversa más frecuente notificada, en el periodo controlado de los ensayos pivotales, fue la infección del tracto respiratorio superior, presente en el 12,6% de los pacientes tratados con golimumab (incidencia por cada 100 pacientes-año: 60,8; intervalo de confianza [IC] del 95%: 55,0, 67,1) comparado con el 11,0% de los pacientes control (incidencia por cada 100 pacientes-año: 54,5; IC del 95%: 46,1, 64,0). En las fases controladas y no controladas de estos ensayos con una mediana de seguimiento, de aproximadamente 4 años, la incidencia por cada 100 pacientes-año de infecciones del tracto respiratorio superior fue de 34,9 episodios, IC del 95%: 33,8, 36,0 en los pacientes tratados con golimumab.

En el periodo controlado de los ensayos pivotales, se observaron infecciones en el 23,0% de los pacientes tratados con golimumab (incidencia por cada 100 pacientes-año: 132,0; IC del 95%: 123,3, 141,1) comparado con el 20,2% de los pacientes control (incidencia por cada 100 pacientes-año: 122,3; IC del 95%: 109,5, 136,2). En las fases controladas y no controladas de estos ensayos con una mediana de seguimiento, de aproximadamente 4 años, la incidencia por cada 100 pacientes-año de infecciones fue de 81,1 episodios, IC del 95%: 79,5, 82,8 en los pacientes tratados con golimumab.

En el periodo controlado de los ensayos en AR, APs, EA y EsA axial no-radiológica, se observaron infecciones graves en el 1,2% de los pacientes tratados con golimumab y en el 1,2% de los pacientes control. Durante el seguimiento la incidencia de infecciones graves por cada 100 pacientes-año en el periodo controlado de los ensayos en AR, APs, EA y EsA axial no-radiológica, fue de 7,3 episodios; IC del 95%: 4,6, 11,1 en el grupo de tratamiento con golimumab 100 mg, 2,9; IC del 95%: 1,2, 6,0 en el grupo de tratamiento con golimumab 50 mg y 3,6; IC del 95%: 1,5, 7,0 en el grupo placebo. En el periodo controlado de los ensayos de CU de inducción con golimumab, se observaron infecciones graves en el 0,8% de los pacientes tratados con golimumab comparado con el 1,5% de los pacientes tratados con placebo. Las infecciones graves detectadas en los pacientes tratados con golimumab fueron tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida sepsis y neumonía, infecciones fúngicas invasivas y otras infecciones oportunistas. Algunas de estas infecciones han tenido un desenlace mortal. En las fases controladas y no controladas de los ensayos pivotales con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se observó una mayor incidencia de infecciones graves, incluyendo infecciones oportunistas y TB en pacientes tratados con golimumab 100 mg comparado con los pacientes tratados con golimumab 50 mg. La incidencia por cada 100 pacientes-año de todas las infecciones graves fue de 4,1 episodios, IC del 95%: 3,6, 4,5 en los pacientes tratados con golimumab 100 mg y de 2,5 episodios, IC del 95%: 2,0, 3,1 en los pacientes tratados con golimumab 50 mg.

Neoplasias

Linfoma

En los ensayos pivotales, la incidencia de linfoma en los pacientes tratados con golimumab fue mayor que la esperada en la población general. En las fases controladas y no controladas de estos ensayos con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se observó una mayor incidencia de linfoma en pacientes tratados con golimumab 100 mg comparada con los pacientes tratados con golimumab 50 mg. Se diagnosticó linfoma en 11 pacientes (1 en el grupo de tratados con golimumab 50 mg y 10 en los grupos de tratados con golimumab 100 mg) con una incidencia (IC del 95%) por cada 100 pacientes-año durante el seguimiento de 0,03 (0,00, 0,15) y de 0,13 (0,06, 0,24) episodios con golimumab 50 mg y 100 mg, respectivamente, y de 0,00 (0,00, 0,57) episodios con placebo. La mayoría de los linfomas se produjeron en el estudio GO-AFTER, que reclutó pacientes previamente expuestos a agentes anti-TNF, siendo su enfermedad de mayor duración y más refractaria (ver sección 4.4).

Neoplasias distintas al linfoma

En los periodos controlados de los ensayos pivotales y durante aproximadamente 4 años de seguimiento, la incidencia de neoplasias distintas al linfoma (excluido el cáncer de piel no melanoma) fue similar en el grupo tratado con golimumab y en los grupos control. Durante aproximadamente

4 años de seguimiento, la incidencia de neoplasias distintas al linfoma (excluyendo cáncer de piel no melanoma) fue similar a la de la población general.

En los periodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se diagnosticó cáncer de piel no melanoma en 5 pacientes tratados con placebo, 10 con golimumab 50 mg y 31 con golimumab 100 mg, siendo la incidencia (IC del 95%) por 100 pacientes y año de seguimiento de 0,36 (0,26, 0,49) con golimumab combinado y de 0,87 (0,28, 2,04) con placebo.

En los periodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se diagnosticaron neoplasias, sin incluir melanoma, linfoma ni cáncer de piel no melanoma, en 5 pacientes tratados con placebo, 21 con golimumab 50 mg y 34 con golimumab 100 mg, siendo la incidencia (IC del 95%) por 100 pacientes y año de seguimiento de 0,48 (0,36, 0,62) con golimumab combinado y de 0,87 (0,28, 2,04) con placebo (ver sección 4.4).

Casos notificados en los ensayos clínicos en asma

En un ensayo clínico exploratorio, los pacientes con asma grave persistente recibieron una dosis de carga de golimumab (150% de la dosis asignada) por vía subcutánea en la semana 0, seguida de golimumab 200 mg, golimumab 100 mg o golimumab 50 mg por vía subcutánea cada 4 semanas hasta la semana 52. Se notificaron ocho neoplasias en el grupo combinado de tratamiento con golimumab (n = 230) y ninguno en el grupo placebo (n = 79). Se notificó linfoma en 1 paciente, cáncer de piel no melanoma en 2 pacientes y otras neoplasias en 5 pacientes. No se observó un agrupamiento específico de ningún tipo de neoplasia.

Durante la fase controlada con placebo del ensayo, la incidencia (IC del 95%) de todas las neoplasias por 100 pacientes y año de seguimiento en el grupo de tratamiento con golimumab fue de 3,19 (1,38, 6,28). En este ensayo, la incidencia (IC del 95%) por 100 pacientes y año de seguimiento en los tratados con golimumab fue de 0,40 (0,01, 2,20) para el linfoma, de 0,79 (0,10, 2,86) para el cáncer de piel no melanoma y de 1,99 (0,64, 4,63) para otras neoplasias. En los pacientes que recibieron placebo, la incidencia (IC del 95%) por 100 pacientes y año de seguimiento de estas neoplasias fue de 0,00 (0,00, 2,94). Se desconoce la relevancia de este dato.

Trastornos neurológicos

En los periodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se observó una mayor incidencia de enfermedad desmielinizante en pacientes tratados con golimumab 100 mg comparado con pacientes tratados con golimumab 50 mg (ver sección 4.4).

Elevaciones de las enzimas hepáticas

En el periodo controlado de los ensayos pivotaes en AR y APs, la proporción de pacientes tratados con golimumab y de pacientes control que presentaron elevación leve de la ALT (> 1 y < 3 x límite superior de la normalidad [LSN]) fue similar (del 22,1% al 27,4%); en los ensayos en EA y en EsA axial no-radiológica, se observó una elevación leve de la ALT en un mayor número de pacientes tratados con golimumab (26,9%) que de pacientes control (10,6%). En los periodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes en AR y APs, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 5 años la incidencia de la elevación leve de la ALT también fue similar en los pacientes tratados con golimumab y en los pacientes control. En el periodo controlado de los ensayos pivotaes en CU de inducción con golimumab, se observaron elevaciones leves de la ALT (> 1 y < 3 x LSN) en proporciones similares entre pacientes tratados con golimumab y pacientes control (de 8,0% a 6,9%, respectivamente). En los periodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes en CU, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, la proporción de pacientes con elevación leve de la ALT fue del 24,7% en pacientes que reciben golimumab durante el periodo de mantenimiento del estudio en CU.

En el periodo controlado de los ensayos pivotaes en AR y EA, la elevación de la ALT ≥ 5 x LSN fue poco frecuente y se observó en más pacientes tratados con golimumab (del 0,4% al 0,9%) que en pacientes control (0,0%). No se observó esta tendencia en la población con APs. En los periodos

controlados y no controlados de los ensayos pivotaes en AR, APs y EA, con una mediana de seguimiento de 5 años, la elevación de la ALT ≥ 5 x LSN tuvo una incidencia similar en los pacientes tratados con golimumab y los pacientes control. Por lo general, estas elevaciones fueron asintomáticas y las alteraciones disminuyeron o desaparecieron al continuar o suspender el tratamiento con golimumab o al modificar los medicamentos concomitantes. No se notificaron casos en los periodos controlados y no controlados del ensayo de la EsA axial no-radiológica (hasta 1 año). En los periodos controlados de los ensayos pivotaes en CU de inducción con golimumab, se observaron elevaciones de la ALT ≥ 5 x LSN en proporciones similares entre pacientes tratados con golimumab y tratados con placebo (de 0,3% a 1,0%, respectivamente). En los periodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes en CU, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, la proporción de pacientes con elevación de la ALT ≥ 5 x LSN fue del 0,8% en pacientes que reciben golimumab durante el periodo de mantenimiento del estudio en CU.

Dentro de los ensayos pivotaes en AR, APs, EA y EsA axial no-radiológica, un paciente en un ensayo en AR con alteraciones hepáticas previas y medicamentos como factor de confusión que había recibido golimumab sufrió una hepatitis icterica no infecciosa que resultó mortal. No se puede excluir el papel de golimumab como un factor contribuyente o agravante.

Reacciones en la zona de inyección

En los periodos controlados de los ensayos pivotaes, el 5,4% de los pacientes tratados con golimumab presentaron reacciones en la zona de inyección, frente al 2,0% en los pacientes control. La presencia de anticuerpos anti-golimumab puede incrementar el riesgo de reacciones en la zona de inyección. La mayoría de las reacciones en la zona de inyección fueron leves o moderadas, siendo la manifestación más frecuente el eritema en la zona de inyección. Las reacciones en la zona de inyección no suelen requerir que se interrumpa el tratamiento.

En los ensayos controlados de fase IIb y/o III en AR, APs, EA, EsA axial no-radiológica, asma persistente grave y en los ensayos de fase II/III en CU, ningún paciente tratado con golimumab sufrió reacciones anafilácticas.

Autoanticuerpos

Durante el año de seguimiento de los periodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes, el 3,5% de los pacientes tratados con golimumab y el 2,3% de los pacientes control tuvieron por primera vez un resultado positivo para ANA (título de 1:160 o mayor). La frecuencia de anticuerpos anti-DNA de doble cadena (anti-dsDNA) al año de seguimiento fue del 1,1% en los pacientes que al inicio del tratamiento habían sido negativos para dichos anticuerpos.

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil poliarticular

La seguridad de golimumab ha sido estudiada en un ensayo de fase III en 173 pacientes de 2 a 17 años con AIJp. El periodo medio de seguimiento fue de dos años, aproximadamente. En este ensayo, el tipo y la frecuencia de las reacciones adversas notificadas fueron en general similares a aquellas observadas en los ensayos en AR en adultos.

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 nacional de notificación** incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se han administrado dosis únicas de hasta 10 mg/kg por vía intravenosa en un ensayo clínico sin que se haya establecido toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda el control del paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas y se instaurará inmediatamente el tratamiento sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), código ATC: L04AB06

Mecanismo de acción

Golimumab es un anticuerpo monoclonal humano que forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF- α humano, la soluble y la transmembranosa, impidiendo así la unión del TNF- α a sus receptores.

Efectos farmacodinámicos

Se ha demostrado que la unión de golimumab al TNF humano neutraliza la expresión inducida por el TNF- α de la molécula de adhesión selectina E, la molécula de adhesión endotelial 1 (VCAM-1) y la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) de las células endoteliales humanas. *In vitro*, golimumab también inhibe la secreción inducida por el TNF de las interleucinas 6 y 8 (IL-6, IL-8) y del factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) por parte de las células endoteliales humanas.

Se ha observado una mejoría de la concentración de la proteína C reactiva (PCR) comparado con los grupos placebo, y el tratamiento con Simponi dio lugar a reducciones significativas de la concentración en suero de IL-6, ICAM-1, matriz metaloproteínasa 3 (MMP-3) y factor de crecimiento endotelial (VEGF) con respecto a los valores basales comparado con el tratamiento de control. También se redujeron los niveles del TNF- α en los pacientes con AR y EA y de la IL-8 en los pacientes con APs. Estos cambios se observaron en la primera evaluación (semana 4) tras la dosis inicial de Simponi y por lo general se mantuvieron hasta la semana 24.

Eficacia clínica

Artritis idiopática juvenil poliarticular

La seguridad y eficacia de Simponi se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de retirada del tratamiento (GO-KIDS) en 173 niños (de 2 a 17 años) con ALJ activa con al menos 5 articulaciones activas y una respuesta inadecuada a MTX. En el ensayo se incluyeron niños con AJJ con presentación poliarticular (poliartritis positiva o negativa para el factor reumatoide, oligoartritis extendida, artritis psoriásica juvenil o AJJ sistémica sin síntomas sistémicos presentes). La mediana del número de articulaciones activas en el momento basal fue de 12 y la mediana de PCR fue de 0,17 mg/dl.

La Parte 1 del ensayo consistió en una fase abierta de 16 semanas en la que se incluyó a 173 niños que recibieron Simponi 30 mg/m² (un máximo de 50 mg) por vía subcutánea cada 4 semanas y MTX. Los 154 niños que alcanzaron una respuesta del American College of Rheumatology (ACR)-pediátrico 30 en la semana 16, se incorporaron a la Parte 2 del estudio, la fase aleatorizada de retirada del tratamiento, y recibieron Simponi 30 mg/m² (un máximo de 50 mg) + MTX o placebo + MTX cada 4 semanas. Después de un brote de la enfermedad, los niños recibieron Simponi 30 mg/m² (un máximo de 50 mg) + MTX. En la semana 48, los niños pasaron a una extensión a largo plazo.

Los niños en este estudio demostraron respuestas ACR-pediátrico 30, 50, 70 y 90 desde la semana 4.

En la semana 16, el 87% de los niños alcanzaron una respuesta ACR-pediátrico 30, y el 79%, 66% y 36% de los niños alcanzaron respuestas ACR-pediátrico 50, ACR-pediátrico 70 y ACR-pediátrico 90, respectivamente. En la semana 16, el 34% de los niños presentaban enfermedad inactiva, definida como la presencia de todo lo siguiente: ausencia de articulaciones con artritis activa; ausencia de fiebre, erupción, serositis, esplenomegalia, hepatomegalia o linfadenopatía generalizada atribuibles a la AJJ; ausencia de uveítis activa; valores normales de tasa de ESR (< 20 mm/hora) o PCR.

(< 1,0 mg/dl); evaluación global por el médico de la actividad de la enfermedad ($\leq$ 5 mm en la VAS); duración de la rigidez matinal < 15 minutos.

En la semana 16, todos los componentes de la respuesta ACR-pediátrico demostraron una mejoría clínicamente importante con respecto al momento basal (ver Tabla 3).

Tabla 3
Mejoría entre el momento basal y la semana 16 de los componentes de la respuesta ACR-pediátrico^a

	Mediana de la mejoría porcentual Simponi 30 mg/m ² n ^b = 173
Evaluación global por el médico de la enfermedad (VAS ^c 0-10 cm)	88%
Evaluación global por el sujeto/progenitor del bienestar general (VAS 0-10 cm)	67%
Número de articulaciones activas	92%
Número de articulaciones con un rango de movimiento limitado	80%
Función física mediante el CHAQ ^d	50%
Tasa de ESR (mm/h) ^e	33%

^a momento basal = semana 0

^b "n" refleja el número de pacientes reclutados

^c VAS: Escala analógica visual

^d CHAQ: Cuestionario para la evaluación del estado de salud en la infancia

^e ESR (mm/h): tasa de sedimentación de eritrocitos (milímetros por hora)

No se alcanzó la variable primaria, el porcentaje de niños con una respuesta ACR-pediátrico 30 en la semana 16 y que no experimentaron un brote entre la semana 16 y la semana 48. La mayoría de los niños no sufrieron un brote entre la semana 16 y la semana 48 (59% en el grupo de Simponi + MTX y 53% en el grupo de placebo + MTX, respectivamente; p = 0,41).

En los subgrupos específicos los análisis de la variable primaria por concentración basal de PCR ($\geq$ 1 mg/dl frente a < 1 mg/dl) demostraron tasas de brotes mayores en los pacientes que recibieron placebo + MTX frente a los pacientes que recibieron Simponi + MTX con concentración basal de PCR $\geq$ 1 mg/dl (87% frente a 40%; p = 0,0068).

En la semana 48, el 53% y el 55% de los niños del grupo de Simponi + MTX y del grupo de placebo + MTX, respectivamente, lograron una respuesta ACR-pediátrico 30, y el 40% y el 28% de los niños del grupo de Simponi + MTX y del grupo de placebo + MTX, respectivamente, alcanzaron enfermedad inactiva.

Artritis reumatoide en adultos

Se demostró la eficacia de Simponi en tres ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en más de 1.500 pacientes de edad igual o superior a 18 años que presentaban AR activa de moderada a grave, diagnosticada según los criterios del American College of Rheumatology (ACR) como mínimo 3 meses antes de la selección. Los pacientes presentaban dolor en al menos 4 articulaciones y tumefacción en al menos 4 articulaciones. Se administró Simponi o placebo por vía subcutánea cada 4 semanas.

En el ensayo GO-FORWARD se evaluaron 444 pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con MTX en dosis estables de al menos 15 mg por semana que no habían recibido con anterioridad antagonistas del TNF. Los pacientes se distribuyeron al azar para recibir placebo más MTX, Simponi 50 mg más MTX, Simponi 100 mg más MTX o Simponi 100 mg más placebo. Los pacientes tratados con placebo más MTX fueron cambiados a Simponi 50 mg más MTX después de la semana 24. En la

semana 52, todos los pacientes entraron a formar parte de un estudio abierto de extensión a largo plazo.

En el ensayo GO-AFTER se evaluaron 445 pacientes previamente tratados con uno o más de los antagonistas del TNF adalimumab, etanercept o infliximab. Los pacientes se distribuyeron al azar para recibir placebo, Simponi 50 mg o Simponi 100 mg. Durante el ensayo se permitió a los pacientes mantener el tratamiento concomitante con FAMEs como MTX, sulfasalazina (SSZ) y/o hidroxicloroquina (HCQ). Las razones aducidas para la suspensión del tratamiento previo con antagonistas del TNF fueron la falta de eficacia (58%), la intolerancia (13%) y/u otras causas distintas de seguridad y eficacia (29%, en su mayoría motivos económicos).

En el ensayo GO-BEFORE se evaluaron 637 pacientes con AR activa que no habían recibido con anterioridad MTX ni antagonistas del TNF. Los pacientes se distribuyeron al azar para recibir placebo más MTX, Simponi 50 mg más MTX, Simponi 100 mg más MTX o Simponi 100 mg más placebo. En la semana 52, los pacientes entraron a formar parte de un estudio abierto de extensión a largo plazo en el que los pacientes que recibieron placebo más MTX que tenían al menos una articulación inflamada o dolorida fueron cambiados a Simponi 50 mg más MTX.

En el ensayo GO-FORWARD, las co-variables primarias de eficacia fueron el porcentaje de pacientes que alcanzaban la respuesta ACR 20 en la semana 14 y la mejoría en el Cuestionario de evaluación de la salud (HAQ) en la semana 24 respecto al estado basal. En el ensayo GO-AFTER, la variable primaria de eficacia fue el porcentaje de pacientes que alcanzaban la respuesta ACR 20 en la semana 14. En el ensayo GO-BEFORE, las co-variables primarias de eficacia fueron el porcentaje de pacientes que alcanzaban la respuesta ACR 50 en la semana 24 y el cambio respecto al estado basal en la escala van der Heijde Sharp (VDH-S) modificada en la semana 52. Además de las variables primarias de eficacia, se llevaron a cabo otras evaluaciones del efecto del tratamiento con Simponi sobre los signos y síntomas de la artritis, respuesta radiológica, la función física y la calidad de vida relacionada con la salud.

En general, no se observaron diferencias clínicamente significativas en términos de eficacia entre las pautas posológicas de Simponi 50 mg y Simponi 100 mg administrados de forma concomitante con MTX, hasta la semana 104 en el ensayo GO-FORWARD y en el GO-BEFORE y hasta la semana 24 en el ensayo GO-AFTER. En cada uno de los estudios de AR, por diseño del estudio, los pacientes en la extensión a largo plazo pudieron cambiar entre las dosis de Simponi 50 mg y Simponi 100 mg según el criterio del médico del estudio.

Signos y síntomas

En la Tabla 4 se recogen los principales resultados ACR con la dosis de Simponi 50 mg a las semanas 14, 24 y 52 en los ensayos GO-FORWARD, GO-AFTER y GO-BEFORE que se describen a continuación. Las respuestas se observaron en la primera evaluación (semana 4) tras la dosis inicial de Simponi.

En el ensayo GO-FORWARD, entre los 89 pacientes tratados al azar con la dosis de Simponi 50 mg más MTX, 48 siguieron con el tratamiento hasta la semana 104. Entre ellos, 40, 33 y 24 pacientes tuvieron una respuesta ACR 20/50/70, respectivamente, en la semana 104. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con Simponi, se observaron tasas similares de respuesta ACR 20/50/70 desde la semana 104 hasta la semana 256.

En el ensayo GO-AFTER, el porcentaje de pacientes que alcanzaron la respuesta ACR 20 fue mayor en el grupo tratado con Simponi que en el que recibió placebo, con independencia del motivo aducido para la suspensión de uno o más tratamientos previos con antagonistas del TNF.

Tabla 4
Principales resultados de eficacia de la fase control de los ensayos GO-FORWARD, GO-AFTER y GO-BEFORE.

	GO-FORWARD AR activa a pesar del MTX		GO-AFTER AR activa, tratamiento previo con uno o más antagonistas del TNF		GO-BEFORE AR activa, no tratados previamente con MTX	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
% de pacientes respondedores						
ACR 20						
Semana 14	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
Semana 24	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
Semana 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
Semana 14	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
Semana 24	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
Semana 52	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
Semana 14	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
Semana 24	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
Semana 52	NA	NA	NA	NA	22%	28%

^a n indica los pacientes aleatorizados; el número real de pacientes evaluables para cada variable de valoración varía en cada punto cronológico.

* p ≤ 0,001

NA: No aplicable

En el ensayo GO-BEFORE el análisis primario en pacientes con artritis reumatoide de moderada a grave (grupos combinados de Simponi 50 y 100 mg más MTX frente a MTX solo para la ACR50) no fue estadísticamente significativo en la semana 24 (p = 0,053). En la población total en la semana 52, el porcentaje de pacientes del grupo de Simponi 50 mg más MTX que alcanzaron una respuesta ACR fue generalmente más alto, pero no significativamente diferente comparado con MTX solo (ver Tabla 4). Se realizaron análisis adicionales en subgrupos representativos de la población indicada de pacientes con AR grave, activa y progresiva. Se demostró en general un mayor efecto de Simponi 50 mg más MTX frente a MTX solo en la población indicada comparado con la población total.

En los ensayos GO-FORWARD y GO-AFTER se observaron respuestas clínicas y estadísticamente significativas en la escala de actividad de la enfermedad (DAS 28) en todas las evaluaciones programadas especificadas en las semanas 14 y 24 (p ≤ 0,001). Entre los pacientes que permanecieron en el tratamiento de Simponi al que fueron asignados al azar al inicio del estudio, las respuestas DAS 28 se mantuvieron hasta la semana 104. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con Simponi, las respuestas DAS 28 fueron similares desde la semana 104 hasta la semana 256.

En el ensayo GO-BEFORE, se midió la respuesta clínica significativa, definida como el mantenimiento de una respuesta ACR 70 durante un periodo continuo de 6 meses. En la semana 52, el 15% de los pacientes tratados con Simponi 50 mg más MTX consiguieron una respuesta clínica significativa comparado con el 7% de los pacientes del grupo de placebo más MTX (p = 0,018). Entre los 159 pacientes tratados al azar con Simponi 50 mg más MTX, 96 de ellos continuaron el tratamiento hasta la semana 104. Entre ellos, 85, 66 y 53 pacientes presentaron una respuesta ACR 20/50/70, respectivamente, en la semana 104. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con Simponi, se observaron tasas similares de respuesta ACR 20/50/70 desde la semana 104 hasta la semana 256.

Respuesta radiológica

En el ensayo GO-BEFORE se utilizó el cambio respecto al estado basal en la escala vdH-S, una escala compuesta de los daños estructurales, que radiológicamente mide el número y tamaño de las erosiones articulares y el grado de estrechamiento del espacio articular en manos, muñecas y pies, para evaluar el grado de daño estructural. En la Tabla 5 se presentan los principales resultados para la dosis de Simponi 50 mg en la semana 52.

El número de pacientes sin nuevas erosiones o con un cambio en la puntuación total vdH-S ≤ 0 respecto al estado basal fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento con Simponi que en el grupo control ($p = 0,003$). Los efectos radiológicos observados en la semana 52 se mantuvieron hasta la semana 104. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con Simponi, los efectos radiológicos fueron similares desde la semana 104 hasta la semana 256.

Tabla 5

Media (DS) radiológica de cambios en la puntuación total de vdH-S respecto al estado basal en la semana 52 en la población total del ensayo GO-BEFORE

	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Puntuación Total		
Estado basal	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Cambio respecto al estado basal	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Puntuación de la erosión		
Estado basal	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Cambio respecto al estado basal	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Puntuación del estrechamiento del espacio articular		
Estado basal	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Cambio respecto al estado basal	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n indica los pacientes aleatorizados

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Función física y calidad de vida relacionada con la salud

La función física y la discapacidad se evaluaron en los ensayos GO-FORWARD y GO-AFTER mediante el índice de discapacidad del HAQ DI como variable de eficacia independiente. En estos ensayos se observó con Simponi una mejora del HAQ DI con respecto al estado basal que era clínica y estadísticamente significativa comparado con el control en la semana 24. Entre los pacientes que permanecieron en el tratamiento de Simponi al que fueron asignados al azar al inicio del estudio, la mejora del HAQ DI se mantuvo hasta la semana 104. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con Simponi, la mejora del HAQ DI fue similar desde la semana 104 hasta la semana 256.

En el ensayo GO-FORWARD se detectó una mejora clínica y estadísticamente significativa en la calidad de vida relacionada con la salud, determinada mediante la puntuación del componente físico del SF-36, en los pacientes tratados con Simponi comparado con placebo en la semana 24. Entre los pacientes que permanecieron en el tratamiento con Simponi al que fueron asignados al azar al inicio del estudio, la mejora del componente físico SF-36 se mantuvo hasta la semana 104. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con Simponi, la mejora del componente físico SF-36 fue similar desde la semana 104 hasta la semana 256. En los ensayos GO-FORWARD y GO-AFTER, la mejora de la fatiga, determinada mediante la escala de fatiga para la evaluación funcional en el tratamiento de enfermedades crónicas (FACIT-F), fue estadísticamente significativa.

Artritis psoriásica en adultos

La seguridad y la eficacia de Simponi se evaluaron mediante un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (GO-REVEAL) en 405 adultos con APs activa (dolor en 3 o más articulaciones y tumefacción en 3 o más articulaciones) a pesar del tratamiento con antiinflamatorios

no esteroideos (AINEs) o con FAMES. Los pacientes de este ensayo tenían una APs diagnosticada como mínimo 6 meses antes y una psoriasis como mínimo leve. Se incluyeron pacientes con todos los subtipos de artritis psoriásica, como artritis poliarticular sin nódulos reumatoideos (43%), artritis periférica asimétrica (30%), artritis de las articulaciones interfalángicas distales (IFD) (15%), espondilitis con artritis periférica (11%) y artritis mutilante (1%). No estaba permitido el tratamiento previo con un antagonista del TNF. Se administró Simponi o placebo por vía subcutánea cada 4 semanas. Los pacientes se asignaron al azar al tratamiento con placebo, Simponi 50 mg o Simponi 100 mg. Los pacientes que recibieron placebo pasaron al grupo de Simponi 50 mg después de la semana 24. Los pacientes entraron a formar parte de un estudio de extensión abierto a largo plazo en la semana 52. Alrededor del cuarenta y ocho por ciento de los pacientes continuaron con una dosis estable de metotrexato (≤ 25 mg a la semana). Las co-variables primarias de eficacia fueron el porcentaje de pacientes que alcanzaban la respuesta ACR 20 en la semana 14 y el cambio desde el valor basal en el índice modificado total vdH-S para APs en la semana 24.

En general, las determinaciones de la eficacia no mostraron diferencias clínicamente significativas entre las pautas posológicas de Simponi 50 mg y 100 mg hasta la semana 104. Por diseño del estudio, los pacientes en la extensión a largo plazo pudieron cambiar entre las dosis de Simponi 50 mg y Simponi 100 mg según el criterio del médico del estudio.

Signos y síntomas

En la Tabla 6 se recogen los principales resultados con la dosis de 50 mg en las semanas 14 y 24, que se describen a continuación.

Tabla 6
Principales resultados de eficacia en el ensayo GO-REVEAL

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
% de pacientes respondedores		
ACR 20		
Semana 14	9%	51%
Semana 24	12%	52%
ACR 50		
Semana 14	2%	30%
Semana 24	4%	32%
ACR 70		
Semana 14	1%	12%
Semana 24	1%	19%
PASI^b 75^c		
Semana 14	3%	40%
Semana 24	1%	56%

* $p < 0,05$ en todas las comparaciones;

^a n indica los pacientes aleatorizados; el número real de pacientes evaluables para cada variable de valoración varía en cada punto cronológico.

^b Índice de superficie afectada y gravedad de la psoriasis

^c En el subgrupo de pacientes con afectación $\geq 3\%$ del BSA (Superficie Corporal Afectada) en el estado basal, 79 pacientes (69,9%) del grupo placebo y 109 (74,3%) del grupo de tratamiento con Simponi 50 mg.

Se observaron respuestas en la primera evaluación (semana 4) tras la administración inicial de Simponi. La respuesta ACR 20 en la semana 14 fue similar en los subtipos de artritis poliarticular sin nódulos reumatoideos y artritis periférica asimétrica. El número de pacientes con otros subtipos de APs era demasiado bajo como para hacer una evaluación adecuada. No hubo diferencias en la respuesta observada en los grupos de tratamiento con Simponi entre los pacientes que recibieron MTX concomitante y los que no lo recibieron. Entre los 146 pacientes distribuidos al azar para recibir Simponi 50 mg, 70 mantuvieron el tratamiento hasta la semana 104. De estos 70 pacientes, 64, 46 y 31 pacientes tuvieron una respuesta ACR 20/50/70, respectivamente. Entre los pacientes que seguían

en el estudio y en tratamiento con Simponi, se observaron tasas similares de respuesta ACR 20/50/70 desde la semana 104 hasta la semana 256.

También se observaron respuestas estadísticamente significativas en DAS 28 en las semanas 14 y 24 ($p < 0,05$).

En la semana 24, en los pacientes tratados con Simponi se apreció una mejoría de los parámetros de actividad periférica de la artritis psoriásica (por ejemplo, número de articulaciones con tumefacción, número de articulaciones con dolor, dactilitis y entesitis). El tratamiento con Simponi produjo una mejoría importante de la función física, evaluada mediante el HAQ DI, así como de la calidad de vida relacionada con la salud, determinada mediante la puntuación de los componentes físico y mental del SF-36. Entre los pacientes que permanecieron en tratamiento con Simponi, al que fueron distribuidos al azar al comienzo del estudio, las respuestas DAS 28 y HAQ DI se mantuvieron hasta la semana 104. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con Simponi, las respuestas DAS 28 y HAQ DI fueron similares desde la semana 104 hasta la semana 256.

Respuesta radiológica

El daño estructural en ambas manos y pies se evaluó radiológicamente por el cambio en el índice vdH-S desde el valor basal, modificado para APs añadiendo la articulación interfalángica distal de la mano (DIP).

El tratamiento con Simponi 50 mg redujo la tasa de progresión del daño articular periférico comparado con el tratamiento con placebo en la semana 24 medido por el cambio desde el valor basal en el índice modificado total vdH-S (media $\pm$ desviación estándar fue $0,27 \pm 1,3$ en el grupo placebo comparado con $-0,16 \pm 1,3$ en el grupo con Simponi; $p = 0,011$). De los 146 pacientes distribuidos al azar para recibir Simponi 50 mg en la semana 52, se dispuso de datos radiológicos para 126 pacientes, de los cuales el 77% no mostró progresión comparado con el valor basal. En la semana 104, estaban disponibles los datos radiológicos para 114 pacientes, y el 77% no mostró progresión desde el valor basal. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con Simponi, porcentajes similares de pacientes no mostraron progresión desde el valor basal desde la semana 104 hasta la semana 256.

Inmunogenicidad

En los ensayos de fase III en AR, APs y EA hasta la semana 52, se detectaron anticuerpos frente a golimumab mediante el método de enzimoanálisis (EIA) en el 5% (105 de 2.062) de los pacientes tratados con golimumab y cuando se analizaron, casi todos los anticuerpos fueron neutralizantes *in vitro*. La tasa fue similar en todas las indicaciones reumatológicas. El tratamiento concomitante con MTX dio lugar a una menor proporción de pacientes con anticuerpos frente a golimumab comparado con los que recibieron golimumab sin MTX (alrededor del 3% [41 de 1.235] frente al 8% [64 de 827], respectivamente).

En EsA axial no-radiológica, se detectaron anticuerpos frente a golimumab mediante el método EIA en el 7% (14 de 193) de los pacientes tratados con golimumab hasta la semana 52.

En los ensayos de fase II y III en CU hasta la semana 54, se detectaron anticuerpos frente a golimumab mediante el método EIA en el 3% (26 de 946) de los pacientes tratados con golimumab. El sesenta y ocho por ciento (21 de 31) de los pacientes que dieron positivo a los anticuerpos tenían anticuerpos neutralizantes *in vitro*. El tratamiento concomitante con inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina y MTX) dio lugar a una menor proporción de pacientes con anticuerpos frente a golimumab comparado con los que recibieron golimumab sin inmunomoduladores (el 1% (4 de 308) frente al 3% (22 de 638), respectivamente). De los pacientes que continuaron en el estudio de extensión y de los que había muestras evaluables hasta la semana 228, se detectaron anticuerpos frente a golimumab en el 4% (23 de 604) de los pacientes tratados con golimumab. El ochenta y dos por ciento (18 de 22) de los pacientes con anticuerpos positivos tenían anticuerpos neutralizantes *in vitro*.

En el ensayo de ALP se utilizó un método de EIA de tolerancia farmacológica para la detección de anticuerpos frente a golimumab. Debido a la mayor sensibilidad y a la mejor tolerancia farmacológica,

se esperaba detectar una incidencia superior de anticuerpos frente a golimumab con el método de EIA de tolerancia farmacológica comparado con el método de EIA. En el ensayo de ALP de fase III hasta la semana 48, se detectaron anticuerpos frente a golimumab mediante el método de EIA de tolerancia farmacológica en el 40% (69/172) de los niños tratados con golimumab, de los cuales la mayoría presentaba un título inferior a 1:1.000. Se observó un efecto sobre las concentraciones en suero de golimumab a títulos $> 1:100$, aunque no se observó un efecto sobre la eficacia hasta títulos $> 1:1.000$, aunque el número de niños con títulos $> 1:1000$ era bajo ($N = 8$). Entre los niños con prueba positiva de anticuerpos frente a golimumab, el 39% (25/65) mostraba anticuerpos neutralizantes. La mayor incidencia de anticuerpos con el método de EIA de tolerancia farmacológica, porque fundamentalmente eran anticuerpos con título bajo, no tuvo una repercusión aparente en los niveles, en la eficacia y en la seguridad del fármaco y, por tanto, no representa una señal de seguridad nueva.

La presencia de anticuerpos frente a golimumab puede incrementar el riesgo de aparición de reacciones en la zona de inyección (ver sección 4.4). El bajo número de pacientes que dio positivo para anticuerpos frente a golimumab limita la capacidad de extraer conclusiones definitivas sobre la relación entre estos anticuerpos y la eficacia clínica o los datos de seguridad.

Debido a que las pruebas de inmunogenicidad son específicas por producto y tipo de ensayo, no es adecuado comparar la tasa de anticuerpos con las de otros productos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La mediana del tiempo hasta alcanzar la concentración máxima en suero (T_{max}) tras la administración subcutánea de una dosis única de golimumab a sujetos sanos o pacientes con AR varió entre 2 y 6 días. En sujetos sanos, una inyección subcutánea de 50 mg de golimumab dio lugar a una concentración máxima en suero (C_{max}) media $\pm$ desviación estándar de $3,1 \pm 1,4$ $\mu\text{g/ml}$.

La absorción de golimumab tras una sola inyección subcutánea de 100 mg fue similar cuando se inyectó en la parte superior del brazo, en el abdomen o en el muslo, con una biodisponibilidad absoluta media del 51%. Dado que la farmacocinética de golimumab tras la administración subcutánea de una dosis era casi proporcional a la dosis, es previsible que la biodisponibilidad absoluta de una dosis de 50 mg o 200 mg sea similar.

Distribución

El volumen de distribución medio tras una única administración IV fue 115 ± 19 ml/kg .

Eliminación

El aclaramiento sistémico de golimumab se calculó en $6,9 \pm 2,0$ ml/día/kg . La vida media de eliminación estimada fue de aproximadamente 12 ± 3 días en los sujetos sanos, y en los pacientes con AR, APs, EA o CU presentó valores parecidos.

Cuando se administraron 50 mg de golimumab por vía subcutánea cada 4 semanas a pacientes con AR, APs o EA, las concentraciones en suero en el estado estacionario se alcanzaron en la semana 12. Con la administración concomitante de MTX, el tratamiento con 50 mg de golimumab por vía subcutánea cada 4 semanas dio lugar a una concentración media en suero ($\pm$ desviación estándar) en el estado estacionario de aproximadamente $0,6 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ en los pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con MTX, de aproximadamente $0,5 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ en los pacientes con APs activa y de aproximadamente $0,8 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ en los pacientes con EA. Las concentraciones medias en suero en el estado estacionario de golimumab en los pacientes con EsA axial no-radiológica fueron similares a las observadas en pacientes con EA tras la administración por vía subcutánea de 50 mg de golimumab cada 4 semanas.

En los pacientes con AR, APs o EA que no recibieron MTX concomitante, la concentración en el estado estacionario de golimumab fue aproximadamente un 30% menor que en los que recibieron golimumab más MTX. En un número limitado de pacientes con AR tratados con golimumab por vía subcutánea durante un periodo de 6 meses, el tratamiento concomitante con MTX redujo el

aclaramiento aparente de golimumab aproximadamente en un 36%. Sin embargo, el análisis farmacocinético poblacional indicó que la administración concomitante de AINEs, corticosteroides orales o sulfasalazina no afectó al aclaramiento aparente de golimumab.

Tras las dosis de inducción de 200 mg y 100 mg de golimumab en la semana 0 y 2, respectivamente y las dosis de mantenimiento de 50 mg o 100 mg de golimumab por vía subcutánea cada 4 semanas en adelante a pacientes con CU, las concentraciones en suero de golimumab alcanzaron el estado estacionario 14 semanas después de iniciar el tratamiento, aproximadamente. El tratamiento con 50 mg o 100 mg de golimumab por vía subcutánea cada 4 semanas durante el mantenimiento tuvo como resultado una concentración valle media en suero en el estado estacionario de aproximadamente $0,9 \pm 0,5$ µg/ml y $1,8 \pm 1,1$ µg/ml, respectivamente.

En pacientes con CU tratados con 50 mg o 100 mg de golimumab por vía subcutánea cada 4 semanas, el uso concomitante de inmunomoduladores no tuvo ningún efecto sustancial sobre las concentraciones valle en el estado estacionario de golimumab.

En general, los pacientes que desarrollaron anticuerpos a golimumab tenían concentraciones valle en suero de golimumab en el estado estacionario más bajas (ver sección 5.1).

Linealidad

En los pacientes con AR, la farmacocinética de golimumab tras la administración de una dosis intravenosa única fue casi proporcional a la dosis en el intervalo posológico de 0,1 a 10,0 mg/kg. Tras la administración de una dosis por vía SC única en sujetos sanos, también se observó una farmacocinética casi proporcional a la dosis en el intervalo posológico de 50 mg a 400 mg.

Efecto del peso sobre la farmacocinética

Se puso de manifiesto que el aclaramiento aparente de golimumab tiende a aumentar con el peso corporal (ver sección 4.2).

Población pediátrica

Se han determinado los parámetros farmacocinéticos de golimumab en 173 niños con AIJp con edades comprendidas entre los 2 y los 17 años. En el ensayo de AIJp, los niños que recibieron golimumab 30 mg/m² (un máximo de 50 mg) por vía subcutánea cada 4 semanas, mostraron medianas de las concentraciones valle en el estado estacionario de golimumab similares entre los diferentes grupos de edad, valores que también fueron parecidos o ligeramente mayores que los observados en pacientes adultos con AR que recibieron 50 mg de golimumab cada 4 semanas.

La modelización y la simulación farmacocinéticas/farmacodinámicas poblacionales en niños con AIJp confirmaron la relación entre las exposiciones en suero a golimumab y la eficacia clínica; y respaldan la pauta posológica de golimumab 30 mg/m² cada 4 semanas en niños con AIJp.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos 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 el desarrollo.

No se han llevado a cabo con golimumab estudios de mutagenicidad, estudios de fertilidad en animales ni estudios carcinogénicos a largo plazo.

En un estudio para la fertilidad y la función reproductora general en el ratón, utilizando un anticuerpo análogo que inhibe selectivamente la actividad funcional del TNFα del ratón, el número de ratones preñados se redujo. Se desconoce si este dato fue debido a los efectos sobre los machos y/o las hembras. En un estudio de toxicidad para el desarrollo embrionario llevado a cabo en el ratón tras la administración del mismo anticuerpo análogo, y en el mono cynomolgus tras la administración de golimumab, no hubo indicios de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sorbitol (E-420)
Histidina
Hidrócloruro de histidina monohidrato
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Simponi se puede conservar a temperaturas de hasta un máximo de 25 °C durante un único periodo de hasta 30 días, pero sin sobrepasar la fecha de caducidad inicial impresa en la caja. La nueva fecha de caducidad se debe escribir en la caja (hasta 30 días a partir de la fecha en la que se saca de la nevera).

Una vez que Simponi ha sido conservado a temperatura ambiente, no se debe devolver a la nevera. Simponi se debe eliminar si no se utiliza dentro de los 30 días del almacenamiento a temperatura ambiente.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Simponi 45 mg/0,45 ml solución inyectable

0,45 ml de solución en una jeringa precargada (vidrio Tipo 1) con una aguja fija (de acero inoxidable) y una tapa de la aguja (de goma que contiene látex) en una pluma precargada. Cada pluma precargada puede liberar de 0,1 ml a 0,45 ml en incrementos de 0,05 ml.

Tamaño de envase de 1 pluma precargada.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Simponi se presenta como una pluma precargada de un solo uso denominada VarioJect. Cada envase incluye instrucciones de uso que describen de forma detallada el uso de la pluma. Tras sacar la pluma precargada de la nevera se deben esperar 30 minutos para que ésta alcance temperatura ambiente, antes de inyectar Simponi. La pluma no se debe agitar.

La solución es entre transparente y ligeramente opalescente, de incolora a amarillo claro y puede contener algunas partículas de proteína pequeñas translúcidas o blancas. Este aspecto es habitual en soluciones que contienen proteína. Simponi no se debe utilizar si la solución cambia de color, está turbia o contiene partículas extrañas visibles.

El envase incluye instrucciones detalladas para la preparación y administración de Simponi en una 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(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/546/009 1 pluma precargada

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

Fecha de la primera autorización: 01/octubre/2009
Fecha de la última renovación: 19/junio/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Simponi 50 mg solución inyectable en pluma precargada.
Simponi 50 mg solución inyectable en jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Simponi 50 mg solución inyectable en pluma precargada
Una pluma precargada de 0,5 ml contiene 50 mg de golimumab*.

Simponi 50 mg solución inyectable en jeringa precargada
Una jeringa precargada de 0,5 ml contiene 50 mg de golimumab*.

* Anticuerpo monoclonal IgG1κ humano producido en una línea celular de hibridoma murino mediante tecnología de DNA recombinante.

Excipiente con efecto conocido
Cada pluma precargada contiene 20,5 mg de sorbitol por dosis de 50 mg.
Cada jeringa precargada contiene 20,5 mg de sorbitol por dosis de 50 mg.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en pluma precargada (inyectable), SmartJect

Solución inyectable en jeringa precargada (inyectable)

La solución es entre transparente y ligeramente opalescente, de incolora a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide (AR)

Simponi, en combinación con metotrexato (MTX), está indicado en:

- el tratamiento de artritis reumatoide activa, de moderada a grave, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs), incluido el MTX, no ha sido adecuada.
- el tratamiento de artritis reumatoide activa, grave y progresiva, en pacientes adultos no tratados con anterioridad con MTX.

Simponi, en combinación con MTX, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido por Rayos-X y mejorar la función física.

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular (ALP)

Simponi en combinación con MTX está indicado en el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular en niños a partir de 2 años, que no han respondido de forma adecuada al tratamiento previo con MTX.

Artritis psoriásica (APs)

Simponi, solo o en combinación con MTX, está indicado en el tratamiento de artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con FAMEs no ha sido adecuada.

Simponi ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular periférico, medida por Rayos X en pacientes con subtipos de enfermedad poliarticular simétrica (ver sección 5.1) y mejorar la función física.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

Simponi está indicado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, grave, en adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial no radiológica (EsA axial no-radiológica)

Simponi está indicado para el tratamiento de espondiloartritis axial no radiológica activa y grave en adultos con signos objetivos de inflamación, determinados por una proteína C-reactiva (PCR) elevada y/o por su presencia en imágenes por resonancia magnética (IRM), que han tenido una respuesta inadecuada o que son intolerantes a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Colitis ulcerosa (CU)

Simponi está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar y supervisar por médicos cualificados, con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiológica, o colitis ulcerosa. A los pacientes tratados con Simponi se les debe entregar la Tarjeta de Información para el Paciente.

Posología

Artritis reumatoide

Se debe administrar Simponi 50 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Simponi se debe administrar de forma conjunta con MTX.

Artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, o espondiloartritis axial no radiológica

Se debe administrar Simponi 50 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Para todas las indicaciones anteriores, los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza de manera habitual dentro de las 12 a 14 semanas de tratamiento (después de 3-4 dosis). Se debe reconsiderar la continuación del tratamiento en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico dentro de este periodo de tiempo.

Pacientes con peso corporal superior a 100 kg

Para todas las indicaciones anteriores, en pacientes con AR, APs, EA, o EsA axial no radiológica con un peso corporal de más de 100 kg y que no alcancen una respuesta clínica adecuada después de 3 o 4 dosis, se puede considerar el aumentar la dosis de golimumab a 100 mg administrados una vez al mes, teniendo en cuenta el aumento del riesgo de ciertas reacciones adversas graves con la dosis de 100 mg comparado con la dosis de 50 mg (ver sección 4.8). Se debe reconsiderar la continuación del tratamiento en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico después de recibir entre 3 y 4 dosis adicionales de 100 mg.

Colitis ulcerosa

Pacientes con peso corporal inferior a 80 kg

Simponi se administra como una dosis inicial de 200 mg, seguido de 100 mg en la semana 2. Los pacientes que tienen una respuesta adecuada deben recibir 50 mg en la semana 6 y posteriormente cada 4 semanas. Los pacientes que tienen una respuesta inadecuada se pueden beneficiar de continuar con 100 mg en la semana 6 y posteriormente cada 4 semanas (ver sección 5.1).

Pacientes con peso corporal superior o igual a 80 kg
Simponi se administra como una dosis inicial de 200 mg seguido de 100 mg en la semana 2, y posteriormente 100 mg cada 4 semanas (ver sección 5.1).

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides se pueden reducir de acuerdo con las directrices de la práctica clínica.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza de manera habitual dentro de las 12-14 semanas de tratamiento (después de 4 dosis). Se debe reconsiderar la continuación del tratamiento en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico dentro de este periodo de tiempo.

Dosis olvidadas

Si un paciente se olvida inyectar Simponi en la fecha programada, se debe inyectar la dosis olvidada tan pronto como el paciente lo recuerde. Se debe indicar a los pacientes que no se inyecten una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

La siguiente dosis se debe administrar conforme a las siguientes recomendaciones:

- Si la dosis se ha retrasado menos de 2 semanas, el paciente se debe inyectar la dosis olvidada y mantener el calendario original.
- Si la dosis se ha retrasado más de 2 semanas, el paciente se debe inyectar la dosis olvidada y se debe establecer un nuevo calendario a partir de la fecha de esta inyección.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal y hepática

No se ha estudiado Simponi en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones de dosis.

Población pediátrica

En indicaciones distintas de la AIJp, no se ha establecido la seguridad y eficacia de Simponi en pacientes menores de 18 años.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Administrar Simponi 50 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes, en niños con un peso corporal de al menos 40 kg. Para la administración en niños con artritis idiopática juvenil poliarticular con un peso inferior a 40 kg está disponible una pluma precargada de 45 mg/0,45 ml.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza de manera habitual dentro de las 12-14 semanas de tratamiento (después de 3-4 dosis). Se debe reconsiderar la continuación del tratamiento en niños que no muestren evidencia de beneficio terapéutico dentro de este periodo de tiempo.

Forma de administración

Simponi es para administrar por vía subcutánea. Tras un entrenamiento adecuado en la técnica de la inyección subcutánea, los pacientes se pueden autoinyectar si su médico lo considera adecuado, con seguimiento médico según sea necesario. Se debe enseñar a los pacientes a inyectarse el volumen total de Simponi de acuerdo con las instrucciones de uso detalladas que figuran en el prospecto. Si son necesarias varias inyecciones, las inyecciones se deben administrar en diferentes zonas del cuerpo.

Para consultar las instrucciones de administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

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

Tuberculosis (TB) activa u otras infecciones graves como sepsis, e infecciones oportunistas (ver sección 4.4).

Insuficiencia cardíaca moderada o grave (clase III/IV según la clasificación NYHA) (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Infecciones

Se debe vigilar de cerca a los pacientes para detectar infecciones, incluida la tuberculosis, antes, durante y tras el tratamiento con golimumab. Dado que la eliminación de golimumab puede llevar hasta 5 meses, se debe continuar el control a lo largo de este periodo. Si un paciente desarrolla una infección grave o sepsis no se debe continuar el tratamiento con golimumab (ver sección 4.3).

No se debe administrar golimumab a pacientes con una infección activa, clínicamente importante. Se debe tener precaución cuando se considere la utilización de golimumab en pacientes con infección crónica o antecedentes de infección recurrente. Se debe advertir a los pacientes de forma adecuada, de los factores de riesgo potenciales de infección y de que eviten la exposición a los mismos.

Los pacientes que estén utilizando antagonistas del TNF son más sensibles a padecer infecciones graves.

En pacientes tratados con golimumab se han notificado infecciones bacterianas (incluida sepsis y neumonía), por micobacterias (incluida la tuberculosis), fúngicas invasivas y oportunistas, algunas de las cuales condujeron a la muerte. Algunas de estas infecciones graves se han producido en pacientes con tratamiento inmunosupresor concomitante que, junto con la enfermedad subyacente, puede predisponer a la aparición de infecciones. Aquellos pacientes que desarrollen una nueva infección cuando están en tratamiento con golimumab se deben controlar estrechamente y someter a una completa evaluación diagnóstica. Si el paciente desarrolla una nueva infección grave o sepsis, se debe suspender la administración de golimumab e iniciarse el tratamiento antimicrobiano o antifúngico adecuado hasta que la infección esté controlada.

Antes de iniciar el tratamiento con golimumab, para los pacientes que hayan residido o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasivas como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas, se deben considerar cuidadosamente los beneficios y los riesgos del tratamiento con golimumab. En pacientes de riesgo tratados con golimumab, se debe sospechar una infección fúngica invasiva si desarrollan una enfermedad sistémica grave. Si es factible, el diagnóstico y la administración del tratamiento antifúngico empírico en estos pacientes, se debe consultar con un médico con experiencia en el cuidado de pacientes con infecciones fúngicas invasivas.

Tuberculosis

Se han notificado casos de tuberculosis en pacientes que recibieron golimumab. Se ha observado que en la mayoría de estos casos la tuberculosis fue extrapulmonar, y se presentó como enfermedad local o diseminada.

Antes de iniciar el tratamiento con golimumab, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de infección tuberculosa activa e inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una historia clínica detallada con antecedentes de tuberculosis o posible contacto previo con la enfermedad y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Se deben realizar en todos los pacientes pruebas de detección adecuadas, esto es prueba cutánea de la tuberculina o análisis de sangre y radiografía de tórax (conforme a las recomendaciones locales). Se recomienda anotar en la Tarjeta de Información para el

Paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si se diagnostica una tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con golimumab (ver sección 4.3).

Si se sospecha de tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis. En todas las situaciones que se describen a continuación, se debe considerar de forma cuidadosa la relación beneficio/riesgo del tratamiento con golimumab.

Si se diagnostica tuberculosis inactiva ("latente"), se debe iniciar el tratamiento para la misma con medicamentos para la tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con golimumab, y de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar el tratamiento frente a tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con golimumab en pacientes que presenten varios o importantes factores de riesgo de tuberculosis y una prueba negativa para tuberculosis latente. Se debe considerar también la utilización de tratamiento frente a tuberculosis antes del inicio del tratamiento con golimumab en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un curso adecuado de tratamiento.

Se han producido casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con golimumab durante y después del tratamiento de tuberculosis latente. Los pacientes que reciben golimumab se deben controlar de cerca para detectar signos y/o síntomas de tuberculosis activa, incluidos pacientes con prueba negativa para tuberculosis latente, pacientes que están en tratamiento de tuberculosis latente, o pacientes que fueron tratados previamente de infección tuberculosa.

Se debe indicar a todos los pacientes que consulten con su médico si aparecen signos/síntomas indicativos de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con golimumab.

Reactivación del virus de hepatitis B

Se ha producido reactivación de hepatitis B en pacientes que recibieron un antagonista del TNF incluido golimumab, y que son portadores crónicos de este virus (esto es, positivos para el antígeno de superficie). Algunos casos tuvieron un desenlace mortal.

Los pacientes se deben hacer la prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con golimumab. En aquellos pacientes que den positivo a la prueba de infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de hepatitis B.

Los portadores del VHB que precisen tratamiento con golimumab se deben monitorizar estrechamente para detectar signos y/o síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento, y durante los meses siguientes a la finalización del tratamiento. No se dispone de suficientes datos sobre el tratamiento de pacientes portadores de VHB que reciben de forma conjunta tratamiento con antivirales y antagonistas TNF para evitar la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con golimumab y se iniciará un tratamiento antiviral eficaz junto con un tratamiento de soporte adecuado.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Se desconoce el posible papel del tratamiento con antagonistas del TNF en el desarrollo de neoplasias. En base a los conocimientos actuales, no se puede excluir el riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia u otras neoplasias en pacientes tratados con un agente antagonista del TNF. Se debe tener precaución cuando se considere el tratamiento con antagonistas del TNF en pacientes con antecedentes de neoplasia o cuando se valore si continuar con el tratamiento en pacientes que desarrollen neoplasia.

Neoplasias pediátricas

Durante la poscomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento ≤ 18 años). Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias incluidas neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Linfoma y leucemia

En las fases controladas de los ensayos clínicos de todos los antagonistas del TNF, entre ellos golimumab, se han observado más casos de linfomas entre los pacientes que recibieron tratamiento anti-TNF que en los pacientes control. Durante los ensayos clínicos fase IIb y fase III en AR, APs y EA con Simponi, la incidencia de linfoma en pacientes tratados con golimumab fue superior a la esperada en la población general. Se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con golimumab. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide (con enfermedad inflamatoria de larga duración y de alta actividad), lo que complica la estimación del riesgo.

Durante la poscomercialización se han notificado en raras ocasiones casos de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL) en pacientes tratados con antagonistas del TNF (ver sección 4.8). Este tipo raro de linfoma de células T, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente provoca la muerte. La mayoría de los casos han ocurrido en varones adolescentes y adultos jóvenes, mientras casi todos ellos recibían tratamiento concomitante con azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP) para la enfermedad inflamatoria intestinal. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con golimumab se debe considerar cuidadosamente. El riesgo de desarrollo de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con antagonistas del TNF no se puede excluir.

Neoplasias distintas al linfoma

En las fases controladas de los ensayos clínicos fase IIb y fase III en AR, APs, EA y CU con Simponi la incidencia de neoplasias distintas al linfoma (excluyendo el cáncer de piel no melanoma) fue similar entre los grupos de golimumab y control.

Displasia/carcinoma de colon

Se desconoce si el tratamiento con golimumab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerosa que presentan un riesgo elevado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o que han presentado antecedentes de displasia o carcinoma de colon se deben someter a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia, antes de recibir el tratamiento y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación debería incluir colonoscopia y biopsia según recomendaciones locales. En pacientes con displasia de nuevo diagnóstico, tratados con golimumab, se deben evaluar cuidadosamente los riesgos y los beneficios para los pacientes y se debe considerar la interrupción del tratamiento.

En un ensayo clínico exploratorio que evaluaba el uso de golimumab en pacientes con asma persistente grave, se notificaron más neoplasias en pacientes tratados con golimumab comparado con los pacientes control (ver sección 4.8). Se desconoce la relevancia de este dato.

En un ensayo clínico exploratorio en el cual se evaluaba el uso de otro agente anti-TNF, infliximab, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de moderada a grave, se notificaron más neoplasias, principalmente de pulmón o cabeza y cuello, en los pacientes tratados con infliximab comparado con los pacientes control. Todos los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo importante. Por lo tanto, se debe tener precaución al usar cualquier antagonista del TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con riesgo elevado de neoplasia por tabaquismo importante.

Cánceres de piel

Se han notificado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido golimumab (ver sección 4.8). Se recomiendan exámenes periódicos de la piel, especialmente en pacientes con factores de riesgo para cáncer de piel.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

Con los antagonistas del TNF, incluido golimumab, se han comunicado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y de nueva aparición de ICC. Algunos casos tuvieron un desenlace mortal. En un ensayo clínico con otro antagonista del TNF se ha observado empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y aumento de la mortalidad por ICC. No se ha estudiado golimumab en pacientes con ICC. Golimumab se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (clase I/II según la clasificación NYHA). Los pacientes se deben vigilar de cerca y no se debe continuar el tratamiento con golimumab en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o en los que se observe un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (ver sección 4.3).

Trastornos neurológicos

El uso de antagonistas del TNF, incluido golimumab, ha sido asociado con la nueva aparición de casos o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiológica de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple y enfermedades desmielinizantes periféricas. En pacientes con enfermedades desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición, se deben considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento con anti-TNF antes del inicio del tratamiento con golimumab. Si aparecen estas enfermedades, se debe considerar la interrupción de golimumab (ver sección 4.8).

Cirugía

La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con golimumab en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas, incluida la artroplastia, es limitada. Si se planea una intervención quirúrgica se debe tener en cuenta la larga semivida de este medicamento. En un paciente que requiera cirugía durante el tratamiento con golimumab se debe controlar estrechamente la aparición de infecciones, y adoptar las medidas adecuadas.

Inmunosupresión

Existe la posibilidad de que los antagonistas del TNF, incluido golimumab, afecten a las defensas del huésped frente a infecciones y neoplasias, ya que el TNF es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmunitaria celular.

Procesos autoinmunes

La deficiencia relativa de TNF α que provoca el tratamiento anti-TNF, puede desencadenar el inicio de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con golimumab y es positivo para anticuerpos anti-DNA de doble cadena, se debe interrumpir el tratamiento con golimumab (ver sección 4.8).

Reacciones hematológicas

Se han notificado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido golimumab. Se debe indicar a todos los pacientes que si desarrollan signos y síntomas indicativos de discrasias sanguíneas (por ejemplo fiebre persistente, sangrado, cardenales, palidez) deben acudir inmediatamente en busca de asistencia médica. Se debe considerar interrumpir la administración de golimumab en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas.

Administración concomitante de antagonistas del TNF y anakinra

Se observaron infecciones graves y neutropenia en ensayos clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro antagonista del TNF, etanercept, sin beneficio clínico añadido. Debido a la naturaleza de los acontecimientos adversos observados con el tratamiento de combinación, pueden aparecer toxicidades similares también con la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF. No se recomienda la administración conjunta de golimumab y anakinra.

Administración concomitante de antagonistas del TNF y abatacept

En los ensayos clínicos la administración conjunta de antagonistas del TNF y abatacept se ha asociado con un incremento en el riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves comparado con la administración de antagonistas del TNF en monoterapia, sin incremento en el beneficio clínico. No se recomienda la administración conjunta de golimumab y abatacept.

Administración concomitante con otros tratamientos biológicos

No hay información suficiente relativa al uso concomitante de golimumab con otros tratamientos biológicos utilizados para tratar las mismas enfermedades que golimumab. No se recomienda el uso concomitante de golimumab con estos medicamentos biológicos debido a la posibilidad de un aumento del riesgo de infección y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Cambio entre FAMES biológicos

Se debe tener cuidado y los pacientes deben ser monitorizados cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, ya que la superposición de la actividad biológica puede aumentar todavía más el riesgo de acontecimientos adversos, incluida la infección.

Vacunas/agentes infecciosos terapéuticos

Los pacientes tratados con golimumab pueden recibir simultáneamente vacunas, excepto vacunas de microorganismos vivos (ver las secciones 4.5 y 4.6). En pacientes que están recibiendo tratamiento anti-TNF, los datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos son limitados. El uso de vacunas de microorganismos vivos puede producir infecciones, incluso diseminadas.

Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos como bacterias vivas atenuadas (por ej., la instilación de BCG en la vejiga para el tratamiento del cáncer) pueden producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de agentes infecciosos terapéuticos con golimumab.

Reacciones alérgicas

En la experiencia poscomercialización, se han observado reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (que incluye reacción anafiláctica) tras la administración de golimumab. Algunas de estas reacciones se produjeron tras la primera administración de golimumab. Si se produce una reacción anafiláctica u otras reacciones alérgicas graves, se debe interrumpir inmediatamente la administración de golimumab e iniciar el tratamiento adecuado.

Sensibilidad al látex

La tapa de la aguja en la pluma precargada o en la jeringa precargada se fabrica a partir de goma seca natural que contiene látex, y puede provocar reacciones alérgicas en personas con sensibilidad al látex.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En los ensayos de fase III en AR, APs, EA y CU, no se observaron diferencias globales en reacciones adversas (RAs), reacciones adversas graves (RAGs) e infecciones graves en pacientes de edad igual o superior a 65 años que recibieron golimumab comparado con pacientes más jóvenes. No obstante, se deben tomar precauciones cuando se traten pacientes de edad avanzada y prestar especial atención en relación con la aparición de infecciones. No hubo pacientes de edad igual o superior a 45 años en el ensayo de EsA axial no-radiológica.

Insuficiencia renal y hepática

No se han llevado a cabo ensayos específicos de golimumab en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Golimumab se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

Pediatría

Vacunas

Siempre que sea posible, antes de iniciar el tratamiento con golimumab se recomienda que los pacientes pediátricos tengan al día todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación en vigor (ver arriba Vacunas/agentes infecciosos terapéuticos).

Excipientes

Simponi contiene sorbitol (E-420). En pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen sorbitol (o fructosa) administrados de forma concomitante y la ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta (ver sección 2).

Potenciales errores de medicación

Simponi está registrado en dosis de 50 mg y 100 mg para administración subcutánea. Es importante utilizar la dosis adecuada para administrar la dosis correcta según se indica en la posología (ver sección 4.2). Se debe tener cuidado al proporcionar la dosis adecuada para asegurar que los pacientes no están infra o sobre dosificados.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Uso concomitante con otros tratamientos biológicos

No se recomienda la administración conjunta de golimumab con otros tratamientos biológicos utilizados para tratar las mismas enfermedades que golimumab, incluidas anakinra y abatacept (ver sección 4.4).

Vacunas de microorganismos vivos/agentes infecciosos terapéuticos

Las vacunas de microorganismos vivos no se deben administrar de manera simultánea con golimumab (ver las secciones 4.4 y 4.6).

No se recomienda la administración simultánea de agentes infecciosos terapéuticos y golimumab (ver sección 4.4).

Metotrexato

Aunque el uso concomitante de MTX provoca un aumento de las concentraciones en estado estacionario de golimumab en pacientes con AR, APs o EA, los datos no sugieren que sea necesario realizar un ajuste de dosis ni de golimumab ni de MTX (ver sección 5.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con golimumab.

Embarazo

Hay una cantidad moderada de embarazos que estuvieron expuestos a golimumab (aproximadamente 400), registrados de forma prospectiva, que finalizaron en recién nacido vivo con desenlace conocido, entre los que se incluyen 220 embarazos expuestos durante el primer trimestre. En un estudio poblacional del Norte de Europa con 131 embarazos (y 134 lactantes), hubo 6/134 (4,5%) acontecimientos de anomalías congénitas importantes tras la exposición a Simponi en el útero frente a 599/10.823 (5,5%) de acontecimientos procedentes de tratamientos sistémicos no biológicos comparado con el 4,6% en la población general del estudio. Las razones de probabilidades (OR, por sus siglas en inglés) ajustadas por las variables de confusión fueron OR de 0,79 (IC del 95% 0,35-1,81) para Simponi frente a tratamientos sistémicos no biológicos, y OR de 0,95 (IC del 95% 0,42-2,16) para Simponi frente a la población general, respectivamente.

Debido a su inhibición del TNF, la administración de golimumab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmunitaria normal en el recién nacido. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3). La experiencia clínica disponible es limitada. Golimumab sólo se debe usar durante el embarazo si fuese estrictamente necesario.

Golimumab atraviesa la placenta. Tras el tratamiento con anticuerpos monoclonales antagonistas del TNF durante el embarazo, se han detectado anticuerpos hasta 6 meses en el suero de los lactantes nacidos de mujeres tratadas. Por lo tanto, estos niños pueden tener un mayor riesgo de infección. No se recomienda la administración de vacunas de virus vivos a los lactantes expuestos a golimumab en el útero durante los 6 meses después de la última inyección de golimumab de la madre durante el embarazo (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Lactancia

Se desconoce si golimumab es excretado en la leche materna o si se absorbe de forma sistémica después de la ingestión. Se ha observado que golimumab pasa a la leche materna en el mono, y como las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche, las mujeres no deben dar el pecho durante y al menos 6 meses después del tratamiento con golimumab.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad en animales con golimumab. Un estudio de fertilidad en ratones, utilizando un anticuerpo análogo que inhibe selectivamente la actividad funcional del TNF α del ratón, no mostró efectos relevantes sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Simponi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Sin embargo, se puede producir mareo tras la administración de Simponi (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa (RA) más frecuente notificada en el periodo controlado de los ensayos pivotaes en AR, APs, EA, EsA axial no-radiológica, y CU, fue la infección del tracto respiratorio superior, produciéndose en el 12,6% de los pacientes tratados con golimumab, comparado con el 11,0% de los pacientes control. Las reacciones adversas (RAs) más graves que se han notificado con golimumab son infecciones graves (como sepsis, neumonía, TB, infecciones fúngicas invasivas e infecciones oportunistas), trastornos desmielinizantes, la reactivación del VHB, ICC, procesos autoinmunes (síndrome tipo lupus), reacciones hematológicas, hipersensibilidad sistémica grave (que incluye reacción anafiláctica), vasculitis, linfoma y leucemia (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se enumeran las RAs observadas en los ensayos clínicos y las notificadas de la experiencia poscomercialización a nivel mundial con el uso de golimumab. Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las RAs se enumeran según su frecuencia de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1
Tabla de las RAs

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Infección del tracto respiratorio superior (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis)
Frecuentes:	Infecciones bacterianas (como celulitis), infección del tracto respiratorio inferior (como neumonía), infecciones víricas (como influenza y herpes), bronquitis, sinusitis, infecciones fúngicas superficiales, absceso
Poco frecuentes:	Sepsis que incluye shock séptico, pielonefritis
Raras:	Tuberculosis, infecciones oportunistas (como infecciones fúngicas invasivas [histoplasmosis, coccidioidomicosis y neumocistiasis], bacterianas, infección micobacteriana atípica y protozoaria), reactivación de hepatitis B, artritis bacteriana, bursitis infecciosa
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
Poco frecuentes:	Neoplasias (como cáncer de piel, carcinoma de células escamosas, nevo melanocítico)
Raras:	Linfoma, leucemia, melanoma, carcinoma de células de Merkel
Frecuencia no conocida:	Linfoma hepatoesplénico de células T*, sarcoma de Kaposi
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	Leucopenia (que incluye neutropenia), anemia
Poco frecuentes:	Trombocitopenia, pancitopenia
Raras:	Anemia aplásica, agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes:	Reacciones alérgicas (broncoespasmo, hipersensibilidad, urticaria), autoanticuerpo positivo
Raras:	Reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (que incluye reacción anafiláctica), vasculitis (sistémica), sarcoidosis
Trastornos endocrinos	
Poco frecuentes:	Trastorno de tiroides (como hipotiroidismo, hipertiroidismo y bocio)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes:	Glucosa en sangre elevada, lípidos elevados
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Depresión, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Mareo, cefalea, parestesia
Poco frecuentes:	Trastornos del equilibrio
Raras:	Trastornos desmielinizantes (central y periférico), disgeusia
Trastornos oculares:	
Poco frecuentes:	Trastornos visuales (como visión borrosa y disminución de la agudeza visual), conjuntivitis, alergia ocular (como prurito e irritación)
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes:	Arritmia, trastorno isquémico de la arteria coronaria
Raras:	Insuficiencia cardíaca congestiva (nueva aparición o empeoramiento)

Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipertensión
Poco frecuentes:	Trombosis (como venosa profunda y aórtica), rubefacción
Raras:	Fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Asma y síntomas relacionados (como sibilancias e hiperactividad bronquial)
Poco frecuentes:	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Dispepsia, dolor abdominal y gastrointestinal, náuseas, alteraciones gastrointestinales inflamatorias (como gastritis y colitis), estomatitis
Poco frecuentes:	Estreñimiento, enfermedad por reflujo gastroesofágico
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada
Poco frecuentes:	Colelitiasis, trastornos hepáticos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Prurito, erupción, alopecia, dermatitis
Poco frecuentes:	Reacción cutánea ampollosa, psoriasis (por nueva aparición o empeoramiento de psoriasis pre-existente, palmar/plantar y pustular), urticaria
Raras:	Reacciones liquenoides, exfoliación de la piel, vasculitis (cutánea)
Frecuencia no conocida:	Empeoramiento de los síntomas de dermatomiositis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Raras:	Síndrome tipo lupus
Trastornos renales y urinarios	
Raras:	Trastornos vesicales, trastornos renales
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Trastornos de la mama, trastornos del ciclo menstrual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	Pirexia, astenia, reacción en la zona de inyección (como eritema, urticaria, induración, dolor, cardenales, prurito, irritación y parestesia en la zona de inyección), malestar torácico
Raras:	Alteración de la cicatrización
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:	
Frecuentes:	Fracturas óseas

* Observado con otros antagonistas del TNF.

A lo largo de esta sección, la mediana de duración del seguimiento (aproximadamente 4 años) se presenta, en general, para todos los tratamientos de golimumab. Donde el tratamiento de golimumab se describe por dosis, la mediana de duración del seguimiento varía (aproximadamente, 2 años para dosis de 50 mg y aproximadamente, 3 años para dosis de 100 mg), ya que los pacientes pueden haber cambiado entre las dosis.

Descripción de algunas reacciones adversas al medicamento

Infecciones

La reacción adversa más frecuente notificada, en el periodo controlado de los ensayos pivotaes, fue la infección del tracto respiratorio superior, presente en el 12,6% de los pacientes tratados con golimumab (incidencia por cada 100 pacientes-año: 60,8; intervalo de confianza [IC] del 95%: 55,0, 67,1) comparado con el 11,0% de los pacientes control (incidencia por cada 100 pacientes-año: 54,5; IC del 95%: 46,1, 64,0). En las fases controladas y no controladas de estos ensayos con una mediana de seguimiento, de aproximadamente 4 años, la incidencia por cada 100 pacientes-año de infecciones del tracto respiratorio superior fue de 34,9 episodios, IC del 95%: 33,8, 36,0 en los pacientes tratados con golimumab.

En el periodo controlado de los ensayos pivotaes, se observaron infecciones en el 23,0% de los pacientes tratados con golimumab (incidencia por cada 100 pacientes-año: 132,0; IC del 95%: 123,3, 141,1) comparado con el 20,2% de los pacientes control (incidencia por cada 100 pacientes-año: 122,3; IC del 95%: 109,5, 136,2). En las fases controladas y no controladas de estos ensayos con una mediana de seguimiento, de aproximadamente 4 años, la incidencia por cada 100 pacientes-año de infecciones fue de 81,1 episodios, IC del 95%: 79,5, 82,8 en los pacientes tratados con golimumab.

En el periodo controlado de los ensayos en AR, APs, EA y EsA axial no-radiológica, se observaron infecciones graves en el 1,2% de los pacientes tratados con golimumab y en el 1,2% de los pacientes control. Durante el seguimiento la incidencia de infecciones graves por cada 100 pacientes-año en el periodo controlado de los ensayos en AR, APs, EA y EsA axial no-radiológica, fue de 7,3 episodios; IC del 95%: 4,6, 11,1 en el grupo de tratamiento con golimumab 100 mg, 2,9; IC del 95%: 1,2, 6,0 en el grupo de tratamiento con golimumab 50 mg y 3,6; IC del 95%: 1,5, 7,0 en el grupo placebo. En el periodo controlado de los ensayos de CU de inducción con golimumab, se observaron infecciones graves en el 0,8% de los pacientes tratados con golimumab comparado con el 1,5% de los pacientes tratados con placebo. Las infecciones graves detectadas en los pacientes tratados con golimumab fueron tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida sepsis y neumonía, infecciones fúngicas invasivas y otras infecciones oportunistas. Algunas de estas infecciones han tenido un desenlace mortal. En las fases controladas y no controladas de los ensayos pivotaes con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se observó una mayor incidencia de infecciones graves, incluyendo infecciones oportunistas y TB en pacientes tratados con golimumab 100 mg comparado con los pacientes tratados con golimumab 50 mg. La incidencia por cada 100 pacientes-año de todas las infecciones graves fue de 4,1 episodios, IC del 95%: 3,6, 4,5 en los pacientes tratados con golimumab 100 mg y de 2,5 episodios, IC del 95%: 2,0, 3,1 en los pacientes tratados con golimumab 50 mg.

Neoplasias

Linfoma

En los ensayos pivotaes, la incidencia de linfoma en los pacientes tratados con golimumab fue mayor que la esperada en la población general. En las fases controladas y no controladas de estos ensayos con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se observó una mayor incidencia de linfoma en pacientes tratados con golimumab 100 mg comparada con los pacientes tratados con golimumab 50 mg. Se diagnosticó linfoma en 11 pacientes (1 en el grupo de tratados con golimumab 50 mg y 10 en los grupos de tratados con golimumab 100 mg) con una incidencia (IC del 95%) por cada 100 pacientes-año durante el seguimiento de 0,03 (0,00, 0,15) y de 0,13 (0,06, 0,24) episodios con golimumab 50 mg y 100 mg, respectivamente, y de 0,00 (0,00, 0,57) episodios con placebo. La mayoría de los linfomas se produjeron en el estudio GO-AFTER, que reclutó pacientes previamente expuestos a agentes anti-TNF, siendo su enfermedad de mayor duración y más refractaria (ver sección 4.4).

Neoplasias distintas al linfoma

En los periodos controlados de los ensayos pivotaes y durante aproximadamente 4 años de seguimiento, la incidencia de neoplasias distintas al linfoma (excluido el cáncer de piel no melanoma) fue similar en el grupo tratado con golimumab y en los grupos control. Durante aproximadamente

4 años de seguimiento, la incidencia de neoplasias distintas al linfoma (excluyendo cáncer de piel no melanoma) fue similar a la de la población general.

En los periodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se diagnosticó cáncer de piel no melanoma en 5 pacientes tratados con placebo, 10 con golimumab 50 mg y 31 con golimumab 100 mg, siendo la incidencia (IC del 95%) por 100 pacientes y año de seguimiento de 0,36 (0,26, 0,49) con golimumab combinado y de 0,87 (0,28, 2,04) con placebo.

En los periodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se diagnosticaron neoplasias, sin incluir melanoma, linfoma ni cáncer de piel no melanoma, en 5 pacientes tratados con placebo, 21 con golimumab 50 mg y 34 con golimumab 100 mg, siendo la incidencia (IC del 95%) por 100 pacientes y año de seguimiento de 0,48 (0,36, 0,62) con golimumab combinado y de 0,87 (0,28, 2,04) con placebo (ver sección 4.4).

Casos notificados en los ensayos clínicos en asma

En un ensayo clínico exploratorio, los pacientes con asma grave persistente recibieron una dosis de carga de golimumab (150% de la dosis asignada) por vía subcutánea en la semana 0, seguida de golimumab 200 mg, golimumab 100 mg o golimumab 50 mg por vía subcutánea cada 4 semanas hasta la semana 52. Se notificaron ocho neoplasias en el grupo combinado de tratamiento con golimumab (n = 230) y ninguno en el grupo placebo (n = 79). Se notificó linfoma en 1 paciente, cáncer de piel no melanoma en 2 pacientes y otras neoplasias en 5 pacientes. No se observó un agrupamiento específico de ningún tipo de neoplasia.

Durante la fase controlada con placebo del ensayo, la incidencia (IC del 95%) de todas las neoplasias por 100 pacientes y año de seguimiento en el grupo de tratamiento con golimumab fue de 3,19 (1,38, 6,28). En este ensayo, la incidencia (IC del 95%) por 100 pacientes y año de seguimiento en los tratados con golimumab fue de 0,40 (0,01, 2,20) para el linfoma, de 0,79 (0,10, 2,86) para el cáncer de piel no melanoma y de 1,99 (0,64, 4,63) para otras neoplasias. En los pacientes que recibieron placebo, la incidencia (IC del 95%) por 100 pacientes y año de seguimiento de estas neoplasias fue de 0,00 (0,00, 2,94). Se desconoce la relevancia de este dato.

Trastornos neurológicos

En los periodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se observó una mayor incidencia de enfermedad desmielinizante en pacientes tratados con golimumab 100 mg comparado con pacientes tratados con golimumab 50 mg (ver sección 4.4).

Elevaciones de las enzimas hepáticas

En el periodo controlado de los ensayos pivotaes en AR y APs, la proporción de pacientes tratados con golimumab y de pacientes control que presentaron elevación leve de la ALT (> 1 y < 3 x límite superior de la normalidad [LSN]) fue similar (del 22,1% al 27,4%); en los ensayos en EA y en EsA axial no-radiológica, se observó una elevación leve de la ALT en un mayor número de pacientes tratados con golimumab (26,9%) que de pacientes control (10,6%). En los periodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes en AR y APs, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 5 años la incidencia de la elevación leve de la ALT también fue similar en los pacientes tratados con golimumab y en los pacientes control. En el periodo controlado de los ensayos pivotaes en CU de inducción con golimumab, se observaron elevaciones leves de la ALT (> 1 y < 3 x LSN) en proporciones similares entre pacientes tratados con golimumab y pacientes control (de 8,0% a 6,9%, respectivamente). En los periodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes en CU, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, la proporción de pacientes con elevación leve de la ALT fue del 24,7% en pacientes que reciben golimumab durante el periodo de mantenimiento del estudio en CU.

En el periodo controlado de los ensayos pivotaes en AR y EA, la elevación de la ALT ≥ 5 x LSN fue poco frecuente y se observó en más pacientes tratados con golimumab (del 0,4% al 0,9%) que en pacientes control (0,0%). No se observó esta tendencia en la población con APs. En los periodos

controlados y no controlados de los ensayos pivotaes en AR, APs y EA, con una mediana de seguimiento de 5 años, la elevación de la ALT $\geq 5 \times$ LSN tuvo una incidencia similar en los pacientes tratados con golimumab y los pacientes control. Por lo general, estas elevaciones fueron asintomáticas y las alteraciones disminuyeron o desaparecieron al continuar o suspender el tratamiento con golimumab o al modificar los medicamentos concomitantes. No se notificaron casos en los periodos controlados y no controlados del ensayo de la EsA axial no-radiológica (hasta 1 año). En los periodos controlados de los ensayos pivotaes en CU de inducción con golimumab, se observaron elevaciones de la ALT $\geq 5 \times$ LSN en proporciones similares entre pacientes tratados con golimumab y tratados con placebo (de 0,3% a 1,0%, respectivamente). En los periodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes en CU, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, la proporción de pacientes con elevación de la ALT $\geq 5 \times$ LSN fue del 0,8% en pacientes que reciben golimumab durante el periodo de mantenimiento del estudio en CU.

Dentro de los ensayos pivotaes en AR, APs, EA y EsA axial no-radiológica, un paciente en un ensayo en AR con alteraciones hepáticas previas y medicamentos como factor de confusión que había recibido golimumab sufrió una hepatitis icterica no infecciosa que resultó mortal. No se puede excluir el papel de golimumab como un factor contribuyente o agravante.

Reacciones en la zona de inyección

En los periodos controlados de los ensayos pivotaes, el 5,4% de los pacientes tratados con golimumab presentaron reacciones en la zona de inyección, frente al 2,0% en los pacientes control. La presencia de anticuerpos anti-golimumab puede incrementar el riesgo de reacciones en la zona de inyección. La mayoría de las reacciones en la zona de inyección fueron leves o moderadas, siendo la manifestación más frecuente el eritema en la zona de inyección. Las reacciones en la zona de inyección no suelen requerir que se interrumpa el tratamiento.

En los ensayos controlados de fase IIb y/o III en AR, APs, EA, EsA axial no-radiológica, asma persistente grave y en los ensayos de fase II/III en CU, ningún paciente tratado con golimumab sufrió reacciones anafiláticas.

Autoanticuerpos

Durante el año de seguimiento de los periodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes, el 3,5% de los pacientes tratados con golimumab y el 2,3% de los pacientes control tuvieron por primera vez un resultado positivo para ANA (título de 1:160 o mayor). La frecuencia de anticuerpos anti-DNA de doble cadena (anti-dsDNA) al año de seguimiento fue del 1,1% en los pacientes que al inicio del tratamiento habían sido negativos para dichos anticuerpos.

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil poliarticular

La seguridad de golimumab ha sido estudiada en un ensayo de fase III en 173 pacientes de 2 a 17 años con ALP. El periodo medio de seguimiento fue de dos años, aproximadamente. En este ensayo, el tipo y la frecuencia de las reacciones adversas notificadas fueron en general similares a aquellas observadas en los ensayos en AR en adultos.

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 nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se han administrado dosis únicas de hasta 10 mg/kg por vía intravenosa en un ensayo clínico sin que se haya establecido toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda el control del paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas y se instaurará inmediatamente el tratamiento sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), código ATC: L04AB06

Mecanismo de acción

Golimumab es un anticuerpo monoclonal humano que forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF- α humano, la soluble y la transmembranosa, impidiendo así la unión del TNF- α a sus receptores.

Efectos farmacodinámicos

Se ha demostrado que la unión de golimumab al TNF humano neutraliza la expresión inducida por el TNF- α de la molécula de adhesión selectina E, la molécula de adhesión endotelial 1 (VCAM-1) y la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) de las células endoteliales humanas. *In vitro*, golimumab también inhibe la secreción inducida por el TNF de las interleucinas 6 y 8 (IL-6, IL-8) y del factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) por parte de las células endoteliales humanas.

Se ha observado una mejoría de la concentración de la proteína C reactiva (PCR) comparado con los grupos placebo, y el tratamiento con Simponi dio lugar a reducciones significativas de la concentración en suero de IL-6, ICAM-1, matriz metaloproteína 3 (MMP-3) y factor de crecimiento endotelial (VEGF) con respecto a los valores basales comparado con el tratamiento de control. También se redujeron los niveles del TNF- α en los pacientes con AR y EA y de la IL-8 en los pacientes con APs. Estos cambios se observaron en la primera evaluación (semana 4) tras la dosis inicial de Simponi y por lo general se mantuvieron hasta la semana 24.

Eficacia clínica

Artritis reumatoide

Se demostró la eficacia de Simponi en tres ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en más de 1.500 pacientes de edad igual o superior a 18 años que presentaban AR activa de moderada a grave, diagnosticada según los criterios del American College of Rheumatology (ACR) como mínimo 3 meses antes de la selección. Los pacientes presentaban dolor en al menos 4 articulaciones y tumefacción en al menos 4 articulaciones. Se administró Simponi o placebo por vía subcutánea cada 4 semanas.

En el ensayo GO-FORWARD se evaluaron 444 pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con MTX en dosis estables de al menos 15 mg por semana que no habían recibido con anterioridad antagonistas del TNF. Los pacientes se distribuyeron al azar para recibir placebo más MTX, Simponi 50 mg más MTX, Simponi 100 mg más MTX o Simponi 100 mg más placebo. Los pacientes tratados con placebo más MTX fueron cambiados a Simponi 50 mg más MTX después de la semana 24. En la semana 52, todos los pacientes entraron a formar parte de un estudio abierto de extensión a largo plazo.

En el ensayo GO-AFTER se evaluaron 445 pacientes previamente tratados con uno o más de los antagonistas del TNF adalimumab, etanercept o infliximab. Los pacientes se distribuyeron al azar para recibir placebo, Simponi 50 mg o Simponi 100 mg. Durante el ensayo se permitió a los pacientes mantener el tratamiento concomitante con FAMES como MTX, sulfasalazina (SSZ) y/o hidroxiquina (HCQ). Las razones aducidas para la suspensión del tratamiento previo con antagonistas del TNF fueron la falta de eficacia (58%), la intolerancia (13%) y/u otras causas distintas de seguridad y eficacia (29%, en su mayoría motivos económicos).

En el ensayo GO-BEFORE se evaluaron 637 pacientes con AR activa que no habían recibido con anterioridad MTX ni antagonistas del TNF. Los pacientes se distribuyeron al azar para recibir placebo

más MTX, Simponi 50 mg más MTX, Simponi 100 mg más MTX o Simponi 100 mg más placebo. En la semana 52, los pacientes entraron a formar parte de un estudio abierto de extensión a largo plazo en el que los pacientes que recibieron placebo más MTX que tenían al menos una articulación inflamada o dolorida fueron cambiados a Simponi 50 mg más MTX.

En el ensayo GO-FORWARD, las co-variables primarias de eficacia fueron el porcentaje de pacientes que alcanzaban la respuesta ACR 20 en la semana 14 y la mejoría en el Cuestionario de evaluación de la salud (HAQ) en la semana 24 respecto al estado basal. En el ensayo GO-AFTER, la variable primaria de eficacia fue el porcentaje de pacientes que alcanzaban la respuesta ACR 20 en la semana 14. En el ensayo GO-BEFORE, las co-variables primarias de eficacia fueron el porcentaje de pacientes que alcanzaban la respuesta ACR 50 en la semana 24 y el cambio respecto al estado basal en la escala van der Heijde Sharp (VDH-S) modificada en la semana 52. Además de las variables primarias de eficacia, se llevaron a cabo otras evaluaciones del efecto del tratamiento con Simponi sobre los signos y síntomas de la artritis, respuesta radiológica, la función física y la calidad de vida relacionada con la salud.

En general, no se observaron diferencias clínicamente significativas en términos de eficacia entre las pautas posológicas de Simponi 50 mg y Simponi 100 mg administrados de forma concomitante con MTX, hasta la semana 104 en el ensayo GO-FORWARD y en el GO-BEFORE y hasta la semana 24 en el ensayo GO-AFTER. En cada uno de los estudios de AR, por diseño del estudio, los pacientes en la extensión a largo plazo pudieron cambiar entre las dosis de Simponi 50 mg y Simponi 100 mg según el criterio del médico del estudio.

Signos y síntomas

En la Tabla 2 se recogen los principales resultados ACR con la dosis de Simponi 50 mg a las semanas 14, 24 y 52 en los ensayos GO-FORWARD, GO-AFTER y GO-BEFORE que se describen a continuación. Las respuestas se observaron en la primera evaluación (semana 4) tras la dosis inicial de Simponi.

En el ensayo GO-FORWARD, entre los 89 pacientes tratados al azar con la dosis de Simponi 50 mg más MTX, 48 siguieron con el tratamiento hasta la semana 104. Entre ellos, 40, 33 y 24 pacientes tuvieron una respuesta ACR 20/50/70, respectivamente, en la semana 104. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con Simponi, se observaron tasas similares de respuesta ACR 20/50/70 desde la semana 104 hasta la semana 256.

En el ensayo GO-AFTER, el porcentaje de pacientes que alcanzaron la respuesta ACR 20 fue mayor en el grupo tratado con Simponi que en el que recibió placebo, con independencia del motivo aducido para la suspensión de uno o más tratamientos previos con antagonistas del TNF.

Tabla 2
Principales resultados de eficacia de la fase control de los ensayos GO-FORWARD, GO-AFTER y GO-BEFORE.

	GO-FORWARD AR activa a pesar del MTX		GO-AFTER AR activa, tratamiento previo con uno o más antagonistas del TNF		GO-BEFORE AR activa, no tratados previamente con MTX	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
% de pacientes respondedores						
ACR 20						
Semana 14	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
Semana 24	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
Semana 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%

	GO-FORWARD AR activa a pesar del MTX		GO-AFTER AR activa, tratamiento previo con uno o más antagonistas del TNF		GO-BEFORE AR activa, no tratados previamente con MTX	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
% de pacientes respondedores						
ACR 50						
Semana 14	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
Semana 24	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
Semana 52	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
Semana 14	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
Semana 24	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
Semana 52	NA	NA	NA	NA	22%	28%

^a n indica los pacientes aleatorizados; el número real de pacientes evaluables para cada variable de valoración varía en cada punto cronológico.

* p ≤ 0,001

NA: No aplicable

En el ensayo GO-BEFORE el análisis primario en pacientes con artritis reumatoide de moderada a grave (grupos combinados de Simponi 50 y 100 mg más MTX frente a MTX solo para la ACR50) no fue estadísticamente significativo en la semana 24 (p = 0,053). En la población total en la semana 52, el porcentaje de pacientes del grupo de Simponi 50 mg más MTX que alcanzaron una respuesta ACR fue generalmente más alto, pero no significativamente diferente comparado con MTX solo (ver Tabla 2). Se realizaron análisis adicionales en subgrupos representativos de la población indicada de pacientes con AR grave, activa y progresiva. Se demostró en general un mayor efecto de Simponi 50 mg más MTX frente a MTX solo en la población indicada comparado con la población total.

En los ensayos GO-FORWARD y GO-AFTER se observaron respuestas clínicas y estadísticamente significativas en la escala de actividad de la enfermedad (DAS 28) en todas las evaluaciones programadas especificadas en las semanas 14 y 24 (p ≤ 0,001). Entre los pacientes que permanecieron en el tratamiento de Simponi al que fueron asignados al azar al inicio del estudio, las respuestas DAS 28 se mantuvieron hasta la semana 104. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con Simponi, las respuestas DAS 28 fueron similares desde la semana 104 hasta la semana 256.

En el ensayo GO-BEFORE, se midió la respuesta clínica significativa, definida como el mantenimiento de una respuesta ACR 70 durante un periodo continuo de 6 meses. En la semana 52, el 15% de los pacientes tratados con Simponi 50 mg más MTX consiguieron una respuesta clínica significativa comparado con el 7% de los pacientes del grupo de placebo más MTX (p = 0,018). Entre los 159 pacientes tratados al azar con Simponi 50 mg más MTX, 96 de ellos continuaron el tratamiento hasta la semana 104. Entre ellos, 85, 66 y 53 pacientes presentaron una respuesta ACR 20/50/70, respectivamente, en la semana 104. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con Simponi, se observaron tasas similares de respuesta ACR 20/50/70 desde la semana 104 hasta la semana 256.

Respuesta radiológica

En el ensayo GO-BEFORE se utilizó el cambio respecto al estado basal en la escala vdH-S, una escala compuesta de los daños estructurales, que radiológicamente mide el número y tamaño de las erosiones articulares y el grado de estrechamiento del espacio articular en manos, muñecas y pies, para evaluar el grado de daño estructural. En la Tabla 3 se presentan los principales resultados para la dosis de Simponi 50 mg en la semana 52.

El número de pacientes sin nuevas erosiones o con un cambio en la puntuación total vdH-S ≤ 0 respecto al estado basal fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento con Simponi que en el grupo control ($p = 0,003$). Los efectos radiológicos observados en la semana 52 se mantuvieron hasta la semana 104. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con Simponi, los efectos radiológicos fueron similares desde la semana 104 hasta la semana 256.

Tabla 3
Media (DS) radiológica de cambios en la puntuación total de vdH-S respecto al estado basal en la semana 52 en la población total del ensayo GO-BEFORE

	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Puntuación Total		
Estado basal	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Cambio respecto al estado basal	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Puntuación de la erosión		
Estado basal	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Cambio respecto al estado basal	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Puntuación del estrechamiento del espacio articular		
Estado basal	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Cambio respecto al estado basal	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n indica los pacientes aleatorizados

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Función física y calidad de vida relacionada con la salud

La función física y la discapacidad se evaluaron en los ensayos GO-FORWARD y GO-AFTER mediante el índice de discapacidad del HAQ DI como variable de eficacia independiente. En estos ensayos se observó con Simponi una mejoría del HAQ DI con respecto al estado basal que era clínica y estadísticamente significativa comparado con el control en la semana 24. Entre los pacientes que permanecieron en el tratamiento de Simponi al que fueron asignados al azar al inicio del estudio, la mejora del HAQ DI se mantuvo hasta la semana 104. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con Simponi, la mejora del HAQ DI fue similar desde la semana 104 hasta la semana 256.

En el ensayo GO-FORWARD se detectó una mejoría clínica y estadísticamente significativa en la calidad de vida relacionada con la salud, determinada mediante la puntuación del componente físico del SF-36, en los pacientes tratados con Simponi comparado con placebo en la semana 24. Entre los pacientes que permanecieron en el tratamiento con Simponi al que fueron asignados al azar al inicio del estudio, la mejora del componente físico SF-36 se mantuvo hasta la semana 104. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con Simponi, la mejora del componente físico SF-36 fue similar desde la semana 104 hasta la semana 256. En los ensayos GO-FORWARD y GO-AFTER, la mejoría de la fatiga, determinada mediante la escala de fatiga para la evaluación funcional en el tratamiento de enfermedades crónicas (FACIT-F), fue estadísticamente significativa.

Artritis psoriásica

La seguridad y la eficacia de Simponi se evaluaron mediante un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (GO-REVEAL) en 405 adultos con APs activa (dolor en 3 o más articulaciones y tumefacción en 3 o más articulaciones) a pesar del tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o con FAMES. Los pacientes de este ensayo tenían una APs diagnosticada como mínimo 6 meses antes y una psoriasis como mínimo leve. Se incluyeron pacientes con todos los subtipos de artritis psoriásica, como artritis poliarticular sin nódulos reumatoideos (43%), artritis periférica asimétrica (30%), artritis de las articulaciones interfalángicas distales (IFD) (15%), espondilitis con artritis periférica (11%) y artritis mutilante (1%). No estaba permitido el tratamiento previo con un antagonista del TNF. Se administró Simponi o placebo por vía subcutánea cada 4 semanas. Los pacientes se asignaron al azar al tratamiento con placebo, Simponi 50 mg o Simponi

100 mg. Los pacientes que recibieron placebo pasaron al grupo de Simponi 50 mg después de la semana 24. Los pacientes entraron a formar parte de un estudio de extensión abierto a largo plazo en la semana 52. Alrededor del cuarenta y ocho por ciento de los pacientes continuaron con una dosis estable de metotrexato (≤ 25 mg a la semana). Las co-variables primarias de eficacia fueron el porcentaje de pacientes que alcanzaban la respuesta ACR 20 en la semana 14 y el cambio desde el valor basal en el índice modificado total vdH-S para APs en la semana 24.

En general, las determinaciones de la eficacia no mostraron diferencias clínicamente significativas entre las pautas posológicas de Simponi 50 mg y 100 mg hasta la semana 104. Por diseño del estudio, los pacientes en la extensión a largo plazo pudieron cambiar entre las dosis de Simponi 50 mg y Simponi 100 mg según el criterio del médico del estudio.

Signos y síntomas

En la Tabla 4 se recogen los principales resultados con la dosis de 50 mg en las semanas 14 y 24, que se describen a continuación.

Tabla 4
Principales resultados de eficacia en el ensayo GO-REVEAL

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
% de pacientes respondedores		
ACR 20		
Semana 14	9%	51%
Semana 24	12%	52%
ACR 50		
Semana 14	2%	30%
Semana 24	4%	32%
ACR 70		
Semana 14	1%	12%
Semana 24	1%	19%
PASI^b 75^c		
Semana 14	3%	40%
Semana 24	1%	56%

* $p < 0,05$ en todas las comparaciones;

^a n indica los pacientes aleatorizados; el número real de pacientes evaluables para cada variable de valoración varía en cada punto cronológico.

^b Índice de superficie afectada y gravedad de la psoriasis

^c En el subgrupo de pacientes con afectación $\geq 3\%$ del BSA (Superficie Corporal Afectada) en el estado basal, 79 pacientes (69,9%) del grupo placebo y 109 (74,3%) del grupo de tratamiento con Simponi 50 mg.

Se observaron respuestas en la primera evaluación (semana 4) tras la administración inicial de Simponi. La respuesta ACR 20 en la semana 14 fue similar en los subtipos de artritis poliarticular sin nódulos reumatoideos y artritis periférica asimétrica. El número de pacientes con otros subtipos de APs era demasiado bajo como para hacer una evaluación adecuada. No hubo diferencias en la respuesta observada en los grupos de tratamiento con Simponi entre los pacientes que recibieron MTX concomitante y los que no lo recibieron. Entre los 146 pacientes distribuidos al azar para recibir Simponi 50 mg, 70 mantuvieron el tratamiento hasta la semana 104. De estos 70 pacientes, 64, 46 y 31 pacientes tuvieron una respuesta ACR 20/50/70, respectivamente. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con Simponi, se observaron tasas similares de respuesta ACR 20/50/70 desde la semana 104 hasta la semana 256.

También se observaron respuestas estadísticamente significativas en DAS 28 en las semanas 14 y 24 ($p < 0,05$).

En la semana 24, en los pacientes tratados con Simponi se apreció una mejoría de los parámetros de actividad periférica de la artritis psoriásica (por ejemplo, número de articulaciones con tumefacción,

número de articulaciones con dolor, dactilitis y entesitis). El tratamiento con Simponi produjo una mejoría importante de la función física, evaluada mediante el HAQ DI, así como de la calidad de vida relacionada con la salud, determinada mediante la puntuación de los componentes físico y mental del SF-36. Entre los pacientes que permanecieron en tratamiento con Simponi, al que fueron distribuidos al azar al comienzo del estudio, las respuestas DAS 28 y HAQ DI se mantuvieron hasta la semana 104. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con Simponi, las respuestas DAS 28 y HAQ DI fueron similares desde la semana 104 hasta la semana 256.

Respuesta radiológica

El daño estructural en ambas manos y pies se evaluó radiológicamente por el cambio en el índice vdH-S desde el valor basal, modificado para APs añadiendo la articulación interfalángica distal de la mano (DIP).

El tratamiento con Simponi 50 mg redujo la tasa de progresión del daño articular periférico comparado con el tratamiento con placebo en la semana 24 medido por el cambio desde el valor basal en el índice modificado total vdH-S (media $\pm$ desviación estándar fue $0,27 \pm 1,3$ en el grupo placebo comparado con $-0,16 \pm 1,3$ en el grupo con Simponi; $p = 0,011$). De los 146 pacientes distribuidos al azar para recibir Simponi 50 mg en la semana 52, se dispuso de datos radiológicos para 126 pacientes, de los cuales el 77% no mostró progresión comparado con el valor basal. En la semana 104, estaban disponibles los datos radiológicos para 114 pacientes, y el 77% no mostró progresión desde el valor basal. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con Simponi, porcentajes similares de pacientes no mostraron progresión desde el valor basal desde la semana 104 hasta la semana 256.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante

La seguridad y la eficacia de Simponi se evaluaron en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (GO-RAISE) en 356 adultos con espondilitis anquilosante activa (definida por un índice de Bath para la actividad de la espondilitis anquilosante [BASDAI] ≥ 4 y una puntuación VAS (escala analógica visual) para el dolor de espalda total ≥ 4 en una escala de 0 a 10 cm). En el ensayo se incluyeron pacientes con enfermedad activa a pesar del tratamiento actual o previo con AINEs o FAMEs y que no habían recibido con anterioridad antagonistas del TNF. Se administró Simponi o placebo por vía subcutánea cada cuatro semanas. Los pacientes se distribuyeron al azar para recibir placebo, Simponi 50 mg y Simponi 100 mg, y se les permitió mantener el tratamiento concomitante con FAMEs (MTX, SSZ y/o HCQ). La variable primaria de eficacia fue el porcentaje de pacientes que alcanzaban la respuesta ASAS (*Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group*) 20 en la semana 14. Se recogieron y analizaron los datos de eficacia comparado con placebo hasta la semana 24.

En la Tabla 5 se recogen los principales resultados obtenidos con la dosis de 50 mg, que se describen a continuación. En general, las determinaciones de la eficacia no mostraron diferencias clínicamente significativas entre las pautas posológicas de Simponi 50 mg y 100 mg hasta la semana 24. Por diseño del estudio, los pacientes en la extensión a largo plazo pudieron cambiar entre las dosis de Simponi 50 mg y Simponi 100 mg según el criterio del médico del estudio.

Tabla 5
Principales resultados de eficacia en el ensayo GO-RAISE

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	78	138
% de pacientes respondedores		
ASAS 20		
Semana 14	22%	59%
Semana 24	23%	56%
ASAS 40		
Semana 14	15%	45%
Semana 24	15%	44%

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	78	138
% de pacientes respondedores		
ASAS 5/6		
Semana 14	8%	50%
Semana 24	13%	49%

* $p \leq 0,001$ en todas las comparaciones

^a n indica los pacientes aleatorizados; el número real de pacientes evaluables para cada variable de valoración varía en cada punto cronológico.

Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con Simponi, el porcentaje de pacientes que alcanzaban la respuesta ASAS 20 y ASAS 40 fue similar desde la semana 24 hasta la semana 256.

También se observaron diferencias estadísticamente significativas en BASDAI 50, 70 y 90 ($p \leq 0,017$) en las semanas 14 y 24. En la primera evaluación (semana 4) tras la administración inicial de Simponi se detectó una mejoría en los principales indicadores de actividad de la enfermedad que se mantuvo hasta la semana 24. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con Simponi, se observaron porcentajes similares de cambios desde la visita basal en BASDAI desde la semana 24 hasta la semana 256. La eficacia en los pacientes según la respuesta ASAS 20 en la semana 14 fue uniforme con independencia del tratamiento con FAMEs (MTX, SSZ y/o HCQ), la presencia o ausencia del antígeno HLA-B27 y la concentración de PCR en el estado basal.

El tratamiento con Simponi indicó mejoras significativas en la función física evaluada por los cambios desde la visita basal en BASFI (Índice funcional de Bath para la espondilitis anquilosante) a las semanas 14 y 24. En las semanas 14 y 24 se observó además una mejoría significativa de la calidad de vida relacionada con la salud determinada mediante el componente físico del SF-36. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con Simponi, las mejoras en la función física y la calidad de vida relacionada con la salud fueron similares desde la semana 24 hasta la semana 256.

Espondiloartritis axial no radiológica

GO-AHEAD

La seguridad y la eficacia de Simponi se evaluaron en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (GO-AHEAD) en 197 adultos con EsA axial no-radiológica activa y grave (definida como aquellos pacientes que cumpliendo los criterios de clasificación ASAS para la espondiloartritis axial no cumplían con los criterios de Nueva York modificados para la EA). Los pacientes incluidos en este estudio tenían enfermedad activa (definida por un índice BASDAI ≥ 4 y una puntuación en la Escala Analógica Visual (VAS) para el dolor de espalda total de ≥ 4 en una escala de 0 a 10 cm) a pesar del tratamiento actual o del tratamiento previo con AINEs y que previamente no habían sido tratados con ningún agente biológico incluyendo tratamiento con antagonistas del TNF. Los pacientes se distribuyeron al azar para recibir placebo o Simponi 50 mg administrado por vía subcutánea cada 4 semanas. En la semana 16, los pacientes entraron en una fase de extensión abierta en la cual todos los pacientes recibieron Simponi 50 mg administrado por vía subcutánea cada 4 semanas hasta la semana 48 con evaluaciones de eficacia realizadas hasta la semana 52 y seguimiento de la seguridad hasta la semana 60. Aproximadamente el 93% de los pacientes que estaban recibiendo Simponi al inicio de la fase de extensión abierta (semana 16) continuaron con el tratamiento hasta el final del ensayo (semana 52). Los análisis se realizaron tanto en toda la población incluida (Todos los Tratados (TT, N = 197)) como en la población con Signos Objetivos de Inflamación (SOI, N = 158, definidos por una elevada PCR y/o por la evidencia de sacroileitis en IRM en el estado basal). Se recogieron y analizaron los datos de eficacia comparado con placebo hasta la semana 16. La variable primaria fue el porcentaje de pacientes que alcanzaban la respuesta ASAS 20 en la semana 16. En la Tabla 6 se recogen los principales resultados obtenidos, que se describen a continuación.

Tabla 6
Principales resultados de eficacia en el ensayo GO-AHEAD a la semana 16

Mejoras en signos y síntomas				
	Todos los pacientes Tratados (TT)		Pacientes con Signos Objetivos de Inflamación (SOI)	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^a	100	97	80	78
% de pacientes respondedores				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS Remisión parcial	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Inhibición de la inflamación en articulaciones sacroilíacas (SI) medidas por IRM				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Cambio medio en articulación sacroilíaca puntuación SPARCC ^d en IRM	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n indica los pacientes aleatorizados y los pacientes tratados

^b Índice de Actividad en la Enfermedad de Espondilitis Anquilosante en Proteína C-Reactiva (TT-Placebo, N = 90; TT-Simponi 50 mg, N = 88; SOI-Placebo, N = 71; SOI-Simponi 50 mg, N = 71)

^c n refleja el número de pacientes en el estado basal y los datos IRM en la semana 16

^d SPARCC (Consorcio de Investigación de la Espondiloartritis de Canadá)

** p < 0,0001 en comparaciones Simponi vs placebo

* p < 0,05 en comparaciones Simponi vs placebo

Se demostraron mejoras estadísticamente significativas en signos y síntomas de EsA axial no-radiológica activa y grave en pacientes tratados con Simponi 50 mg comparado con los pacientes tratados con placebo en la semana 16 (Tabla 6). Se detectaron mejoras en la primera evaluación (semana 4) tras la administración inicial de Simponi. La puntuación SPARCC determinada mediante IRM mostró reducciones estadísticamente significativas en inflamación de la articulación sacroilíaca (SI) en la semana 16 en pacientes tratados con Simponi 50 mg comparado con los pacientes tratados con placebo (Tabla 6). El dolor, evaluado mediante la Escala Analógica Visual (VAS) para el Dolor de Espalda Total y para el Dolor de Espalda Nocturno, y la actividad de la enfermedad medida mediante la puntuación ASDAS-C, mostraron también una mejora estadísticamente significativa desde el estado basal hasta la semana 16 en pacientes tratados con Simponi 50 mg comparado con los pacientes tratados con placebo (p < 0,0001).

Se demostraron mejoras estadísticamente significativas en la movilidad espinal evaluada mediante el BASMI (Índice de Metrología de Bath de la Espondilitis Anquilosante) y en la función física evaluada mediante el BASFI en pacientes tratados con Simponi 50 mg comparado con los pacientes tratados con placebo (p < 0,0001). Los pacientes tratados con Simponi experimentaron mejoras significativamente mayores en la calidad de vida relacionada con la salud evaluada mediante el cuestionario ASQoL, el cuestionario EQ-5D, y los componentes físicos y mentales del cuestionario SF-36; y experimentaron mejoras significativamente mayores en la productividad, evaluada por una mayor reducción del deterioro general del trabajo y deterioro de la actividad, ésta evaluada mediante el cuestionario WPAL, comparado con los pacientes tratados con placebo.

Para todas las variables descritas anteriormente, se demostraron resultados estadísticamente significativos también en la población con signos objetivos de inflamación (SOI) en la semana 16.

Tanto en las poblaciones de TT como en las de SOI, las mejoras en signos y síntomas, en la movilidad espinal, en la función física, en la calidad de vida y en la productividad observadas entre los pacientes

en tratamiento con Simponi 50 mg en la semana 16 continuaron en los que permanecieron en el ensayo en la semana 52.

GO-BACK

La eficacia y seguridad del tratamiento continuado con golimumab (frecuencia de tratamiento completo o reducido) comparado con la retirada del tratamiento, se evaluó en pacientes adultos (18-45 años de edad) con EsA axial no-radiológica activa que mostraron remisión mantenida durante los 10 meses de tratamiento mensual con el estudio abierto de Simponi (GO-BACK). Los pacientes idóneos (aquellos que consiguieron una respuesta clínica en el mes 4 y un estado de inactividad de la enfermedad (ASDAS < 1,3) en los meses 7 y 10) entraron en la fase doble ciego de retirada y se aleatorizaron para continuar con el tratamiento mensual con Simponi (tratamiento completo, N = 63), con el tratamiento cada 2 meses con Simponi (tratamiento reducido, N = 63) o con el tratamiento mensual con placebo (retirada del tratamiento, N = 62) hasta aproximadamente 12 meses.

La variable primaria de eficacia fue el porcentaje de pacientes sin un brote de actividad de la enfermedad. Los pacientes que experimentaron un brote, esto es, con una puntuación ASDAS en 2 evaluaciones consecutivas que mostraron tanto una puntuación absoluta de $\geq 2,1$ como un aumento tras la retirada de $\geq 1,1$ en relación con el mes 10 (fin de la fase doble ciego), entraron de nuevo en una fase abierta de reinstauración del tratamiento mensual con Simponi para caracterizar la respuesta clínica.

Respuesta clínica tras la fase doble ciego de retirada del tratamiento

Entre los 188 pacientes con inactividad de la enfermedad que recibieron al menos una dosis de tratamiento en la fase doble ciego, un porcentaje de pacientes significativamente mayor (p < 0,001) no experimentaron un brote de la enfermedad al continuar con Simponi a las pautas posológicas de tratamiento completo (84,1 %) o de tratamiento reducido (68,3 %), comparado con la retirada del tratamiento (33,9 %) (Tabla 7).

Tabla 7
Análisis del porcentaje de pacientes sin un brote^a
Población del grupo completo de análisis (Periodo 2 – Doble-cego)

Tratamiento	n/N	%	Diferencia en % frente a Placebo	
			Estimado (95% IC) ^b	Valor p ^b
GLM SC QMT	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	<0,001
GLM SC Q2MT	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	<0,001
Placebo	21/62	33,9		

El grupo completo de análisis incluye todos los participantes aleatorizados que alcanzaron un estado de inactividad de la enfermedad en el periodo 1 y que recibieron al menos una dosis de tratamiento en el estudio ciego.

^a Definido como ASDAS tras 2 visitas consecutivas en las que mostraron tanto una puntuación absoluta de $\geq 2,1$ como un aumento tras la retirada de $\geq 1,1$ en relación con el mes 10 (visita 23).

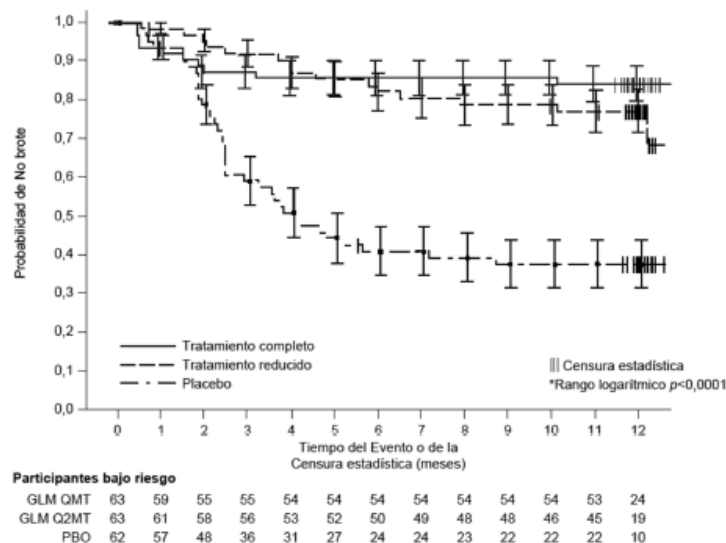
^b La tasa de error de Tipo I en las comparaciones de tratamiento múltiple (GLM SC QMT frente a placebo y GLM SC Q2MT frente a placebo) se controló mediante un procedimiento de prueba secuencial (descendente). Derivado en base al método de estratificación de Miettinen y Nurminen con una concentración de PCR (> 6 mg/l o ≤ 6 mg/l) como factor de estratificación.

Los participantes que interrumpieron el periodo 2 de forma prematura y antes de un "brote" se contabilizarán como si hubieran un "brote".

N = Número total de participantes; n = número de participantes sin un brote; GLM = golimumab; SC = subcutáneo, QMT = tratamiento mensual; Q2MT = tratamiento cada dos meses.

En la Figura 1 se muestra la diferencia en el tiempo hasta el primer brote entre el grupo de retirada del tratamiento y cualquiera de los otros grupos de tratamiento con Simponi (rango logarítmico p < 0,0001 para cada comparación). En el grupo placebo, los brotes empezaron aproximadamente 2 meses tras la retirada de Simponi, y la mayoría de los brotes ocurrieron dentro de los 4 meses de la retirada del tratamiento (Figura 1).

Figura 1: Análisis de Kaplan-Meier del tiempo hasta el primer brote



*Punto final no ajustado por multiplicidad. Estratificado por concentración de PCR (> 6 mg/l o ≤ 6 mg/l). El brote se definió como un índice ASDAS tras 2 visitas consecutivas, en las que mostraron tanto una puntuación absoluta de $\geq 2,1$ como un aumento tras la retirada de $\geq 1,1$ en relación con el mes 10 (visita 23). Los participantes que no experimentaron brotes fueron censurados en el momento de la retirada o en el mes 13 del periodo 2 de tratamiento en la fase doble ciego. El inicio del periodo 2 representa el día 1 del análisis de Kaplan-Meier para el grupo completo de análisis.

Respuesta clínica a la reinstauración del tratamiento de un brote de la enfermedad

La respuesta clínica se definió como una mejora en el índice BASDAI de ≥ 2 o ≥ 50 % en relación con la media de 2 puntuaciones BASDAI consecutivas atribuidas al brote de la enfermedad. De los 53 participantes con el tratamiento reducido o con la retirada del tratamiento que tenían confirmado un brote de la enfermedad, 51 (96,2 %) lograron una respuesta clínica a Simponi dentro de los primeros 3 meses tras la reinstauración del tratamiento, si bien menos pacientes (71,7 %) pudieron mantenerla durante los 3 meses.

Colitis ulcerosa

La eficacia de Simponi se evaluó en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes adultos.

El estudio de inducción (PURSUIT-Inducción) evaluó a los pacientes con colitis ulcerosa activa, de moderada a grave (puntuación Mayo 6 a 12; subpuntuación endoscópica ≥ 2) que habían tenido una respuesta inadecuada o que no habían tolerado los tratamientos convencionales o que eran dependientes de corticosteroides. En la parte del estudio de confirmación de la dosis, 761 pacientes se aleatorizaron para recibir 400 mg de Simponi SC en la semana 0 y 200 mg en la semana 2, 200 mg de Simponi SC en la semana 0 y 100 mg en la semana 2, o placebo SC en las semanas 0 y 2. Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos orales, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores. En este estudio se evaluó la eficacia de Simponi hasta la semana 6.

Los resultados del estudio de mantenimiento (PURSUIT-Mantenimiento) se basaron en la evaluación de 456 pacientes que alcanzaron la respuesta clínica respecto a la inducción previa con Simponi. Los pacientes se aleatorizaron para recibir Simponi 50 mg, Simponi 100 mg o placebo administrado por vía subcutánea cada 4 semanas. Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos orales y/o agentes inmunomoduladores. La dosis de corticosteroides se redujo al inicio del estudio de

mantenimiento. En este estudio se evaluó la eficacia de Simponi hasta la semana 54. Los pacientes que completaron el estudio de mantenimiento hasta la semana 54, continuaron el tratamiento en un estudio de extensión, evaluando la eficacia hasta la semana 216. La evaluación de la eficacia en el estudio de extensión se basaba en cambios en el tratamiento de corticosteroides, en la Evaluación Global por parte del Médico (PGA) de la actividad de la enfermedad, y en la mejora en la calidad de vida, medidas mediante el cuestionario de la enfermedad intestinal inflamatoria (IBDQ).

Tabla 8
Resultados de eficacia clave de PURSUIT-Inducción y PURSUIT-Mantenimiento

PURSUIT-Inducción			
	Placebo N = 251	Simponi 200/100 mg N = 253	
Porcentaje de pacientes			
Pacientes en respuesta clínica en la semana 6 ^a	30%	51%**	
Pacientes en remisión clínica en la semana 6 ^b	6%	18%**	
Pacientes con curación de la mucosa en la semana 6 ^c	29%	42%**	
PURSUIT-Mantenimiento			
	Placebo ^d N = 154	Simponi 50 mg N = 151	Simponi 100 mg N = 151
Porcentaje de pacientes			
Mantenimiento de la respuesta (pacientes en respuesta clínica hasta la semana 54) ^a	31%	47%*	50%**
Remisión mantenida (pacientes en remisión clínica en las semanas 30 y 54) ^f	16%	23% ^g	28%*

N = número de pacientes

** $p \leq 0,001$

* $p \leq 0,01$

^a Definido como una reducción desde el valor basal en la puntuación Mayo en ≥ 30 % y ≥ 3 puntos, acompañado por una reducción de la subpuntuación de hemorragia rectal de ≥ 1 o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 o 1.

^b Definido como una puntuación Mayo ≤ 2 puntos, sin subpuntuación individual > 1

^c Definido como 0 o 1 en la subpuntuación endoscópica de la puntuación Mayo.

^d Simponi sólo durante la inducción.

^e Los pacientes se evaluaron para determinar la actividad de la CU mediante la puntuación parcial de Mayo cada 4 semanas (la pérdida de respuesta se confirmó por endoscopia). Por consiguiente, un paciente que mantuvo la respuesta estuvo en un estado de respuesta clínica continua en cada evaluación hasta la semana 54.

^f Para considerar remisión sostenida, el paciente tuvo que estar en remisión en las semanas 30 y 54 (sin mostrar pérdida de respuesta en cualquier evaluación hasta la semana 54).

^g En pacientes con un peso inferior a 80 kg, una mayor proporción de pacientes que recibieron 50 mg de tratamiento de mantenimiento mostraron remisión clínica mantenida comparado con los que recibieron placebo.

Más pacientes tratados con Simponi demostraron curación de la mucosa mantenida (pacientes con curación de la mucosa en las semanas 30 y 54) en el grupo de 50 mg (42%, nominal $p < 0,05$) y en el grupo de 100 mg (42%, $p < 0,005$) comparado con los pacientes del grupo placebo (27%).

Entre el 54% de los pacientes (247/456) que recibieron corticosteroides concomitante al inicio de PURSUIT-Mantenimiento, el porcentaje de pacientes que mantenían la respuesta clínica hasta la semana 54 y que no recibían corticosteroides concomitante en la semana 54 era mayor en el grupo de 50 mg (38%, 30/78) y en el grupo de 100 mg (30%, 25/82) comparado con el grupo del placebo (21%, 18/87). El porcentaje de pacientes a los que se eliminó los corticosteroides en la semana 54 era mayor en el grupo de 50 mg (41%, 32/78) y en el grupo de 100 mg (33%, 27/82) comparado con el grupo

placebo (22%, 19/87). Entre los pacientes que entraron en el estudio de extensión, la proporción de pacientes que continuaron sin corticosteroides se mantuvo, en general, hasta la semana 216.

A los pacientes que no alcanzaron la respuesta clínica en la semana 6 en los estudios PURSUIT-Inducción, se les administró Simponi 100 mg cada 4 semanas en el estudio PURSUIT-Mantenimiento. En la semana 14, el 28% de estos pacientes alcanzaron la respuesta, definida mediante la puntuación parcial de Mayo (reducción ≥ 3 puntos comparado con el inicio de la inducción). En la semana 54, los resultados clínicos observados en estos pacientes fueron similares a los resultados clínicos notificados para los pacientes que alcanzaron la respuesta clínica en la semana 6.

En la semana 6, Simponi mejoró significativamente la calidad de vida medida por el cambio desde el momento basal en una medida específica de la enfermedad, IBDQ (cuestionario de la enfermedad intestinal inflamatoria). Entre los pacientes que recibieron tratamiento de mantenimiento con Simponi, la mejoría en la calidad de vida medida por el IBDQ se mantuvo hasta la semana 54.

Aproximadamente el 63% de los pacientes que estaban recibiendo Simponi al inicio del estudio de extensión (semana 56), continuaron en tratamiento hasta el final del estudio (última administración de golimumab en la semana 212).

Immunogenicidad

En los ensayos de fase III en AR, APs y EA hasta la semana 52, se detectaron anticuerpos frente a golimumab mediante el método de enzoinmunoanálisis (EIA) en el 5% (105 de 2.062) de los pacientes tratados con golimumab y cuando se analizaron, casi todos los anticuerpos fueron neutralizantes *in vitro*. La tasa fue similar en todas las indicaciones reumatológicas. El tratamiento concomitante con MTX dio lugar a una menor proporción de pacientes con anticuerpos frente a golimumab comparado con los que recibieron golimumab sin MTX (alrededor del 3% [41 de 1.235] frente al 8% [64 de 827], respectivamente).

En EsA axial no-radiológica, se detectaron anticuerpos frente a golimumab mediante el método EIA en el 7% (14 de 193) de los pacientes tratados con golimumab hasta la semana 52.

En los ensayos de fase II y III en CU hasta la semana 54, se detectaron anticuerpos frente a golimumab mediante el método EIA en el 3% (26 de 946) de los pacientes tratados con golimumab. El sesenta y ocho por ciento (21 de 31) de los pacientes que dieron positivo a los anticuerpos tenían anticuerpos neutralizantes *in vitro*. El tratamiento concomitante con inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina y MTX) dio lugar a una menor proporción de pacientes con anticuerpos frente a golimumab comparado con los que recibieron golimumab sin inmunomoduladores (el 1% (4 de 308) frente al 3% (22 de 638), respectivamente). De los pacientes que continuaron en el estudio de extensión y de los que había muestras evaluables hasta la semana 228, se detectaron anticuerpos frente a golimumab en el 4% (23 de 604) de los pacientes tratados con golimumab. El ochenta y dos por ciento (18 de 22) de los pacientes con anticuerpos positivos tenían anticuerpos neutralizantes *in vitro*.

En el ensayo de AIJp se utilizó un método de EIA de tolerancia farmacológica para la detección de anticuerpos frente a golimumab. Debido a la mayor sensibilidad y a la mejor tolerancia farmacológica, se esperaba detectar una incidencia superior de anticuerpos frente a golimumab con el método de EIA de tolerancia farmacológica comparado con el método de EIA. En el ensayo de AIJp de fase III hasta la semana 48, se detectaron anticuerpos frente a golimumab mediante el método de EIA de tolerancia farmacológica en el 40% (69/172) de los niños tratados con golimumab, de los cuales la mayoría presentaba un título inferior a 1:1.000. Se observó un efecto sobre las concentraciones en suero de golimumab a títulos $> 1:100$, aunque no se observó un efecto sobre la eficacia hasta títulos $> 1:1.000$, aunque el número de niños con títulos $> 1:1000$ era bajo ($N = 8$). Entre los niños con prueba positiva de anticuerpos frente a golimumab, el 39% (25/65) mostraba anticuerpos neutralizantes. La mayor incidencia de anticuerpos con el método de EIA de tolerancia farmacológica, porque fundamentalmente eran anticuerpos con título bajo, no tuvo una repercusión aparente en los niveles, en la eficacia y en la seguridad del fármaco y, por tanto, no representa una señal de seguridad nueva.

La presencia de anticuerpos frente a golimumab puede incrementar el riesgo de aparición de reacciones en la zona de inyección (ver sección 4.4). El bajo número de pacientes que dio positivo para anticuerpos frente a golimumab limita la capacidad de extraer conclusiones definitivas sobre la relación entre estos anticuerpos y la eficacia clínica o los datos de seguridad.

Debido a que las pruebas de inmunogenicidad son específicas por producto y tipo de ensayo, no es adecuado comparar la tasa de anticuerpos con las de otros productos.

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil poliarticular

La seguridad y eficacia de Simponi se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de retirada del tratamiento (GO-KIDS) en 173 niños (de 2 a 17 años) con AIJp activa con al menos 5 articulaciones activas y una respuesta inadecuada a MTX. En el ensayo se incluyeron niños con AIJ con presentación poliarticular (poliartritis positiva o negativa para el factor reumatoide, oligoartritis extendida, artritis psoriásica juvenil o AIJ sistémica sin síntomas sistémicos presentes). La mediana del número de articulaciones activas en el momento basal fue de 12 y la mediana de PCR fue de 0,17 mg/dl.

La Parte 1 del ensayo consistió en una fase abierta de 16 semanas en la que se incluyó a 173 niños que recibieron Simponi 30 mg/m² (un máximo de 50 mg) por vía subcutánea cada 4 semanas y MTX. Los 154 niños que alcanzaron una respuesta ACR-pediátrico 30 en la semana 16 se incorporaron a la Parte 2 del estudio, la fase aleatorizada de retirada del tratamiento, y recibieron Simponi 30 mg/m² (un máximo de 50 mg) + MTX o placebo + MTX cada 4 semanas. Después de un brote de la enfermedad, los niños recibieron Simponi 30 mg/m² (un máximo de 50 mg) + MTX. En la semana 48, los niños pasaron a una extensión a largo plazo.

Los niños en este estudio demostraron respuestas ACR-pediátrico 30, 50, 70 y 90 desde la semana 4.

En la semana 16, el 87% de los niños alcanzaron una respuesta ACR-pediátrico 30, y el 79%, 66% y 36% de los niños alcanzaron respuestas ACR-pediátrico 50, ACR-pediátrico 70 y ACR-pediátrico 90, respectivamente. En la semana 16, el 34% de los niños presentaban enfermedad inactiva, definida como la presencia de todo lo siguiente: ausencia de articulaciones con artritis activa; ausencia de fiebre, erupción, serositis, esplenomegalia, hepatomegalia o linfadenopatía generalizada atribuibles a la AIJ; ausencia de uveítis activa; valores normales de tasa de ESR (< 20 mm/hora) o PCR ($< 1,0$ mg/dl); evaluación global por el médico de la actividad de la enfermedad (≤ 5 mm en la VAS); duración de la rigidez matinal < 15 minutos.

En la semana 16, todos los componentes de la respuesta ACR-pediátrico demostraron una mejoría clínicamente importante con respecto al momento basal (ver Tabla 9).

Tabla 9
Mejoría entre el momento basal y la semana 16 de los componentes de la respuesta ACR-pediátrico^a

	Mediana de la mejoría porcentual
	Simponi 30 mg/m ² n ^b = 173
Evaluación global por el médico de la enfermedad (VAS: 0-10 cm)	88%
Evaluación global por el sujeto/progenitor del bienestar general (VAS 0-10 cm)	67%
Número de articulaciones activas	92%
Número de articulaciones con un rango de movimiento limitado	80%
Función física mediante el CHAQ ^a	50%
Tasa de ESR (mm/h)*	33%

- ^a momento basal = semana 0
- ^b "n" refleja el número de pacientes reclutados
- ^c VAS: Escala analógica visual
- ^d CHAQ: Cuestionario para la evaluación del estado de salud en la infancia
- ^e ESR (mm/h): tasa de sedimentación de eritrocitos (milímetros por hora)

No se alcanzó la variable primaria, el porcentaje de niños con una respuesta ACR-pediátrico 30 en la semana 16 y que no experimentaron un brote entre la semana 16 y la semana 48. La mayoría de los niños no sufrieron un brote entre la semana 16 y la semana 48 (59% en el grupo de Simponi + MTX y 53% en el grupo de placebo + MTX, respectivamente; $p = 0,41$).

En los subgrupos específicos los análisis de la variable primaria por concentración basal de PCR (≥ 1 mg/dl frente a < 1 mg/dl) demostraron tasas de brotes mayores en los pacientes que recibieron placebo + MTX frente a los pacientes que recibieron Simponi + MTX con concentración basal de PCR ≥ 1 mg/dl (87% frente a 40%; $p = 0,0068$).

En la semana 48, el 53% y el 55% de los niños del grupo de Simponi + MTX y del grupo de placebo + MTX, respectivamente, lograron una respuesta ACR-pediátrico 30, y el 40% y el 28% de los niños del grupo de Simponi + MTX y del grupo de placebo + MTX, respectivamente, alcanzaron enfermedad inactiva.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Simponi en uno o más grupos de la población pediátrica en colitis ulcerosa (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La mediana del tiempo hasta alcanzar la concentración máxima en suero (T_{max}) tras la administración subcutánea de una dosis única de golimumab a sujetos sanos o pacientes con AR varió entre 2 y 6 días. En sujetos sanos, una inyección subcutánea de 50 mg de golimumab dio lugar a una concentración máxima en suero (C_{max}) media $\pm$ desviación estándar de $3,1 \pm 1,4$ μ g/ml.

La absorción de golimumab tras una sola inyección subcutánea de 100 mg fue similar cuando se inyectó en la parte superior del brazo, en el abdomen o en el muslo, con una biodisponibilidad absoluta media del 51%. Dado que la farmacocinética de golimumab tras la administración subcutánea de una dosis era casi proporcional a la dosis, es previsible que la biodisponibilidad absoluta de una dosis de 50 mg o 200 mg sea similar.

Distribución

El volumen de distribución medio tras una única administración IV fue 115 ± 19 ml/kg.

Eliminación

El aclaramiento sistémico de golimumab se calculó en $6,9 \pm 2,0$ ml/día/kg. La vida media de eliminación estimada fue de aproximadamente 12 ± 3 días en los sujetos sanos, y en los pacientes con AR, APs, EA o CU presentó valores parecidos.

Cuando se administraron 50 mg de golimumab por vía subcutánea cada 4 semanas a pacientes con AR, APs o EA, las concentraciones en suero en el estado estacionario se alcanzaron en la semana 12. Con la administración concomitante de MTX, el tratamiento con 50 mg de golimumab por vía subcutánea cada 4 semanas dio lugar a una concentración media en suero ($\pm$ desviación estándar) en el estado estacionario de aproximadamente $0,6 \pm 0,4$ μ g/ml en los pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con MTX, de aproximadamente $0,5 \pm 0,4$ μ g/ml en los pacientes con APs activa y de aproximadamente $0,8 \pm 0,4$ μ g/ml en los pacientes con EA. Las concentraciones medias en suero en el estado estacionario de golimumab en los pacientes con EA axial no-radiológica fueron similares a las

observadas en pacientes con EA tras la administración por vía subcutánea de 50 mg de golimumab cada 4 semanas.

En los pacientes con AR, APs o EA que no recibieron MTX concomitante, la concentración en el estado estacionario de golimumab fue aproximadamente un 30% menor que en los que recibieron golimumab más MTX. En un número limitado de pacientes con AR tratados con golimumab por vía subcutánea durante un periodo de 6 meses, el tratamiento concomitante con MTX redujo el aclaramiento aparente de golimumab aproximadamente en un 36%. Sin embargo, el análisis farmacocinético poblacional indicó que la administración concomitante de AINEs, corticosteroides orales o sulfasalazina no afectó al aclaramiento aparente de golimumab.

Tras las dosis de inducción de 200 mg y 100 mg de golimumab en la semana 0 y 2, respectivamente y las dosis de mantenimiento de 50 mg o 100 mg de golimumab por vía subcutánea cada 4 semanas en adelante a pacientes con CU, las concentraciones en suero de golimumab alcanzaron el estado estacionario 14 semanas después de iniciar el tratamiento, aproximadamente. El tratamiento con 50 mg o 100 mg de golimumab por vía subcutánea cada 4 semanas durante el mantenimiento tuvo como resultado una concentración valle media en suero en el estado estacionario de aproximadamente $0,9 \pm 0,5$ μ g/ml y $1,8 \pm 1,1$ μ g/ml, respectivamente.

En pacientes con CU tratados con 50 mg o 100 mg de golimumab por vía subcutánea cada 4 semanas, el uso concomitante de inmunomoduladores no tuvo ningún efecto sustancial sobre las concentraciones valle en el estado estacionario de golimumab.

En general, los pacientes que desarrollaron anticuerpos a golimumab tenían concentraciones valle en suero de golimumab en el estado estacionario más bajas (ver sección 5.1).

Linealidad

En los pacientes con AR, la farmacocinética de golimumab tras la administración de una dosis intravenosa única fue casi proporcional a la dosis en el intervalo posológico de 0,1 a 10,0 mg/kg. Tras la administración de una dosis por vía SC única en sujetos sanos, también se observó una farmacocinética casi proporcional a la dosis en el intervalo posológico de 50 mg a 400 mg.

Efecto del peso sobre la farmacocinética

Se puso de manifiesto que el aclaramiento aparente de golimumab tiende a aumentar con el peso corporal (ver sección 4.2).

Población pediátrica

Se han determinado los parámetros farmacocinéticos de golimumab en 173 niños con AIJp con edades comprendidas entre los 2 y los 17 años. En el ensayo de AIJp, los niños que recibieron golimumab 30 mg/m² (un máximo de 50 mg) por vía subcutánea cada 4 semanas, mostraron medianas de las concentraciones valle en el estado estacionario de golimumab similares entre los diferentes grupos de edad, valores que también fueron parecidos o ligeramente mayores que los observados en pacientes adultos con AR que recibieron 50 mg de golimumab cada 4 semanas.

La modelización y la simulación farmacocinéticas/farmacodinámicas poblacionales en niños con AIJp confirmaron la relación entre las exposiciones en suero a golimumab y la eficacia clínica; y respaldan que la pauta posológica de golimumab 50 mg cada 4 semanas en niños con AIJp de al menos 40 kg logra exposiciones semejantes a las que se han visto que son eficaces en adultos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos 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 el desarrollo.

No se han llevado a cabo con golimumab estudios de mutagenicidad, estudios de fertilidad en animales ni estudios carcinogénicos a largo plazo.

En un estudio para la fertilidad y la función reproductora general en el ratón, utilizando un anticuerpo análogo que inhibe selectivamente la actividad funcional del TNF α del ratón, el número de ratones preñados se redujo. Se desconoce si este dato fue debido a los efectos sobre los machos y/o las hembras. En un estudio de toxicidad para el desarrollo embrionario llevado a cabo en el ratón tras la administración del mismo anticuerpo análogo, y en el mono cynomolgus tras la administración de golimumab, no hubo indicios de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sorbitol (E-420)
Histidina
Hidrocloreto de histidina monohidrato
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.
Conservar la pluma precargada o la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
Simponi se puede conservar a temperaturas de hasta un máximo de 25 °C durante un único periodo de hasta 30 días, pero sin sobrepasar la fecha de caducidad inicial impresa en la caja. La nueva fecha de caducidad se debe escribir en la caja (hasta 30 días a partir de la fecha en la que se saca de la nevera).

Una vez que Simponi ha sido conservado a temperatura ambiente, no se debe devolver a la nevera. Simponi se debe eliminar si no se utiliza dentro de los 30 días del almacenamiento a temperatura ambiente.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Simponi 50 mg solución inyectable en pluma precargada

0,5 ml de solución en una jeringa precargada (vidrio Tipo 1) con una aguja fija (de acero inoxidable) y una tapa de la aguja (de goma que contiene látex) en una pluma precargada. Simponi está disponible en envases que contienen 1 pluma precargada y envases múltiples que contienen 3 plumas precargadas (3 envases de 1).

Simponi 50 mg solución inyectable en jeringa precargada

0,5 ml de solución en una jeringa precargada (vidrio Tipo 1) con una aguja fija (de acero inoxidable) y una tapa de la aguja (de goma que contiene látex). Simponi está disponible en envases que contienen 1 jeringa precargada y envases múltiples que contienen 3 jeringas precargadas (3 envases de 1).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Simponi se presenta como una pluma precargada de un solo uso denominada SmartJect o como una jeringa precargada de un solo uso. Cada envase incluye instrucciones de uso que describen de forma detallada el uso de la pluma o de la jeringa. Tras sacar la pluma precargada o la jeringa precargada de la nevera se deben esperar 30 minutos para que ésta alcance temperatura ambiente, antes de inyectar Simponi. La pluma o la jeringa no se debe agitar.

La solución es entre transparente y ligeramente opalescente, de incolora a amarillo claro y puede contener algunas partículas de proteína pequeñas translúcidas o blancas. Este aspecto es habitual en soluciones que contienen proteína. Simponi no se debe utilizar si la solución cambia de color, está turbia o contiene partículas extrañas visibles.

El prospecto contiene instrucciones detalladas para la preparación y administración de Simponi en una pluma precargada o en 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. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/546/001 1 pluma precargada
EU/1/09/546/002 3 plumas precargadas

EU/1/09/546/003 1 jeringa precargada
EU/1/09/546/004 3 jeringas precargadas

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

Fecha de la primera autorización: 01/octubre/2009
Fecha de la última renovación: 19/junio/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Simponi 100 mg solución inyectable en pluma precargada.
Simponi 100 mg solución inyectable en jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Simponi 100 mg solución inyectable en pluma precargada
Cada pluma precargada de 1 ml contiene 100 mg de golimumab*.

Simponi 100 mg solución inyectable en jeringa precargada
Cada jeringa precargada de 1 ml contiene 100 mg de golimumab*.

* Anticuerpo monoclonal IgG1κ humano producido en una línea celular de hibridoma murino mediante tecnología de DNA recombinante.

Excipiente con efecto conocido

Cada pluma precargada contiene 41 mg de sorbitol por dosis de 100 mg.
Cada jeringa precargada contiene 41 mg de sorbitol por dosis de 100 mg.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en pluma precargada (inyectable), SmartJect

Solución inyectable en jeringa precargada (inyectable)

La solución es entre transparente y ligeramente opalescente, de incolora a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide (AR)

Simponi, en combinación con metotrexato (MTX), está indicado en:

- el tratamiento de artritis reumatoide activa, de moderada a grave, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs), incluido el MTX, no ha sido adecuada.
- el tratamiento de artritis reumatoide activa, grave y progresiva, en pacientes adultos no tratados con anterioridad con MTX.

Simponi, en combinación con MTX, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido por Rayos-X y mejorar la función física.

Para información en relación a la indicación de artritis idiopática juvenil poliarticular, por favor mire la Ficha Técnica de Simponi 50 mg.

Artritis psoriásica (APs)

Simponi, solo o en combinación con MTX, está indicado en el tratamiento de artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con FAMEs no ha sido adecuada. Simponi ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular periférico, medida por Rayos X en pacientes con subtipos de enfermedad poliarticular simétrica (ver sección 5.1) y mejorar la función física.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

Simponi está indicado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, grave, en adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial no radiológica (EsA axial no-radiológica)

Simponi está indicado para el tratamiento de espondiloartritis axial no radiológica activa y grave en adultos con signos objetivos de inflamación, determinados por una proteína C-reactiva (PCR) elevada y/o por su presencia en imágenes por resonancia magnética (IRM), que han tenido una respuesta inadecuada o que son intolerantes a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Colitis ulcerosa (CU)

Simponi está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar y supervisar por médicos cualificados, con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiológica, o colitis ulcerosa. A los pacientes tratados con Simponi se les debe entregar la Tarjeta de Información para el Paciente.

Posología

Artritis reumatoide

Se debe administrar Simponi 50 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes.
Simponi se debe administrar de forma conjunta con MTX.

Artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, o espondiloartritis axial no radiológica

Se debe administrar Simponi 50 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Para todas las indicaciones anteriores, los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza de manera habitual dentro de las 12 a 14 semanas de tratamiento (después de 3-4 dosis). Se debe reconsiderar la continuación del tratamiento en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico dentro de este periodo de tiempo.

Pacientes con peso corporal superior a 100 kg

Para todas las indicaciones anteriores, en pacientes con AR, APs, EA, o EsA axial no radiológica con un peso corporal de más de 100 kg y que no alcancen una respuesta clínica adecuada después de 3 o 4 dosis, se puede considerar el aumentar la dosis de golimumab a 100 mg administrados una vez al mes, teniendo en cuenta el aumento del riesgo de ciertas reacciones adversas graves con la dosis de 100 mg comparado con la dosis de 50 mg (ver sección 4.8). Se debe reconsiderar la continuación del tratamiento en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico después de recibir entre 3 y 4 dosis adicionales de 100 mg.

Colitis ulcerosa

Pacientes con peso corporal inferior a 80 kg

Simponi se administra como una dosis inicial de 200 mg, seguido de 100 mg en la semana 2. Los pacientes que tienen una respuesta adecuada deben recibir 50 mg en la semana 6 y posteriormente cada 4 semanas. Los pacientes que tienen una respuesta inadecuada se pueden beneficiar de continuar con 100 mg en la semana 6 y posteriormente cada 4 semanas (ver sección 5.1).

Pacientes con peso corporal superior o igual a 80 kg
Simponi se administra como una dosis inicial de 200 mg seguido de 100 mg en la semana 2, y posteriormente 100 mg cada 4 semanas (ver sección 5.1).

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides se pueden reducir de acuerdo con las directrices de la práctica clínica.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza de manera habitual dentro de las 12-14 semanas de tratamiento (después de 4 dosis). Se debe reconsiderar la continuación del tratamiento en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico dentro de este periodo de tiempo.

Dosis olvidadas

Si un paciente se olvida inyectar Simponi en la fecha programada, se debe inyectar la dosis olvidada tan pronto como el paciente lo recuerde. Se debe indicar a los pacientes que no se inyecten una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

La siguiente dosis se debe administrar conforme a las siguientes recomendaciones:

- Si la dosis se ha retrasado menos de 2 semanas, el paciente se debe inyectar la dosis olvidada y mantener el calendario original.
- Si la dosis se ha retrasado más de 2 semanas, el paciente se debe inyectar la dosis olvidada y se debe establecer un nuevo calendario a partir de la fecha de esta inyección.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal y hepática

No se ha estudiado Simponi en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones de dosis.

Población pediátrica

Simponi 100 mg no se recomienda en niños menores de 18 años.

Forma de administración

Simponi es para administrar por vía subcutánea. Tras un entrenamiento adecuado en la técnica de la inyección subcutánea, los pacientes se pueden autoinyectar si su médico lo considera adecuado, con seguimiento médico según sea necesario. Se debe enseñar a los pacientes a inyectarse el volumen total de Simponi de acuerdo con las instrucciones de uso detalladas que figuran en el prospecto. Si son necesarias varias inyecciones, las inyecciones se deben administrar en diferentes zonas del cuerpo.

Para consultar las instrucciones de administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

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

Tuberculosis (TB) activa u otras infecciones graves como sepsis, e infecciones oportunistas (ver sección 4.4).

Insuficiencia cardíaca moderada o grave (clase III/IV según la clasificación NYHA) (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Infecciones

Se debe vigilar de cerca a los pacientes para detectar infecciones, incluida la tuberculosis, antes, durante y tras el tratamiento con golimumab. Dado que la eliminación de golimumab puede llevar hasta 5 meses, se debe continuar el control a lo largo de este periodo. Si un paciente desarrolla una infección grave o sepsis no se debe continuar el tratamiento con golimumab (ver sección 4.3).

No se debe administrar golimumab a pacientes con una infección activa, clínicamente importante. Se debe tener precaución cuando se considere la utilización de golimumab en pacientes con infección crónica o antecedentes de infección recurrente. Se debe advertir a los pacientes de forma adecuada, de los factores de riesgo potenciales de infección y de que eviten la exposición a los mismos.

Los pacientes que estén utilizando antagonistas del TNF son más sensibles a padecer infecciones graves.

En pacientes tratados con golimumab se han notificado infecciones bacterianas (incluida sepsis y neumonía), por micobacterias (incluida la tuberculosis), fúngicas invasivas y oportunistas, algunas de las cuales condujeron a la muerte. Algunas de estas infecciones graves se han producido en pacientes con tratamiento inmunosupresor concomitante que, junto con la enfermedad subyacente, puede predisponer a la aparición de infecciones. Aquellos pacientes que desarrollen una nueva infección cuando están en tratamiento con golimumab se deben controlar estrechamente y someter a una completa evaluación diagnóstica. Si el paciente desarrolla una nueva infección grave o sepsis, se debe suspender la administración de golimumab e iniciarse el tratamiento antimicrobiano o antifúngico adecuado hasta que la infección esté controlada.

Antes de iniciar el tratamiento con golimumab, para los pacientes que hayan residido o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasivas como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas, se deben considerar cuidadosamente los beneficios y los riesgos del tratamiento con golimumab. En pacientes de riesgo tratados con golimumab, se debe sospechar una infección fúngica invasiva si desarrollan una enfermedad sistémica grave. Si es factible, el diagnóstico y la administración del tratamiento antifúngico empírico en estos pacientes, se debe consultar con un médico con experiencia en el cuidado de pacientes con infecciones fúngicas invasivas.

Tuberculosis

Se han notificado casos de tuberculosis en pacientes que recibieron golimumab. Se ha observado que en la mayoría de estos casos la tuberculosis fue extrapulmonar, y se presentó como enfermedad local o diseminada.

Antes de iniciar el tratamiento con golimumab, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de infección tuberculosa activa e inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una historia clínica detallada con antecedentes de tuberculosis o posible contacto previo con la enfermedad y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Se deben realizar en todos los pacientes pruebas de detección adecuadas, esto es prueba cutánea de la tuberculina o análisis de sangre y radiografía de tórax (conforme a las recomendaciones locales). Se recomienda anotar en la Tarjeta de Información para el Paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si se diagnostica una tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con golimumab (ver sección 4.3).

Si se sospecha de tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis. En todas las situaciones que se describen a continuación, se debe considerar de forma cuidadosa la relación beneficio/riesgo del tratamiento con golimumab.

Si se diagnostica tuberculosis inactiva ("latente"), se debe iniciar el tratamiento para la misma con medicamentos para la tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con golimumab, y de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar el tratamiento frente a tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con golimumab en pacientes que presenten varios o importantes factores de riesgo de tuberculosis y una prueba negativa para tuberculosis latente. Se debe considerar también la utilización de tratamiento frente a tuberculosis antes del inicio del tratamiento con golimumab en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un curso adecuado de tratamiento.

Se han producido casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con golimumab durante y después del tratamiento de tuberculosis latente. Los pacientes que reciben golimumab se deben controlar de cerca para detectar signos y/o síntomas de tuberculosis activa, incluidos pacientes con prueba negativa para tuberculosis latente, pacientes que están en tratamiento de tuberculosis latente, o pacientes que fueron tratados previamente de infección tuberculosa.

Se debe indicar a todos los pacientes que consulten con su médico si aparecen signos/síntomas indicativos de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con golimumab.

Reactivación del virus de hepatitis B

Se ha producido reactivación de hepatitis B en pacientes que recibieron un antagonista del TNF incluido golimumab, y que son portadores crónicos de este virus (esto es, positivos para el antígeno de superficie). Algunos casos tuvieron un desenlace mortal.

Los pacientes se deben hacer la prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con golimumab. En aquellos pacientes que den positivo a la prueba de infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de hepatitis B.

Los portadores del VHB que precisen tratamiento con golimumab se deben monitorizar estrechamente para detectar signos y/o síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento, y durante los meses siguientes a la finalización del tratamiento. No se dispone de suficientes datos sobre el tratamiento de pacientes portadores de VHB que reciben de forma conjunta tratamiento con antivirales y antagonistas TNF para evitar la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con golimumab y se iniciará un tratamiento antiviral eficaz junto con un tratamiento de soporte adecuado.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Se desconoce el posible papel del tratamiento con antagonistas del TNF en el desarrollo de neoplasias. En base a los conocimientos actuales, no se puede excluir el riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia u otras neoplasias en pacientes tratados con un agente antagonista del TNF. Se debe tener precaución cuando se considere el tratamiento con antagonistas del TNF en pacientes con antecedentes de neoplasia o cuando se valore si continuar con el tratamiento en pacientes que desarrollen neoplasia.

Neoplasias pediátricas

Durante la poscomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento ≤ 18 años). Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias incluidas neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Linfoma y leucemia

En las fases controladas de los ensayos clínicos de todos los antagonistas del TNF, entre ellos golimumab, se han observado más casos de linfomas entre los pacientes que recibieron tratamiento anti-TNF que en los pacientes control. Durante los ensayos clínicos fase IIb y fase III en AR, APs y EA con Simponi, la incidencia de linfoma en pacientes tratados con golimumab fue superior a la esperada en la población general. Se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con golimumab. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide

(con enfermedad inflamatoria de larga duración y de alta actividad), lo que complica la estimación del riesgo.

Durante la poscomercialización se han notificado en raras ocasiones casos de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL) en pacientes tratados con antagonistas del TNF (ver sección 4.8). Este tipo raro de linfoma de células T, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente provoca la muerte. La mayoría de los casos han ocurrido en varones adolescentes y adultos jóvenes, mientras casi todos ellos recibían tratamiento concomitante con azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP) para la enfermedad inflamatoria intestinal. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con golimumab se debe considerar cuidadosamente. El riesgo de desarrollo de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con antagonistas del TNF no se puede excluir.

Neoplasias distintas al linfoma

En las fases controladas de los ensayos clínicos fase IIb y fase III en AR, APs, EA y CU con Simponi la incidencia de neoplasias distintas al linfoma (excluyendo el cáncer de piel no melanoma) fue similar entre los grupos de golimumab y control.

Displasia/carcinoma de colon

Se desconoce si el tratamiento con golimumab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerosa que presentan un riesgo elevado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o que han presentado antecedentes de displasia o carcinoma de colon se deben someter a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia, antes de recibir el tratamiento y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación debería incluir colonoscopia y biopsia según recomendaciones locales. En pacientes con displasia de nuevo diagnóstico, tratados con golimumab, se deben evaluar cuidadosamente los riesgos y los beneficios para los pacientes y se debe considerar la interrupción del tratamiento.

En un ensayo clínico exploratorio que evaluaba el uso de golimumab en pacientes con asma persistente grave, se notificaron más neoplasias en pacientes tratados con golimumab comparado con los pacientes control (ver sección 4.8). Se desconoce la relevancia de este dato.

En un ensayo clínico exploratorio en el cual se evaluaba el uso de otro agente anti-TNF, infliximab, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de moderada a grave, se notificaron más neoplasias, principalmente de pulmón o cabeza y cuello, en los pacientes tratados con infliximab comparado con los pacientes control. Todos los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo importante. Por lo tanto, se debe tener precaución al usar cualquier antagonista del TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con riesgo elevado de neoplasia por tabaquismo importante.

Cánceres de piel

Se han notificado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido golimumab (ver sección 4.8). Se recomiendan exámenes periódicos de la piel, especialmente en pacientes con factores de riesgo para cáncer de piel.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

Con los antagonistas del TNF, incluido golimumab, se han comunicado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y de nueva aparición de ICC. Algunos casos tuvieron un desenlace mortal. En un ensayo clínico con otro antagonista del TNF se ha observado empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y aumento de la mortalidad por ICC. No se ha estudiado golimumab en pacientes con ICC. Golimumab se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (clase I/II según la clasificación NYHA). Los pacientes se deben vigilar de cerca y no se debe continuar el tratamiento con golimumab en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o en los que se observe un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (ver sección 4.3).

Trastornos neurológicos

El uso de antagonistas del TNF, incluido golimumab, ha sido asociado con la nueva aparición de casos o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiológica de enfermedades desmielinizantes

del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple y enfermedades desmielinizantes periféricas. En pacientes con enfermedades desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición, se deben considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento con anti-TNF antes del inicio del tratamiento con golimumab. Si aparecen estas enfermedades, se debe considerar la interrupción de golimumab (ver sección 4.8).

Cirugía

La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con golimumab en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas, incluida la artroplastia, es limitada. Si se planea una intervención quirúrgica se debe tener en cuenta la larga semivida de este medicamento. En un paciente que requiera cirugía durante el tratamiento con golimumab se debe controlar estrechamente la aparición de infecciones, y adoptar las medidas adecuadas.

Inmunosupresión

Existe la posibilidad de que los antagonistas del TNF, incluido golimumab, afecten a las defensas del huésped frente a infecciones y neoplasias, ya que el TNF es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmunitaria celular.

Procesos autoinmunes

La deficiencia relativa de TNF α que provoca el tratamiento anti-TNF, puede desencadenar el inicio de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con golimumab y es positivo para anticuerpos anti-DNA de doble cadena, se debe interrumpir el tratamiento con golimumab (ver sección 4.8).

Reacciones hematológicas

Se han notificado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido golimumab. Se debe indicar a todos los pacientes que si desarrollan signos y síntomas indicativos de discrasias sanguíneas (por ejemplo fiebre persistente, sangrado, cardenales, palidez) deben acudir inmediatamente en busca de asistencia médica. Se debe considerar interrumpir la administración de golimumab en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas.

Administración concomitante de antagonistas del TNF y anakinra

Se observaron infecciones graves y neutropenia en ensayos clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro antagonista del TNF, etanercept, sin beneficio clínico añadido. Debido a la naturaleza de los acontecimientos adversos observados con el tratamiento de combinación, pueden aparecer toxicidades similares también con la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF. No se recomienda la administración conjunta de golimumab y anakinra.

Administración concomitante de antagonistas del TNF y abatacept

En los ensayos clínicos la administración conjunta de antagonistas del TNF y abatacept se ha asociado con un incremento en el riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves comparado con la administración de antagonistas del TNF en monoterapia, sin incremento en el beneficio clínico. No se recomienda la administración conjunta de golimumab y abatacept.

Administración concomitante con otros tratamientos biológicos

No hay información suficiente relativa al uso concomitante de golimumab con otros tratamientos biológicos utilizados para tratar las mismas enfermedades que golimumab. No se recomienda el uso concomitante de golimumab con estos medicamentos biológicos debido a la posibilidad de un aumento del riesgo de infección y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Cambio entre FAMEs biológicos

Se debe tener cuidado y los pacientes deben ser monitorizados cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, ya que la superposición de la actividad biológica puede aumentar todavía más el riesgo de acontecimientos adversos, incluida la infección.

Vacunas/agentes infecciosos terapéuticos

Los pacientes tratados con golimumab pueden recibir simultáneamente vacunas, excepto vacunas de microorganismos vivos (ver las secciones 4.5 y 4.6). En pacientes que están recibiendo tratamiento anti-TNF, los datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos son limitados. El uso de vacunas de microorganismos vivos puede producir infecciones, incluso diseminadas.

Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos como bacterias vivas atenuadas (por ej., la instilación de BCG en la vejiga para el tratamiento del cáncer) pueden producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de agentes infecciosos terapéuticos con golimumab.

Reacciones alérgicas

En la experiencia poscomercialización, se han observado reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (que incluye reacción anafiláctica) tras la administración de golimumab. Algunas de estas reacciones se produjeron tras la primera administración de golimumab. Si se produce una reacción anafiláctica u otras reacciones alérgicas graves, se debe interrumpir inmediatamente la administración de golimumab e iniciar el tratamiento adecuado.

Sensibilidad al látex

La tapa de la aguja en la pluma precargada o en la jeringa precargada se fabrica a partir de goma seca natural que contiene látex, y puede provocar reacciones alérgicas en personas con sensibilidad al látex.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En los ensayos de fase III en AR, APs, EA y CU, no se observaron diferencias globales en reacciones adversas (RAs), reacciones adversas graves (RAGs) e infecciones graves en pacientes de edad igual o superior a 65 años que recibieron golimumab comparado con pacientes más jóvenes. No obstante, se deben tomar precauciones cuando se traten pacientes de edad avanzada y prestar especial atención en relación con la aparición de infecciones. No hubo pacientes de edad igual o superior a 45 años en el ensayo de EsA axial no-radiológica.

Insuficiencia renal y hepática

No se han llevado a cabo ensayos específicos de golimumab en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Golimumab se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

Excipientes

Simponi contiene sorbitol (E-420). En pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen sorbitol (o fructosa) administrados de forma concomitante y la ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta (ver sección 2).

Potenciales errores de medicación

Simponi está registrado en dosis de 50 mg y 100 mg para administración subcutánea. Es importante utilizar la dosis adecuada para administrar la dosis correcta según se indica en la posología (ver sección 4.2). Se debe tener cuidado al proporcionar la dosis adecuada para asegurar que los pacientes no están infra o sobre dosificados.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Uso concomitante con otros tratamientos biológicos

No se recomienda la administración conjunta de golimumab con otros tratamientos biológicos utilizados para tratar las mismas enfermedades que golimumab, incluidas anakinra y abatacept (ver sección 4.4).

Vacunas de microorganismos vivos/agentes infecciosos terapéuticos

Las vacunas de microorganismos vivos no se deben administrar de manera simultánea con golimumab (ver las secciones 4.4 y 4.6).

No se recomienda la administración simultánea de agentes infecciosos terapéuticos y golimumab (ver sección 4.4).

Metotrexato

Aunque el uso concomitante de MTX provoca un aumento de las concentraciones en estado estacionario de golimumab en pacientes con AR, APs o EA, los datos no sugieren que sea necesario realizar un ajuste de dosis ni de golimumab ni de MTX (ver sección 5.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con golimumab.

Embarazo

Hay una cantidad moderada de embarazos que estuvieron expuestos a golimumab (aproximadamente 400), registrados de forma prospectiva, que finalizaron en recién nacido vivo con desenlace conocido, entre los que se incluyen 220 embarazos expuestos durante el primer trimestre. En un estudio poblacional del Norte de Europa con 131 embarazos (y 134 lactantes), hubo 6/134 (4,5%) acontecimientos de anomalías congénitas importantes tras la exposición a Simponi en el útero frente a 599/10.823 (5,5%) de acontecimientos procedentes de tratamientos sistémicos no biológicos comparado con el 4,6% en la población general del estudio. Las razones de probabilidades (OR, por sus siglas en inglés) ajustadas por las variables de confusión fueron OR de 0,79 (IC del 95% 0,35-1,81) para Simponi frente a tratamientos sistémicos no biológicos, y OR de 0,95 (IC del 95% 0,42-2,16) para Simponi frente a la población general, respectivamente.

Debido a su inhibición del TNF, la administración de golimumab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmunitaria normal en el recién nacido. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3). La experiencia clínica disponible es limitada. Golimumab sólo se debe usar durante el embarazo si fuese estrictamente necesario.

Golimumab atraviesa la placenta. Tras el tratamiento con anticuerpos monoclonales antagonistas del TNF durante el embarazo, se han detectado anticuerpos hasta 6 meses en el suero de los lactantes nacidos de mujeres tratadas. Por lo tanto, estos niños pueden tener un mayor riesgo de infección. No se recomienda la administración de vacunas de virus vivos a los lactantes expuestos a golimumab en el útero durante los 6 meses después de la última inyección de golimumab de la madre durante el embarazo (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Lactancia

Se desconoce si golimumab es excretado en la leche materna o si se absorbe de forma sistémica después de la ingestión. Se ha observado que golimumab pasa a la leche materna en el mono, y como las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche, las mujeres no deben dar el pecho durante y al menos 6 meses después del tratamiento con golimumab.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad en animales con golimumab. Un estudio de fertilidad en ratones, utilizando un anticuerpo análogo que inhibe selectivamente la actividad funcional del TNF α del ratón, no mostró efectos relevantes sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Simponi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Sin embargo, se puede producir mareo tras la administración de Simponi (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa (RA) más frecuente notificada en el periodo controlado de los ensayos pivotaes en AR, APs, EA, EsA axial no-radiológica, y CU, fue la infección del tracto respiratorio superior, produciéndose en el 12,6% de los pacientes tratados con golimumab, comparado con el 11,0% de los pacientes control. Las reacciones adversas (RAs) más graves que se han notificado con golimumab son infecciones graves (como sepsis, neumonía, TB, infecciones fúngicas invasivas e infecciones oportunistas), trastornos desmielinizantes, la reactivación del VHB, ICC, procesos autoinmunes (síndrome tipo lupus), reacciones hematológicas, hipersensibilidad sistémica grave (que incluye reacción anafiláctica), vasculitis, linfoma y leucemia (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se enumeran las RAs observadas en los ensayos clínicos y las notificadas de la experiencia poscomercialización a nivel mundial con el uso de golimumab. Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las RAs se enumeran según su frecuencia de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1
Tabla de las RAs

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Infección del tracto respiratorio superior (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis)
Frecuentes:	Infecciones bacterianas (como celulitis), infección del tracto respiratorio inferior (como neumonía), infecciones víricas (como influenza y herpes), bronquitis, sinusitis, infecciones fúngicas superficiales, absceso
Poco frecuentes:	Sepsis que incluye shock séptico, pielonefritis
Raras:	Tuberculosis, infecciones oportunistas (como infecciones fúngicas invasivas [histoplasmosis, coccidioidomicosis y neumocistiasis], bacterianas, infección micobacteriana atípica y protozoaria), reactivación de hepatitis B, artritis bacteriana, bursitis infecciosa
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
Poco frecuentes:	Neoplasias (como cáncer de piel, carcinoma de células escamosas, nevo melanocítico)
Raras:	Linfoma, leucemia, melanoma, carcinoma de células de Merkel
Frecuencia no conocida:	Linfoma hepatoesplénico de células T*, sarcoma de Kaposi

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes: Leucopenia (que incluye neutropenia), anemia Poco frecuentes: Trombocitopenia, pancitopenia Raras: Anemia aplásica, agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes: Reacciones alérgicas (broncoespasmo, hipersensibilidad, urticaria), autoanticuerpo positivo Raras: Reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (que incluye reacción anafiláctica), vasculitis (sistémica), sarcoidosis
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes: Trastorno de tiroides (como hipotiroidismo, hipertiroidismo y bocio)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes: Glucosa en sangre elevada, lípidos elevados
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: Depresión, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: Mareo, cefalea, parestesia Poco frecuentes: Trastornos del equilibrio Raras: Trastornos desmielinizantes (central y periférico), disgeusia
Trastornos oculares:	Poco frecuentes: Trastornos visuales (como visión borrosa y disminución de la agudeza visual), conjuntivitis, alergia ocular (como prurito e irritación)
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes: Arritmia, trastorno isquémico de la arteria coronaria Raras: Insuficiencia cardíaca congestiva (nueva aparición o empeoramiento)
Trastornos vasculares	Frecuentes: Hipertensión Poco frecuentes: Trombosis (como venosa profunda y aórtica), rubefacción Raras: Fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: Asma y síntomas relacionados (como sibilancias e hiperactividad bronquial) Poco frecuentes: Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: Dispepsia, dolor abdominal y gastrointestinal, náuseas, alteraciones gastrointestinales inflamatorias (como gastritis y colitis), estomatitis Poco frecuentes: Estreñimiento, enfermedad por reflujo gastroesofágico
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes: Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada Poco frecuentes: Colelitiasis, trastornos hepáticos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: Prurito, erupción, alopecia, dermatitis Poco frecuentes: Reacción cutánea ampollosa, psoriasis (por nueva aparición o empeoramiento de psoriasis pre-existente, palmar/plantar y pustular), urticaria Raras: Reacciones liquenoides, exfoliación de la piel, vasculitis (cutánea) Frecuencia no conocida: Empeoramiento de los síntomas de dermatomiositis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras: Síndrome tipo lupus
Trastornos renales y urinarios	Raras: Trastornos vesicales, trastornos renales
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes: Trastornos de la mama, trastornos del ciclo menstrual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: Pirexia, astenia, reacción en la zona de inyección (como eritema, urticaria, induración, dolor, cardenales, prurito, irritación y parestesia en la zona de inyección), malestar torácico Raras: Alteración de la cicatrización
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:	Frecuentes: Fracturas óseas

* Observado con otros antagonistas del TNF.

A lo largo de esta sección, la mediana de duración del seguimiento (aproximadamente 4 años) se presenta, en general, para todos los tratamientos de golimumab. Donde el tratamiento de golimumab se describe por dosis, la mediana de duración del seguimiento varía (aproximadamente, 2 años para dosis de 50 mg y aproximadamente, 3 años para dosis de 100 mg), ya que los pacientes pueden haber cambiado entre las dosis.

Descripción de algunas reacciones adversas al medicamento

Infecciones

La reacción adversa más frecuente notificada, en el periodo controlado de los ensayos pivotaes, fue la infección del tracto respiratorio superior, presente en el 12,6% de los pacientes tratados con golimumab (incidencia por cada 100 pacientes-año: 60,8; intervalo de confianza [IC] del 95%: 55,0, 67,1) comparado con el 11,0% de los pacientes control (incidencia por cada 100 pacientes-año: 54,5; IC del 95%: 46,1, 64,0). En las fases controladas y no controladas de estos ensayos con una mediana de seguimiento, de aproximadamente 4 años, la incidencia por cada 100 pacientes-año de infecciones del tracto respiratorio superior fue de 34,9 episodios, IC del 95%: 33,8, 36,0 en los pacientes tratados con golimumab.

En el periodo controlado de los ensayos pivotaes, se observaron infecciones en el 23,0% de los pacientes tratados con golimumab (incidencia por cada 100 pacientes-año: 132,0; IC del 95%: 123,3, 141,1) comparado con el 20,2% de los pacientes control (incidencia por cada 100 pacientes-año: 122,3; IC del 95%: 109,5, 136,2). En las fases controladas y no controladas de estos ensayos con una mediana de seguimiento, de aproximadamente 4 años, la incidencia por cada 100 pacientes-año de infecciones fue de 81,1 episodios, IC del 95%: 79,5, 82,8 en los pacientes tratados con golimumab.

En el periodo controlado de los ensayos en AR, APs, EA y EsA axial no-radiológica, se observaron infecciones graves en el 1,2% de los pacientes tratados con golimumab y en el 1,2% de los pacientes control. Durante el seguimiento la incidencia de infecciones graves por cada 100 pacientes-año en el periodo controlado de los ensayos en AR, APs, EA y EsA axial no-radiológica, fue de 7,3 episodios; IC del 95%: 4,6, 11,1 en el grupo de tratamiento con golimumab 100 mg, 2,9; IC del 95%: 1,2, 6,0 en el grupo de tratamiento con golimumab 50 mg y 3,6; IC del 95%: 1,5, 7,0 en el grupo placebo. En el periodo controlado de los ensayos de CU de inducción con golimumab, se observaron infecciones graves en el 0,8% de los pacientes tratados con golimumab comparado con el 1,5% de los pacientes tratados con placebo. Las infecciones graves detectadas en los pacientes tratados con golimumab fueron tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida sepsis y neumonía, infecciones fúngicas invasivas y otras infecciones oportunistas. Algunas de estas infecciones han tenido un desenlace mortal. En las fases controladas y no controladas de los ensayos pivotaes con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se observó una mayor incidencia de infecciones graves, incluyendo infecciones oportunistas y TB en pacientes tratados con golimumab 100 mg comparado con los pacientes tratados con golimumab 50 mg. La incidencia por cada 100 pacientes-año de todas las infecciones graves fue de 4,1 episodios, IC del 95%: 3,6, 4,5 en los pacientes tratados con golimumab 100 mg y de 2,5 episodios, IC del 95%: 2,0, 3,1 en los pacientes tratados con golimumab 50 mg.

Neoplasias

Linfoma

En los ensayos pivotaes, la incidencia de linfoma en los pacientes tratados con golimumab fue mayor que la esperada en la población general. En las fases controladas y no controladas de estos ensayos con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se observó una mayor incidencia de linfoma en pacientes tratados con golimumab 100 mg comparada con los pacientes tratados con golimumab 50 mg. Se diagnosticó linfoma en 11 pacientes (1 en el grupo de tratados con golimumab 50 mg y 10 en los grupos de tratados con golimumab 100 mg) con una incidencia (IC del 95%) por cada 100 pacientes-año durante el seguimiento de 0,03 (0,00, 0,15) y de 0,13 (0,06, 0,24) episodios con golimumab 50 mg y 100 mg, respectivamente, y de 0,00 (0,00, 0,57) episodios con placebo. La mayoría de los linfomas se produjeron en el estudio GO-AFTER, que reclutó pacientes previamente expuestos a agentes anti-TNF, siendo su enfermedad de mayor duración y más refractaria (ver sección 4.4).

Neoplasias distintas al linfoma

En los periodos controlados de los ensayos pivotaes y durante aproximadamente 4 años de seguimiento, la incidencia de neoplasias distintas al linfoma (excluido el cáncer de piel no melanoma) fue similar en el grupo tratado con golimumab y en los grupos control. Durante aproximadamente 4 años de seguimiento, la incidencia de neoplasias distintas al linfoma (excluyendo cáncer de piel no melanoma) fue similar a la de la población general.

En los periodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se diagnosticó cáncer de piel no melanoma en 5 pacientes tratados con placebo, 10 con golimumab 50 mg y 31 con golimumab 100 mg, siendo la incidencia (IC del 95%) por 100 pacientes y año de seguimiento de 0,36 (0,26, 0,49) con golimumab combinado y de 0,87 (0,28, 2,04) con placebo.

En los periodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se diagnosticaron neoplasias, sin incluir melanoma, linfoma ni cáncer de piel no melanoma, en 5 pacientes tratados con placebo, 21 con golimumab 50 mg y 34 con golimumab 100 mg, siendo la incidencia (IC del 95%) por 100 pacientes y año de seguimiento de 0,48 (0,36, 0,62) con golimumab combinado y de 0,87 (0,28, 2,04) con placebo (ver sección 4.4).

Casos notificados en los ensayos clínicos en asma

En un ensayo clínico exploratorio, los pacientes con asma grave persistente recibieron una dosis de carga de golimumab (150% de la dosis asignada) por vía subcutánea en la semana 0, seguida de golimumab 200 mg, golimumab 100 mg o golimumab 50 mg por vía subcutánea cada 4 semanas hasta la semana 52. Se notificaron ocho neoplasias en el grupo combinado de tratamiento con golimumab (n = 230) y ninguno en el grupo placebo (n = 79). Se notificó linfoma en 1 paciente, cáncer de piel no

melanoma en 2 pacientes y otras neoplasias en 5 pacientes. No se observó un agrupamiento específico de ningún tipo de neoplasia.

Durante la fase controlada con placebo del ensayo, la incidencia (IC del 95%) de todas las neoplasias por 100 pacientes y año de seguimiento en el grupo de tratamiento con golimumab fue de 3,19 (1,38, 6,28). En este ensayo, la incidencia (IC del 95%) por 100 pacientes y año de seguimiento en los tratados con golimumab fue de 0,40 (0,01, 2,20) para el linfoma, de 0,79 (0,10, 2,86) para el cáncer de piel no melanoma y de 1,99 (0,64, 4,63) para otras neoplasias. En los pacientes que recibieron placebo, la incidencia (IC del 95%) por 100 pacientes y año de seguimiento de estas neoplasias fue de 0,00 (0,00, 2,94). Se desconoce la relevancia de este dato.

Trastornos neurológicos

En los periodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se observó una mayor incidencia de enfermedad desmielinizante en pacientes tratados con golimumab 100 mg comparado con pacientes tratados con golimumab 50 mg (ver sección 4.4).

Elevaciones de las enzimas hepáticas

En el periodo controlado de los ensayos pivotaes en AR y APs, la proporción de pacientes tratados con golimumab y de pacientes control que presentaron elevación leve de la ALT (> 1 y < 3 x límite superior de la normalidad [LSN]) fue similar (del 22,1% al 27,4%); en los ensayos en EA y en EsA axial no-radiológica, se observó una elevación leve de la ALT en un mayor número de pacientes tratados con golimumab (26,9%) que de pacientes control (10,6%). En los periodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes en AR y APs, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 5 años la incidencia de la elevación leve de la ALT también fue similar en los pacientes tratados con golimumab y en los pacientes control. En el periodo controlado de los ensayos pivotaes en CU de inducción con golimumab, se observaron elevaciones leves de la ALT (> 1 y < 3 x LSN) en proporciones similares entre pacientes tratados con golimumab y pacientes control (de 8,0% a 6,9%, respectivamente). En los periodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes en CU, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, la proporción de pacientes con elevación leve de la ALT fue del 24,7% en pacientes que reciben golimumab durante el periodo de mantenimiento del estudio en CU.

En el periodo controlado de los ensayos pivotaes en AR y EA, la elevación de la ALT ≥ 5 x LSN fue poco frecuente y se observó en más pacientes tratados con golimumab (del 0,4% al 0,9%) que en pacientes control (0,0%). No se observó esta tendencia en la población con APs. En los periodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes en AR, APs y EA, con una mediana de seguimiento de 5 años, la elevación de la ALT ≥ 5 x LSN tuvo una incidencia similar en los pacientes tratados con golimumab y los pacientes control. Por lo general, estas elevaciones fueron asintomáticas y las alteraciones disminuyeron o desaparecieron al continuar o suspender el tratamiento con golimumab o al modificar los medicamentos concomitantes. No se notificaron casos en los periodos controlados y no controlados del ensayo de la EsA axial no-radiológica (hasta 1 año). En los periodos controlados de los ensayos pivotaes en CU de inducción con golimumab, se observaron elevaciones de la ALT ≥ 5 x LSN en proporciones similares entre pacientes tratados con golimumab y tratados con placebo (de 0,3% a 1,0%, respectivamente). En los periodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes en CU, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, la proporción de pacientes con elevación de la ALT ≥ 5 x LSN fue del 0,8% en pacientes que reciben golimumab durante el periodo de mantenimiento del estudio en CU.

Dentro de los ensayos pivotaes en AR, APs, EA y EsA axial no-radiológica, un paciente en un ensayo en AR con alteraciones hepáticas previas y medicamentos como factor de confusión que había recibido golimumab sufrió una hepatitis icterica no infecciosa que resultó mortal. No se puede excluir el papel de golimumab como un factor contribuyente o agravante.

Reacciones en la zona de inyección

En los periodos controlados de los ensayos pivotaes, el 5,4% de los pacientes tratados con golimumab presentaron reacciones en la zona de inyección, frente al 2,0% en los pacientes control. La presencia

de anticuerpos anti-golimumab puede incrementar el riesgo de reacciones en la zona de inyección. La mayoría de las reacciones en la zona de inyección fueron leves o moderadas, siendo la manifestación más frecuente el eritema en la zona de inyección. Las reacciones en la zona de inyección no suelen requerir que se interrumpa el tratamiento.

En los ensayos controlados de fase IIb y/o III en AR, APs, EA, EsA axial no-radiológica, asma persistente grave y en los ensayos de fase II/III en CU, ningún paciente tratado con golimumab sufrió reacciones anafilácticas.

Autoanticuerpos

Durante el año de seguimiento de los periodos controlados y no controlados de los ensayos pivotaes, el 3,5% de los pacientes tratados con golimumab y el 2,3% de los pacientes control tuvieron por primera vez un resultado positivo para ANA (título de 1:160 o mayor). La frecuencia de anticuerpos anti-DNA de doble cadena (anti-dsDNA) al año de seguimiento fue del 1,1% en los pacientes que al inicio del tratamiento habían sido negativos para dichos anticuerpos.

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 nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se han administrado dosis únicas de hasta 10 mg/kg por vía intravenosa en un ensayo clínico sin que se haya establecido toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda el control del paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas y se instaurará inmediatamente el tratamiento sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), código ATC: L04AB06

Mecanismo de acción

Golimumab es un anticuerpo monoclonal humano que forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF- α humano, la soluble y la transmembranosa, impidiendo así la unión del TNF- α a sus receptores.

Efectos farmacodinámicos

Se ha demostrado que la unión de golimumab al TNF humano neutraliza la expresión inducida por el TNF- α de la molécula de adhesión selectina E, la molécula de adhesión endotelial 1 (VCAM-1) y la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) de las células endoteliales humanas. *In vitro*, golimumab también inhibe la secreción inducida por el TNF de las interleucinas 6 y 8 (IL-6, IL-8) y del factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) por parte de las células endoteliales humanas.

Se ha observado una mejora de la concentración de la proteína C reactiva (PCR) comparado con los grupos placebo, y el tratamiento con Simponi dio lugar a reducciones significativas de la concentración en suero de IL-6, ICAM-1, matriz metaloproteína 3 (MMP-3) y factor de crecimiento endotelial (VEGF) con respecto a los valores basales comparado con el tratamiento de control. También se redujeron los niveles del TNF- α en los pacientes con AR y EA y de la IL-8 en los pacientes con APs. Estos cambios se observaron en la primera evaluación (semana 4) tras la dosis inicial de Simponi y por lo general se mantuvieron hasta la semana 24.

Eficacia clínica

Artritis reumatoide

Se demostró la eficacia de Simponi en tres ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en más de 1.500 pacientes de edad igual o superior a 18 años que presentaban AR activa de moderada a grave, diagnosticada según los criterios del American College of Rheumatology (ACR) como mínimo 3 meses antes de la selección. Los pacientes presentaban dolor en al menos 4 articulaciones y tumefacción en al menos 4 articulaciones. Se administró Simponi o placebo por vía subcutánea cada 4 semanas.

En el ensayo GO-FORWARD se evaluaron 444 pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con MTX en dosis estables de al menos 15 mg por semana que no habían recibido con anterioridad antagonistas del TNF. Los pacientes se distribuyeron al azar para recibir placebo más MTX, Simponi 50 mg más MTX, Simponi 100 mg más MTX o Simponi 100 mg más placebo. Los pacientes tratados con placebo más MTX fueron cambiados a Simponi 50 mg más MTX después de la semana 24. En la semana 52, todos los pacientes entraron a formar parte de un estudio abierto de extensión a largo plazo.

En el ensayo GO-AFTER se evaluaron 445 pacientes previamente tratados con uno o más de los antagonistas del TNF adalimumab, etanercept o infliximab. Los pacientes se distribuyeron al azar para recibir placebo, Simponi 50 mg o Simponi 100 mg. Durante el ensayo se permitió a los pacientes mantener el tratamiento concomitante con FAMES como MTX, sulfasalazina (SSZ) y/o hidroxiquina (HCQ). Las razones aducidas para la suspensión del tratamiento previo con antagonistas del TNF fueron la falta de eficacia (58%), la intolerancia (13%) y/u otras causas distintas de seguridad y eficacia (29%, en su mayoría motivos económicos).

En el ensayo GO-BEFORE se evaluaron 637 pacientes con AR activa que no habían recibido con anterioridad MTX ni antagonistas del TNF. Los pacientes se distribuyeron al azar para recibir placebo más MTX, Simponi 50 mg más MTX, Simponi 100 mg más MTX o Simponi 100 mg más placebo. En la semana 52, los pacientes entraron a formar parte de un estudio abierto de extensión a largo plazo en el que los pacientes que recibieron placebo más MTX que tenían al menos una articulación inflamada o dolorida fueron cambiados a Simponi 50 mg más MTX.

En el ensayo GO-FORWARD, las co-variables primarias de eficacia fueron el porcentaje de pacientes que alcanzaban la respuesta ACR 20 en la semana 14 y la mejoría en el Cuestionario de evaluación de la salud (HAQ) en la semana 24 respecto al estado basal. En el ensayo GO-AFTER, la variable primaria de eficacia fue el porcentaje de pacientes que alcanzaban la respuesta ACR 20 en la semana 14. En el ensayo GO-BEFORE, las co-variables primarias de eficacia fueron el porcentaje de pacientes que alcanzaban la respuesta ACR 50 en la semana 24 y el cambio respecto al estado basal en la escala van der Heijde Sharp (VDH-S) modificada en la semana 52. Además de las variables primarias de eficacia, se llevaron a cabo otras evaluaciones del efecto del tratamiento con Simponi sobre los signos y síntomas de la artritis, respuesta radiológica, la función física y la calidad de vida relacionada con la salud.

En general, no se observaron diferencias clínicamente significativas en términos de eficacia entre las pautas posológicas de Simponi 50 mg y Simponi 100 mg administrados de forma concomitante con MTX, hasta la semana 104 en el ensayo GO-FORWARD y en el GO-BEFORE y hasta la semana 24 en el ensayo GO-AFTER. En cada uno de los estudios de AR, por diseño del estudio, los pacientes en la extensión a largo plazo pudieron cambiar entre las dosis de Simponi 50 mg y Simponi 100 mg según el criterio del médico del estudio.

Signos y síntomas

En la Tabla 2 se recogen los principales resultados ACR con la dosis de Simponi 50 mg a las semanas 14, 24 y 52 en los ensayos GO-FORWARD, GO-AFTER y GO-BEFORE que se describen a continuación. Las respuestas se observaron en la primera evaluación (semana 4) tras la dosis inicial de Simponi.

En el ensayo GO-FORWARD, entre los 89 pacientes tratados al azar con la dosis de Simponi 50 mg más MTX, 48 siguieron con el tratamiento hasta la semana 104. Entre ellos, 40, 33 y 24 pacientes tuvieron una respuesta ACR 20/50/70, respectivamente, en la semana 104. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con Simponi, se observaron tasas similares de respuesta ACR 20/50/70 desde la semana 104 hasta la semana 256.

En el ensayo GO-AFTER, el porcentaje de pacientes que alcanzaron la respuesta ACR 20 fue mayor en el grupo tratado con Simponi que en el que recibió placebo, con independencia del motivo aducido para la suspensión de uno o más tratamientos previos con antagonistas del TNF.

Tabla 2
Principales resultados de eficacia de la fase control de los ensayos GO-FORWARD, GO-AFTER y GO-BEFORE.

	GO-FORWARD AR activa a pesar del MTX		GO-AFTER AR activa, tratamiento previo con uno o más antagonistas del TNF		GO-BEFORE AR activa, no tratados previamente con MTX	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
% de pacientes respondedores						
ACR 20						
Semana 14	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
Semana 24	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
Semana 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
Semana 14	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
Semana 24	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
Semana 52	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
Semana 14	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
Semana 24	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
Semana 52	NA	NA	NA	NA	22%	28%

^a n indica los pacientes aleatorizados; el número real de pacientes evaluables para cada variable de valoración varía en cada punto cronológico.

* p ≤ 0,001

NA: No aplicable

En el ensayo GO-BEFORE el análisis primario en pacientes con artritis reumatoide de moderada a grave (grupos combinados de Simponi 50 y 100 mg más MTX frente a MTX solo para la ACR50) no fue estadísticamente significativo en la semana 24 (p = 0,053). En la población total en la semana 52, el porcentaje de pacientes del grupo de Simponi 50 mg más MTX que alcanzaron una respuesta ACR fue generalmente más alto, pero no significativamente diferente comparado con MTX solo (ver Tabla 2). Se realizaron análisis adicionales en subgrupos representativos de la población indicada de pacientes con AR grave, activa y progresiva. Se demostró en general un mayor efecto de Simponi 50 mg más MTX frente a MTX solo en la población indicada comparado con la población total.

En los ensayos GO-FORWARD y GO-AFTER se observaron respuestas clínica y estadísticamente significativas en la escala de actividad de la enfermedad (DAS 28) en todas las evaluaciones programadas especificadas en las semanas 14 y 24 (p ≤ 0,001). Entre los pacientes que permanecieron en el tratamiento de Simponi al que fueron asignados al azar al inicio del estudio, las respuestas DAS 28 se mantuvieron hasta la semana 104. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en

tratamiento con Simponi, las respuestas DAS 28 fueron similares desde la semana 104 hasta la semana 256.

En el ensayo GO-BEFORE, se midió la respuesta clínica significativa, definida como el mantenimiento de una respuesta ACR 70 durante un periodo continuo de 6 meses. En la semana 52, el 15% de los pacientes tratados con Simponi 50 mg más MTX consiguieron una respuesta clínica significativa comparado con el 7% de los pacientes del grupo de placebo más MTX (p = 0,018). Entre los 159 pacientes tratados al azar con Simponi 50 mg más MTX, 96 de ellos continuaron el tratamiento hasta la semana 104. Entre ellos, 85, 66 y 53 pacientes presentaron una respuesta ACR 20/50/70, respectivamente, en la semana 104. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con Simponi, se observaron tasas similares de respuesta ACR 20/50/70 desde la semana 104 hasta la semana 256.

Respuesta radiológica

En el ensayo GO-BEFORE se utilizó el cambio respecto al estado basal en la escala vdH-S, una escala compuesta de los daños estructurales, que radiológicamente mide el número y tamaño de las erosiones articulares y el grado de estrechamiento del espacio articular en manos, muñecas y pies, para evaluar el grado de daño estructural. En la Tabla 3 se presentan los principales resultados para la dosis de Simponi 50 mg en la semana 52.

El número de pacientes sin nuevas erosiones o con un cambio en la puntuación total vdH-S ≤ 0 respecto al estado basal fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento con Simponi que en el grupo control (p = 0,003). Los efectos radiológicos observados en la semana 52 se mantuvieron hasta la semana 104. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con Simponi, los efectos radiológicos fueron similares desde la semana 104 hasta la semana 256.

Tabla 3
Media (DS) radiológica de cambios en la puntuación total de vdH-S respecto al estado basal en la semana 52 en la población total del ensayo GO-BEFORE

	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Puntuación Total		
Estado basal	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Cambio respecto al estado basal	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Puntuación de la erosión		
Estado basal	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Cambio respecto al estado basal	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Puntuación del estrechamiento del espacio articular		
Estado basal	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Cambio respecto al estado basal	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n indica los pacientes aleatorizados

* p = 0,015

** p = 0,044

Función física y calidad de vida relacionada con la salud

La función física y la discapacidad se evaluaron en los ensayos GO-FORWARD y GO-AFTER mediante el índice de discapacidad del HAQ DI como variable de eficacia independiente. En estos ensayos se observó con Simponi una mejoría del HAQ DI con respecto al estado basal que era clínica y estadísticamente significativa comparado con el control en la semana 24. Entre los pacientes que permanecieron en el tratamiento de Simponi al que fueron asignados al azar al inicio del estudio, la mejora del HAQ DI se mantuvo hasta la semana 104. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con Simponi, la mejora del HAQ DI fue similar desde la semana 104 hasta la semana 256.

En el ensayo GO-FORWARD se detectó una mejoría clínica y estadísticamente significativa en la calidad de vida relacionada con la salud, determinada mediante la puntuación del componente físico

del SF-36, en los pacientes tratados con Simponi comparado con placebo en la semana 24. Entre los pacientes que permanecieron en el tratamiento con Simponi al que fueron asignados al azar al inicio del estudio, la mejora del componente físico SF-36 se mantuvo hasta la semana 104. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con Simponi, la mejora del componente físico SF-36 fue similar desde la semana 104 hasta la semana 256. En los ensayos GO-FORWARD y GO-AFTER, la mejoría de la fatiga, determinada mediante la escala de fatiga para la evaluación funcional en el tratamiento de enfermedades crónicas (FACIT-F), fue estadísticamente significativa.

Artritis psoriásica

La seguridad y la eficacia de Simponi se evaluaron mediante un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (GO-REVEAL) en 405 adultos con APs activa (dolor en 3 o más articulaciones y tumefacción en 3 o más articulaciones) a pesar del tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o con FAMEs. Los pacientes de este ensayo tenían una APs diagnosticada como mínimo 6 meses antes y una psoriasis como mínimo leve. Se incluyeron pacientes con todos los subtipos de artritis psoriásica, como artritis poliarticular sin nódulos reumatoideos (43%), artritis periférica asimétrica (30%), artritis de las articulaciones interfalángicas distales (IFD) (15%), espondilitis con artritis periférica (11%) y artritis mutilante (1%). No estaba permitido el tratamiento previo con un antagonista del TNF. Se administró Simponi o placebo por vía subcutánea cada 4 semanas. Los pacientes se asignaron al azar al tratamiento con placebo, Simponi 50 mg o Simponi 100 mg. Los pacientes que recibieron placebo pasaron al grupo de Simponi 50 mg después de la semana 24. Los pacientes entraron a formar parte de un estudio de extensión abierto a largo plazo en la semana 52. Alrededor del cuarenta y ocho por ciento de los pacientes continuaron con una dosis estable de metotrexato (≤ 25 mg a la semana). Las co-variables primarias de eficacia fueron el porcentaje de pacientes que alcanzaban la respuesta ACR 20 en la semana 14 y el cambio desde el valor basal en el índice modificado total vdH-S para APs en la semana 24.

En general, las determinaciones de la eficacia no mostraron diferencias clínicamente significativas entre las pautas posológicas de Simponi 50 mg y 100 mg hasta la semana 104. Por diseño del estudio, los pacientes en la extensión a largo plazo pudieron cambiar entre las dosis de Simponi 50 mg y Simponi 100 mg según el criterio del médico del estudio.

Signos y síntomas

En la Tabla 4 se recogen los principales resultados con la dosis de 50 mg en las semanas 14 y 24, que se describen a continuación.

Tabla 4
Principales resultados de eficacia en el ensayo GO-REVEAL

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
% de pacientes respondedores		
ACR 20		
Semana 14	9%	51%
Semana 24	12%	52%
ACR 50		
Semana 14	2%	30%
Semana 24	4%	32%
ACR 70		
Semana 14	1%	12%
Semana 24	1%	19%
PASI ^b 75 ^c		
Semana 14	3%	40%
Semana 24	1%	56%

- * p < 0,05 en todas las comparaciones;
- ^a n indica los pacientes aleatorizados; el número real de pacientes evaluables para cada variable de valoración varía en cada punto cronológico.
- ^b Índice de superficie afectada y gravedad de la psoriasis
- ^c En el subgrupo de pacientes con afectación $\geq 3\%$ del BSA (Superficie Corporal Afectada) en el estado basal, 79 pacientes (69,9%) del grupo placebo y 109 (74,3%) del grupo de tratamiento con Simponi 50 mg.

Se observaron respuestas en la primera evaluación (semana 4) tras la administración inicial de Simponi. La respuesta ACR 20 en la semana 14 fue similar en los subtipos de artritis poliarticular sin nódulos reumatoideos y artritis periférica asimétrica. El número de pacientes con otros subtipos de APs era demasiado bajo como para hacer una evaluación adecuada. No hubo diferencias en la respuesta observada en los grupos de tratamiento con Simponi entre los pacientes que recibieron MTX concomitante y los que no lo recibieron. Entre los 146 pacientes distribuidos al azar para recibir Simponi 50 mg, 70 mantuvieron el tratamiento hasta la semana 104. De estos 70 pacientes, 64, 46 y 31 pacientes tuvieron una respuesta ACR 20/50/70, respectivamente. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con Simponi, se observaron tasas similares de respuesta ACR 20/50/70 desde la semana 104 hasta la semana 256.

También se observaron respuestas estadísticamente significativas en DAS 28 en las semanas 14 y 24 (p < 0,05).

En la semana 24, en los pacientes tratados con Simponi se apreció una mejoría de los parámetros de actividad periférica de la artritis psoriásica (por ejemplo, número de articulaciones con tumefacción, número de articulaciones con dolor, dactilitis y entesitis). El tratamiento con Simponi produjo una mejoría importante de la función física, evaluada mediante el HAQ DI, así como de la calidad de vida relacionada con la salud, determinada mediante la puntuación de los componentes físico y mental del SF-36. Entre los pacientes que permanecieron en tratamiento con Simponi, al que fueron distribuidos al azar al comienzo del estudio, las respuestas DAS 28 y HAQ DI se mantuvieron hasta la semana 104. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con Simponi, las respuestas DAS 28 y HAQ DI fueron similares desde la semana 104 hasta la semana 256.

Respuesta radiológica

El daño estructural en ambas manos y pies se evaluó radiológicamente por el cambio en el índice vdH-S desde el valor basal, modificado para APs añadiendo la articulación interfalángica distal de la mano (DIP).

El tratamiento con Simponi 50 mg redujo la tasa de progresión del daño articular periférico comparado con el tratamiento con placebo en la semana 24 medido por el cambio desde el valor basal en el índice modificado total vdH-S (media $\pm$ desviación estándar fue $0,27 \pm 1,3$ en el grupo placebo comparado con $-0,16 \pm 1,3$ en el grupo con Simponi; p = 0,011). De los 146 pacientes distribuidos al azar para recibir Simponi 50 mg en la semana 52, se dispuso de datos radiológicos para 126 pacientes, de los cuales el 77% no mostró progresión comparado con el valor basal. En la semana 104, estaban disponibles los datos radiológicos para 114 pacientes, y el 77% no mostró progresión desde el valor basal. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con Simponi, porcentajes similares de pacientes no mostraron progresión desde el valor basal desde la semana 104 hasta la semana 256.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante

La seguridad y la eficacia de Simponi se evaluaron en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (GO-RAISE) en 356 adultos con espondilitis anquilosante activa (definida por un índice de Bath para la actividad de la espondilitis anquilosante [BASDAI] ≥ 4 y una puntuación VAS (escala analógica visual) para el dolor de espalda total ≥ 4 en una escala de 0 a 10 cm). En el ensayo se incluyeron pacientes con enfermedad activa a pesar del tratamiento actual o previo con AINEs o FAMEs y que no habían recibido con anterioridad antagonistas del TNF. Se administró Simponi o placebo por vía subcutánea cada cuatro semanas. Los pacientes se distribuyeron al azar para recibir placebo, Simponi 50 mg y Simponi 100 mg, y se les permitió mantener el tratamiento concomitante con FAMEs (MTX, SSZ y/o HCQ). La variable primaria de eficacia fue el

porcentaje de pacientes que alcanzaban la respuesta ASAS (*Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group*) 20 en la semana 14. Se recogieron y analizaron los datos de eficacia comparado con placebo hasta la semana 24.

En la Tabla 5 se recogen los principales resultados obtenidos con la dosis de 50 mg, que se describen a continuación. En general, las determinaciones de la eficacia no mostraron diferencias clínicamente significativas entre las pautas posológicas de Simponi 50 mg y 100 mg hasta la semana 24. Por diseño del estudio, los pacientes en la extensión a largo plazo pudieron cambiar entre las dosis de Simponi 50 mg y Simponi 100 mg según el criterio del médico del estudio.

Tabla 5
Principales resultados de eficacia en el ensayo GO-RAISE

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	78	138
% de pacientes respondedores		
ASAS 20		
Semana 14	22%	59%
Semana 24	23%	56%
ASAS 40		
Semana 14	15%	45%
Semana 24	15%	44%
ASAS 5/6		
Semana 14	8%	50%
Semana 24	13%	49%

* p ≤ 0,001 en todas las comparaciones

^a n indica los pacientes aleatorizados; el número real de pacientes evaluables para cada variable de valoración varía en cada punto cronológico.

Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con Simponi, el porcentaje de pacientes que alcanzaban la respuesta ASAS 20 y ASAS 40 fue similar desde la semana 24 hasta la semana 256.

También se observaron diferencias estadísticamente significativas en BASDAI 50, 70 y 90 (p ≤ 0,017) en las semanas 14 y 24. En la primera evaluación (semana 4) tras la administración inicial de Simponi se detectó una mejoría en los principales indicadores de actividad de la enfermedad que se mantuvo hasta la semana 24. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con Simponi, se observaron porcentajes similares de cambios desde la visita basal en BASDAI desde la semana 24 hasta la semana 256. La eficacia en los pacientes según la respuesta ASAS 20 en la semana 14 fue uniforme con independencia del tratamiento con FAMEs (MTX, SSZ y/o HCQ), la presencia o ausencia del antígeno HLA-B27 y la concentración de PCR en el estado basal.

El tratamiento con Simponi indicó mejoras significativas en la función física evaluada por los cambios desde la visita basal en BASFI (Índice funcional de Bath para la espondilitis anquilosante) a las semanas 14 y 24. En las semanas 14 y 24 se observó además una mejoría significativa de la calidad de vida relacionada con la salud determinada mediante el componente físico del SF-36. Entre los pacientes que seguían en el estudio y en tratamiento con Simponi, las mejoras en la función física y la calidad de vida relacionada con la salud fueron similares desde la semana 24 hasta la semana 256.

Espondiloartritis axial no radiológica

GO-AHEAD

La seguridad y la eficacia de Simponi se evaluaron en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (GO-AHEAD) en 197 adultos con EsA axial no-radiológica activa y grave (definida como aquellos pacientes que cumpliendo los criterios de clasificación ASAS para la espondiloartritis axial no cumplían con los criterios de Nueva York modificados para la EA). Los pacientes incluidos en este estudio tenían enfermedad activa (definida por un índice BASDAI ≥ 4 y

una puntuación en la Escala Analógica Visual (VAS) para el dolor de espalda total de ≥ 4 en una escala de 0 a 10 cm) a pesar del tratamiento actual o del tratamiento previo con AINEs y que previamente no habían sido tratados con ningún agente biológico incluyendo tratamiento con antagonistas del TNF. Los pacientes se distribuyeron al azar para recibir placebo o Simponi 50 mg administrado por vía subcutánea cada 4 semanas. En la semana 16, los pacientes entraron en una fase de extensión abierta en la cual todos los pacientes recibieron Simponi 50 mg administrado por vía subcutánea cada 4 semanas hasta la semana 48 con evaluaciones de eficacia realizadas hasta la semana 52 y seguimiento de la seguridad hasta la semana 60. Aproximadamente el 93% de los pacientes que estaban recibiendo Simponi al inicio de la fase de extensión abierta (semana 16) continuaron con el tratamiento hasta el final del ensayo (semana 52). Los análisis se realizaron tanto en toda la población incluida (Todos los Tratados (TT, N = 197)) como en la población con Signos Objetivos de Inflamación (SOI, N = 158, definidos por una elevada PCR y/o por la evidencia de sacroileitis en IRM en el estado basal). Se recogieron y analizaron los datos de eficacia comparado con placebo hasta la semana 16. La variable primaria fue el porcentaje de pacientes que alcanzaban la respuesta ASAS 20 en la semana 16. En la Tabla 6 se recogen los principales resultados obtenidos, que se describen a continuación.

Tabla 6
Principales resultados de eficacia en el ensayo GO-AHEAD a la semana 16

Mejoras en signos y síntomas				
	Todos los pacientes Tratados (TT)		Pacientes con Signos Objetivos de Inflamación (SOI)	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^a	100	97	80	78
% de pacientes respondedores				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS Remisión parcial	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Inhibición de la inflamación en articulaciones sacroiliacas (SI) medidas por IRM				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Cambio medio en articulación sacroiliaca puntuación SPARCC ^d en IRM	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n indica los pacientes aleatorizados y los pacientes tratados

^b Índice de Actividad en la Enfermedad de Espondilitis Anquilosante en Proteína C-Reactiva (TT-Placebo, N = 90; TT-Simponi 50 mg, N = 88; SOI-Placebo, N = 71; SOI-Simponi 50 mg, N = 71)

^c n refleja el número de pacientes en el estado basal y los datos IRM en la semana 16

^d SPARCC (Consorcio de Investigación de la Espondiloartritis de Canadá)

** p < 0,0001 en comparaciones Simponi vs placebo

* p < 0,05 en comparaciones Simponi vs placebo

Se demostraron mejoras estadísticamente significativas en signos y síntomas de EsA axial no-radiológica activa y grave en pacientes tratados con Simponi 50 mg comparado con los pacientes tratados con placebo en la semana 16 (Tabla 6). Se detectaron mejoras en la primera evaluación (semana 4) tras la administración inicial de Simponi. La puntuación SPARCC determinada mediante IRM mostró reducciones estadísticamente significativas en inflamación de la articulación sacroiliaca (SI) en la semana 16 en pacientes tratados con Simponi 50 mg comparado con los pacientes tratados con placebo (Tabla 6). El dolor, evaluado mediante la Escala Analógica Visual (VAS) para el Dolor de Espalda Total y para el Dolor de Espalda Nocturno, y la actividad de la enfermedad medida mediante la puntuación ASDAS-C, mostraron también una mejora estadísticamente significativa desde el estado

basal hasta la semana 16 en pacientes tratados con Simponi 50 mg comparado con los pacientes tratados con placebo ($p < 0,0001$).

Se demostraron mejoras estadísticamente significativas en la movilidad espinal evaluada mediante el BASMI (Índice de Metrología de Bath de la Espondilitis Anquilosante) y en la función física evaluada mediante el BASFI en pacientes tratados con Simponi 50 mg comparado con los pacientes tratados con placebo ($p < 0,0001$). Los pacientes tratados con Simponi experimentaron mejoras significativamente mayores en la calidad de vida relacionada con la salud evaluada mediante el cuestionario ASQoL, el cuestionario EQ-5D, y los componentes físicos y mentales del cuestionario SF-36; y experimentaron mejoras significativamente mayores en la productividad, evaluada por una mayor reducción del deterioro general del trabajo y deterioro de la actividad, ésta evaluada mediante el cuestionario WPAI, comparado con los pacientes tratados con placebo.

Para todas las variables descritas anteriormente, se demostraron resultados estadísticamente significativos también en la población con signos objetivos de inflamación (SOI) en la semana 16.

Tanto en las poblaciones de TT como en las de SOI, las mejoras en signos y síntomas, en la movilidad espinal, en la función física, en la calidad de vida y en la productividad observadas entre los pacientes en tratamiento con Simponi 50 mg en la semana 16 continuaron en los que permanecieron en el ensayo en la semana 52.

GO-BACK

La eficacia y seguridad del tratamiento continuado con golimumab (frecuencia de tratamiento completo o reducido) comparado con la retirada del tratamiento, se evaluó en pacientes adultos (18-45 años de edad) con EsA axial no-radiológica activa que mostraron remisión mantenida durante los 10 meses de tratamiento mensual con el estudio abierto de Simponi (GO-BACK). Los pacientes idóneos (aquellos que consiguieron una respuesta clínica en el mes 4 y un estado de inactividad de la enfermedad (ASDAS $< 1,3$) en los meses 7 y 10) entraron en la fase doble ciego de retirada y se aleatorizaron para continuar con el tratamiento mensual con Simponi (tratamiento completo, $N = 63$), con el tratamiento cada 2 meses con Simponi (tratamiento reducido, $N = 63$) o con el tratamiento mensual con placebo (retirada del tratamiento, $N = 62$) hasta aproximadamente 12 meses.

La variable primaria de eficacia fue el porcentaje de pacientes sin un brote de actividad de la enfermedad. Los pacientes que experimentaron un brote, esto es, con una puntuación ASDAS en 2 evaluaciones consecutivas que mostraron tanto una puntuación absoluta de $\geq 2,1$ como un aumento tras la retirada de $\geq 1,1$ en relación con el mes 10 (fin de la fase doble ciego), entraron de nuevo en una fase abierta de reinstauración del tratamiento mensual con Simponi para caracterizar la respuesta clínica.

Respuesta clínica tras la fase doble ciego de retirada del tratamiento

Entre los 188 pacientes con inactividad de la enfermedad que recibieron al menos una dosis de tratamiento en la fase doble ciego, un porcentaje de pacientes significativamente mayor ($p < 0,001$) no experimentaron un brote de la enfermedad al continuar con Simponi a las pautas posológicas de tratamiento completo (84,1 %) o de tratamiento reducido (68,3 %), comparado con la retirada del tratamiento (33,9 %) (Tabla 7).

Tabla 7
Análisis del porcentaje de pacientes sin un brote^a
Población del grupo completo de análisis (Periodo 2 – Doble-cego)

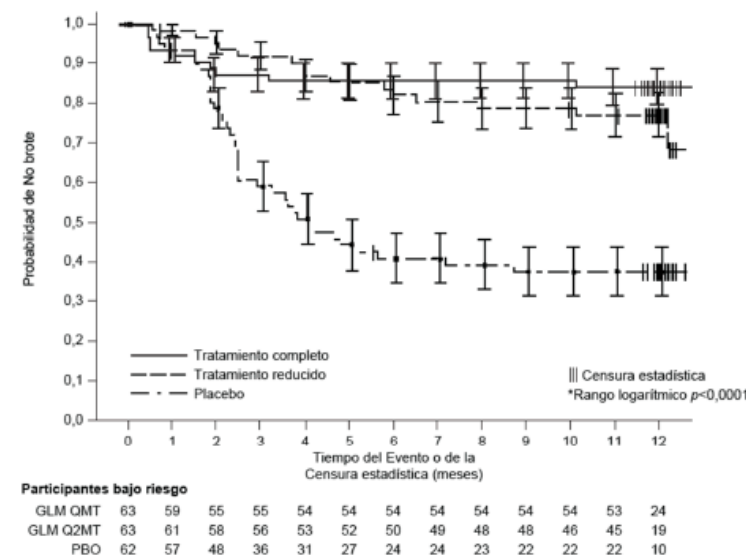
Tratamiento	n/N	%	Diferencia en % frente a Placebo	
			Estimado (95% IC) ^b	Valor p ^b
GLM SC QMT	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	<0,001
GLM SC Q2MT	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	<0,001
Placebo	21/62	33,9		

El grupo completo de análisis incluye todos los participantes aleatorizados que alcanzaron un estado de inactividad de la enfermedad en el periodo 1 y que recibieron al menos una dosis de tratamiento en el estudio ciego.

- ^a Definido como ASDAS tras 2 visitas consecutivas en las que mostraron tanto una puntuación absoluta de $\geq 2,1$ como un aumento tras la retirada de $\geq 1,1$ en relación con el mes 10 (visita 23).
- ^b La tasa de error de Tipo I en las comparaciones de tratamiento múltiple (GLM SC QMT frente a placebo y GLM SC Q2MT frente a placebo) se controló mediante un procedimiento de prueba secuencial (descendente). Derivado en base al método de estratificación de Miettinen y Nurminen con una concentración de PCR ($> 6 \text{ mg/l}$ o $\leq 6 \text{ mg/l}$) como factor de estratificación.
- Los participantes que interrumpieron el periodo 2 de forma prematura y antes de un "brote" se contabilizarán como si tuvieran un "brote".
- N = Número total de participantes; n = número de participantes sin un brote; GLM = golimumab; SC = subcutáneo, QMT = tratamiento mensual; Q2MT = tratamiento cada dos meses.

En la Figura 1 se muestra la diferencia en el tiempo hasta el primer brote entre el grupo de retirada del tratamiento y cualquiera de los otros grupos de tratamiento con Simponi (rango logarítmico $p < 0,0001$ para cada comparación). En el grupo placebo, los brotes empezaron aproximadamente 2 meses tras la retirada de Simponi, y la mayoría de los brotes ocurrieron dentro de los 4 meses de la retirada del tratamiento (Figura 1).

Figura 1: Análisis de Kaplan-Meier del tiempo hasta el primer brote



^aPunto final no ajustado por multiplicidad. Estratificado por concentración de PCR ($> 6 \text{ mg/l}$ o $\leq 6 \text{ mg/l}$). El brote se definió como un índice ASDAS tras 2 visitas consecutivas, en las que mostraron tanto una puntuación absoluta de $\geq 2,1$ como un aumento tras la retirada de $\geq 1,1$ en relación con el mes 10 (visita 23). Los participantes que no experimentaron brotes fueron censurados en el momento de la retirada o en el mes 13 del periodo 2 de tratamiento en la fase doble ciego. El inicio del periodo 2 representa el día 1 del análisis de Kaplan-Meier para el grupo completo de análisis.

Respuesta clínica a la reinstauración del tratamiento de un brote de la enfermedad

La respuesta clínica se definió como una mejora en el índice BASDAI de ≥ 2 or ≥ 50 % en relación con la media de 2 puntuaciones BASDAI consecutivas atribuidas al brote de la enfermedad. De los 53 participantes con el tratamiento reducido o con la retirada del tratamiento que tenían confirmado un brote de la enfermedad, 51 (96,2 %) lograron una respuesta clínica a Simponi dentro de los primeros 3 meses tras la reinstauración del tratamiento, si bien menos pacientes (71,7 %) pudieron mantenerla durante los 3 meses.

Colitis ulcerosa

La eficacia de Simponi se evaluó en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes adultos.

El estudio de inducción (PURSUIT-Inducción) evaluó a los pacientes con colitis ulcerosa activa, de moderada a grave (puntuación Mayo 6 a 12; subpuntuación endoscópica ≥ 2) que habían tenido una respuesta inadecuada o que no habían tolerado los tratamientos convencionales o que eran dependientes de corticosteroides. En la parte del estudio de confirmación de la dosis, 761 pacientes se aleatorizaron para recibir 400 mg de Simponi SC en la semana 0 y 200 mg en la semana 2, 200 mg de Simponi SC en la semana 0 y 100 mg en la semana 2, o placebo SC en las semanas 0 y 2. Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos orales, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores. En este estudio se evaluó la eficacia de Simponi hasta la semana 6.

Los resultados del estudio de mantenimiento (PURSUIT-Mantenimiento) se basaron en la evaluación de 456 pacientes que alcanzaron la respuesta clínica respecto a la inducción previa con Simponi. Los pacientes se aleatorizaron para recibir Simponi 50 mg, Simponi 100 mg o placebo administrado por vía subcutánea cada 4 semanas. Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos orales y/o agentes inmunomoduladores. La dosis de corticosteroides se redujo al inicio del estudio de mantenimiento. En este estudio se evaluó la eficacia de Simponi hasta la semana 54. Los pacientes que completaron el estudio de mantenimiento hasta la semana 54, continuaron el tratamiento en un estudio de extensión, evaluando la eficacia hasta la semana 216. La evaluación de la eficacia en el estudio de extensión se basaba en cambios en el tratamiento de corticosteroides, en la Evaluación Global por parte del Médico (PGA) de la actividad de la enfermedad, y en la mejora en la calidad de vida, medidas mediante el cuestionario de la enfermedad intestinal inflamatoria (IBDQ).

Tabla 8
Resultados de eficacia clave de PURSUIT-Inducción y PURSUIT-Mantenimiento

Resultados de eficacia clave de PURSUIT-Inducción y PURSUIT-Mantenimiento			
PURSUIT-Inducción			
	Placebo N = 251	Simponi 200/100 mg N = 253	
Porcentaje de pacientes			
Pacientes en respuesta clínica en la semana 6 ^a	30%	51%**	
Pacientes en remisión clínica en la semana 6 ^b	6%	18%**	
Pacientes con curación de la mucosa en la semana 6 ^c	29%	42%**	
PURSUIT-Mantenimiento			
	Placebo ^d N = 154	Simponi 50 mg N = 151	Simponi 100 mg N = 151
Porcentaje de pacientes			
Mantenimiento de la respuesta (pacientes en respuesta clínica hasta la semana 54) ^e	31%	47%*	50%**
Remisión mantenida (pacientes en remisión clínica en las semanas 30 y 54) ^f	16%	23% ^g	28%*

N = número de pacientes

** $p \leq 0,001$

* $p \leq 0,01$

^a Definido como una reducción desde el valor basal en la puntuación Mayo en $\geq 30\%$ y ≥ 3 puntos, acompañado por una reducción de la subpuntuación de hemorragia rectal de ≥ 1 o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 o 1.

^b Definido como una puntuación Mayo ≤ 2 puntos, sin subpuntuación individual > 1

^c Definido como 0 o 1 en la subpuntuación endoscópica de la puntuación Mayo.

^d Simponi sólo durante la inducción.

^e Los pacientes se evaluaron para determinar la actividad de la CU mediante la puntuación parcial de Mayo cada 4 semanas (la pérdida de respuesta se confirmó por endoscopia). Por consiguiente, un paciente que mantuvo la respuesta estuvo en un estado de respuesta clínica continua en cada evaluación hasta la semana 54.

^f Para considerar remisión sostenida, el paciente tuvo que estar en remisión en las semanas 30 y 54 (sin mostrar pérdida de respuesta en cualquier evaluación hasta la semana 54).

^g En pacientes con un peso inferior a 80 kg, una mayor proporción de pacientes que recibieron 50 mg de tratamiento de mantenimiento mostraron remisión clínica mantenida comparado con los que recibieron placebo.

Más pacientes tratados con Simponi demostraron curación de la mucosa mantenida (pacientes con curación de la mucosa en las semanas 30 y 54) en el grupo de 50 mg (42%, nominal $p < 0,05$) y en el grupo de 100 mg (42%, $p < 0,005$) comparado con los pacientes del grupo placebo (27%).

Entre el 54% de los pacientes (247/456) que recibieron corticosteroides concomitante al inicio de PURSUIT-Mantenimiento, el porcentaje de pacientes que mantenían la respuesta clínica hasta la semana 54 y que no recibían corticosteroides concomitante en la semana 54 era mayor en el grupo de 50 mg (38%, 30/78) y en el grupo de 100 mg (30%, 25/82) comparado con el grupo del placebo (21%, 18/87). El porcentaje de pacientes a los que se eliminó los corticosteroides en la semana 54 era mayor en el grupo de 50 mg (41%, 32/78) y en el grupo de 100 mg (33%, 27/82) comparado con el grupo placebo (22%, 19/87). Entre los pacientes que entraron en el estudio de extensión, la proporción de pacientes que continuaron sin corticosteroides se mantuvo, en general, hasta la semana 216.

A los pacientes que no alcanzaron la respuesta clínica en la semana 6 en los estudios PURSUIT-Inducción, se les administró Simponi 100 mg cada 4 semanas en el estudio PURSUIT-Mantenimiento. En la semana 14, el 28% de estos pacientes alcanzaron la respuesta, definida mediante la puntuación parcial de Mayo (reducción ≥ 3 puntos comparado con el inicio de la inducción). En la semana 54, los resultados clínicos observados en estos pacientes fueron similares a los resultados clínicos notificados para los pacientes que alcanzaron la respuesta clínica en la semana 6.

En la semana 6, Simponi mejoró significativamente la calidad de vida medida por el cambio desde el momento basal en una medida específica de la enfermedad, IBDQ (cuestionario de la enfermedad intestinal inflamatoria). Entre los pacientes que recibieron tratamiento de mantenimiento con Simponi, la mejoría en la calidad de vida medida por el IBDQ se mantuvo hasta la semana 54.

Aproximadamente el 63% de los pacientes que estaban recibiendo Simponi al inicio del estudio de extensión (semana 56), continuaron en tratamiento hasta el final del estudio (última administración de golimumab en la semana 212).

Inmunogenicidad

En los ensayos de fase III en AR, APs y EA hasta la semana 52, se detectaron anticuerpos frente a golimumab en el 5% (105 de 2.062) de los pacientes tratados con golimumab y cuando se analizaron, casi todos los anticuerpos fueron neutralizantes *in vitro*. La tasa fue similar en todas las indicaciones reumatológicas. El tratamiento concomitante con MTX dio lugar a una menor proporción de pacientes con anticuerpos frente a golimumab comparado con los que recibieron golimumab sin MTX (alrededor del 3% [41 de 1.235] frente al 8% [64 de 827], respectivamente).

En EsA axial no-radiológica, se detectaron anticuerpos frente a golimumab en el 7% (14 de 193) de los pacientes tratados con golimumab hasta la semana 52.

En los ensayos de fase II y III en CU hasta la semana 54, se detectaron anticuerpos frente a golimumab en el 3% (26 de 946) de los pacientes tratados con golimumab. El sesenta y ocho por ciento (21 de 31)

de los pacientes que dieron positivo a los anticuerpos tenían anticuerpos neutralizantes *in vitro*. El tratamiento concomitante con inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina y MTX) dio lugar a una menor proporción de pacientes con anticuerpos frente a golimumab comparado con los que recibieron golimumab sin inmunomoduladores (el 1% (4 de 308) frente al 3% (22 de 638), respectivamente). De los pacientes que continuaron en el estudio de extensión y de los que había muestras evaluables hasta la semana 228, se detectaron anticuerpos frente a golimumab en el 4% (23 de 604) de los pacientes tratados con golimumab. El ochenta y dos por ciento (18 de 22) de los pacientes con anticuerpos positivos tenían anticuerpos neutralizantes *in vitro*.

La presencia de anticuerpos frente a golimumab puede incrementar el riesgo de aparición de reacciones en la zona de inyección (ver sección 4.4). El bajo número de pacientes que dio positivo para anticuerpos frente a golimumab limita la capacidad de extraer conclusiones definitivas sobre la relación entre estos anticuerpos y la eficacia clínica o los datos de seguridad.

Debido a que las pruebas de inmunogenicidad son específicas por producto y tipo de ensayo, no es adecuado comparar la tasa de anticuerpos con las de otros productos.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Simponi en uno o más grupos de la población pediátrica en colitis ulcerosa (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La mediana del tiempo hasta alcanzar la concentración máxima en suero (T_{max}) tras la administración subcutánea de una dosis única de golimumab a sujetos sanos o pacientes con AR varió entre 2 y 6 días. En sujetos sanos, una inyección subcutánea de 50 mg de golimumab dio lugar a una concentración máxima en suero (C_{max}) media $\pm$ desviación estándar de $3,1 \pm 1,4$ $\mu\text{g/ml}$.

La absorción de golimumab tras una sola inyección subcutánea de 100 mg fue similar cuando se inyectó en la parte superior del brazo, en el abdomen o en el muslo, con una biodisponibilidad absoluta media del 51%. Dado que la farmacocinética de golimumab tras la administración subcutánea de una dosis era casi proporcional a la dosis, es previsible que la biodisponibilidad absoluta de una dosis de 50 mg o 200 mg sea similar.

Distribución

El volumen de distribución medio tras una única administración IV fue 115 ± 19 ml/kg.

Eliminación

El aclaramiento sistémico de golimumab se calculó en $6,9 \pm 2,0$ ml/día/kg. La vida media de eliminación estimada fue de aproximadamente 12 ± 3 días en los sujetos sanos, y en los pacientes con AR, APs, EA o CU presentó valores parecidos.

Cuando se administraron 50 mg de golimumab por vía subcutánea cada 4 semanas a pacientes con AR, APs o EA, las concentraciones en suero en el estado estacionario se alcanzaron en la semana 12. Con la administración concomitante de MTX, el tratamiento con 50 mg de golimumab por vía subcutánea cada 4 semanas dio lugar a una concentración media en suero ($\pm$ desviación estándar) en el estado estacionario de aproximadamente $0,6 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ en los pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con MTX, de aproximadamente $0,5 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ en los pacientes con APs activa y de aproximadamente $0,8 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ en los pacientes con EA. Las concentraciones medias en suero en el estado estacionario de golimumab en los pacientes con EsA axial no-radiológica fueron similares a las observadas en pacientes con EA tras la administración por vía subcutánea de 50 mg de golimumab cada 4 semanas.

En los pacientes con AR, APs o EA que no recibieron MTX concomitante, la concentración en el estado estacionario de golimumab fue aproximadamente un 30% menor que en los que recibieron

golimumab más MTX. En un número limitado de pacientes con AR tratados con golimumab por vía subcutánea durante un periodo de 6 meses, el tratamiento concomitante con MTX redujo el aclaramiento aparente de golimumab aproximadamente en un 36%. Sin embargo, el análisis farmacocinético poblacional indicó que la administración concomitante de AINEs, corticosteroides orales o sulfasalazina no afectó al aclaramiento aparente de golimumab.

Tras las dosis de inducción de 200 mg y 100 mg de golimumab en la semana 0 y 2, respectivamente y las dosis de mantenimiento de 50 mg o 100 mg de golimumab por vía subcutánea cada 4 semanas en adelante a pacientes con CU, las concentraciones en suero de golimumab alcanzaron el estado estacionario 14 semanas después de iniciar el tratamiento, aproximadamente. El tratamiento con 50 mg o 100 mg de golimumab por vía subcutánea cada 4 semanas durante el mantenimiento tuvo como resultado una concentración valle media en suero en el estado estacionario de aproximadamente $0,9 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ y $1,8 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$, respectivamente.

En pacientes con CU tratados con 50 mg o 100 mg de golimumab por vía subcutánea cada 4 semanas, el uso concomitante de inmunomoduladores no tuvo ningún efecto sustancial sobre las concentraciones valle en el estado estacionario de golimumab.

En general, los pacientes que desarrollaron anticuerpos a golimumab tenían concentraciones valle en suero de golimumab en el estado estacionario más bajas (ver sección 5.1).

Linealidad

En los pacientes con AR, la farmacocinética de golimumab tras la administración de una dosis intravenosa única fue casi proporcional a la dosis en el intervalo posológico de 0,1 a 10,0 mg/kg. Tras la administración de una dosis por vía SC única en sujetos sanos, también se observó una farmacocinética casi proporcional a la dosis en el intervalo posológico de 50 mg a 400 mg.

Efecto del peso sobre la farmacocinética

Se puso de manifiesto que el aclaramiento aparente de golimumab tiende a aumentar con el peso corporal (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos 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 el desarrollo.

No se han llevado a cabo con golimumab estudios de mutagenicidad, estudios de fertilidad en animales ni estudios carcinogénicos a largo plazo.

En un estudio para la fertilidad y la función reproductora general en el ratón, utilizando un anticuerpo análogo que inhibe selectivamente la actividad funcional del TNF α del ratón, el número de ratones preñados se redujo. Se desconoce si este dato fue debido a los efectos sobre los machos y/o las hembras. En un estudio de toxicidad para el desarrollo embrionario llevado a cabo en el ratón tras la administración del mismo anticuerpo análogo, y en el mono cynomolgus tras la administración de golimumab, no hubo indicios de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sorbitol (E-420)
Histidina
Hidrocloreuro de histidina monohidrato
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Período de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar la pluma precargada o la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Simponi se puede conservar a temperaturas de hasta un máximo de 25 °C durante un único periodo de hasta 30 días, pero sin sobrepasar la fecha de caducidad inicial impresa en la caja. La nueva fecha de caducidad se debe escribir en la caja (hasta 30 días a partir de la fecha en la que se saca de la nevera).

Una vez que Simponi ha sido conservado a temperatura ambiente, no se debe devolver a la nevera. Simponi se debe eliminar si no se utiliza dentro de los 30 días del almacenamiento a temperatura ambiente.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Simponi 100 mg solución inyectable en pluma precargada

1 ml de solución en una jeringa precargada (vidrio Tipo 1) con una aguja fija (de acero inoxidable) y una tapa de la aguja (de goma que contiene látex) en una pluma precargada. Simponi está disponible en envases que contienen 1 pluma precargada y envases múltiples que contienen 3 plumas precargadas (3 envases de 1).

Simponi 100 mg solución inyectable en jeringa precargada

1 ml de solución en una jeringa precargada (vidrio Tipo 1) con una aguja fija (de acero inoxidable) y una tapa de la aguja (de goma que contiene látex). Simponi está disponible en envases que contienen 1 jeringa precargada y envases múltiples que contienen 3 jeringas precargadas (3 envases de 1).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Simponi se presenta como una pluma precargada de un solo uso denominada SmartJect o como una jeringa precargada de un solo uso. Cada envase incluye instrucciones de uso que describen de forma detallada el uso de la pluma o de la jeringa. Tras sacar la pluma precargada o la jeringa precargada de la nevera se deben esperar 30 minutos para que ésta alcance temperatura ambiente, antes de inyectar Simponi. La pluma o la jeringa no se debe agitar.

La solución es entre transparente y ligeramente opalescente, de incolora a amarillo claro y puede contener algunas partículas de proteína pequeñas translúcidas o blancas. Este aspecto es habitual en soluciones que contienen proteína. Simponi no se debe utilizar si la solución cambia de color, está turbia o contiene partículas extrañas visibles.

El prospecto contiene instrucciones detalladas para la preparación y administración de Simponi en una pluma precargada o en 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. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/546/005 1 pluma precargada
EU/1/09/546/006 3 plumas precargadas

EU/1/09/546/007 1 jeringa precargada
EU/1/09/546/008 3 jeringas precargadas

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

Fecha de la primera autorización: 01/octubre/2009
Fecha de la última renovación: 19/junio/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

Ficha técnica ustekinumab

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

STELARA 130 mg concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 130 mg de ustekinumab en 26 ml (5 mg/ml).

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1κ anti interleucina (IL)-12/23 totalmente humano que se produce en una línea celular del mieloma de ratón utilizando tecnología del ADN recombinante.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

La solución es transparente, entre incolora y de color amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Enfermedad de Crohn en adultos

STELARA está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a antagonistas de TNFα.

Enfermedad de Crohn pediátrica

STELARA está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave en pacientes pediátricos de al menos 40 kg de peso, que hayan tenido una respuesta inadecuada o hayan mostrado intolerancia al tratamiento convencional o biológico.

Colitis ulcerosa

STELARA está indicado para el tratamiento de la 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 o a un medicamento biológico.

4.2 Posología y forma de administración

STELARA concentrado para solución para perfusión ha de utilizarse bajo la dirección y la supervisión de médicos que tengan experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa. STELARA concentrado para solución para perfusión se debe utilizar únicamente para la dosis intravenosa de inducción.

Posología

Adultos

Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa

El tratamiento con STELARA se inicia con una dosis intravenosa única basada en el peso corporal del paciente. La solución para perfusión se compone del número de viales de STELARA 130 mg indicado en la Tabla 1 (ver sección 6.6 para su preparación).

Tabla 1 Administración intravenosa inicial de STELARA

Peso corporal del paciente en el momento de la administración	Dosis recomendada ^a	Número de viales de STELARA 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Aproximadamente 6 mg/kg

La primera dosis subcutánea se debe administrar en la semana 8 después de la dosis intravenosa. Para la posología del tratamiento subcutáneo posterior, ver sección 4.2 de la ficha técnica de STELARA solución inyectable (vial) y solución inyectable en jeringa precargada o en pluma precargada.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En pacientes de edad avanzada no es necesario un ajuste de dosis (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal y hepática

STELARA no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No pueden hacerse recomendaciones posológicas.

Población pediátrica

Enfermedad de Crohn pediátrica (pacientes de al menos 40 kg de peso)

El tratamiento con STELARA se inicia con una dosis intravenosa única basada en el peso corporal del paciente. La solución para perfusión se compone del número de viales de STELARA 130 mg indicado en la Tabla 2 (ver sección 6.6 para su preparación).

Tabla 2 Administración intravenosa inicial de STELARA

Peso corporal del paciente en el momento de la administración	Dosis recomendada ^a	Número de viales de STELARA 130 mg
≥ 40 kg a ≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Aproximadamente 6 mg/kg

La primera dosis subcutánea se debe administrar en la semana 8 después de la dosis intravenosa. Para la posología del tratamiento subcutáneo posterior, ver sección 4.2 de la ficha técnica de STELARA solución inyectable (vial) y solución inyectable en jeringa precargada.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de STELARA para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en pacientes pediátricos que pesen menos de 40 kg o la colitis ulcerosa en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

STELARA 130 mg es para administrar por vía intravenosa exclusivamente. Se debe administrar durante al menos una hora. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

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

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Infecciones

Ustekinumab puede aumentar el riesgo de infecciones y reactivar las infecciones latentes. En los ensayos clínicos y en un estudio observacional poscomercialización en pacientes con psoriasis se han observado infecciones bacterianas, fúngicas y víricas graves en pacientes tratados con STELARA (ver sección 4.8).

Se han comunicado casos de infecciones oportunistas en pacientes tratados con ustekinumab, incluyendo reactivación de la tuberculosis, otras infecciones bacterianas oportunistas (entre las que se incluyen infección micobacteriana atípica, meningitis por *Listeria*, neumonía por *Legionella* y nocardiosis), infecciones fúngicas oportunistas, infecciones víricas oportunistas (incluida la encefalitis, causada por herpes simple 2) e infecciones parasitarias (incluida la toxoplasmosis ocular).

Se actuará con precaución cuando se valore la administración de STELARA a pacientes con alguna infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes (ver sección 4.3).

Antes de iniciar el tratamiento con STELARA, se comprobará si el paciente padece infección por tuberculosis. STELARA no debe ser administrado a pacientes con tuberculosis activa (ver sección 4.3). Se iniciará el tratamiento de la tuberculosis latente antes de administrar STELARA. También se debe considerar instaurar un tratamiento anti-tuberculoso antes de administrar STELARA en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa cuando no se pueda confirmar que han recibido un ciclo suficiente de tratamiento. En los pacientes tratados con STELARA se debe controlar atentamente la presencia de signos y síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.

Se pedirá a los pacientes que acudan al médico si presentan signos o síntomas indicativos de infección. Si un paciente contrae una infección grave, deberá ser vigilado atentamente y no se administrará STELARA hasta que la infección haya sido resuelta.

Tumores malignos

Los inmunosupresores como ustekinumab pueden aumentar el riesgo de sufrir tumores malignos. Algunos de los pacientes tratados con STELARA en ensayos clínicos y en un estudio observacional poscomercialización en pacientes con psoriasis presentaron tumores malignos cutáneos y no cutáneos (ver sección 4.8). El riesgo de sufrir tumores malignos puede ser mayor en pacientes con psoriasis que han recibido tratamiento con otros biológicos durante el curso de su enfermedad.

No se han realizado ensayos en los que participaran pacientes con antecedentes de cáncer, ni en los que se siguiera tratando a pacientes que presentaran un tumor maligno mientras recibían STELARA. Por tanto, hay que tener precaución si se piensa administrar STELARA a estos pacientes.

Todos los pacientes deben ser vigilados, y en particular aquellos mayores de 60 años, pacientes con historial médico de tratamiento inmunosupresor prolongado o aquellos con antecedentes de tratamiento PUVA, por la aparición de cáncer de piel (ver sección 4.8).

Reacciones de hipersensibilidad sistémica y respiratoria Sistémica

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves en la experiencia poscomercialización, en algunos casos varios días después del tratamiento. Aparecieron anafilaxia y angioedema. Si se produce una reacción anafiláctica o alguna otra reacción de hipersensibilidad grave, se debe instaurar el tratamiento adecuado y suspender la administración de STELARA (ver sección 4.8).

Reacciones relacionadas con la perfusión

En los ensayos clínicos se observaron reacciones relacionadas con la perfusión (ver sección 4.8). Se han notificado reacciones graves relacionadas con la perfusión, incluidas reacciones anafiláticas a la perfusión, en la experiencia poscomercialización. Si se observa alguna reacción grave o potencialmente mortal, se debe instaurar un tratamiento adecuado y suspender la administración de ustekinumab.

Respiratoria

Se han notificado casos de alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica y neumonía organizativa no infecciosa durante el uso posautorización de ustekinumab. Los síntomas clínicos incluían tos, disnea e infiltrados intersticiales tras la administración de una a tres dosis. Las consecuencias graves han incluido fallo respiratorio y hospitalización prolongada. Se notificó una mejoría tras la discontinuación de ustekinumab y también, en algunos casos, tras la administración de corticosteroides. Si la infección ha sido descartada y el diagnóstico es confirmado, interrumpa ustekinumab e inicie el tratamiento adecuado (ver sección 4.8).

Acontecimientos cardiovasculares

Se han observado acontecimientos cardiovasculares, incluidos infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, en pacientes con psoriasis expuestos a STELARA en un estudio observacional poscomercialización. Los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular se deben evaluar regularmente durante el tratamiento con STELARA.

Vacunas

Se recomienda no administrar vacunas de virus vivos o bacterias vivas (como la del Bacilo de Calmette y Guérin (BCG)) al mismo tiempo que STELARA. No se han realizado ensayos concretos con pacientes que hubieran recibido recientemente vacunas de virus vivos o bacterias vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos en pacientes que recibieron STELARA. Antes de administrar una vacuna de virus vivos o bacterias vivas, se debe interrumpir el tratamiento con STELARA durante al menos 15 semanas después de la última dosis y podrá ser reanudado como mínimo 2 semanas después de la vacunación. Para mayor información y orientación sobre el uso concomitante de inmunosupresores tras la vacunación, los médicos encargados de la prescripción deben consultar la ficha técnica de cada vacuna en cuestión.

No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos *in útero* a ustekinumab hasta doce meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables (ver secciones 4.5 y 4.6). Si existe un beneficio clínico claro para un lactante determinado, podría considerarse la administración de una vacuna viva de forma más temprana, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

Los pacientes tratados con STELARA pueden recibir al mismo tiempo vacunas inactivadas o sin microorganismos vivos.

El tratamiento a largo plazo con STELARA no reduce la respuesta humoral inmune a la vacuna antineumocócica de polisacáridos o a la vacuna del tétanos (ver sección 5.1).

Tratamiento inmunosupresor concomitante

En los estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de STELARA en combinación con inmunosupresores, incluidos los biológicos, o con fototerapia. En los estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante de MTX no pareció influir en la seguridad o eficacia de STELARA. En los estudios de la enfermedad de Crohn y de colitis ulcerosa, no se observó que el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides afectara a la seguridad o eficacia de STELARA. Se extremará la precaución cuando se considere el uso simultáneo de otros inmunosupresores y STELARA o durante la transición tras la administración de otros inmunosupresores biológicos (ver sección 4.5).

Inmunoterapia

No se ha evaluado STELARA en pacientes que han recibido inmunoterapia alérgica. Se desconoce si STELARA puede afectar a la inmunoterapia alérgica.

Reacciones cutáneas graves

En pacientes con psoriasis, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con ustekinumab (ver sección 4.8). Los pacientes con psoriasis en placas pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica, presentando síntomas que pueden no ser distinguidos clínicamente de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad. Como parte del seguimiento de la psoriasis del paciente, los médicos deben prestar atención a los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instaurar el tratamiento adecuado. Se debe interrumpir el tratamiento con STELARA si se sospecha de una reacción al fármaco.

Afecciones relacionadas con el lupus

Se han notificado casos de afecciones relacionadas con el lupus en pacientes tratados con ustekinumab, incluido lupus eritematoso cutáneo y síndrome tipo lupus. Si se producen lesiones, especialmente en zonas de la piel expuestas al sol, o si van acompañadas de artralgia, el paciente debe acudir al médico de inmediato. Si se confirma el diagnóstico de una afección relacionada con el lupus, se debe suspender la administración de ustekinumab e iniciar el tratamiento adecuado.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se detectaron diferencias generales de eficacia o seguridad en los pacientes de 65 o más años de edad tratados con STELARA en comparación con pacientes más jóvenes en estudios clínicos en las indicaciones aprobadas, sin embargo, el número de pacientes tratados de 65 o más años de edad no es suficiente para determinar si tienen una respuesta diferente a la de los pacientes jóvenes. Se debe tener precaución al tratar a los pacientes en edad avanzada debido a que, en general, existe una elevada incidencia de infecciones en esta población.

Contenido de sodio

STELARA contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio". No obstante, STELARA se diluye en una solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). Esto se debe tener en cuenta para pacientes que sigan una dieta con control del sodio (ver sección 6.6).

Polisorbato 80

STELARA contiene 10,8 mg de polisorbato 80 (E433) en cada unidad de dosificación, equivalente a 0,40 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se deben administrar vacunas de microorganismos vivos atenuados al mismo tiempo que STELARA.

No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos *in útero* a ustekinumab hasta doce meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables (ver secciones 4.4 y 4.6). Si existe un beneficio clínico claro para un lactante determinado, podría considerarse la administración de una vacuna viva de forma más temprana, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

En el análisis de farmacocinética poblacional de los ensayos en fase 3 se investigó el efecto de los medicamentos concomitantes más utilizados en los pacientes con psoriasis (incluidos paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, metformina, atorvastatina, levotiroxina) sobre la farmacocinética de ustekinumab. No hubo indicios de interacciones con estos medicamentos administrados concomitantemente. En el análisis se partió de la base de que al menos 100 pacientes ($> 5\%$ de la población estudiada) recibían tratamiento concomitantemente con estos medicamentos durante al menos el 90% del periodo de estudio. La farmacocinética de ustekinumab no se vio impactada por el

uso concomitante de MTX, AINEs, 6-mercaptopurina, azatioprina y corticosteroides orales en pacientes con artritis psoriásica, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, o por una exposición previa a agentes anti-TNF α en pacientes con artritis psoriásica o enfermedad de Crohn o por la exposición previa a medicamentos biológicos (es decir, agentes anti-TNF α y/o vedolizumab) en pacientes con colitis ulcerosa.

Los resultados de un ensayo *in vitro* y un estudio de fase 1 en sujetos con enfermedad de Crohn activa no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en pacientes que reciben de forma concomitante los sustratos de CYP450 (ver sección 5.2).

En los estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de STELARA en combinación con inmunosupresores, incluidos los biológicos, o con fototerapia. En los estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante de MTX no pareció influir en la seguridad ni eficacia de STELARA. En los estudios de la enfermedad de Crohn y de colitis ulcerosa, no se observó que el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides afectara a la seguridad o eficacia de STELARA (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 15 semanas después del tratamiento.

Embarazo

Los datos obtenidos tras el seguimiento prospectivo de más de 450 pacientes embarazadas expuestas a STELARA en el primer trimestre de embarazo, no indican un mayor riesgo de malformaciones congénitas graves en el recién nacido.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Sin embargo, la experiencia clínica disponible es limitada. Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de STELARA en el embarazo.

Ustekinumab atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de lactantes nacidos de pacientes tratadas con ustekinumab durante el embarazo. El impacto clínico es desconocido, sin embargo, el riesgo de infección en los lactantes expuestos *in útero* a ustekinumab podría aumentar después del nacimiento. No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos *in útero* a ustekinumab hasta doce meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables (ver secciones 4.4 y 4.5). Si existe un beneficio clínico claro para un lactante determinado, se podría considerar la administración de una vacuna viva de forma más temprana, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

Lactancia

Los escasos datos que se han publicado sugieren que la cantidad de ustekinumab que se excreta en la leche materna humana es muy pequeña. Se desconoce si ustekinumab se absorbe sistémicamente tras su ingestión. Dado el potencial de ustekinumab para producir reacciones adversas en los lactantes, la decisión de interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento y hasta 15 semanas después del tratamiento o suspender el tratamiento con STELARA debe adoptarse teniendo en cuenta los efectos beneficiosos de la lactancia materna para el niño y los beneficios del tratamiento con STELARA para la mujer.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de ustekinumab sobre la fertilidad en humanos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes (> 5%) en los periodos controlados de los estudios clínicos con ustekinumab de psoriasis en adultos, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa fueron nasofaringitis y cefalea. La mayoría fueron consideradas como leves y no fue necesario interrumpir el tratamiento de estudio. La reacción adversa más grave que ha sido notificada con STELARA es la reacción de hipersensibilidad grave incluida la anafilaxis (ver sección 4.4). El perfil de seguridad global fue similar en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Tabla de reacciones adversas

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición en adultos a ustekinumab en 14 estudios de fase 2 y fase 3 en 6.710 pacientes (4.135 con psoriasis y/o artritis psoriásica, 1.749 con enfermedad de Crohn y 826 pacientes con colitis ulcerosa). Esto incluye la exposición a STELARA en los periodos controlados y no controlados de los estudios clínicos en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa durante al menos 6 meses (4.577 pacientes) o al menos 1 año (3.648 pacientes). 2.194 pacientes con psoriasis, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa durante al menos 4 años, mientras que 1.148 pacientes con psoriasis o enfermedad de Crohn fueron expuestos durante al menos 5 años.

La Tabla 3 contiene un listado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de pacientes adultos con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, así como las reacciones adversas notificadas en la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas se han clasificado según la Clasificación por órganos y sistemas 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), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 3 Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia: Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, sinusitis Poco frecuentes: celulitis, infecciones dentales, herpes zóster, infección de las vías respiratorias bajas, infección vírica de vías respiratorias altas, infección micótica vulvovaginal
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad (incluyendo exantema, urticaria) Raras: reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxis, angioedema)
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes: depresión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: mareo, cefalea Poco frecuentes: parálisis facial

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: dolor orofaríngeo Poco frecuentes: congestión nasal Raras: alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica Muy raras: neumonía organizativa*
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: prurito Poco frecuentes: psoriasis pustular, exfoliación de la piel, acné Raras: dermatitis exfoliativa, vasculitis por hipersensibilidad Muy raras: penfigoide ampoloso, lupus eritematoso cutáneo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: dolor de espalda, mialgias, artralgia Muy raras: síndrome tipo lupus
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: cansancio, eritema en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección Poco frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, tumefacción y prurito), astenia

* Ver sección 4.4, Reacciones de hipersensibilidad sistémica y respiratoria.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En los ensayos controlados con placebo de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, las tasas de infecciones o de infecciones graves fueron similares entre los pacientes tratados con ustekinumab y los tratados con placebo. En la fase controlada con placebo de estos ensayos clínicos, la tasa de infecciones fue de 1,36 por años-paciente de seguimiento en los pacientes tratados con ustekinumab y de 1,34 en los tratados con placebo. Se produjeron infecciones graves con una tasa de 0,03 por años-paciente de seguimiento en los pacientes tratados con ustekinumab (30 infecciones graves en 930 años-paciente de seguimiento) y de 0,03 en los tratados con placebo (15 infecciones graves en 434 años-paciente de seguimiento) (ver sección 4.4).

En los periodos controlados y no controlados de los estudios clínicos sobre psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, representando 15.227 años-paciente de exposición a ustekinumab en 6.710 pacientes, la mediana del seguimiento fue de 1,2 años; 1,7 años para los estudios de enfermedad psoriásica, 0,6 años para los estudios de enfermedad de Crohn y 2,3 años para los estudios de colitis ulcerosa. La tasa de infección fue de 0,85 por años-paciente de seguimiento y la tasa de infecciones graves fue de 0,02 por años-paciente de seguimiento en pacientes tratados con ustekinumab (289 infecciones graves en 15.227 años-paciente de seguimiento) y las infecciones graves notificadas incluyeron neumonía, absceso anal, celulitis, diverticulitis, gastroenteritis e infecciones virales.

En los ensayos clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que se trataron al mismo tiempo con isoniazida no presentaron tuberculosis.

Tumores malignos

En la fase controlada con placebo de los ensayos clínicos de psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, la incidencia de tumores malignos, excluido el cáncer de piel no-melanoma, fue de 0,11 por 100 años-paciente de seguimiento entre los pacientes tratados con ustekinumab (1 paciente en 929 años-paciente de seguimiento) frente a 0,23 en los que recibieron placebo (1 paciente en 434 años-paciente de seguimiento). La incidencia del cáncer de piel no-melanoma fue de 0,43 por 100 años-paciente de seguimiento en los tratados con ustekinumab (4 pacientes en 929 años-paciente de seguimiento) frente a 0,46 en los tratados con placebo (2 pacientes en 433 años-paciente de seguimiento).

En los periodos controlados y no controlados de los estudios clínicos sobre psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, que representan 15.205 años-paciente de exposición a ustekinumab en 6.710 pacientes, la mediana del seguimiento fue de 1,2 años; 1,7 años para los estudios de enfermedad psoriásica, 0,6 años para los estudios de enfermedad de Crohn y 2,3 años para los estudios de colitis ulcerosa. Se notificaron tumores malignos, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, en 76 pacientes en 15.205 años-paciente de seguimiento (incidencia de 0,50 por cada 100 años-paciente de seguimiento para pacientes tratados con ustekinumab). La incidencia de tumores malignos notificados en pacientes tratados con ustekinumab fue comparable a la incidencia esperada en la población general (índice de incidencia normalizado = 0,94 [intervalo de confianza del 95%: 0,73, 1,18], ajustado por edad, género y raza). Los tumores malignos observados con mayor frecuencia, además del cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, melanoma, cáncer colorrectal y cáncer de mama. La incidencia de cáncer de piel no melanoma fue de 0,46 por cada 100 años-paciente de seguimiento para pacientes tratados con ustekinumab (69 pacientes en 15.165 años-paciente de seguimiento). El ratio de pacientes con cáncer de piel basal frente a cánceres de piel de células escamosas (3:1) es comparable con la proporción esperada en la población general (ver sección 4.4).

Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión

En los estudios de inducción intravenosa de la enfermedad Crohn y de colitis ulcerosa, no se notificaron acontecimientos de anafilaxia u otras reacciones graves a la perfusión después de la dosis intravenosa única. En estos estudios, el 2,2% de los 785 pacientes tratados con placebo y el 1,9% de los 790 pacientes tratados con la dosis recomendada de ustekinumab notificó acontecimientos adversos que se produjeron durante la perfusión o en la hora siguiente. Se han notificado reacciones graves relacionadas con la perfusión, incluidas reacciones anafilácticas a la perfusión, en la experiencia poscomercialización (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Pacientes pediátricos de 6 años en adelante con psoriasis en placas

Se ha estudiado la seguridad de ustekinumab en dos estudios fase 3 de pacientes pediátricos con psoriasis en placas de moderada a grave. El primer estudio fue en 110 pacientes de 12 a 17 años de edad tratados durante un periodo de hasta 60 semanas y el segundo estudio fue en 44 pacientes de 6 a 11 años de edad tratados durante un periodo de hasta 56 semanas. En general, las reacciones adversas notificadas en estos dos estudios con datos de seguridad de hasta 1 año fueron similares a las observadas en estudios previos en adultos con psoriasis en placas.

Pacientes pediátricos de al menos 40 kg de peso con enfermedad de Crohn

La seguridad de ustekinumab se ha estudiado en un estudio de fase 1 y otro de fase 3 en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave hasta la semana 240 y la semana 52, respectivamente. En general, el perfil de seguridad en esta cohorte (n = 71) fue similar al observado en estudios anteriores en adultos con enfermedad de Crohn.

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 nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos se han administrado por vía intravenosa dosis únicas de hasta 6 mg/kg sin que haya aparecido toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar el tratamiento sintomático apropiado inmediatamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la interleucina, código ATC: L04AC05.

Mecanismo de acción

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1κ totalmente humano que se une con especificidad a la subunidad proteica p40 que comparten las citocinas interleucinas humanas (IL)-12 e IL-23. Ustekinumab inhibe la bioactividad de la IL-12 y la IL-23 humanas al impedir la unión de p40 a la proteína receptora IL-12Rβ1, expresada en la superficie de las células inmunitarias. Ustekinumab no puede unirse ni a la IL-12 ni a la IL-23 que ya estén previamente unidas a los receptores IL-12Rβ1 en la superficie celular. Por ello, es poco probable que ustekinumab contribuya a la citotoxicidad mediada por el complemento o por anticuerpos de células con receptores de la IL-12 y/o la IL-23. La IL-12 y la IL-23 son citocinas heterodímeros secretadas por las células presentadoras de antígenos activadas, como los macrófagos y las células dendríticas, y ambas citoquinas participan en funciones inmunitarias; la IL-12 estimula las células *natural Killer* (NK) y conduce a la diferenciación de células T CD4+ a las células con fenotipo T helper 1 (Th1), la IL-23 induce la vía T helper 17 (Th17). Sin embargo, las alteraciones en la regulación de la IL-12 y la IL-23 se han asociado con enfermedades de mediación inmunitaria, como la psoriasis, la artritis psoriásica, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

Debido a la unión de ustekinumab a la subunidad p40 que comparten la IL-12 y la IL-23, ustekinumab puede ejercer su efecto clínico en psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa a través de la interrupción de las vías de las citoquinas Th1 y Th17, que son centrales en la patología de estas enfermedades.

En los pacientes con enfermedad de Crohn, el tratamiento con ustekinumab provocó una disminución de los marcadores inflamatorios, incluida la Proteína C-Reactiva (PCR) y la calprotectina fecal durante la fase de inducción, que se mantuvo después a lo largo de la fase de mantenimiento. La PCR fue evaluada durante el estudio de extensión y las reducciones observadas durante la fase de mantenimiento se mantuvieron en general hasta la semana 252.

En pacientes con colitis ulcerosa, el tratamiento con ustekinumab provocó una disminución de los marcadores inflamatorios, incluyendo la PCR y la calprotectina fecal durante la fase de inducción, que se mantuvo a lo largo de la fase de mantenimiento y el estudio de extensión hasta la semana 200.

Inmunización

Durante el periodo de extensión a largo plazo del estudio de Psoriasis 2 (PHOENIX 2), los pacientes adultos tratados con STELARA durante al menos 3 años y medio tuvieron una respuesta de anticuerpos similar a la del grupo control de pacientes con psoriasis tratada con medicación no sistémica, tras la administración de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna antitetánica. Proporciones similares de pacientes adultos desarrollaron niveles protectores de anticuerpos anti-neumocócicos y anticuerpos contra el tétanos y los valores cuantitativos de anticuerpos eran similares entre los pacientes tratados con STELARA y los pacientes del grupo control.

Eficacia clínica

Enfermedad de Crohn

La seguridad y la eficacia de ustekinumab fueron evaluadas en tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave (puntuación en el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn [CAI] ≥ 220 y ≤ 450). El programa de desarrollo clínico consistió en dos estudios de inducción intravenosa de 8 semanas (UNITI-1 y UNITI-2) seguidos de un estudio de mantenimiento, de retirada aleatorizada, de 44 semanas de tratamiento subcutáneo (IM-UNITI), lo que supone 52 semanas de tratamiento.

En los estudios de inducción se incluyeron 1.409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacientes. La variable primaria de ambos estudios de inducción fue la proporción de pacientes con respuesta clínica (definida como una disminución de la puntuación CDAI de ≥ 100 puntos) en la semana 6. En ambos estudios se recopilaron y analizaron los datos de eficacia hasta la semana 8. Estaba permitido el uso de dosis concomitantes de corticosteroides orales, inmunomoduladores, aminosalicilatos y antibióticos, y el 75% de los pacientes siguió recibiendo al menos uno de estos medicamentos. En ambos estudios, se aleatorizó a los pacientes a recibir una sola administración intravenosa de la dosis recomendada ajustada a aproximadamente 6 mg/kg (ver Tabla 1, sección 4.2), una dosis fija de 130 mg de ustekinumab o placebo en la semana 0.

Los pacientes del estudio UNITI-1 no habían mostrado respuesta o no toleraban el tratamiento anti-TNF α previo. Alrededor del 48% de los pacientes no había respondido a un tratamiento anti-TNF α anterior y el 52% no había respondido a 2 o 3 tratamientos anti-TNF α previos. En este estudio, el 29,1% de los pacientes mostró una respuesta inicial inadecuada (pacientes sin respuesta primaria), el 69,4% respondió, pero no mantuvo la respuesta (pacientes sin respuesta secundaria), y el 36,4% no toleró los tratamientos anti-TNF α .

Los pacientes del estudio UNITI-2 no habían mostrado respuesta al menos a un tratamiento convencional, incluidos corticosteroides e inmunomoduladores, y no habían recibido tratamiento con anti-TNF- α (68,6%), o lo habían recibido previamente y si habían respondido al tratamiento anti-TNF α (31,4%).

Tanto en UNITI-1 como en UNITI-2, la proporción de pacientes con respuesta clínica y en remisión fue significativamente mayor en el grupo tratado con ustekinumab comparado con el grupo de placebo (Tabla 4). La respuesta clínica y la remisión fueron significativas a partir de la semana 3 en los pacientes tratados con ustekinumab y siguieron mejorando hasta la semana 8. En estos estudios de inducción, se observó una eficacia mayor y mejor mantenida en el grupo de dosis escalonadas que en el grupo de dosis de 130 mg, por lo que se recomienda la dosis escalonada como dosis intravenosa de inducción.

Tabla 4 Inducción de la respuesta clínica y la remisión en UNITI-1 y UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Dosis de ustekinumab recomendada N = 249	Placebo N = 209	Dosis de ustekinumab recomendada N = 209
Remisión Clínica, semana 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Respuesta Clínica (100 puntos), semana 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Respuesta Clínica (100 puntos), semana 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Respuesta de 70 puntos, semana 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Respuesta de 70 puntos, semana 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

La remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150 ; La respuesta clínica se define como una disminución de la puntuación CDAI de al menos 100 puntos o que el paciente se encuentre en remisión clínica

Una respuesta de 70 puntos se define como una disminución de la puntuación de CDAI de al menos 70 puntos

* Fracasos a tratamientos anti-TNF α

** Fracasos a tratamientos convencionales

^a p < 0,001

^b p < 0,01

En el estudio de mantenimiento (IM-UNITI), se evaluó a 388 pacientes que alcanzaron una respuesta clínica de 100 puntos en la semana 8 de inducción con ustekinumab en los estudios UNITI-1 y UNITI-2. Se aleatorizó a los pacientes para recibir un tratamiento subcutáneo de mantenimiento de 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas, 90 mg de ustekinumab cada 12 semanas o placebo durante 44 semanas (para la posología de mantenimiento recomendada, ver sección 4.2 de la ficha técnica de STELARA solución inyectable (vial) y solución inyectable en jeringa precargada o en pluma precargada).

Las proporciones de pacientes que se mantuvieron en remisión clínica y con respuesta fueron significativamente mayores en los grupos tratados con ustekinumab que en el grupo de placebo en la semana 44 (ver Tabla 5).

Tabla 5 Mantenimiento de la respuesta clínica y la remisión en IM-UNITI (semana 44; 52 semanas después del inicio de la dosis de inducción)

	Placebo* N = 131 [†]	90 mg de ustekinumab cada 8 semanas N = 128 [†]	90 mg de ustekinumab cada 12 semanas N = 129 [†]
Remisión Clínica	36%	53% ^a	49% ^b
Respuesta Clínica	44%	59% ^b	58% ^b
Remisión Clínica Sin Corticosteroides	30%	47% ^a	43% ^c
Remisión Clínica en pacientes:			
En remisión al inicio del tratamiento de mantenimiento	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
Incorporados desde el estudio CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
Que no han recibido tratamiento anti- TNF α anteriormente	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
Incorporados desde el estudio CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

La remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150 ; La respuesta clínica se define como una disminución de la puntuación CDAI de al menos 100 puntos o que el paciente se encuentre en remisión clínica

* El grupo de placebo estaba formado por pacientes que mostraban respuesta a ustekinumab y fueron aleatorizados a recibir placebo al inicio del tratamiento de mantenimiento.

[†] Pacientes con una respuesta clínica a ustekinumab de 100 puntos al inicio del tratamiento de mantenimiento.

[‡] Pacientes que no respondieron al tratamiento convencional, pero sí al tratamiento anti-TNF α

[§] Pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento anti-TNF α

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c valor nominal estadísticamente significativo (p < 0,05)

En el estudio IM-UNITI, 29 de los 129 pacientes no mantuvieron la respuesta a ustekinumab al recibir tratamiento cada 12 semanas y se autorizó un ajuste de la dosis para que recibieran ustekinumab cada 8 semanas. La pérdida de respuesta fue definida como una puntuación CDAI ≥ 220 puntos y un incremento ≥ 100 puntos de la puntuación CDAI basal. De este grupo, el 41,4% de los pacientes alcanzó la remisión clínica 16 semanas después del ajuste de la dosis.

Los pacientes que no mostraron respuesta clínica a la inducción con ustekinumab en la semana 8 de los estudios de inducción UNITI-1 y UNITI-2 (476 pacientes) pasaron a la parte no aleatorizada del estudio de mantenimiento (IM-UNITI) y recibieron una inyección subcutánea de 90 mg de ustekinumab en ese momento. Ocho semanas después, el 50,5% de los pacientes logró una respuesta clínica y siguieron recibiendo la dosis de mantenimiento cada 8 semanas; de estos pacientes que continuaron con las dosis de mantenimiento, la mayoría mantuvo la respuesta (68,1%) y alcanzó la remisión (50,2%) en la semana 44, en proporciones similares a las de los pacientes que respondieron inicialmente a la inducción con ustekinumab.

De los 131 pacientes que respondieron a la inducción con ustekinumab y que fueron aleatorizados al grupo de placebo al inicio del estudio de mantenimiento, 51 perdieron la respuesta posteriormente y recibieron 90 mg de ustekinumab por vía subcutánea cada 8 semanas. La mayoría de los pacientes que perdieron la respuesta y reanudaron el tratamiento con ustekinumab lo hizo en las 24 semanas siguientes a la perfusión de inducción. De estos 51 pacientes, el 70,6% logró la respuesta clínica y el 39,2% alcanzó la remisión clínica 16 semanas después de recibir la primera dosis de ustekinumab por vía subcutánea.

En el estudio IM-UNITI, los pacientes que completaron el estudio hasta la semana 44 fueron elegibles para continuar con el tratamiento en una extensión del estudio. Entre los 567 pacientes que se incorporaron y fueron tratados con ustekinumab en el estudio de extensión, la remisión y la respuesta

clínica se mantuvieron en general hasta la semana 252, tanto en los pacientes que no respondieron a los tratamientos TNF como en los que no respondieron a los tratamientos convencionales.

No se identificaron nuevos problemas de seguridad en este estudio de extensión en pacientes con enfermedad de Crohn tratados durante 5 años.

Endoscopia

En un subestudio se realizaron evaluaciones endoscópicas de la mucosa en 252 pacientes cuyos resultados endoscópicos basales cumplían los requisitos en cuanto a la actividad de la enfermedad. La variable primaria fue la variación con respecto al valor basal del Índice Simplificado de Gravedad Endoscópica para la Enfermedad de Crohn (SES-CD), una puntuación combinada para 5 segmentos ileocolónicos de la presencia/tamaño de las úlceras, la proporción de superficie mucosa cubierta por úlceras, la proporción de superficie mucosa afectada por otras lesiones y la presencia/tipo de estrechamientos/estenosis. En la semana 8, después de una única dosis intravenosa de inducción, la variación del índice SES-CD era mayor en el grupo de ustekinumab ($n = 155$, variación media = -2,8) que en el grupo de placebo ($n = 97$, variación media = -0,7, $p = 0,012$).

Respuesta en cuanto a las fistulas

En un subgrupo de pacientes con fistulas supurantes en el momento basal (8,8%; $n = 26$), 12/15 (80%) de los pacientes tratados con ustekinumab mostraron respuesta en cuanto a las fistulas a lo largo de 44 semanas (definida como una disminución $\geq 50\%$ del número de fistulas supurantes con respecto al momento basal del estudio de inducción) en comparación con 5/11 (45,5%) expuestos al placebo.

Calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ, por sus siglas en inglés) y el cuestionario SF-36. En la semana 8, los pacientes tratados con ustekinumab mostraron mejoras de importancia clínica y estadísticamente más significativas en la puntuación total del IBDQ y en la Puntuación Resumida del Componente Mental del SF-36 tanto en UNITI-1 como UNITI-2, y en la Puntuación Resumida del Componente Físico SF-36 en UNITI-2, en comparación con el placebo. En general, estas mejoras se mantuvieron mejor en los pacientes tratados con ustekinumab en el estudio IM-UNITI hasta la semana 44 que en los que recibieron el placebo. La mejora de la calidad de vida relacionada con la salud se mantuvo en general durante la extensión hasta la semana 252.

Colitis ulcerosa

Se evaluó la seguridad y la eficacia de ustekinumab en dos estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave (puntuación Mayo de 6 a 12; subpuntuación endoscópica ≥ 2). El programa de desarrollo clínico consistió en un estudio de inducción intravenosa (denominado UNIFI-I) con tratamiento durante un máximo de 16 semanas, seguido de un estudio de mantenimiento, de retirada aleatorizada, de 44 semanas de tratamiento subcutáneo (denominado UNIFI-M), lo que supone al menos 52 semanas de tratamiento.

Los resultados de eficacia correspondientes a los estudios UNIFI-I y UNIFI-M se basaron en una revisión central de las endoscopias.

En el UNIFI-I se incluyeron 961 pacientes. La variable primaria del estudio de inducción fue la proporción de sujetos en remisión clínica en la semana 8. Se aleatorizó a los pacientes a recibir una sola administración intravenosa de la dosis recomendada ajustada a aproximadamente 6 mg/kg (ver Tabla 1, sección 4.2), una dosis fija de 130 mg de ustekinumab o placebo en la semana 0.

Estaba permitido el uso de dosis concomitantes de corticosteroides orales, inmunomoduladores y aminosalicilatos, y el 90% de los pacientes siguió recibiendo al menos uno de estos medicamentos. Los pacientes incluidos debían no haber mostrado respuesta al tratamiento convencional (corticosteroides o inmunomoduladores) o al menos a un medicamento biológico (un antagonista del TNF α y/o vedolizumab). El 49% de los pacientes había fallado al tratamiento convencional, pero no al biológico (94% de ellos eran bio-naïve). El 51% de los pacientes no habían mostrado respuesta o eran

intolerantes a un medicamento biológico. Alrededor del 50% de los pacientes no había respondido al menos a un tratamiento anti-TNF α anterior (de los cuales el 48% eran sin respuesta primaria) y el 17% no había respondido al menos a un tratamiento anti-TNF α y vedolizumab.

En el estudio UNIFI-I, la proporción de pacientes que se encontraban en remisión clínica fue significativamente mayor en el grupo tratado con ustekinumab comparado con placebo en la semana 8 (Tabla 6). A partir de la semana 2, la primera visita programada del estudio, y en todas las visitas posteriores, una proporción mayor de pacientes con ustekinumab no presentaron hemorragia rectal o alcanzaron una frecuencia normal de deposiciones comparado con los pacientes con placebo. Se observaron diferencias significativas en la puntuación Mayo parcial y en la remisión sintomática entre ustekinumab y placebo desde la semana 2.

La eficacia fue mayor en el grupo de dosis ajustada por peso (6 mg/kg) comparado con el grupo de dosis de 130 mg en determinadas variables, por lo que se recomienda la dosis ajustada por peso como dosis intravenosa de inducción.

Tabla 6 Resumen de los principales resultados de eficacia en el estudio UNIFI-I (semana 8)

	Placebo N = 319	Dosis de ustekinumab recomendada [†] N = 322
Remisión clínica*	5%	16% ^a
En pacientes que habían fallado al tratamiento convencional previo, pero no a un biológico	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
En pacientes que habían fallado al tratamiento biológico previo [‡]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
En pacientes que habían fallado previamente a TNF y vedolizumab	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Respuesta clínica[§]	31%	62% ^a
En pacientes que habían fallado al tratamiento convencional previo, pero no a un biológico	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
En pacientes que habían fallado al tratamiento biológico previo [‡]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
En pacientes que habían fallado previamente a TNF y vedolizumab	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Curación de la mucosa[†]	14%	27% ^a
En pacientes que habían fallado al tratamiento convencional previo, pero no a un biológico	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
En pacientes que habían fallado al tratamiento biológico previo	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Remisión sintomática[‡]	23%	45% ^b
Remisión sintomática y curación de la mucosa combinadas[‡]	8%	21% ^b

^a Dosis de ustekinumab en perfusión utilizando la pauta posológica basada en el peso que se especifica en la Tabla 1.

^{*} La remisión clínica se define como una puntuación Mayo ≤ 2 puntos, sin ninguna subpuntuación individual > 1 .

[†] La respuesta clínica se define como una disminución de la puntuación Mayo $\geq 30\%$ y ≥ 3 puntos con respecto al valor basal, con una disminución de la subpuntuación de hemorragia rectal ≥ 1 con respecto al valor basal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 o 1.

[‡] Un antagonista del TNF α y/o vedolizumab.

[†] La curación de la mucosa se define como una subpuntuación endoscópica Mayo de 0 o 1.

[‡] La remisión sintomática se define como una subpuntuación Mayo de frecuencia de deposiciones de 0 o 1 y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.

[‡] La remisión sintomática y la curación de la mucosa combinadas se definen como una subpuntuación de frecuencia de deposiciones de 0 o 1, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 y una subpuntuación endoscópica de 0 o 1.

^a $p < 0,001$

^b Valor nominal estadísticamente significativo ($p < 0,001$)

^c Valor nominal estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

En el estudio UNIFI-M, se evaluó a 523 pacientes que alcanzaron una respuesta clínica con una sola administración IV de ustekinumab en el UNIFI-I. Se aleatorizó a los pacientes para recibir un tratamiento de mantenimiento subcutáneo de 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas, 90 mg de ustekinumab cada 12 semanas o placebo durante 44 semanas (para la posología de mantenimiento recomendada, ver sección 4.2 de la ficha técnica de STELARA solución inyectable (vial) y solución inyectable en jeringa precargada o en pluma precargada).

Las proporciones de pacientes que se encontraban en remisión clínica en la semana 44 fueron significativamente mayores en los dos grupos tratados con ustekinumab comparado con el grupo de placebo (ver Tabla 7).

Tabla 7 Resumen de las variables de eficacia fundamentales en UNIFI-M (semana 44; 52 semanas después del inicio de la dosis de inducción)

	Placebo* N = 175	90 mg de ustekinumab cada 8 semanas N = 176	90 mg de ustekinumab cada 12 semanas N = 172
Remisión clínica**	24%	44% ^a	38% ^b
En pacientes que habían fallado al tratamiento convencional previo, pero no a un biológico	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
En pacientes que habían fallado al tratamiento biológico previo [‡]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
En pacientes que habían fallado previamente a TNF y vedolizumab	15% (4/27)	33% (7/21) ^a	23% (5/22) ^a
Mantenimiento de la respuesta clínica hasta la semana 44 [§]	45%	71% ^a	68% ^a
En pacientes que habían fallado al tratamiento convencional previo, pero no a un biológico	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
En pacientes que habían fallado al tratamiento biológico previo [‡]	39% (34/88)	65% (59/91) ^c	56% (39/70) ^d
En pacientes que habían fallado previamente a TNF y vedolizumab	41% (11/27)	67% (14/21) ^a	50% (11/22) ^a
Curación de la mucosa [†]	29%	51% ^a	44% ^b
Mantenimiento de la remisión clínica hasta la semana 44 [§]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Remisión clínica sin corticoides [‡]	23%	42% ^a	38% ^b
Remisión duradera [†]	35%	57% ^c	48% ^d
Remisión sintomática [‡]	45%	68% ^c	62% ^d
Remisión sintomática y curación de la mucosa combinadas [†]	28%	48% ^c	41% ^d

* Después de la respuesta a ustekinumab IV.

** La remisión clínica se define como una puntuación Mayo ≤ 2 puntos, sin ninguna subpuntuación individual > 1 .

§ La respuesta clínica se define como una disminución de la puntuación Mayo $\geq 30\%$ y ≥ 3 puntos con respecto al valor basal, con una disminución de la subpuntuación de hemorragia rectal ≥ 1 con respecto al valor basal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 o 1.

† Un antagonista del TNF y/o vedolizumab.

† La curación de la mucosa se define como una subpuntuación endoscópica Mayo de 0 o 1.

‡ El mantenimiento de la remisión clínica hasta la semana 44 se define como los pacientes que permanecieron en remisión clínica hasta la semana 44 entre aquellos pacientes que se encontraban en remisión clínica en el momento basal del estudio de mantenimiento.

‡ La remisión clínica sin corticosteroides se define como los pacientes que están en remisión clínica y no están recibiendo corticosteroides en la semana 44.

† La remisión duradera se define como la remisión según la puntuación Mayo parcial en $\geq 80\%$ de todas las visitas antes de la semana 44 y remisión según la puntuación Mayo parcial en la última visita (semana 44).

‡ La remisión sintomática se define como una subpuntuación Mayo de frecuencia de deposiciones de 0 o 1 y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.

† La remisión sintomática y la curación de la mucosa combinadas se definen como una subpuntuación de frecuencia de deposiciones de 0 o 1, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 y una subpuntuación endoscópica de 0 o 1.

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c Valor nominal estadísticamente significativo ($p < 0,001$)

^d Valor nominal estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

^e Estadísticamente no significativo

El efecto beneficioso de ustekinumab en la respuesta clínica, la curación de la mucosa y la remisión clínica se observó durante la inducción y el mantenimiento tanto en los pacientes que habían fallado previamente al tratamiento convencional pero no a un tratamiento biológico, como en los que no habían respondido al menos a un tratamiento previo con antagonistas del TNF α , incluidos los pacientes con ausencia de respuesta primaria al tratamiento con antagonistas del TNF α . También se observó un efecto beneficioso durante la inducción en los pacientes que no habían respondido al menos a un tratamiento previo con antagonistas del TNF α y vedolizumab; sin embargo, el número de pacientes de este subgrupo era demasiado pequeño para extraer conclusiones definitivas sobre el efecto beneficioso en este grupo durante el mantenimiento.

Pacientes con respuesta a la inducción con ustekinumab en la semana 16

Los pacientes tratados con ustekinumab que no alcanzaron respuesta en la semana 8 del estudio UNIFI-I recibieron una administración de 90 mg de ustekinumab SC en la semana 8 (36% de los pacientes). De estos pacientes, el 9% de los que fueron aleatorizados inicialmente a la dosis de inducción recomendada alcanzaron la remisión clínica y el 58% lograron una respuesta clínica en la semana 16.

Los pacientes que no alcanzaron respuesta clínica a la inducción con ustekinumab en la semana 8 del estudio UNIFI-I pero que mostraron respuesta en la semana 16 (157 pacientes) se incorporaron a la parte no aleatorizada de UNIFI-M y siguieron recibiendo dosis de mantenimiento cada 8 semanas; entre estos pacientes, la mayoría (62%) mantuvo la respuesta y el 30% alcanzó la remisión en la semana 44.

Estudio de Extensión

En UNIFI, los pacientes que completaron el estudio hasta la semana 44 fueron elegibles para continuar con el tratamiento en una extensión del estudio. Entre los 400 pacientes que se incorporaron y fueron tratados con ustekinumab cada 12 u 8 semanas en el estudio de extensión, la remisión sintomática se mantuvo en general hasta la semana 200 para los pacientes que fallaron al tratamiento convencional (pero no al tratamiento con un biológico) y aquellos que fracasaron al tratamiento con un biológico, incluidos aquellos que habían fallado tanto a anti-TNF como vedolizumab. Entre los pacientes que recibieron 4 años de tratamiento con ustekinumab y fueron evaluados con la puntuación Mayo completa en la semana 200 de mantenimiento, el 74,2% (69/93) y el 68,3% (41/60) mantuvieron la cicatrización de la mucosa y la remisión clínica, respectivamente.

El análisis de seguridad incluyó a 457 pacientes (1.289,9 años-persona) seguido hasta la semana 220 que mostró un perfil de seguridad entre la semana 44 y la semana 220 que era comparable con el observado hasta la semana 44.

No se identificaron nuevos problemas de seguridad en este estudio de extensión en pacientes con colitis ulcerosa tratados durante 4 años.

Normalización endoscópica

La normalización endoscópica se definió como una subpuntuación endoscópica Mayo de 0 y se observó ya en la semana 8 del estudio UNIFI-I. En la semana 44 del UNIFI-M, se alcanzó en el 24% y el 29% de los pacientes tratados con ustekinumab cada 12 o cada 8 semanas, respectivamente, comparado con el 18% de los pacientes del grupo de placebo.

Curación de la mucosa histológica e histo-endoscópica

La curación histológica (definida como infiltración de neutrófilos en < 5% de las criptas, ausencia de destrucción de criptas y ausencia de erosiones, úlceras o tejido de granulación) se evaluó en la semana 8 del UNIFI-I y en la semana 44 del UNIFI-M. En la semana 8, después de una sola dosis de inducción por vía intravenosa, las proporciones de pacientes que lograron la curación histológica fueron significativamente mayores en el grupo de dosis recomendada (36%) comparado con los pacientes en el grupo de placebo (22%). En la semana 44, se observó el mantenimiento de este efecto en un número significativamente mayor de pacientes en curación histológica en los grupos de ustekinumab cada 12 semanas (54%) y cada 8 semanas (59%) comparado con placebo (33%).

En la semana 8 del estudio UNIFI-I y en la semana 44 del estudio UNIFI-M se evaluó una variable combinada de curación de la mucosa histo-endoscópica, definida como sujetos con curación tanto de la mucosa como histológica. Los pacientes que recibieron ustekinumab en la dosis recomendada mostraron mejoras significativas en la variable de curación de la mucosa histo-endoscópica en la semana 8 en el grupo de ustekinumab (18%) comparado con el grupo de placebo (9%). En la semana 44, se observó el mantenimiento de este efecto en un número significativamente mayor de pacientes en curación mucosa histo-endoscópica en los grupos de ustekinumab cada 12 semanas (39%) y cada 8 semanas (46%) comparado con placebo (24%).

Calidad de vida relacionada con la salud.

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ, por sus siglas en inglés), el cuestionario SF-36 y el cuestionario EuroQoL-5D (EQ-5D).

En la semana 8 del estudio UNIFI-I, los pacientes tratados con ustekinumab mostraron mejoras considerablemente mayores y clínicamente relevantes en la puntuación total del IBDQ, en el EQ-5D y la EAV del EQ-5D, y en la Puntuación Resumida del Componente Mental SF-36 y la Puntuación Resumida del Componente Físico SF-36 cuando se comparó con placebo. Estas mejoras se mantuvieron en los pacientes tratados con ustekinumab en el estudio UNIFI-M hasta la semana 44. La mejora en la calidad de vida relacionada con la salud medida por el IBDQ y el SF-36 en general se mantuvo durante la extensión hasta la semana 200.

Los pacientes tratados con ustekinumab experimentaron mejoras significativamente mayores de la productividad laboral, evaluada por una mayor reducción del deterioro laboral global y del deterioro de la actividad, evaluado según el cuestionario WPAL-GH, que los pacientes que recibieron placebo.

Hospitalizaciones e intervenciones quirúrgicas relacionadas con la colitis ulcerosa (CU)

Hasta la semana 8 del estudio UNIFI-I, las proporciones de sujetos con hospitalizaciones relacionadas con la CU fueron significativamente menores entre los sujetos del grupo tratado con la dosis recomendada de ustekinumab (1,6%, 5/322) comparado con los sujetos del grupo de placebo (4,4%, 14/319) y ningún sujeto se sometió a intervenciones quirúrgicas relacionadas con la colitis ulcerosa entre los sujetos que recibieron ustekinumab en la dosis de inducción recomendada comparado con los sujetos del grupo de placebo 0,6% (2/319).

Hasta la semana 44 del estudio UNIFI-M, se observó un número significativamente menor de hospitalizaciones relacionadas con la CU en los sujetos de los grupos de ustekinumab combinados (2,0%, 7/348) comparado con los sujetos del grupo de placebo (5,7%, 10/175). El número de sujetos que se sometieron a intervenciones quirúrgicas relacionadas con la CU fue numéricamente menor en el grupo de ustekinumab (0,6%, 2/348) comparado con los sujetos del grupo de placebo (1,7%, 3/175) hasta la semana 44.

Inmunogenicidad

Se pueden desarrollar anticuerpos frente a ustekinumab durante el tratamiento con ustekinumab y la mayoría son neutralizantes. La formación de anticuerpos anti-ustekinumab se asocia con un aumento del aclaramiento de ustekinumab en los pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. No se observó una disminución de la eficacia. No existe ninguna relación aparente entre la presencia de anticuerpos anti-ustekinumab y la aparición de reacciones en la zona de inyección.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con ustekinumab en uno o más grupos de la población pediátrica con enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Enfermedad de Crohn pediátrica

La seguridad y eficacia de ustekinumab se evaluó en 48 pacientes pediátricos de al menos 40 kg de peso, en un análisis provisional de un estudio multicéntrico de fase 3 (UNITI-Jr) para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave (definida por una puntuación del Índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica [PCDAI] >30) a lo largo de 52 semanas de tratamiento (8 semanas de tratamiento de inducción y 44 semanas de tratamiento de mantenimiento). Los pacientes incluidos en el estudio no habían respondido adecuadamente o no habían tolerado un tratamiento biológico previo o un tratamiento convencional para la enfermedad de Crohn. El estudio incluyó un tratamiento de inducción abierto con una dosis intravenosa única de ustekinumab, de aproximadamente 6 mg/kg (ver sección 4.2), seguido de una pauta de mantenimiento subcutáneo aleatorizada con doble enmascaramiento de 90 mg de ustekinumab administrado cada 8 semanas o cada 12 semanas.

Resultados de eficacia

La variable primaria del estudio fue la remisión clínica en la semana 8 de inducción (definida como puntuación PCDAI ≤10). La proporción de pacientes que alcanzaron la remisión clínica fue del 52,1 % (25/48) y es comparable a la observada en los estudios de fase 3 de ustekinumab en adultos.

La respuesta clínica se observó ya en la semana 3. La proporción de pacientes con respuesta clínica en la semana 8 (definida como una reducción con respecto al valor inicial en la puntuación PCDAI de > 12,5 puntos con una puntuación PCDAI total no superior a 30) fue del 93,8 % (45/48).

La tabla 8 muestra los análisis para las variables secundarias hasta la semana 44 de mantenimiento.

Tabla 8: Resumen de las variables secundarias hasta la semana 44 de mantenimiento

	90 mg de ustekinumab cada 8 semanas N = 23	90 mg de ustekinumab cada 12 semanas N = 25	Número total de pacientes N = 48
Remisión clínica *	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)
Remisión clínica sin corticosteroides †	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)
Remisión clínica para los pacientes que estaban en remisión clínica en la semana 8 de inducción *	64,3 % (9/14)	54,5 % (6/11)	60,0 % (15/25)

Respuesta clínica [†]	52,2 % (12/23)	60,0 % (15/25)	56,3 % (27/48)
Respuesta endoscópica [‡]	22,7 % (5/22)	28,0 % (7/25)	25,5 % (12/47)

^{*} La remisión clínica se define como una puntuación PCDAI ≤10 puntos.

[§] La remisión sin corticosteroides se define como una puntuación PCDAI ≤10 puntos y no recibir corticosteroides durante al menos 90 días antes de la semana M-44.

[†] La respuesta clínica se define como una reducción con respecto al valor inicial en la puntuación PCDAI de ≥12,5 puntos con una puntuación PCDAI total no superior a 30.

[‡] La respuesta endoscópica se define como una reducción de la puntuación SES-CD de ≥50 % o puntuación SES-CD ≤2, en pacientes con una puntuación SES-CD basal de ≥3.

Ajuste en la frecuencia de dosis

Los pacientes que estaban en régimen de mantenimiento y tuvieron pérdida de respuesta basada en los resultados de PCDAI fueron elegibles para un ajuste de dosis. Los pacientes fueron cambiados de un régimen cada 12 semanas a cada 8 semanas, o bien permanecieron en tratamiento cada 8 semanas (ajuste simulado). 2 pacientes fueron cambiados a un intervalo de dosificación más corto. En estos casos, se alcanzó la remisión clínica en el 100% de los pacientes cada 8 semanas después del ajuste de dosis (2/2).

El perfil de seguridad en la dosificación de inducción y de ambos regímenes de dosis de mantenimiento en la población pediátrica con un peso al menos 40 kg es comparable con el establecido en la población adulta con enfermedad de Crohn (ver Sección 4.8)

Biomarcadores inflamatorios séricos y fecales

Las medias del cambio desde el valor inicial en la semana 44 de mantenimiento en las concentraciones de la proteína C reactiva (PCR) y la calprotectina fecal fueron -11,17 mg/L (24,159) y -538,2 mg/kg (1.271,33), respectivamente.

Calidad de vida relacionada con la salud

Las puntuaciones totales del IMPACT-III y todos sus subdominios (síntomas intestinales, síntomas sistémicos relacionados con la fatiga, y bienestar) demostraron mejoras clínicamente relevantes después de 52 semanas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la dosis intravenosa de inducción recomendada, la mediana de la concentración sérica máxima de ustekinumab, observada 1 hora después de la perfusión, fue de 126,1 µg/ml en pacientes con enfermedad de Crohn y de 127,0 µg/ml en pacientes con colitis ulcerosa.

Distribución

La mediana del volumen de distribución durante la fase terminal (V_z) tras una única administración intravenosa a pacientes con psoriasis fue de 57 a 83 ml/kg.

Biotransformación

No se conoce exactamente cuál es la vía metabólica de ustekinumab.

Eliminación

La mediana de aclaramiento (Cl) sistémico después de una sola administración intravenosa a pacientes con psoriasis osciló entre 1,99 y 2,34 ml/día/kg. La mediana de la semivida (t_{1/2}) de ustekinumab fue aproximadamente de 3 semanas en los pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y/o enfermedad de Crohn, con un intervalo de 15 a 32 días en todos los ensayos de psoriasis y artritis psoriásica.

Linealidad entre dosis

La exposición sistémica a ustekinumab (C_{max} y AUC) aumentó de manera aproximadamente proporcional a la dosis después de una sola administración intravenosa de dosis de entre 0,09 mg/kg y 4,5 mg/kg.

Poblaciones especiales

No se dispone de datos farmacocinéticos referentes a pacientes con insuficiencia renal o hepática. No se han realizado ensayos específicos con ustekinumab intravenoso en pacientes de edad avanzada o pediátricos que pesen menos de 40 kg.

En pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, la variabilidad en el aclaramiento de ustekinumab se vio afectada por el peso corporal, el nivel de albúmina en suero, el sexo y la situación de anticuerpos a ustekinumab mientras que el peso corporal fue la principal covariable afectada por el volumen de distribución. Asimismo, en la enfermedad de Crohn, el aclaramiento se vio afectado por la proteína C-reactiva, la situación de fracaso a antagonista de los TNF y la raza (asiática frente a no asiática). El impacto de estas covariantes estaba dentro del ±20% del valor típico o de referencia del correspondiente parámetro farmacocinético, por lo que no está justificado ajustar la dosis para estas covariantes. El uso concomitante de inmunomoduladores no tuvo un impacto significativo en la disposición de ustekinumab.

Regulación de las enzimas CYP450

Los efectos de IL-12 o IL-23 en la regulación de las enzimas de CYP450 fueron evaluados en un ensayo *in vitro* en el que se usaron hepatocitos humanos y en el cual se observó que a niveles de 10 ng/ml de IL-12 y/o IL-23, no se alteraban las actividades de las enzimas humanas del CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, o 3A4; ver sección 4.5).

Un estudio de fase 1, abierto y de interacción medicamentosa, Estudio CNTO1275CRD1003, se llevó a cabo para evaluar el efecto de ustekinumab sobre las actividades de las enzimas del citocromo P450 tras la dosificación de inducción y mantenimiento en pacientes con enfermedad de Crohn activa (n=18). No se observaron cambios clínicamente significativos en la exposición a la cafeína (sustrato de CYP1A2), warfarina (sustrato de CYP2C9), omeprazol (sustrato de CYP2C19), dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) o midazolam (sustrato de CYP3A) cuando se usaron de manera concomitante con ustekinumab a la dosis recomendada aprobada en pacientes con enfermedad de Crohn (ver sección 4.5)

Población pediátrica

Las concentraciones séricas de ustekinumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn de al menos 40 kg de peso, tratados con la dosis recomendada en función del peso fueron en general comparables a las de la población adulta con enfermedad de Crohn tratada con la dosis basada en el peso para adultos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales (p. ej., toxicidad orgánica) para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para el desarrollo y la reproducción, incluidas evaluaciones farmacológicas de la seguridad. En los estudios de toxicidad para el desarrollo y la reproducción realizados en macacos cynomolgus no se observaron efectos adversos sobre los índices de fertilidad masculina, ni defectos congénitos o efectos tóxicos sobre el desarrollo. No se advirtieron efectos adversos sobre los índices de fertilidad femenina mediante un anticuerpo análogo frente a la IL-12/23 en ratones.

Las dosis empleadas en los estudios con animales llegaron a ser hasta unas 45 veces mayores que la dosis máxima equivalente destinada a administrarse a pacientes con psoriasis y produjeron en los monos concentraciones séricas máximas más de 100 veces mayores que las observadas en el ser humano.

No se realizaron estudios de carcinogénesis con ustekinumab a causa de la ausencia de modelos apropiados para un anticuerpo sin reactividad cruzada con la p40 de la IL-12/23 de los roedores.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sal disódica dihidrato de EDTA (E385)
L-histidina
Monoclorhidrato de L-histidina monohidratado
L-metionina
Polisorbato 80 (E433)
Sacarosa
Agua para preparación inyectable

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos. STELARA se debe diluir exclusivamente con una solución de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico. STELARA no se debe administrar de forma concomitante en la misma vía intravenosa con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

3 años.
No congelar.

Se ha demostrado la estabilidad química y física del producto reconstituido durante 8 horas a una temperatura de 15-25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, salvo que el método de dilución descarte el riesgo de contaminación microbiana, el medicamento se debe utilizar de inmediato. Si no se utiliza de esta manera, los tiempos y las condiciones de conservación del producto reconstituido son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

Para las condiciones de conservación después de la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución de 26 ml en un vial de vidrio de tipo I de 30 ml con un tapón de caucho butilo recubierto. STELARA se presenta en un envase de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución del vial de STELARA no se debe agitar. Antes de su administración, la solución se debe examinar en busca de partículas o cambios de color. La solución es transparente y entre incolora y de color amarillo claro. El medicamento no debe utilizarse si la solución presenta cambio de color o aspecto turbio, o si se observan partículas extrañas.

Dilución

STELARA concentrado para solución para perfusión debe ser diluido y preparado por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica.

1. Calcular la dosis y el número de viales de STELARA necesarios en función del peso del paciente (ver sección 4.2, Tabla 1). Cada vial de 26 ml de STELARA contiene 130 mg de ustekinumab. Utilizar únicamente viales enteros de STELARA.
2. Extraer y desechar un volumen de la solución de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico de la bolsa de perfusión de 250 ml equivalente al volumen de STELARA que se va a añadir (desechar 26 ml de cloruro sódico por cada vial de STELARA necesario: para 2 viales, desechar 52 ml; para 3 viales, desechar 78 ml, para 4 viales, desechar 104 ml).
3. Extraer 26 ml de STELARA de cada vial necesario y añadirlos a la bolsa de perfusión de 250 ml. El volumen final de la bolsa de perfusión debe ser de 250 ml. Mezclar suavemente.
4. Hacer una inspección visual de la solución diluida antes de su administración. No utilizar si se detectan partículas opacas, cambios de color o partículas extrañas.
5. Administrar la solución diluida a lo largo de un periodo mínimo de una hora. Una vez diluida, se debe completar la perfusión dentro de las ocho horas siguientes a la dilución en la bolsa de perfusión.
6. Utilizar únicamente un sistema de perfusión con un filtro en línea, estéril, apirógeno, de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 micrómetros).
7. Cada vial es de un solo uso y el medicamento que no se utilice se debe desechar de conformidad con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/494/005

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

Fecha de la primera autorización: 16 de enero de 2009
Fecha de la última renovación: 19 de septiembre 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

STELARA 45 mg solución inyectable
STELARA 45 mg solución inyectable en jeringa precargada
STELARA 90 mg solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

STELARA 45 mg solución inyectable
Cada vial contiene 45 mg de ustekinumab en 0,5 ml.

STELARA 45 mg solución inyectable en jeringa precargada
Cada jeringa precargada contiene 45 mg de ustekinumab en 0,5 ml.

STELARA 90 mg solución inyectable en jeringa precargada
Cada jeringa precargada contiene 90 mg de ustekinumab en 1 ml.

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1κ anti interleucina (IL)-12/23 totalmente humano que se produce en una línea celular del mieloma de ratón utilizando tecnología del ADN recombinante.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

STELARA 45 mg solución inyectable
Solución inyectable.

STELARA 45 mg solución inyectable en jeringa precargada
Solución inyectable.

STELARA 90 mg solución inyectable en jeringa precargada
Solución inyectable.

La solución es transparente o ligeramente opalescente, entre incolora y de color amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Psoriasis en placas

STELARA está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas, de moderada a grave, en los adultos que no responden, tienen contraindicados o no toleran otros tratamientos sistémicos, incluyendo la ciclosporina, el metotrexato (MTX) o PUVA (psoraleno y ultravioleta A) (ver sección 5.1).

Psoriasis pediátrica en placas

STELARA está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en pacientes niños y adolescentes de 6 años de edad en adelante, que hayan presentado una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a otras terapias sistémicas, o fototerapias (ver sección 5.1).

Artritis psoriásica (PsA)

STELARA, sólo o en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos cuando la respuesta a tratamientos previos no biológicos con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) ha sido inadecuada (ver sección 5.1).

Enfermedad de Crohn en adultos

STELARA está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a antagonistas de TNFα.

Enfermedad de Crohn pediátrica

STELARA está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave en pacientes pediátricos de al menos 40 kg de peso, que hayan tenido una respuesta inadecuada o hayan mostrado intolerancia al tratamiento convencional o biológico.

Colitis ulcerosa

STELARA está indicado para el tratamiento de la 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 o a un medicamento biológico.

4.2 Posología y forma de administración

STELARA ha de utilizarse bajo la dirección y la supervisión de médicos que tengan experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las afecciones para las que está indicado STELARA.

Posología

Psoriasis en placas

La posología recomendada de STELARA consiste en una dosis inicial de 45 mg administrada por vía subcutánea, seguida de otra dosis de 45 mg 4 semanas después y posteriormente cada 12 semanas.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento a los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento.

Pacientes con un peso corporal > 100 kg

En pacientes con un peso corporal > 100 kg la dosis inicial es de 90 mg administrada por vía subcutánea, seguida de una dosis de 90 mg 4 semanas después y posteriormente cada 12 semanas. En estos pacientes, la dosis de 45 mg también ha demostrado ser eficaz. Sin embargo, la eficacia fue mayor con la dosis de 90 mg (ver sección 5.1, Tabla 4).

Artritis psoriásica (PsA)

La posología recomendada de STELARA consiste en una dosis inicial de 45 mg administrada por vía subcutánea, seguida de otra dosis de 45 mg 4 semanas después y posteriormente cada 12 semanas. Como alternativa, se puede utilizar una dosis de 90 mg en los pacientes con un peso superior a 100 kilogramos.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento a los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En pacientes de edad avanzada no es necesario un ajuste de dosis (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal y hepática

STELARA no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No pueden hacerse recomendaciones posológicas.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de STELARA en niños con psoriasis menores de 6 años de edad ni en niños con artritis psoriásica menores de 18 años de edad.

Psoriasis pediátrica en placas (6 años en adelante)

La dosis recomendada de STELARA basada en el peso corporal se muestra a continuación (Tablas 1 y 2). STELARA se debe administrar en las Semanas 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas.

Tabla 1 Dosis recomendada de STELARA para psoriasis pediátrica

Peso corporal en el momento de la dosificación	Dosis recomendada
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Para calcular el volumen de inyección (ml) para pacientes < 60 kg, utilice la siguiente fórmula: peso corporal (kg) x 0,0083 (ml/kg) o vea la tabla 2. El volumen calculado se debe redondear a la precisión de 0,01 ml y administrar utilizando una jeringa graduada de 1 ml. Para pacientes pediátricos que necesiten recibir una dosis menor que la dosis completa de 45 mg, se encuentra disponible un vial de 45 mg.

Tabla 2 Volúmenes de inyección de STELARA para pacientes con psoriasis pediátrica < 60 kg

Peso corporal en el momento de la dosificación (kg)	Dosis (mg)	Volumen de inyección (ml)
15	11,3	0,12
16	12,0	0,13
17	12,8	0,14
18	13,5	0,15
19	14,3	0,16
20	15,0	0,17
21	15,8	0,17
22	16,5	0,18
23	17,3	0,19
24	18,0	0,20
25	18,8	0,21
26	19,5	0,22
27	20,3	0,22
28	21,0	0,23
29	21,8	0,24
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36

44	33,0	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

Se debe considerar la suspensión del tratamiento a los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento.

Adultos

Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa

La pauta terapéutica establece que la primera dosis de STELARA se administre por vía intravenosa.

Para la posología del tratamiento intravenoso, ver sección 4.2 de la ficha técnica de STELARA 130 mg concentrado para solución para perfusión.

La primera dosis subcutánea de 90 mg de STELARA se debe administrar en la semana 8 después de la dosis intravenosa. Después de esto, se recomienda administrar una dosis cada 12 semanas.

Los pacientes que no muestran una respuesta adecuada 8 semanas después de la primera dosis subcutánea, pueden recibir una segunda dosis subcutánea en ese momento (ver sección 5.1).

Los pacientes que pierdan respuesta con la pauta de 12 semanas, pueden beneficiarse de un aumento en la frecuencia de administración cada 8 semanas (ver sección 5.1, sección 5.2).

Los pacientes pueden después continuar con la pauta cada 8 semanas o cada 12 semanas de acuerdo con el criterio clínico (ver sección 5.1).

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que no muestren indicios de beneficio terapéutico 16 semanas después de la dosis de inducción intravenosa o después de 16 semanas de cambiar a la pauta de mantenimiento cada 8 semanas.

Durante el tratamiento con STELARA se podrá mantener la administración de inmunomoduladores y/o corticosteroides. En pacientes que hayan respondido al tratamiento con STELARA, se podrán reducir o suspender los corticosteroides de conformidad con las prácticas asistenciales habituales.

En la enfermedad de Crohn o en la colitis ulcerosa, si se interrumpe el tratamiento, es seguro y eficaz reanudar con una dosis subcutánea cada 8 semanas.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal y hepática

No se ha estudiado STELARA en estas poblaciones de pacientes. No se pueden realizar recomendaciones posológicas.

Población pediátrica

Enfermedad de Crohn pediátrica (pacientes de al menos 40 kg de peso)

La pauta terapéutica establece que la primera dosis de STELARA se administre por vía intravenosa.

Para la posología del tratamiento intravenoso, ver sección 4.2 de la ficha técnica de STELARA

130 mg concentrado para solución para perfusión.

La primera dosis subcutánea de 90 mg de STELARA se debe administrar en la semana 8 después de la dosis intravenosa. Después de esto, se recomienda administrar una dosis cada 12 semanas.

Los pacientes que pierdan respuesta con la pauta cada 12 semanas, pueden beneficiarse de un aumento en la frecuencia de administración cada 8 semanas (ver sección 5.1, sección 5.2).

Los pacientes pueden después continuar con la pauta cada 8 semanas o cada 12 semanas de acuerdo con el criterio clínico (ver sección 5.1).

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que no muestren indicios de beneficio terapéutico 16 semanas después de la dosis de inducción intravenosa o después de 16 semanas del ajuste de la dosis.

Durante el tratamiento con STELARA se podrá mantener la administración de inmunomoduladores, compuestos de 5-aminosalicilato (5-ASA), antibióticos y/o corticosteroides. En pacientes que hayan respondido al tratamiento con STELARA, se podrán reducir o suspender estos medicamentos de conformidad con las prácticas asistenciales habituales.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de STELARA en el tratamiento de la enfermedad de Crohn en pacientes pediátricos que pesen menos de 40 kg o la colitis ulcerosa en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

STELARA 45 mg en viales o 45 mg y 90 mg en jeringas precargadas son para inyección subcutánea exclusivamente. En la medida de lo posible, se evitarán como lugares de inyección las zonas de la piel que manifiesten psoriasis.

Después de haber aprendido correctamente la técnica de la inyección subcutánea, los pacientes o sus cuidadores podrán inyectar STELARA 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 o sus cuidadores que inyecten toda la cantidad de STELARA conforme a las instrucciones del prospecto. Las instrucciones completas de administración pueden consultarse en el prospecto.

Para más recomendaciones sobre la preparación y las precauciones especiales de manejo, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

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

Infecciones activas clínicamente importantes (e.j. tuberculosis activa; ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Infecciones

Ustekinumab puede aumentar el riesgo de infecciones y reactivar las infecciones latentes. En los ensayos clínicos y en un estudio observacional poscomercialización en pacientes con psoriasis se han

observado infecciones bacterianas, fúngicas y víricas graves en pacientes tratados con STELARA (ver sección 4.8).

Se han comunicado casos de infecciones oportunistas en pacientes tratados con ustekinumab, incluyendo reactivación de la tuberculosis, otras infecciones bacterianas oportunistas (entre las que se incluyen infección micobacteriana atípica, meningitis por *Listeria*, neumonía por *Legionella* y nocardiosis), infecciones fúngicas oportunistas, infecciones víricas oportunistas (incluida la encefalitis, causada por herpes simple 2) e infecciones parasitarias (incluida la toxoplasmosis ocular).

Se actuará con precaución cuando se valore la administración de STELARA a pacientes con alguna infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes (ver sección 4.3).

Antes de iniciar el tratamiento con STELARA, se comprobará si el paciente padece infección por tuberculosis. STELARA no debe ser administrado a pacientes con tuberculosis activa (ver sección 4.3). Se iniciará el tratamiento de la tuberculosis latente antes de administrar STELARA. También se debe considerar instaurar un tratamiento anti-tuberculoso antes de administrar STELARA en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa cuando no se pueda confirmar que han recibido un ciclo suficiente de tratamiento. En los pacientes tratados con STELARA se debe controlar atentamente la presencia de signos y síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.

Se pedirá a los pacientes que acudan al médico si presentan signos o síntomas indicativos de infección. Si un paciente contrae una infección grave, deberá ser vigilado atentamente y no se administrará STELARA hasta que la infección haya sido resuelta.

Tumores malignos

Los inmunosupresores como ustekinumab pueden aumentar el riesgo de sufrir tumores malignos. Algunos de los pacientes tratados con STELARA en ensayos clínicos y en un estudio observacional poscomercialización en pacientes con psoriasis presentaron tumores malignos cutáneos y no cutáneos (ver sección 4.8). El riesgo de sufrir tumores malignos puede ser mayor en pacientes con psoriasis que han recibido tratamiento con otros biológicos durante el curso de su enfermedad.

No se han realizado ensayos en los que participaran pacientes con antecedentes de cáncer, ni en los que se siguiera tratando a pacientes que presentaran un tumor maligno mientras recibían STELARA. Por tanto, hay que tener precaución si se piensa administrar STELARA a estos pacientes.

Todos los pacientes deben ser vigilados, y en particular aquellos mayores de 60 años, pacientes con historial médico de tratamiento inmunosupresor prolongado o aquellos con antecedentes de tratamiento PUVA, por la aparición de cáncer de piel (ver sección 4.8).

Reacciones de hipersensibilidad sistémica y respiratoria

Sistémica

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves en la experiencia poscomercialización, en algunos casos varios días después del tratamiento. Aparecieron anafilaxia y angioedema. Si se produce una reacción anafiláctica o alguna otra reacción de hipersensibilidad grave, se debe instaurar el tratamiento adecuado y suspender la administración de STELARA (ver sección 4.8).

Respiratoria

Se han notificado casos de alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica y neumonía organizativa no infecciosa durante el uso posautorización de ustekinumab. Los síntomas clínicos incluían tos, disnea e infiltrados intersticiales tras la administración de una a tres dosis. Las consecuencias graves han incluido fallo respiratorio y hospitalización prolongada. Se notificó una mejoría tras la discontinuación de ustekinumab y también, en algunos casos, tras la administración de corticosteroides. Si la infección ha sido descartada y el diagnóstico es confirmado, interrumpa ustekinumab e inicie el tratamiento adecuado (ver sección 4.8).

Acontecimientos cardiovasculares

Se han observado acontecimientos cardiovasculares, incluidos infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, en pacientes con psoriasis expuestos a STELARA en un estudio observacional poscomercialización. Los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular se deben evaluar regularmente durante el tratamiento con STELARA.

Sensibilidad al látex

La tapa de la aguja de la jeringa precargada de STELARA se fabrica a partir de goma natural seca (un derivado del látex), que puede originar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

Vacunas

Se recomienda no administrar vacunas de virus vivos o bacterias vivas (como la del Bacilo de Calmette y Guérin (BCG)) al mismo tiempo que STELARA. No se han realizado ensayos concretos con pacientes que hubieran recibido recientemente vacunas de virus vivos o bacterias vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos en pacientes que recibieron STELARA. Antes de administrar una vacuna de virus vivos o bacterias vivas, se debe interrumpir el tratamiento con STELARA durante al menos 15 semanas después de la última dosis y podrá ser reanudado como mínimo 2 semanas después de la vacunación. Para mayor información y orientación sobre el uso concomitante de inmunosupresores tras la vacunación, los médicos encargados de la prescripción deben consultar la ficha técnica de cada vacuna en cuestión.

No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos *in útero* a ustekinumab hasta doce meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables (ver secciones 4.5 y 4.6). Si existe un beneficio clínico claro para un lactante determinado, podría considerarse la administración de una vacuna viva de forma más temprana, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

Los pacientes tratados con STELARA pueden recibir al mismo tiempo vacunas inactivadas o sin microorganismos vivos.

El tratamiento a largo plazo con STELARA no reduce la respuesta humoral inmune a la vacuna antineumocócica de polisacáridos o a la vacuna del tétanos (ver sección 5.1).

Tratamiento inmunosupresor concomitante

En los estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de STELARA en combinación con inmunosupresores, incluidos los biológicos, o con fototerapia. En los estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante de MTX no pareció influir en la seguridad o eficacia de STELARA. En estudios de la enfermedad de Crohn y de colitis ulcerosa, no se observó que el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides afectara a la seguridad o eficacia de STELARA. Se extremará la precaución cuando se considere el uso simultáneo de otros inmunosupresores y STELARA o durante la transición tras la administración de otros inmunosupresores biológicos (ver sección 4.5).

Inmunoterapia

No se ha evaluado STELARA en pacientes que han recibido inmunoterapia alérgica. Se desconoce si STELARA puede afectar a la inmunoterapia alérgica.

Reacciones cutáneas graves

En pacientes con psoriasis, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con ustekinumab (ver sección 4.8). Los pacientes con psoriasis en placas pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica, presentando síntomas que pueden no ser distinguidos clínicamente de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad. Como parte del seguimiento de la psoriasis del paciente, los médicos deben prestar atención a los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instaurar el tratamiento adecuado. Se debe interrumpir el tratamiento con STELARA si se sospecha de una reacción al fármaco.

Afecciones relacionadas con el lupus

Se han notificado casos de afecciones relacionadas con el lupus en pacientes tratados con ustekinumab, incluido lupus eritematoso cutáneo y síndrome tipo lupus. Si se producen lesiones, especialmente en zonas de la piel expuestas al sol, o si van acompañadas de artralgia, el paciente debe acudir al médico de inmediato. Si se confirma el diagnóstico de una afección relacionada con el lupus, se debe suspender la administración de ustekinumab e iniciar el tratamiento adecuado.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se detectaron diferencias generales de eficacia o seguridad en los pacientes de 65 o más años de edad tratados con STELARA en comparación con pacientes más jóvenes en estudios clínicos en las indicaciones aprobadas, sin embargo, el número de pacientes tratados de 65 o más años de edad no es suficiente para determinar si tienen una respuesta diferente a la de los pacientes jóvenes. Se debe tener precaución al tratar a los pacientes en edad avanzada debido a que, en general, existe una elevada incidencia de infecciones en esta población.

Polisorbato 80

STELARA contiene 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) o 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) de polisorbato 80 (E433) en cada unidad de dosificación, equivalente a 0,04 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se deben administrar vacunas de microorganismos vivos atenuados al mismo tiempo que STELARA.

No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos *in útero* a ustekinumab hasta doce meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables (ver secciones 4.4 y 4.6). Si existe un beneficio clínico claro para un lactante determinado, podría considerarse la administración de una vacuna viva de forma más temprana, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

En el análisis de farmacocinética poblacional de los ensayos en fase 3 se investigó el efecto de los medicamentos concomitantes más utilizados en los pacientes con psoriasis (incluidos paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, metformina, atorvastatina, levotiroxina) sobre la farmacocinética de ustekinumab. No hubo indicios de interacciones con estos medicamentos administrados concomitantemente. En el análisis se partió de la base de que al menos 100 pacientes ($> 5\%$ de la población estudiada) recibían tratamiento concomitantemente con estos medicamentos durante al menos el 90% del periodo de estudio. La farmacocinética de ustekinumab no se vio impactada por el uso concomitante de MTX, AINEs, 6-mercaptopurina, azatioprina y corticosteroides orales en pacientes con artritis psoriásica, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, o por una exposición previa a agentes anti-TNF α en pacientes con artritis psoriásica o enfermedad de Crohn o por la exposición previa a medicamentos biológicos (es decir, agentes anti-TNF α y/o vedolizumab) en pacientes con colitis ulcerosa.

Los resultados de un ensayo *in vitro* y un estudio de fase 1 en sujetos con enfermedad de Crohn activa no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en pacientes que reciben de forma concomitante los sustratos de CYP450 (ver sección 5.2).

En los estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de STELARA en combinación con inmunosupresores, incluidos los biológicos, o con fototerapia. En los estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante de MTX no pareció influir en la seguridad ni eficacia de STELARA. En estudios de la enfermedad de Crohn y de colitis ulcerosa, no se observó que el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides afectara a la seguridad o eficacia de STELARA (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 15 semanas después del tratamiento.

Embarazo

Los datos obtenidos tras el seguimiento prospectivo de más de 450 pacientes embarazadas expuestas a STELARA en el primer trimestre de embarazo, no indican un mayor riesgo de malformaciones congénitas graves en el recién nacido.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Sin embargo, la experiencia clínica disponible es limitada. Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de STELARA en el embarazo.

Ustekinumab atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de lactantes nacidos de pacientes tratadas con ustekinumab durante el embarazo. El impacto clínico es desconocido, sin embargo, el riesgo de infección en los lactantes expuestos *in útero* a ustekinumab podría aumentar después del nacimiento.

No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos *in útero* a ustekinumab hasta doce meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables (ver secciones 4.4 y 4.5). Si existe un beneficio clínico claro para un lactante determinado, se podría considerar la administración de una vacuna viva de forma más temprana, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

Lactancia

Los escasos datos que se han publicado sugieren que la cantidad de ustekinumab que se excreta en la leche materna humana es muy pequeña. Se desconoce si ustekinumab se absorbe sistémicamente tras su ingestión. Dado el potencial de ustekinumab para producir reacciones adversas en los lactantes, la decisión de interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento y hasta 15 semanas después del tratamiento o suspender el tratamiento con STELARA debe adoptarse teniendo en cuenta los efectos beneficiosos de la lactancia materna para el niño y los beneficios del tratamiento con STELARA para la mujer.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de ustekinumab sobre la fertilidad en humanos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes (> 5%) en los periodos controlados de los estudios clínicos con ustekinumab de psoriasis en adultos, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa fueron nasofaringitis y cefalea. La mayoría fueron consideradas como leves y no fue necesario interrumpir el tratamiento de estudio. La reacción adversa más grave que ha sido notificada con STELARA es la reacción de hipersensibilidad grave incluida la anafilaxis (ver sección 4.4). El perfil de seguridad global fue similar en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Tabla de reacciones adversas

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición en adultos a ustekinumab en 14 estudios de fase 2 y fase 3 en 6.710 pacientes (4.135 con psoriasis y/o artritis psoriásica, 1.749 con enfermedad de Crohn y 826 pacientes con colitis ulcerosa). Esto incluye la exposición a STELARA en los periodos controlados y no controlados de los estudios clínicos en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa durante al menos 6 meses (4.577 pacientes) o al menos 1 año (3.648 pacientes). 2.194 pacientes con psoriasis, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa durante al menos 4 años, mientras que 1.148 pacientes con psoriasis o enfermedad de Crohn fueron expuestos durante al menos 5 años.

La Tabla 3 contiene un listado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de pacientes adultos con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, así como las reacciones adversas notificadas en la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas se han clasificado según la Clasificación por órganos y sistemas y por orden de frecuencia, empleando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 3 Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia: Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, sinusitis Poco frecuentes: celulitis, infecciones dentales, herpes zóster, infección de las vías respiratorias bajas, infección vírica de vías respiratorias altas, infección micótica vulvovaginal
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad (incluyendo exantema, urticaria) Raras: reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxia, angioedema)
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes: depresión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: mareo, cefalea Poco frecuentes: parálisis facial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: dolor orofaríngeo Poco frecuentes: congestión nasal Raras: alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica Muy raras: neumonía organizativa*
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: prurito Poco frecuentes: psoriasis pustular, exfoliación de la piel, acné Raras: dermatitis exfoliativa, vasculitis por hipersensibilidad Muy raras: penfigoide ampolloso, lupus eritematoso cutáneo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: dolor de espalda, mialgias, artralgia Muy raras: síndrome tipo lupus

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: cansancio, eritema en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección Poco frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, tumefacción y prurito), astenia
---	---

* Ver sección 4.4, Reacciones de hipersensibilidad sistémica y respiratoria.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En los ensayos controlados con placebo de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, las tasas de infecciones o de infecciones graves fueron similares entre los pacientes tratados con ustekinumab y los tratados con placebo. En la fase controlada con placebo de estos ensayos clínicos, la tasa de infecciones fue de 1,36 por años-paciente de seguimiento en los pacientes tratados con ustekinumab y de 1,34 en los tratados con placebo. Se produjeron infecciones graves con una tasa de 0,03 por años-paciente de seguimiento en los pacientes tratados con ustekinumab (30 infecciones graves en 930 años-paciente de seguimiento) y de 0,03 en los tratados con placebo (15 infecciones graves en 434 años-paciente de seguimiento) (ver sección 4.4).

En los periodos controlados y no controlados de los estudios clínicos sobre psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, representando 15.227 años-paciente de exposición a ustekinumab en 6.710 pacientes, la mediana del seguimiento fue de 1,2 años; 1,7 años para los estudios de enfermedad psoriásica, 0,6 años para los estudios de enfermedad de Crohn y 2,3 años para los estudios de colitis ulcerosa. La tasa de infección fue de 0,85 por años-paciente de seguimiento en pacientes tratados con ustekinumab, y la tasa de infecciones graves fue de 0,02 por años-paciente de seguimiento en pacientes tratados con ustekinumab (289 infecciones graves en 15.227 años-paciente de seguimiento) y las infecciones graves notificadas incluyeron neumonía, absceso anal, celulitis, diverticulitis, gastroenteritis e infecciones virales.

En los ensayos clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que se trataron al mismo tiempo con isoniazida no presentaron tuberculosis.

Tumores malignos

En la fase controlada con placebo de los ensayos clínicos de psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, la incidencia de tumores malignos, excluido el cáncer de piel no-melanoma, fue de 0,11 por 100 años-paciente de seguimiento entre los pacientes tratados con ustekinumab (1 paciente en 929 años-paciente de seguimiento) frente a 0,23 en los que recibieron placebo (1 paciente en 434 años-paciente de seguimiento). La incidencia del cáncer de piel no-melanoma fue de 0,43 por 100 años-paciente de seguimiento en los tratados con ustekinumab (4 pacientes en 929 años-paciente de seguimiento) frente a 0,46 en los tratados con placebo (2 pacientes en 433 años-paciente de seguimiento).

En los periodos controlados y no controlados de los estudios clínicos sobre psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, que representan 15.205 años-paciente de exposición a ustekinumab en 6.710 pacientes, la mediana del seguimiento fue de 1,2 años; 1,7 años para los estudios de enfermedad psoriásica, 0,6 años para los estudios de enfermedad de Crohn y 2,3 años para los estudios de colitis ulcerosa. Se notificaron tumores malignos, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, en 76 pacientes en 15.205 años-paciente de seguimiento (incidencia de 0,50 por cada 100 años-paciente de seguimiento para pacientes tratados con ustekinumab). La incidencia de tumores malignos notificados en pacientes tratados con ustekinumab fue comparable a la incidencia esperada en la población general (índice de incidencia normalizado = 0,94 [intervalo de confianza del 95%: 0,73, 1,18], ajustado por edad, género y raza). Los tumores malignos observados con mayor frecuencia, además del cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, melanoma, cáncer colorrectal y cáncer de mama. La incidencia de cáncer de piel no melanoma fue de 0,46 por cada 100 años-paciente de seguimiento para pacientes tratados con ustekinumab (69 pacientes en 15.165 años-paciente de seguimiento). El ratio de pacientes con cáncer de piel basal frente al cáncer de células escamosas (3:1) es comparable con la proporción esperada en la población general (ver sección 4.4).

Reacciones de hipersensibilidad

Durante los periodos controlados de los ensayos clínicos de ustekinumab de pacientes con psoriasis y artritis psoriásica, se observaron exantemas y urticaria en < 1% de los pacientes cada uno (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Pacientes pediátricos de 6 años en adelante con psoriasis en placas

Se ha estudiado la seguridad de ustekinumab en dos estudios fase 3 de pacientes pediátricos con psoriasis en placas de moderada a grave. El primer estudio fue en 110 pacientes de 12 a 17 años de edad tratados durante un periodo de hasta 60 semanas y el segundo estudio, fue en 44 pacientes de 6 a 11 años de edad tratados durante un periodo de hasta 56 semanas. En general, las reacciones adversas notificadas en estos dos estudios con datos de seguridad de hasta 1 año fueron similares a las observadas en estudios previos en adultos con psoriasis en placas.

Pacientes pediátricos de al menos 40 kg de peso con enfermedad de Crohn

La seguridad de ustekinumab se ha estudiado en un estudio de fase 1 y otro de fase 3 en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave hasta la semana 240 y la semana 52, respectivamente. En general, el perfil de seguridad en esta cohorte (n = 71) fue similar al observado en estudios anteriores en adultos con enfermedad de Crohn.

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 nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos se han administrado por vía intravenosa dosis únicas de hasta 6 mg/kg sin que haya aparecido toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar el tratamiento sintomático apropiado inmediatamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la interleucina, código ATC: L04AC05.

Mecanismo de acción

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1κ totalmente humano que se une con especificidad a la subunidad proteica p40 que comparten las citocinas interleukinas humanas (IL)-12 e IL-23. Ustekinumab inhibe la bioactividad de la IL-12 y la IL-23 humanas al impedir la unión de p40 a la proteína receptora IL-12Rβ1, expresada en la superficie de las células inmunitarias. Ustekinumab no puede unirse ni a la IL-12 ni a la IL-23 que ya estén previamente unidas a los receptores IL-12Rβ1 en la superficie celular. Por ello, es poco probable que ustekinumab contribuya a la citotoxicidad mediada por el complemento o por anticuerpos de células con receptores de la IL-12 y/o la IL-23. La IL-12 y la IL-23 son citocinas heterodímeros secretadas por las células presentadoras de antígenos activadas, como los macrófagos y las células dendríticas, y ambas citoquinas participan en funciones inmunitarias; la IL-12 estimula las células *natural Killer* (NK) y conduce a la diferenciación de células T CD4+ a las células con fenotipo T *helper* 1 (Th1), la IL-23 induce la vía T *helper* 17 (Th17). Sin embargo, las alteraciones en la regulación de la IL-12 y la IL-23 se han asociado con enfermedades de mediación inmunitaria, como la psoriasis, la artritis psoriásica, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

Debido a la unión de ustekinumab a la subunidad p40 que comparten la IL-12 y la IL-23, ustekinumab puede ejercer su efecto clínico en psoriasis, artritis psoriásica, en enfermedad de Crohn y en colitis ulcerosa a través de la interrupción de las vías de las citoquinas Th1 y Th17, que son centrales en la patología de estas enfermedades.

En los pacientes con enfermedad de Crohn, el tratamiento con ustekinumab provocó una disminución de los marcadores inflamatorios, incluida la Proteína C-Reactiva (PCR) y la calprotectina fecal durante la fase de inducción, que se mantuvo después a lo largo de la fase de mantenimiento. La PCR fue evaluada durante el estudio de extensión y las reducciones observadas durante la fase de mantenimiento se mantuvieron en general hasta la semana 252.

En pacientes con colitis ulcerosa, el tratamiento con ustekinumab provocó una disminución de los marcadores inflamatorios, incluyendo la PCR y la calprotectina fecal durante la fase de inducción, que se mantuvo a lo largo de la fase de mantenimiento y el estudio de extensión hasta la semana 200.

Inmunización

Durante el período de extensión a largo plazo del estudio de Psoriasis 2 (PHOENIX 2), los pacientes adultos tratados con STELARA durante al menos 3 años y medio tuvieron una respuesta de anticuerpos similar a la del grupo control de pacientes con psoriasis tratada con medicación no sistémica, tras la administración de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna antitetánica. Proporciones similares de pacientes adultos desarrollaron niveles protectores de anticuerpos anti-neumocócicos y anticuerpos contra el tétanos y los valores cuantitativos de anticuerpos eran similares entre los pacientes tratados con STELARA y los pacientes del grupo control.

Eficacia clínica

Psoriasis en placas (Adultos)

La seguridad y la eficacia de ustekinumab fueron evaluadas en 1.996 pacientes dentro de dos ensayos aleatorizados, doble-ciego y controlados con placebo de pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave que eran candidatos a fototerapia o tratamiento sistémico. Además, en un ensayo aleatorizado, con evaluador ciego, con control activo, se comparó ustekinumab y etanercept en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave que no respondían de forma adecuada, no toleraban o en los que estaban contraindicados la ciclosporina, el MTX, o PUVA.

El Ensayo Psoriasis 1 (PHOENIX 1) evaluó a 766 pacientes. El 53% de ellos no respondía, no toleraba o tenía contraindicados otros tratamientos sistémicos. Los pacientes aleatorizados en el grupo de ustekinumab recibieron dosis de 45 mg o 90 mg en las Semanas 0 y 4, y después la misma dosis cada 12 semanas. Los pacientes aleatorizados para recibir placebo en las Semanas 0 y 4 pasaron a recibir ustekinumab (45 mg o 90 mg) en las Semanas 12 y 16, y después cada 12 semanas. Los pacientes aleatorizados originalmente en el grupo de ustekinumab que alcanzaron una respuesta según el Índice de Gravedad y Área afectada de Psoriasis 75 (Psoriasis Area and Severity Index 75) (mejoría del PASI de al menos un 75% respecto al valor basal) tanto en la Semana 28 como en la 40 se volvieron a aleatorizar para recibir ustekinumab cada 12 semanas o placebo (es decir, interrupción del tratamiento). Los pacientes que fueron nuevamente aleatorizados para recibir placebo en la Semana 40 reanudaron el tratamiento con ustekinumab con la posología original cuando perdieron al menos el 50% de la mejoría del PASI obtenida en la Semana 40. Se hizo un seguimiento de todos los pacientes durante un máximo de 76 semanas tras la primera administración del tratamiento del estudio.

El Ensayo Psoriasis 2 (PHOENIX 2) evaluó a 1.230 pacientes. El 61% de estos pacientes no respondía, no toleraba o tenía contraindicados otros tratamientos sistémicos. Los pacientes aleatorizados en el grupo de ustekinumab recibieron dosis de 45 mg o 90 mg en las Semanas 0 y 4, seguida de una dosis adicional a las 16 semanas. Los pacientes aleatorizados para recibir placebo en las Semanas 0 y 4 pasaron a recibir ustekinumab (45 mg o 90 mg) en las Semanas 12 y 16. Todos los pacientes se siguieron durante un máximo de 52 semanas tras la primera administración del fármaco del estudio.

Durante el Ensayo Psoriasis 3 (ACCEPT) en el que se incluyeron 903 pacientes con psoriasis de moderada a grave que no respondían adecuadamente, no toleraban o en los que estaban contraindicadas otras terapias sistémicas, se comparó la eficacia de ustekinumab y etanercept y se evaluó la seguridad de los mismos. Durante el período del estudio de 12 semanas con control activo, los pacientes fueron aleatorizados para recibir etanercept (50 mg administrados 2 veces a la semana), 45 mg de ustekinumab en las Semanas 0 y 4, ó 90 mg ustekinumab en las Semanas 0 y 4.

Las características basales de la enfermedad fueron en general uniformes en todos los grupos de tratamiento en los Ensayos Psoriasis 1 y 2, con una mediana de PASI basal de 17 a 18, una mediana de Superficie Corporal Afectada (SCA) ≥ 20 en el momento basal y una mediana de puntuación de 10 a 12 en el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (Dermatology Life Quality Index, DLQI). Alrededor de un tercio (Ensayo Psoriasis 1) y un cuarto (Ensayo Psoriasis 2) de los sujetos padecía Artritis Psoriásica (PsA). En el Ensayo Psoriasis 3 también se observó una gravedad de la enfermedad similar.

La variable primaria en estos ensayos fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 75 desde el momento basal hasta la Semana 12 (ver Tablas 4 y 5).

Tabla 4 Resumen de las respuestas clínicas en el Ensayo Psoriasis 1 (PHOENIX 1) y el Ensayo Psoriasis 2 (PHOENIX 2)

	Semana 12 2 dosis (Semana 0 y Semana 4)			Semana 28 3 dosis (Semana 0, Semana 4 y Semana 16)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Ensayo Psoriasis 1					
Número de pacientes aleatorizados	255	255	256	250	243
Respuesta PASI 50, N (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
Respuesta PASI 75, N (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)
Respuesta PASI 90, N (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
PGA ^b de aclaramiento o mínimo N (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
Número de pacientes ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
Respuesta PASI 75, N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Número de pacientes > 100 kg	89	87	92	86	90
Respuesta PASI 75, N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Ensayo Psoriasis 2					
Número de pacientes aleatorizados	410	409	411	397	400
Respuesta PASI 50, N (%)	41 (10%)	342 (84%) ^a	367 (89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
Respuesta PASI 75, N (%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
Respuesta PASI 90, N (%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
PGA ^b de aclaramiento o mínimo N (%)	18 (4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)

Número de pacientes ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
Respuesta PASI 75, N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Número de pacientes > 100 kg	120	112	121	110	119
Respuesta PASI 75, N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

^a p < 0,001 para 45 mg de ustekinumab o 90 mg en comparación con el placebo (PBO).

^b PGA = Physician Global Assessment (Valoración Global del Médico).

Tabla 5 Resumen de las respuestas clínicas en la Semana 12 del Ensayo Psoriasis 3 (ACCEPT)

	Ensayo Psoriasis 3		
	Etanercept 24 dosis (50 mg 2 veces a la semana)	Ustekinumab 2 dosis (Semana 0 y Semana 4)	
		45 mg	90 mg
Número de pacientes aleatorizados	347	209	347
Respuesta PASI 50, N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
Respuesta PASI 75, N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
Respuesta PASI 90, N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
PGA de aclaramiento o mínimo N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Número de pacientes ≤ 100 kg	251	151	244
Respuesta PASI 75, N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Número de pacientes > 100 kg	96	58	103
Respuesta PASI 75, N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a p < 0,001 para 45 mg de ustekinumab o 90 mg en comparación con etanercept.

^b p = 0,012 para 45 mg de ustekinumab en comparación con etanercept.

En el Ensayo Psoriasis 1, el mantenimiento del PASI 75 fue significativamente mejor con el tratamiento continuado que con la interrupción del tratamiento (p < 0,001). Se observaron resultados semejantes con cada dosis de ustekinumab. El primer año (Semana 52), el 89% de los pacientes aleatorizados nuevamente para recibir tratamiento de mantenimiento presentaban respuestas PASI 75, frente al 63% de los realeatorizados para recibir placebo (interrupción del tratamiento) (p < 0,001). A los 18 meses (Semana 76), el 84% de los pacientes aleatorizados nuevamente para recibir tratamiento de mantenimiento presentaban respuestas PASI 75, frente al 19% de los realeatorizados para recibir placebo (interrupción del tratamiento). A los 3 años (Semana 148), el 82% de los pacientes realeatorizados para recibir tratamiento de mantenimiento presentaban una respuesta PASI 75. A los 5 años (Semana 244), el 80% de los pacientes que volvieron a ser aleatorizados para recibir tratamiento de mantenimiento presentaban una respuesta PASI 75.

Entre los pacientes realeatorizados para recibir placebo y que reanudaron el tratamiento original con ustekinumab después de haber perdido ≥ 50% de la mejoría del PASI, el 85% recobró la respuesta PASI 75 en las 12 semanas siguientes a la reanudación del tratamiento.

En el Ensayo Psoriasis 1, en la Semana 2 y en la Semana 12, se observaron mejorías significativamente superiores frente a los valores iniciales en el DLQI en cada uno de los grupos de tratamiento con ustekinumab comparado con placebo. La mejoría se mantuvo hasta el final de la Semana 28. De forma similar, en el Ensayo Psoriasis 2 se constataron mejorías significativas en las Semanas 4 y 12, que se mantuvieron hasta el final de la Semana 24. En el Ensayo Psoriasis 1, las mejorías de la psoriasis ungueal (Índice de Gravedad de la Psoriasis Ungueal, Nail Psoriasis Severity Index), de las puntuaciones resumidas de los componentes físico y mental del SF-36 y de la Escala Visual Analógica (EVA) del prurito fueron también significativas en cada grupo de ustekinumab frente al placebo. En el Ensayo Psoriasis 2, la Escala de Ansiedad y Depresión en el Hospital (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) y el Cuestionario sobre Limitaciones Laborales (Work

Limitations Questionnaire, WLQ) mejoraron también significativamente en cada uno de los grupos tratados con ustekinumab frente a placebo.

Artritis psoriásica (PsA) (Adultos)

Ustekinumab ha demostrado mejorar los signos y síntomas, la función física y la calidad de vida asociada a la salud, y reduce la tasa de progresión del daño articular periférico en los pacientes adultos con PsA activa.

La seguridad y eficacia de ustekinumab fue evaluada en 927 pacientes de dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con PsA activa (≥ 5 articulaciones inflamadas y ≥ 5 articulaciones doloridas) a pesar del uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). Los pacientes de estos estudios tenían un diagnóstico de PsA de al menos 6 meses. Se incluyeron pacientes de cada subtipo de PsA, incluyendo pacientes con artritis poliarticular sin evidencias de nódulos reumatoideos (39%), espondilitis con artritis periférica (28%), artritis periférica asimétrica (21%), afectación interfalangea distal (12%) y artritis mutilans (0,5%). Más del 70% y del 40% de los pacientes de ambos ensayos tenían entesitis y dactilitis en el momento basal, respectivamente. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con 45 mg, 90 mg de ustekinumab o placebo por vía subcutánea en las Semanas 0 y 4 seguido de una dosis cada 12 semanas (c12s). Aproximadamente, el 50% de los pacientes continuaron con dosis estables de MTX (≤ 25 mg/semana).

En el ensayo de PsA 1 (PSUMMIT I) y en el ensayo PsA 2 (PSUMMIT II), el 80% y 86% de los pacientes respectivamente, habían sido tratados con FARMES. En el Estudio 1, no se permitió el uso previo de ningún agente anti-TNFα, factor de necrosis antitumoral. En el Estudio 2, la mayoría de los pacientes (58%, n = 180) habían sido previamente tratados con uno o varios agentes anti-TNFα, de los cuales más del 70% había discontinuado su tratamiento anti-TNFα en algún momento por falta de eficacia o por intolerancia.

Signos y síntomas

El tratamiento con ustekinumab mostró mejoras significativas en las medidas de la actividad de la enfermedad en comparación a placebo en la Semana 24. La variable primaria era el porcentaje de pacientes que alcanzaron respuesta 20 según el Colegio de Reumatología Americano (ACR) en la Semana 24. Los resultados clave de eficacia se muestran a continuación en la Tabla 6.

Tabla 6 Número de pacientes que alcanzaron respuesta clínica en el Ensayo 1 (PSUMMIT I) y Ensayo 2 (PSUMMIT II) en la Semana 24

	Ensayo 1 de artritis psoriásica			Ensayo 2 de artritis psoriásica		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Número de pacientes aleatorizados	206	205	204	104	103	105
Respuesta ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
Respuesta ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
Respuesta ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
Número de pacientes con BSA ^d ≥ 3%	146	145	149	80	80	81
Respuesta PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a
Respuesta PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
Respuesta combinada PASI 75 y ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Número de pacientes ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73

Respuesta ACR 20, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
Número de pacientes con BSA ^d ≥ 3%	105	105	111	54	58	57
Respuesta PASI 75, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Número de pacientes > 100 kg	52	52	50	30	29	31
Respuesta ACR 20, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
Número de pacientes BSA ^d ≥ 3%	41	40	38	26	22	24
Respuesta PASI 75, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c p = NS

^d Número de pacientes con ≥ 3% BSA afectación de psoriasis en la piel en el momento basal.

Las respuestas ACR 20, 50 y 70 continuaron mejorando o se mantuvieron hasta el final de la semana 52 (Ensayos PsA 1 y PsA 2) y de la semana 100 (Ensayo PsA 1). En el Ensayo PsA 1, las respuestas ACR 20 en la semana 100 fueron alcanzadas por el 57% y el 64% de los pacientes con 45 mg y 90 mg respectivamente. En el Ensayo PsA 2, las respuestas ACR 20 en la semana 52 fueron alcanzadas por el 47% y el 48% de los pacientes con 45 mg y 90 mg respectivamente.

La proporción de pacientes que lograron una modificación de los criterios de respuesta de la PsA (PsACR) fue significativamente mayor en los grupos de pacientes con ustekinumab en comparación con placebo en la Semana 24. Las respuestas PsARC se mantuvieron hasta el final de las semanas 52 y 100. Una mayor proporción de pacientes tratados con ustekinumab que tenían espondilitis con artritis periférica como su primera presentación, demostró un 50 y 70 por ciento de mejoría en el Índice de Actividad de la Enfermedad en pacientes con Espondilitis Anquilosante (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: BASDAI) en comparación con placebo en la Semana 24.

Las respuestas observadas en los grupos tratados con ustekinumab fueron similares en los pacientes que recibieron o no MTX concomitante y se mantuvieron hasta el final de las semanas 52 y 100. Los pacientes previamente tratados con agentes anti-TNFα que recibieron ustekinumab alcanzaron una respuesta mayor en la Semana 24 que los pacientes que recibieron placebo; (la respuesta ACR 20 en la Semana 24 para las dosis de 45 mg y 90 mg fue de 37% y 34%, respectivamente, en comparación con placebo 15%; p < 0,05), y se mantuvieron las respuestas hasta el final de la semana 52.

Para los pacientes que en momento basal tenían entesitis y/o dactilitis, en el Ensayo PsA 1 se observó una mejora significativa en el índice de entesitis y dactilitis en los grupos de ustekinumab en comparación con placebo en la Semana 24. En el Estudio PsA 2 se observó una mejora significativa en el índice de entesitis y una mejora numérica (no estadísticamente significativa) en el índice de dactilitis en el grupo de 90 mg de ustekinumab en comparación con placebo en la Semana 24. Las mejoras en el índice de entesitis y en el índice de dactilitis se mantuvieron hasta el final de las semanas 52 y 100.

Respuesta radiográfica

Los daños estructurales en las manos y los pies se expresaron como cambio del índice total de van der Heijde-Sharp (puntuación vdH-S), que fue modificado para PsA mediante la adición de las articulaciones interfalángicas distales de la mano, en comparación con momento basal. Se realizó un análisis integrado pre-especificado que combina los datos de 927 sujetos en los Ensayos PsA 1 y 2. Ustekinumab demostró una disminución estadísticamente significativa en la tasa de progresión del daño estructural en comparación con placebo, medido como cambio desde el inicio hasta la semana 24 en el índice total modificado vdH-S (la media ± el índice SD fue 0,97 ± 3,85 en el grupo de placebo, en comparación con 0,40 ± 2,11 y 0,39 ± 2,40 en el grupo de ustekinumab 45 mg (p < 0,05) y de ustekinumab 90 mg (p < 0,001), respectivamente). Este efecto se vio impulsado por el Ensayo PsA 1.

El efecto se considera demostrado, independientemente del uso concomitante de MTX, y se mantuvo hasta el final de la semana 52 (análisis integrado) y de la semana 100 (Ensayo PsA 1).

Función física y calidad de vida asociada a la salud

Los pacientes tratados con ustekinumab mostraron una mejora significativa en la función física según la valoración del Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud (*Disability Index of the Health Assessment Questionnaire*: HAQ-DI) en la Semana 24. La proporción de pacientes que alcanzó una mejora clínicamente significativa ≥ 0,3 en la puntuación HAQ-DI desde el momento basal fue también significativamente mayor en los grupos de ustekinumab en comparación con placebo. La mejora en la puntuación HAQ-DI desde el momento basal se mantuvo hasta el final de las semanas 52 y 100.

Hubo una mejora significativa en la puntuación DLQI en los grupos de ustekinumab en comparación con placebo en la Semana 24, que se mantuvo hasta el final de las semanas 52 y 100. En el Ensayo 2 de PsA, hubo una mejora significativa en la puntuación de la Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas-Fatiga (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue: FACIT-F) en los grupos de ustekinumab en comparación con placebo en la Semana 24. La proporción de pacientes que alcanzó una mejora clínicamente significativa en la fatiga (4 puntos en FACIT-F) fue también más significativa en los grupos de ustekinumab en comparación con placebo. Las mejoras en la puntuación FACIT se mantuvieron hasta el final de la semana 52.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con ustekinumab en uno o más grupos de la población pediátrica con artritis idiopática juvenil (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Psoriasis pediátrica en placas

Ustekinumab ha demostrado mejorar los signos y síntomas, y la calidad de vida asociada a la salud en pacientes pediátricos de 6 años en adelante con psoriasis en placas.

Pacientes adolescentes (12-17 años)

La eficacia de ustekinumab fue estudiada en 110 pacientes pediátricos de 12 a 17 años con psoriasis en placas de moderada a grave en un estudio multicéntrico, fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (CADMUS). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo (n = 37), o la dosis recomendada de ustekinumab (ver sección 4.2; n = 36) o la mitad de la dosis recomendada de ustekinumab (n = 37) mediante inyección subcutánea en las Semanas 0 y 4, seguido de una dosis cada 12 semanas (c12s). En la Semana 12, los pacientes tratados con placebo pasaron a recibir ustekinumab.

Los pacientes con PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 y grado de afectación BSA de al menos el 10%, que eran candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, fueron elegibles para el estudio. Aproximadamente el 60% de los pacientes habían tenido una exposición previa a la terapia sistémica convencional o fototerapia. Aproximadamente el 11% de los pacientes habían tenido una exposición previa a tratamientos biológicos.

La variable primaria fue la proporción de pacientes que lograron una puntuación PGA de aclaramiento (0) o mínimo (1) en la Semana 12. Las variables secundarias incluyeron PASI 75, PASI 90, cambio en el Índice de Calidad de Vida de Dermatología Infantil (CDLQI) respecto al valor inicial, cambio en la puntuación total de la escala del PedsQL (Inventario de calidad de vida pediátrico) respecto al valor inicial en la Semana 12. En la Semana 12, los pacientes tratados con ustekinumab mostraron una mejora significativamente mayor de la psoriasis y de la calidad de vida relacionada con la salud en comparación con placebo (Tabla 7).

Se realizó seguimiento de eficacia en todos los pacientes hasta 52 semanas después de la primera administración del agente de estudio. La proporción de pacientes con una puntuación PGA de aclaramiento (0) o mínimo (1) y la proporción que logró PASI 75 ya mostró diferencias entre el grupo

tratado con ustekinumab y el grupo placebo en la primera visita en la semana 4 después de la visita basal, alcanzando una diferencia máxima en la Semana 12. Las mejoras en la PGA, PASI, CDLQI y PedsQL se mantuvieron hasta la semana 52 (Tabla 7).

Tabla 7 Resumen de las variables primarias y secundarias en la Semana 12 y en la Semana 52

Estudio Psoriasis pediátrica (CADMUS) (Edad 12-17)			
	Semana 12		Semana 52
	Placebo	Dosis recomendada de Ustekinumab	Dosis recomendada de Ustekinumab
	N (%)	N (%)	N (%)
Pacientes aleatorizados	37	36	35
PGA			
PGA de aclaramiento (0) o mínimo (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) ^a	20 (57,1%)
PGA de aclaramiento (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%) ^a	13 (37,1%)
PASI			
Respuesta PASI 75	4 (10,8%)	29 (80,6%) ^a	28 (80,0%)
Respuesta PASI 90	2 (5,4%)	22 (61,1%) ^a	23 (65,7%)
Respuesta PASI 100	1 (2,7%)	14 (38,9%) ^a	13 (37,1%)
CDLQI			
CDLQI of 0 or 1 ^b	6 (16,2%)	18 (50,0%) ^c	20 (57,1%)
PedsQL			
Cambio medio desde el momento basal (SD) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a p < 0,001

^b CDLQI: El CDLQI es un instrumento usado en dermatología para evaluar el efecto de un problema de la piel en la calidad de vida relacionada con la salud en la población pediátrica. Un CDLQI de 0 ó 1 indica que no hay efecto sobre la calidad de vida del niño.

^c p = 0,002

^d PedsQL: La PedsQL Total Scale Score es una medida general de la calidad de vida relacionada con la salud desarrollada para su uso en poblaciones de niños y adolescentes. Para el grupo placebo en la Semana 12, N = 36

^e p = 0,028

Durante el periodo controlado con placebo hasta la Semana 12, tanto la eficacia del grupo a la dosis recomendada como la del grupo a la mitad de la dosis recomendada, fueron generalmente comparables en la variable primaria (69,4% y 67,6%, respectivamente), aunque hubo evidencia de un efecto dosis-respuesta para criterios de eficacia de nivel superior (por ejemplo, la PGA de aclaramiento (0), PASI 90). A partir de la Semana 12, la eficacia fue generalmente más alta y mejor sostenida en el grupo a la dosis recomendada en comparación con el grupo a la mitad de la dosis recomendada, en el que se observó con mayor frecuencia una modesta pérdida de eficacia hacia el final de cada intervalo de dosificación de 12 semanas. Los perfiles de seguridad a la dosis recomendada y a la mitad de la dosis recomendada fueron comparables.

Niños (6-11 años)

La eficacia de ustekinumab fue estudiada en 44 pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad con psoriasis en placas de moderada a grave en un estudio de fase 3, multicéntrico, abierto y de un solo grupo (CADMUS Jr.). Se trató a los pacientes con la dosis recomendada de ustekinumab (ver sección 4.2; n = 44) mediante inyección subcutánea en las semanas 0 y 4, seguida de una dosis cada 12 semanas (c12s).

Los pacientes con PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 y grado de afectación BSA de al menos el 10%, que eran candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, fueron elegibles para el estudio. Aproximadamente el 43% de los pacientes habían tenido exposición previa a terapia sistémica convencional o fototerapia. Aproximadamente el 5% de los pacientes habían tenido exposición previa a agentes biológicos.

La variable primaria fue la proporción de pacientes que lograron una puntuación PGA de aclaramiento (0) o mínimo (1) en la semana 12. Las variables secundarias incluyeron PASI 75, PASI 90 y cambio en el Índice de Calidad de Vida de Dermatología Infantil (CDLQI) con respecto al valor inicial en la semana 12. En la semana 12, los pacientes tratados con ustekinumab mostraron mejoras clínicamente significativas en su psoriasis y de la calidad de vida relacionada con la salud (Tabla 8).

En todos los pacientes se realizó seguimiento de la eficacia hasta 52 semanas después de la primera administración del agente del estudio. La proporción de pacientes con una puntuación PGA de aclaramiento (0) o mínimo (1) en la semana 12 fue del 77,3%. La eficacia (definida como una PGA de 0 ó 1) fue observada tan pronto como la primera visita postbasal en la semana 4 y la proporción de pacientes que lograron una puntuación PGA de 0 ó 1 aumentó hasta la semana 16 y luego se mantuvo relativamente estable hasta la semana 52. Las mejoras en la PGA, PASI y CDLQI se mantuvieron hasta la semana 52 (Tabla 8).

Tabla 8 Resumen de las variables primarias y secundarias en la semana 12 y en la semana 52

Estudio psoriasis pediátrica (CADMUS Jr.) (edad 6-11)		
	Semana 12	Semana 52
	Dosis recomendada de ustekinumab	Dosis recomendada de ustekinumab
	N (%)	N (%)
Pacientes incluidos	44	41
PGA		
PGA de aclaramiento (0) o mínimo (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
PGA de aclaramiento (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
PASI		
Respondedores PASI 75	37 (84,1%)	36 (87,8%)
Respondedores PASI 90	28 (63,6%)	29 (70,7%)
Respondedores PASI 100	15 (34,1%)	22 (53,7%)
CDLQI^a		
Pacientes con un CDLQI > 1 en el momento basal	(N=39)	(N=36)
CDLQI de 0 ó 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

^a CDLQI: El CDLQI es un instrumento usado en dermatología para evaluar el efecto de un problema de la piel en la calidad de vida relacionada con la salud en la población pediátrica. Un CDLQI de 0 ó 1 indica que no hay efecto sobre la calidad de vida del niño.

Enfermedad de Crohn

La seguridad y la eficacia de ustekinumab fueron evaluadas en tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave (puntuación en el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn [CDAI] ≥ 220 y ≤ 450). El programa de desarrollo clínico consistió en dos estudios de inducción intravenosa de 8 semanas (UNITI-1 y UNITI-2) seguidos de un estudio de mantenimiento, de retirada aleatorizada, de 44 semanas de tratamiento subcutáneo (IM-UNITI), lo que supone 52 semanas de tratamiento.

En los estudios de inducción se incluyeron a 1.409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacientes. La variable primaria de ambos estudios de inducción fue la proporción de sujetos con respuesta clínica (definida como una disminución de la puntuación CDAI de ≥ 100 puntos) en la semana 6. En ambos estudios se recopilaron y analizaron los datos de eficacia hasta la semana 8. Estaba permitido el uso de dosis concomitantes de corticosteroides orales, inmunomoduladores, aminosalicilatos y antibióticos, y el 75% de los pacientes siguió recibiendo al menos uno de estos medicamentos. En ambos estudios, se aleatorizó a los pacientes a recibir una administración intravenosa de la dosis recomendada ajustada a aproximadamente 6 mg/kg (ver sección 4.2 de la ficha técnica de STELARA 130 mg concentrado para solución para perfusión), una dosis fija de 130 mg de ustekinumab o placebo en la semana 0.

Los pacientes del estudio UNITI-1 no habían mostrado respuesta o no toleraban el tratamiento anti-TNFα previo. Alrededor del 48% de los pacientes no había respondido a un tratamiento anti-TNFα

anterior y el 52% no había respondido a 2 o 3 tratamientos anti-TNFa previos. En este estudio, el 29,1% de los pacientes mostró una respuesta inicial inadecuada (pacientes sin respuesta primaria), el 69,4% respondió, pero no mantuvo la respuesta (pacientes sin respuesta secundaria), y el 36,4% no toleró los tratamientos anti-TNFa.

Los pacientes del estudio UNITI-2 no habían mostrado respuesta al menos a un tratamiento convencional, incluidos corticosteroides e inmunomoduladores, y no habían recibido tratamiento con anti-TNF- α (68,6%), o lo habían recibido previamente y sí habían respondido al tratamiento anti-TNFa (31,4%).

Tanto en UNITI-1 como en UNITI-2, la proporción de pacientes con respuesta clínica y en remisión fue significativamente mayor en el grupo tratado con ustekinumab comparado con el grupo de placebo (Tabla 9). La respuesta clínica y la remisión fueron significativas a partir de la semana 3 en los pacientes tratados con ustekinumab y siguieron mejorando hasta la semana 8. En estos estudios de inducción, se observó una eficacia mayor y mejor mantenida en el grupo de dosis escalonadas que en el grupo de dosis de 130 mg, por lo que se recomienda la dosis escalonada como dosis intravenosa de inducción.

Tabla 9 Inducción de la respuesta clínica y la remisión en UNITI-1 y UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Dosis de ustekinumab recomendada N = 249	Placebo N = 209	Dosis de ustekinumab recomendada N = 209
Remisión Clínica, semana 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Respuesta Clínica (100 puntos), semana 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Respuesta Clínica (100 puntos), semana 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Respuesta de 70 puntos, semana 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Respuesta de 70 puntos, semana 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

La remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150; La respuesta clínica se define como una disminución de la puntuación CDAI de al menos 100 puntos o que el paciente se encuentre en remisión clínica

Una respuesta de 70 puntos se define como una disminución de la puntuación de CDAI de al menos 70 puntos

* Fracasos a tratamientos anti-TNFa

** Fracasos a tratamientos convencionales

^a p < 0,001

^b p < 0,01

En el estudio de mantenimiento (IM-UNITI), se evaluó a 388 pacientes que alcanzaron una respuesta clínica de 100 puntos en la semana 8 de inducción con ustekinumab en los estudios UNITI-1 y UNITI-2. Se aleatorizó a los pacientes para recibir un tratamiento subcutáneo de mantenimiento de 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas, 90 mg de ustekinumab cada 12 semanas o placebo durante 44 semanas (para la posología de mantenimiento recomendada, ver sección 4.2).

Las proporciones de pacientes que se mantuvieron en remisión clínica y con respuesta fueron significativamente mayores en los grupos tratados con ustekinumab que en el grupo de placebo en la semana 44 (ver Tabla 10).

Tabla 10 Mantenimiento de la respuesta clínica y la remisión en IM-UNITI (semana 44; 52 semanas después del inicio de la dosis de inducción)

	Placebo*	90 mg de ustekinumab cada 8 semanas	90 mg de ustekinumab cada 12 semanas
	N = 131 [†]	N = 128 [†]	N = 129 [†]
Remisión Clínica	36%	53% ^a	49% ^b

Respuesta Clínica	44%	59% ^b	58% ^b
Remisión Clínica Sin Corticosteroides	30%	47% ^a	43% ^c
Remisión Clínica en pacientes:			
En remisión al inicio del tratamiento de mantenimiento	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
Incorporados desde el estudio CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
Que no han recibido tratamiento anti-TNFa anteriormente	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
Incorporados desde el estudio CRD3001 [†]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

La remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150; la respuesta clínica se define como una disminución de la puntuación CDAI de al menos 100 puntos o que el paciente se encuentre en remisión clínica.

* El grupo de placebo estaba formado por pacientes que mostraban respuesta a ustekinumab y fueron aleatorizados a recibir placebo al inicio del tratamiento de mantenimiento.

[†] Pacientes con una respuesta clínica a ustekinumab de 100 puntos al inicio del tratamiento de mantenimiento.

[‡] Pacientes que no respondieron al tratamiento convencional, pero sí al tratamiento anti-TNFa.

[§] Pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento anti-TNFa.

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c valor nominal estadísticamente significativo (p < 0,05).

En el estudio IM-UNITI, 29 de los 129 pacientes no mantuvieron la respuesta a ustekinumab al recibir tratamiento cada 12 semanas y se autorizó un ajuste de la dosis para que recibieran ustekinumab cada 8 semanas. La pérdida de respuesta fue definida como una puntuación CDAI $\geq$ 220 puntos y un incremento $\geq$ 100 puntos de la puntuación CDAI basal. De este grupo, el 41,4% de los pacientes alcanzó la remisión clínica 16 semanas después del ajuste de la dosis.

Los pacientes que no mostraron respuesta clínica a la inducción con ustekinumab en la semana 8 de los estudios de inducción UNITI-1 y UNITI-2 (476 pacientes) pasaron a la parte no aleatorizada del estudio de mantenimiento (IM-UNITI) y recibieron una inyección subcutánea de 90 mg de ustekinumab en ese momento. Ocho semanas después, el 50,5% de los pacientes logró una respuesta clínica y siguió recibiendo la dosis de mantenimiento cada 8 semanas; de estos pacientes que continuaron con las dosis de mantenimiento, la mayoría mantuvo la respuesta (68,1%) y alcanzó la remisión (50,2%) en la semana 44, en proporciones similares a las de los pacientes que respondieron inicialmente a la inducción con ustekinumab.

De los 131 pacientes que respondieron a la inducción con ustekinumab y que fueron aleatorizados al grupo de placebo al inicio del estudio de mantenimiento, 51 perdieron la respuesta posteriormente y recibieron 90 mg de ustekinumab por vía subcutánea cada 8 semanas. La mayoría de los pacientes que perdieron la respuesta y reanudaron el tratamiento con ustekinumab lo hizo en las 24 semanas siguientes a la perfusión de inducción. De estos 51 pacientes, el 70,6% logró la respuesta clínica y el 39,2% alcanzó la remisión clínica 16 semanas después de recibir la primera dosis de ustekinumab por vía subcutánea.

En el estudio IM-UNITI, los pacientes que completaron el estudio hasta la semana 44 fueron elegibles para continuar con el tratamiento en una extensión del estudio. Entre los 567 pacientes que se incorporaron y fueron tratados con ustekinumab en el estudio de extensión, la remisión y la respuesta clínica se mantuvieron en general hasta la semana 252, tanto en los pacientes que no respondieron a los tratamientos TNF como en los que no respondieron a los tratamientos convencionales.

No se identificaron nuevos problemas de seguridad en este estudio de extensión en pacientes con enfermedad de Crohn tratados durante 5 años.

Endoscopia

En un subestudio se realizaron evaluaciones endoscópicas de la mucosa en 252 pacientes cuyos resultados endoscópicos basales cumplieran los requisitos en cuanto a la actividad de la enfermedad. La variable primaria fue la variación con respecto al valor basal del Índice Simplificado de Gravedad

Endoscópica para la Enfermedad de Crohn (SES-CD), una puntuación combinada para 5 segmentos ileocolónicos de la presencia/tamaño de las úlceras, la proporción de superficie mucosa cubierta por úlceras, la proporción de superficie mucosa afectada por otras lesiones y la presencia/tipo de estrechamientos/estenosis. En la semana 8, después de una única dosis intravenosa de inducción, la variación del índice SES-CD era mayor en el grupo de ustekinumab ($n = 155$, variación media = -2,8) que en el grupo de placebo ($n = 97$, variación media = -0,7, $p = 0,012$).

Respuesta en cuanto a las fistulas

En un subgrupo de pacientes con fistulas supurantes en el momento basal (8,8%; $n = 26$), 12/15 (80%) de los pacientes tratados con ustekinumab mostraron respuesta en cuanto a las fistulas a lo largo de 44 semanas (definida como una disminución $\geq 50\%$ del número de fistulas supurantes con respecto al momento basal del estudio de inducción) en comparación con 5/11 (45,5%) expuestos al placebo.

Calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ, por sus siglas en inglés) y el cuestionario SF-36. En la semana 8, los pacientes tratados con ustekinumab mostraron mejoras de importancia clínica y estadísticamente más significativas en la puntuación total del IBDQ y en la Puntuación Resumida del Componente Mental del SF-36 tanto en UNITI-1 como UNITI-2, y en la Puntuación Resumida del Componente Físico SF-36 en UNITI-2, en comparación con el placebo. En general, estas mejoras se mantuvieron mejor en los pacientes tratados con ustekinumab en el estudio IM-UNITI hasta la semana 44 que en los que recibieron el placebo. La mejora de la calidad de vida relacionada con la salud se mantuvo en general durante la extensión hasta la semana 252.

Colitis ulcerosa

Se evaluó la seguridad y la eficacia de ustekinumab en dos estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave (puntuación Mayo de 6 a 12; subpuntuación endoscópica ≥ 2). El programa de desarrollo clínico consistió en un estudio de inducción intravenosa (denominado UNIFI-I) con tratamiento durante un máximo de 16 semanas, seguido de un estudio de mantenimiento, de retirada aleatorizada, de 44 semanas de tratamiento subcutáneo (denominado UNIFI-M), lo que supone al menos 52 semanas de tratamiento.

Los resultados de eficacia correspondientes a los estudios UNIFI-I y UNIFI-M se basaron en una revisión central de las endoscopias.

En el UNIFI-I se incluyeron 961 pacientes. La variable primaria del estudio de inducción fue la proporción de sujetos en remisión clínica en la semana 8. Se aleatorizó a los pacientes a recibir una sola administración intravenosa de la dosis recomendada ajustada a aproximadamente 6 mg/kg (ver Tabla 1, sección 4.2), una dosis fija de 130 mg de ustekinumab o placebo en la semana 0.

Estaba permitido el uso de dosis concomitantes de corticosteroides orales, inmunomoduladores y aminosalicilatos, y el 90% de los pacientes siguió recibiendo al menos uno de estos medicamentos. Los pacientes incluidos debían no haber mostrado respuesta al tratamiento convencional (corticosteroides o inmunomoduladores) o al menos a un medicamento biológico (un antagonista del TNF α y/o vedolizumab). El 49% de los pacientes había fallado al tratamiento convencional, pero no al biológico (94% de ellos eran bio-naïve). El 51% de los pacientes no habían mostrado respuesta o eran intolerantes a un medicamento biológico. Alrededor del 50% de los pacientes no había respondido al menos a un tratamiento anti-TNF α anterior (de los cuales el 48% eran pacientes sin respuesta primaria) y el 17% no había respondido al menos a un tratamiento anti-TNF α y vedolizumab.

En el estudio UNIFI-I, la proporción de pacientes que se encontraban en remisión clínica fue significativamente mayor en el grupo tratado con ustekinumab comparado con placebo en la semana 8 (Tabla 11). A partir de la semana 2, la primera visita programada del estudio, y en todas las visitas posteriores, una proporción mayor de pacientes con ustekinumab no presentaron hemorragia rectal o alcanzaron una frecuencia normal de deposiciones comparado con los pacientes con placebo. Se

observaron diferencias significativas en la puntuación Mayo parcial y en la remisión sintomática entre ustekinumab y placebo desde la semana 2.

La eficacia fue mayor en el grupo de dosis ajustada por peso (6 mg/kg) comparado con el grupo de dosis de 130 mg en determinadas variables, por lo que se recomienda la dosis ajustada por peso como dosis intravenosa de inducción.

Tabla 11 Resumen de los principales resultados de eficacia en el estudio UNIFI-I (semana 8)

	Placebo N = 319	Dosis de ustekinumab recomendada [‡] N = 322
Remisión clínica*	5%	16% ^a
En pacientes que habían fallado al tratamiento convencional previo, pero no a un biológico	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
En pacientes que habían fallado al tratamiento biológico previo [‡]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
En pacientes que habían fallado previamente a TNF y vedolizumab	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Respuesta clínica [‡]	31%	62% ^a
En pacientes que habían fallado al tratamiento convencional previo, pero no a un biológico	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
En pacientes que habían fallado al tratamiento biológico previo [‡]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
En pacientes que habían fallado previamente a TNF y vedolizumab	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Curación de la mucosa [†]	14%	27% ^a
En pacientes que habían fallado al tratamiento convencional previo, pero no a un biológico	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
En pacientes que habían fallado al tratamiento biológico previo	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Remisión sintomática [‡]	23%	45% ^b
Remisión sintomática y curación de la mucosa combinadas [‡]	8%	21% ^b

[‡] Dosis de ustekinumab en perfusión utilizando la pauta posológica basada en el peso que se especifica en la Tabla 1.

* La remisión clínica se define como una puntuación Mayo ≤ 2 puntos, sin ninguna subpuntuación individual > 1 .

[‡] La respuesta clínica se define como una disminución de la puntuación Mayo $\geq 30\%$ y ≥ 3 puntos con respecto al valor basal, con una disminución de la subpuntuación de hemorragia rectal ≥ 1 con respecto al valor basal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 o 1.

[‡] Un antagonista del TNF α y/o vedolizumab.

[†] La curación de la mucosa se define como una subpuntuación endoscópica Mayo de 0 o 1.

[‡] La remisión sintomática se define como una subpuntuación Mayo de frecuencia de deposiciones de 0 o 1 y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.

[‡] La remisión sintomática y la curación de la mucosa combinadas se definen como una subpuntuación de frecuencia de deposiciones de 0 o 1, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 y una subpuntuación endoscópica de 0 o 1.

^a $p < 0,001$

^b Valor nominal estadísticamente significativo ($p < 0,001$)

^c Valor nominal estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

En el estudio UNIFI-M, se evaluó a 523 pacientes que alcanzaron una respuesta clínica con una sola administración IV de ustekinumab en el UNIFI-I. Se aleatorizó a los pacientes para recibir un tratamiento de mantenimiento subcutáneo de 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas, 90 mg de ustekinumab cada 12 semanas o placebo durante 44 semanas (para la posología de mantenimiento recomendada, ver sección 4.2 de la ficha técnica de STELARA solución inyectable (vial) y solución inyectable en jeringa precargada o en pluma precargada).

Las proporciones de pacientes que se encontraban en remisión clínica fueron significativamente mayores en los dos grupos tratados con ustekinumab comparado con el grupo de placebo en la semana 44 (ver Tabla 12).

Tabla 12 Resumen de las variables de eficacia fundamentales en UNIFI-M (semana 44; 52 semanas después del inicio de la dosis de inducción)

	Placebo* N = 175	90 mg de ustekinumab cada 8 semanas N = 176	90 mg de ustekinumab cada 12 semanas N = 172
Remisión clínica**	24%	44% ^a	38% ^b
En pacientes que habían fallado al tratamiento convencional previo, pero no a un biológico	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
En pacientes que habían fallado al tratamiento biológico previo*	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
En pacientes que habían fallado previamente a TNF y vedolizumab	15% (4/27)	33% (7/21)*	23% (5/22)*
Mantenimiento de la respuesta clínica hasta la semana 44 [§]	45%	71% ^a	68% ^a
En pacientes que habían fallado al tratamiento convencional previo, pero no a un biológico	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
En pacientes que habían fallado al tratamiento biológico previo*	39% (34/88)	65% (59/91) ^c	56% (39/70) ^d
En pacientes que habían fallado previamente a TNF y vedolizumab	41% (11/27)	67% (14/21)*	50% (11/22)*
Curación de la mucosa [†]	29%	51% ^a	44% ^b
Mantenimiento de la remisión clínica hasta la semana 44 [§]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Remisión clínica sin corticoides [‡]	23%	42% ^a	38% ^b
Remisión duradera [†]	35%	57% ^c	48% ^d
Remisión sintomática [‡]	45%	68% ^c	62% ^d
Remisión sintomática y curación de la mucosa combinadas [†]	28%	48% ^c	41% ^d

- * Después de la respuesta a ustekinumab IV.
- ** La remisión clínica se define como una puntuación Mayo ≤ 2 puntos, sin ninguna subpuntuación individual > 1 .
- § La respuesta clínica se define como una disminución de la puntuación Mayo $\geq 30\%$ y ≥ 3 puntos con respecto al valor basal, con una disminución de la subpuntuación de hemorragia rectal ≥ 1 con respecto al valor basal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 o 1.
- † Un antagonista del TNF α y/o vedolizumab.
- ‡ La curación de la mucosa se define como una subpuntuación endoscópica Mayo de 0 o 1.
- § El mantenimiento de la remisión clínica hasta la semana 44 se define como los pacientes que permanecieron en remisión clínica hasta la semana 44 entre aquellos pacientes que se encontraban en remisión clínica en el momento basal del estudio de mantenimiento.
- e La remisión clínica sin corticosteroides se define como los pacientes que están en remisión clínica y no están recibiendo corticosteroides en la semana 44.
- † La remisión duradera se define como la remisión según la puntuación Mayo parcial en $\geq 80\%$ de todas las visitas antes de la semana 44 y remisión según la puntuación Mayo parcial en la última visita (semana 44).
- ‡ La remisión sintomática se define como una subpuntuación Mayo de frecuencia de deposiciones de 0 o 1 y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.
- † La remisión sintomática y la curación de la mucosa combinadas se definen como una subpuntuación de frecuencia de deposiciones de 0 o 1, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 y una subpuntuación endoscópica de 0 o 1.
- a $p < 0,001$
- b $p < 0,05$
- c Valor nominal estadísticamente significativo ($p < 0,001$)
- d Valor nominal estadísticamente significativo ($p < 0,05$)
- e Estadísticamente no significativo

El efecto beneficioso de ustekinumab en la respuesta clínica, la curación de la mucosa y la remisión clínica se observó durante la inducción y el mantenimiento tanto en los pacientes que habían fallado previamente al tratamiento convencional pero no a un tratamiento biológico, como en los que no habían respondido al menos a un tratamiento previo con antagonistas del TNF α , incluidos los pacientes con ausencia de respuesta primaria al tratamiento con antagonistas del TNF α . También se observó un efecto beneficioso durante la inducción en los pacientes que no habían respondido al menos a un tratamiento previo con antagonistas del TNF α y vedolizumab; sin embargo, el número de pacientes de este subgrupo era demasiado pequeño para extraer conclusiones definitivas sobre el efecto beneficioso en este grupo durante el mantenimiento.

Pacientes con respuesta a la inducción con ustekinumab en la semana 16

Los pacientes tratados con ustekinumab que no alcanzaron respuesta en la semana 8 del estudio UNIFI-I recibieron una administración de 90 mg de ustekinumab SC en la semana 8 (36% de los pacientes). De estos pacientes, el 9% de los que fueron aleatorizados inicialmente a la dosis de inducción recomendada alcanzaron la remisión clínica y el 58% lograron una respuesta clínica en la semana 16.

Los pacientes que no alcanzaron respuesta clínica a la inducción con ustekinumab en la semana 8 del estudio UNIFI-I pero que mostraron respuesta en la semana 16 (157 pacientes) se incorporaron a la parte no aleatorizada de UNIFI-M y siguieron recibiendo dosis de mantenimiento cada 8 semanas; entre estos pacientes, la mayoría (62%) mantuvo la respuesta y el 30% alcanzó la remisión en la semana 44.

Estudio de Extensión

En UNIFI, los pacientes que completaron el estudio hasta la semana 44 fueron elegibles para continuar con el tratamiento en una extensión del estudio. Entre los 400 pacientes que se incorporaron y fueron tratados con ustekinumab cada 12 u 8 semanas en el estudio de extensión, la remisión sintomática se mantuvo en general hasta la semana 200 para los pacientes que fallaron al tratamiento convencional (pero no al tratamiento con un biológico) y aquellos que fracasaron al tratamiento con un biológico, incluidos aquellos que habían fallado tanto a anti-TNF como vedolizumab. Entre los pacientes que recibieron 4 años de tratamiento con ustekinumab y fueron evaluados con la puntuación Mayo completa en la semana 200 de mantenimiento, el 74,2% (69/93) y el 68,3% (41/60) mantuvieron la cicatrización de la mucosa y la remisión clínica, respectivamente.

El análisis de seguridad que incluyó a 457 pacientes (1.289,9 años-paciente) seguidos hasta 220 semanas mostró un perfil de seguridad entre la semana 44 y la 220 que fue comparable al observado hasta la semana 44.

No se identificaron nuevos problemas de seguridad en este estudio de extensión en pacientes con colitis ulcerosa tratados durante 4 años.

Normalización endoscópica

La normalización endoscópica se definió como una subpuntuación endoscópica Mayo de 0 y se observó ya en la semana 8 del estudio UNIFI-I. En la semana 44 del UNIFI-M, se alcanzó en el 24% y el 29% de los pacientes tratados con ustekinumab cada 12 o cada 8 semanas, respectivamente, comparado con el 18% de los pacientes del grupo de placebo.

Curación de la mucosa histológica e histo-endoscópica

La curación histológica (definida como infiltración de neutrófilos en < 5% de las criptas, ausencia de destrucción de criptas y ausencia de erosiones, úlceras o tejido de granulación) se evaluó en la semana 8 del UNIFI-I y en la semana 44 del UNIFI-M. En la semana 8, después de una sola dosis de inducción por vía intravenosa, las proporciones de pacientes que lograron la curación histológica fueron significativamente mayores en el grupo de dosis recomendada (36%) comparado con los pacientes en el grupo de placebo (22%). En la semana 44, se observó el mantenimiento de este efecto en un número significativamente mayor de pacientes en curación histológica en los grupos de ustekinumab cada 12 semanas (54%) y cada 8 semanas (59%) comparado con placebo (33%).

En la semana 8 del estudio UNIFI-I y en la semana 44 del estudio UNIFI-M se evaluó una variable combinada de curación de la mucosa histo-endoscópica, definida como sujetos con curación tanto de la mucosa como histológica. Los pacientes que recibieron ustekinumab en la dosis recomendada mostraron mejoras significativas en la variable de curación de la mucosa histo-endoscópica en la semana 8 en el grupo de ustekinumab (18%) comparado con el grupo de placebo (9%). En la semana 44, se observó el mantenimiento de este efecto en un número significativamente mayor de pacientes en curación mucosa histo-endoscópica en los grupos de ustekinumab cada 12 semanas (39%) y cada 8 semanas (46%) comparado con placebo (24%).

Calidad de vida relacionada con la salud.

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ, por sus siglas en inglés), el cuestionario SF-36 y el cuestionario EuroQoL-5D (EQ-5D).

En la semana 8 del estudio UNIFI-I, los pacientes tratados con ustekinumab mostraron mejoras considerablemente mayores y clínicamente relevantes en la puntuación total del IBDQ, en el EQ-5D y la EAV del EQ-5D, y en la Puntuación Resumida del Componente Mental SF-36 y la Puntuación Resumida del Componente Físico SF-36 cuando se comparó con placebo. Estas mejoras se mantuvieron en los pacientes tratados con ustekinumab en el estudio UNIFI-M hasta la semana 44. La mejora en la calidad de vida relacionada con la salud medida por el IBDQ y el SF-36 en general se mantuvo durante la extensión hasta la semana 200.

Los pacientes tratados con ustekinumab experimentaron mejoras significativamente mayores de la productividad laboral, evaluada por una mayor reducción del deterioro laboral global y del deterioro de la actividad, evaluado según el cuestionario WPAL-GH, que los pacientes que recibieron placebo.

Hospitalizaciones e intervenciones quirúrgicas relacionadas con la colitis ulcerosa (CU)

Hasta la semana 8 del estudio UNIFI-I, las proporciones de sujetos con hospitalizaciones relacionadas con la CU fueron significativamente menores entre los sujetos del grupo tratado con la dosis recomendada de ustekinumab (1,6%, 5/322) comparado con los sujetos del grupo de placebo (4,4%, 14/319) y ningún sujeto se sometió a intervenciones quirúrgicas relacionadas con la colitis ulcerosa entre los sujetos que recibieron ustekinumab en la dosis de inducción recomendada comparado con los sujetos del grupo de placebo 0,6% (2/319).

Hasta la semana 44 del estudio UNIFI-M, se observó un número significativamente menor de hospitalizaciones relacionadas con la CU en los sujetos de los grupos de ustekinumab combinados (2,0%, 7/348) comparado con los sujetos del grupo de placebo (5,7%, 10/175). El número de sujetos que se sometieron a intervenciones quirúrgicas relacionadas con la CU fue numéricamente menor en el grupo de ustekinumab (0,6%, 2/348) comparado con los sujetos del grupo de placebo (1,7%, 3/175) hasta la semana 44.

Inmunogenicidad

Se pueden desarrollar anticuerpos frente a ustekinumab durante el tratamiento con ustekinumab y la mayoría son neutralizantes. La formación de anticuerpos anti-ustekinumab se asocia tanto con un aumento del aclaramiento como con una reducción en la eficacia de ustekinumab, excepto en los pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa en donde no se observó una disminución de la eficacia. No existe ninguna relación aparente entre la presencia de anticuerpos anti-ustekinumab y la aparición de reacciones en la zona de inyección.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con ustekinumab en uno o más grupos de la población pediátrica con enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Enfermedad de Crohn pediátrica

La seguridad y eficacia de ustekinumab se evaluó en 48 pacientes pediátricos de al menos 40 kg de peso, en un análisis provisional de un estudio multicéntrico de fase 3 (UNITI-Jr) para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave (definida por una puntuación del Índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica [PCDAI] >30) a lo largo de 52 semanas de tratamiento (8 semanas de tratamiento de inducción y 44 semanas de tratamiento de mantenimiento). Los pacientes incluidos en el estudio no habían respondido adecuadamente o no habían tolerado un tratamiento biológico previo o un tratamiento convencional para la enfermedad de Crohn. El estudio incluyó un tratamiento de inducción abierto con una dosis intravenosa única de ustekinumab, de aproximadamente 6 mg/kg (ver sección 4.2), seguido de una pauta de mantenimiento subcutáneo aleatorizada con doble enmascaramiento de 90 mg de ustekinumab administrado cada 8 semanas o cada 12 semanas.

Resultados de eficacia

La variable primaria del estudio fue la remisión clínica en la semana 8 de inducción (definida como puntuación PCDAI ≤10). La proporción de pacientes que alcanzaron la remisión clínica fue del 52,1 % (25/48) y es comparable a la observada en los estudios de fase 3 de ustekinumab en adultos.

La respuesta clínica se observó ya en la semana 3. La proporción de pacientes con respuesta clínica en la semana 8 (definida como una reducción con respecto al valor inicial en la puntuación PCDAI de > 12,5 puntos con una puntuación PCDAI total no superior a 30) fue del 93,8 % (45/48).

La tabla 13 muestra los análisis para las variables secundarias hasta la semana 44 de mantenimiento.

Tabla 13: Resumen de las variables secundarias hasta la semana 44 de mantenimiento

	90 mg de ustekinumab cada 8 semanas N = 23	90 mg de ustekinumab cada 12 semanas N = 25	Número total de pacientes N = 48
Remisión clínica *	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)
Remisión clínica sin corticosteroides ‡	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)

Remisión clínica para los pacientes que estaban en remisión clínica en la semana 8 de inducción ^a	64,3 % (9/14)	54,5 % (6/11)	60,0 % (15/25)
Respuesta clínica [†]	52,2 % (12/23)	60,0 % (15/25)	56,3 % (27/48)
Respuesta endoscópica [‡]	22,7 % (5/22)	28,0 % (7/25)	25,5 % (12/47)

- ^a La remisión clínica se define como una puntuación PCDAI ≤ 10 puntos.
- [†] La remisión sin corticosteroides se define como una puntuación PCDAI ≤ 10 puntos y no recibir corticosteroides durante al menos 90 días antes de la semana M-44.
- [‡] La respuesta clínica se define como una reducción con respecto al valor inicial en la puntuación PCDAI de $\geq 12,5$ puntos con una puntuación PCDAI total no superior a 30.
- [‡] La respuesta endoscópica se define como una reducción de la puntuación SES-CD de ≥ 50 % o puntuación SES-CD ≤ 2 , en pacientes con una puntuación SES-CD basal de ≥ 3 .

Ajuste en la frecuencia de dosis

Los pacientes que estaban en régimen de mantenimiento y tuvieron pérdida de respuesta basada en los resultados de PCDAI fueron elegibles para un ajuste de dosis. Los pacientes fueron cambiados de un régimen cada 12 semanas a cada 8 semanas, o bien permanecieron en tratamiento cada 8 semanas (ajuste simulado). 2 pacientes fueron cambiados a un intervalo de dosificación más corto. En estos casos, se alcanzó la remisión clínica en el 100% de los pacientes cada 8 semanas después del ajuste de dosis (2/2).

El perfil de seguridad en la dosificación de inducción y de ambos regímenes de dosis de mantenimiento en la población pediátrica con un peso al menos 40 kg es comparable con el establecido en la población adulta con enfermedad de Crohn (ver Sección 4.8)

Biomarcadores inflamatorios séricos y fecales

Las medias del cambio desde el valor inicial en la semana 44 de mantenimiento en las concentraciones de la proteína C reactiva (PCR) y la calprotectina fecal fueron -11,17 mg/L (24,159) y -538,2 mg/kg (1.271,33), respectivamente.

Calidad de vida relacionada con la salud

Las puntuaciones totales del IMPACT-III y todos sus subdominios (síntomas intestinales, síntomas sistémicos relacionados con la fatiga, y bienestar) demostraron mejoras clínicamente relevantes después de 52 semanas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La mediana de tiempo hasta alcanzar la concentración sérica máxima (t_{max}) fue de 8,5 días después de una sola administración subcutánea de 90 mg a sujetos sanos. La mediana de los valores del t_{max} de ustekinumab tras la administración subcutánea de una dosis única de 45 mg o 90 mg a pacientes con psoriasis fue semejante a la observada en los sujetos sanos.

Se calculó que la biodisponibilidad absoluta de ustekinumab después de una sola administración subcutánea era del 57,2% en los pacientes con psoriasis.

Distribución

La mediana del volumen de distribución durante la fase terminal (V_z) tras una única administración intravenosa a pacientes con psoriasis fue de 57 a 83 ml/kg.

Biotransformación

No se conoce exactamente cuál es la vía metabólica de ustekinumab.

Eliminación

La mediana del aclaramiento (Cl) sistémico después de una sola administración intravenosa a pacientes con psoriasis osciló entre 1,99 y 2,34 ml/día/kg. La mediana de la semivida ($t_{1/2}$) de

ustekinumab fue aproximadamente de 3 semanas en los pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, con un intervalo de 15 a 32 días en todos los ensayos de psoriasis y artritis psoriásica. En un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento aparente (CL/F) y el volumen de distribución aparente (V/F) fueron de 0,465 l/día y 15,7 l, respectivamente, en los pacientes con psoriasis. El sexo no influyó en el CL/F del ustekinumab. El análisis farmacocinético poblacional mostró una tendencia hacia un aumento del aclaramiento de ustekinumab en los pacientes con anticuerpos positivos frente a ustekinumab.

Linealidad entre dosis

La exposición sistémica a ustekinumab (C_{max} y AUC) aumentó de manera aproximadamente proporcional a la dosis después de una sola administración intravenosa de dosis de entre 0,09 mg/kg y 4,5 mg/kg, o después de una sola administración subcutánea de dosis de aproximadamente 24 mg a 240 mg a pacientes con psoriasis.

Dosis única frente a dosis múltiples

Los perfiles de concentración sérica-tiempo de ustekinumab resultaron en general predecibles después de la administración subcutánea de dosis únicas o múltiples. En pacientes con psoriasis, las concentraciones séricas en estado estacionario de ustekinumab se alcanzaron hacia la Semana 28 tras la administración inicial de dosis subcutáneas en las Semanas 0 y 4, seguidas de dosis cada 12 semanas. La mediana de la concentración mínima en estado estacionario fue de 0,21 µg/ml a 0,26 µg/ml (45 mg) y de 0,47 µg/ml a 0,49 µg/ml (90 mg). No se observó acumulación aparente en la concentración sérica de ustekinumab con el tiempo tras su administración subcutánea cada 12 semanas.

En pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, después de una dosis intravenosa de ~6 mg/kg, a partir de la semana 8, se administró una dosis subcutánea de mantenimiento de 90 mg de ustekinumab cada 8 o 12 semanas. La concentración en estado estacionario de ustekinumab se alcanzó al inicio de la segunda dosis de mantenimiento. En pacientes con enfermedad de Crohn, la mediana de la concentración mínima en estado estacionario fue de 1,97 µg/ml a 2,24 µg/ml y de 0,61 µg/ml a 0,76 µg/ml para 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas o cada 12 semanas, respectivamente. En pacientes con colitis ulcerosa, la mediana de la concentración mínima en estado estacionario fue de 2,69 µg/ml a 3,09 µg/ml y de 0,92 µg/ml a 1,19 µg/ml para 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas o cada 12 semanas. Las concentraciones mínimas en estado estacionario de ustekinumab resultantes de la administración de 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas se asociaron con tasas de remisión clínica más altas que las concentraciones mínimas en equilibrio después de la administración de 90 mg cada 12 semanas.

Efectos del peso en la farmacocinética

En un análisis farmacocinético poblacional utilizando los datos de pacientes con psoriasis, se observó que el peso corporal era la covariable más significativa que afectaba al aclaramiento de ustekinumab. La mediana del CL/F en los pacientes con peso > 100 kg fue aproximadamente un 55% mayor que entre los pacientes con peso ≤ 100 kg. La mediana del V/F de los pacientes con peso > 100 kg fue aproximadamente un 37% mayor que la de los enfermos con peso ≤ 100 kg. Las medianas de las concentraciones séricas de ustekinumab en los pacientes de mayor peso (> 100 kg) del grupo de 90 mg fueron similares a las de los pacientes de menor peso (≤ 100 kg) del grupo de 45 mg. Se han obtenido resultados similares en el análisis farmacocinético poblacional confirmatorio utilizando datos de pacientes con artritis psoriásica.

Ajuste de la frecuencia de administración

En los pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, según los datos observados y los análisis de farmacocinética poblacional, los pacientes aleatorizados que perdieron la respuesta al tratamiento presentaron concentraciones séricas de ustekinumab más bajas a lo largo del tiempo en comparación con los pacientes que no perdieron la respuesta. En la enfermedad de Crohn, el ajuste de la dosis de 90 mg cada 12 semanas a 90 mg cada 8 semanas se asoció a un aumento de las concentraciones séricas mínimas de ustekinumab y al consiguiente aumento de la eficacia. En la colitis ulcerosa, las simulaciones basadas en modelos de farmacocinética poblacional demostraron que cabe esperar que el ajuste de la dosis de 90 mg cada 12 semanas a cada 8 semanas multiplique por 3 las concentraciones

mínimas de ustekinumab en estado estacionario de ustekinumab. Además, basándose en los datos de ensayos clínicos en pacientes con colitis ulcerosa, se estableció una relación exposición-respuesta positiva entre las concentraciones mínimas, y la remisión clínica y la curación de la mucosa.

Poblaciones especiales

No se dispone de datos farmacocinéticos referentes a pacientes con insuficiencia renal o hepática. No se han realizado ensayos específicos en pacientes de edad avanzada.

La farmacocinética de ustekinumab en general, fue similar entre los pacientes con psoriasis y con colitis ulcerosa asiáticos y no asiáticos.

En pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, la variabilidad en el aclaramiento de ustekinumab se vio afectada por el peso corporal, el nivel de albúmina en suero, el sexo y la situación de anticuerpos a ustekinumab mientras que el peso corporal fue la principal covariable afectada por el volumen de distribución. Asimismo, en la enfermedad de Crohn, el aclaramiento se vio afectado por la proteína C-reactiva, la situación de fracaso a antagonista de los TNF y la raza (asiática frente a no asiática). El impacto de estas covariantes estaba dentro del $\pm 20\%$ del valor típico o de referencia del correspondiente parámetro farmacocinético, por lo que no está justificado ajustar la dosis para estas covariantes. El uso concomitante de inmunomoduladores no tuvo un impacto significativo en la disposición de ustekinumab.

En el análisis farmacocinético poblacional no hubo indicios de que el tabaco o el alcohol afectaran a la farmacocinética de ustekinumab.

La biodisponibilidad de ustekinumab tras la administración con jeringa o pluma precargada fue comparable.

Las concentraciones séricas de ustekinumab en pacientes con psoriasis pediátrica de 6 a 17 años de edad, tratados con la dosis recomendada en función del peso, fueron generalmente comparables a las de la población adulta con psoriasis tratados con la dosis para adultos. Las concentraciones séricas de ustekinumab en pacientes con psoriasis pediátrica de 12-17 años de edad (CADMUS) tratados con la mitad de la dosis recomendada en función del peso fueron generalmente más bajas que las de los adultos.

Las concentraciones séricas en estado estacionario en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn de al menos 40 kg de peso fueron comparables a las de la población adulta con enfermedad de Crohn.

Regulación de las enzimas CYP450

Los efectos de IL-12 o IL-23 en la regulación de las enzimas de CYP450 fueron evaluados en un ensayo *in vitro* en el que se usaron hepatocitos humanos y en el cual se observó que a niveles de 10 ng/ml de IL-12 y/o IL-23, no se alteraban las actividades de las enzimas humanas del CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, o 3A4; ver sección 4.5).

Un estudio de fase 1, abierto y de interacción medicamentosa, Estudio CNT01275CRD1003, se llevó a cabo para evaluar el efecto de ustekinumab sobre las actividades de las enzimas del citocromo P450 tras la dosificación de inducción y mantenimiento en pacientes con enfermedad de Crohn activa (n=18). No se observaron cambios clínicamente significativos en la exposición a la cafeína (sustrato de CYP1A2), warfarina (sustrato de CYP2C9), omeprazol (sustrato de CYP2C19), dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) o midazolam (sustrato de CYP3A) cuando se usaron de manera concomitante con ustekinumab a la dosis recomendada aprobada en pacientes con enfermedad de Crohn (ver sección 4.5).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales (p. ej., toxicidad orgánica) para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para el desarrollo y la reproducción, incluidas evaluaciones farmacológicas de la seguridad. En los estudios de toxicidad

para el desarrollo y la reproducción realizados en macacos cynomolgus no se observaron efectos adversos sobre los índices de fertilidad masculina, ni defectos congénitos o efectos tóxicos sobre el desarrollo. No se advirtieron efectos adversos sobre los índices de fertilidad femenina mediante un anticuerpo análogo frente a la IL-12/23 en ratones.

Las dosis empleadas en los estudios con animales llegaron a ser hasta unas 45 veces mayores que la dosis máxima equivalente destinada a administrarse a pacientes con psoriasis y produjeron en los monos concentraciones séricas máximas más de 100 veces mayores que las observadas en el ser humano.

No se realizaron estudios de carcinogénesis con ustekinumab a causa de la ausencia de modelos apropiados para un anticuerpo sin reactividad cruzada con la p40 de la IL-12/23 de los roedores.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

STELARA 45 mg solución inyectable
2 años

STELARA 45 mg solución inyectable en jeringa precargada
3 años

STELARA 90 mg solución inyectable en jeringa precargada
3 años

Las jeringas precargadas individuales se pueden conservar a temperatura ambiente hasta 30 °C durante como máximo un único periodo de tiempo de hasta 30 días en su caja original con el fin de protegerlas de la luz. Escriba la fecha cuando la jeringa precargada se retira por primera vez de la nevera y la fecha cuando se tiene que desechar en el espacio previsto del embalaje exterior. La fecha de desecho no debe exceder la fecha de caducidad original impresa en la caja. Una vez que una jeringa se ha conservado a temperatura ambiente (hasta como máximo 30 °C), no se debe guardar de nuevo en la nevera. Deseche la jeringa si no se utiliza dentro de los 30 días de conservación a temperatura ambiente o a partir de la fecha de caducidad original, cualquiera de las dos que ocurra antes.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2 °C y 8 °C). No congelar.
Conservar el vial o la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
Si fuera necesario, las jeringas precargadas individuales se pueden conservar a temperatura ambiente hasta como máximo 30 °C (ver sección 6.3).

6.5 Naturaleza y contenido del envase

STELARA 45 mg solución inyectable

Solución de 0,5 ml en un vial de vidrio de tipo I de 2 ml cerrado con un tapón de caucho butilo recubierto.

STELARA 45 mg solución inyectable en jeringa precargada

Solución de 0,5 ml en una jeringa de vidrio de tipo I de 1 ml con una aguja de acero inoxidable fija y una tapa de la aguja que contiene goma natural seca (un derivado del látex). La jeringa está equipada con un dispositivo de seguridad.

STELARA 90 mg solución inyectable en jeringa precargada

Solución de 1 ml en una jeringa de vidrio de tipo I de 1 ml con una aguja de acero inoxidable fija y una tapa de la aguja que contiene goma natural seca (un derivado del látex). La jeringa está equipada con un dispositivo de seguridad.

STELARA se presenta en un envase de 1 vial o un envase de 1 jeringa precargada.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución del vial o la jeringa precargada de STELARA no debe agitarse. Antes de su administración subcutánea, la solución debe examinarse en busca de partículas o cambios de color. La solución es transparente o ligeramente opalescente, entre incolora y de color amarillo claro, y puede contener unas pocas partículas de proteína pequeñas, translúcidas o blancas. No es raro que las soluciones proteináceas tengan este aspecto. El medicamento no debe utilizarse si la solución presenta cambio de color o aspecto turbio, o si se observan partículas extrañas. Antes de la administración, se debe dejar que STELARA alcance temperatura ambiente (media hora, aproximadamente). Las instrucciones detalladas de uso se indican en el prospecto.

STELARA no contiene conservantes; por lo tanto, no se debe utilizar el resto del medicamento que quede sin usar en el vial o la jeringa. STELARA se suministra en un vial o una jeringa precargada estéril, de un solo uso. La jeringa, la aguja y el vial nunca deben ser reutilizados. 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.

Cuando se utilice el vial de dosis única, se recomienda utilizar una jeringa de 1 ml con una aguja de un calibre 27 G, ½ pulgada (13 mm).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

STELARA 45 mg solución inyectable

EU/1/08/494/001

STELARA 45 mg solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/08/494/003

STELARA 90 mg solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/08/494/004

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

Fecha de la primera autorización: 16 de enero de 2009

Fecha de la última renovación: 19 de septiembre 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

STELARA 45 mg solución inyectable en pluma precargada
STELARA 90 mg solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

STELARA 45 mg solución inyectable en pluma precargada
Cada pluma precargada contiene 45 mg de ustekinumab en 0,5 ml.

STELARA 90 mg solución inyectable en pluma precargada
Cada pluma precargada contiene 90 mg de ustekinumab en 1 ml.

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1κ anti interleucina (IL)-12/23 totalmente humano que se produce en una línea celular del mieloma de ratón utilizando tecnología del ADN recombinante.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

STELARA 45 mg solución inyectable en pluma precargada
Solución inyectable.

STELARA 90 mg solución inyectable en pluma precargada
Solución inyectable.

La solución es transparente ligeramente opalescente, entre incolora a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Psoriasis en placas

STELARA está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas, de moderada a grave, en los adultos que no responden, tienen contraindicado o no toleran otros tratamientos sistémicos, incluyendo ciclosporina, metotrexato (MTX) o PUVA (psoraleno y ultravioleta A) (ver sección 5.1).

Artritis psoriásica (PsA)

STELARA, solo o en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos cuando la respuesta a tratamientos previos no biológicos con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) ha sido inadecuada (ver sección 5.1).

Enfermedad de Crohn

STELARA está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a antagonistas de TNFalfa.

Colitis ulcerosa

STELARA está indicado para el tratamiento de la 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 o a un medicamento biológico.

4.2 Posología y forma de administración

STELARA ha de utilizarse bajo la dirección y la supervisión de médicos que tengan experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las afecciones para las que está indicado STELARA.

Posología

Psoriasis en placas

La posología recomendada de STELARA consiste en una dosis inicial de 45 mg administrada por vía subcutánea, seguida de otra dosis de 45 mg 4 semanas después y posteriormente cada 12 semanas.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento a los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento.

Pacientes con un peso corporal > 100 kg

En pacientes con un peso corporal > 100 kg la dosis inicial es de 90 mg administrada por vía subcutánea, seguida de una dosis de 90 mg 4 semanas después y posteriormente cada 12 semanas. En estos pacientes, la dosis de 45 mg también ha demostrado ser eficaz. Sin embargo, la eficacia fue mayor con la dosis de 90 mg (ver sección 5.1, Tabla 4).

Artritis psoriásica (PsA)

La posología recomendada de STELARA consiste en una dosis inicial de 45 mg administrada por vía subcutánea, seguida de otra dosis de 45 mg 4 semanas después y posteriormente cada 12 semanas. Como alternativa, se puede utilizar una dosis de 90 mg en los pacientes con un peso superior a 100 kilogramos.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento a los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En pacientes de edad avanzada no es necesario un ajuste de dosis (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal y hepática

STELARA no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No pueden hacerse recomendaciones posológicas.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de STELARA en niños con psoriasis menores de 6 años de edad ni en niños con artritis psoriásica menores de 18 años de edad. La pluma precargada no se ha estudiado en la población pediátrica y su uso no se recomienda en pacientes pediátricos. Para consultar la posología y forma de administración en pacientes pediátricos de 6 años en adelante con psoriasis, ver la sección 4.2 de la ficha técnica de la jeringa precargada.

Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa

La pauta terapéutica establece que la primera dosis de STELARA se administre por vía intravenosa. Para la posología del tratamiento intravenoso, ver sección 4.2 de la ficha técnica de STELARA 130 mg concentrado para solución para perfusión.

La primera dosis subcutánea de 90 mg de STELARA se debe administrar en la semana 8 después de la dosis intravenosa. Después de esto, se recomienda administrar una dosis cada 12 semanas.

Los pacientes que no muestran una respuesta adecuada 8 semanas después de la primera dosis subcutánea, pueden recibir una segunda dosis subcutánea en ese momento (ver sección 5.1).

Los pacientes que pierdan respuesta con la pauta de 12 semanas, pueden beneficiarse de un aumento en la frecuencia de administración cada 8 semanas (ver sección 5.1, sección 5.2).

Los pacientes pueden después continuar con la pauta cada 8 semanas o cada 12 semanas de acuerdo con el criterio clínico (ver sección 5.1).

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que no muestren indicios de beneficio terapéutico 16 semanas después de la dosis de inducción intravenosa o después de 16 semanas de cambiar a la pauta de mantenimiento cada 8 semanas.

Durante el tratamiento con STELARA se podrá mantener la administración de inmunomoduladores y/o corticosteroides. En pacientes que hayan respondido al tratamiento con STELARA, se podrán reducir o suspender los corticosteroides de conformidad con las prácticas asistenciales habituales.

En la enfermedad de Crohn o en la colitis ulcerosa, si se interrumpe el tratamiento, es seguro y eficaz reanudar con una dosis subcutánea cada 8 semanas.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal y hepática

No se ha estudiado STELARA en estas poblaciones de pacientes. No se pueden realizar recomendaciones posológicas.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de STELARA para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en pacientes pediátricos que pesen menos de 40 kg o la colitis ulcerosa en niños menores de 18 años. No se dispone de datos. La pluma precargada no se ha estudiado en la población pediátrica y su uso no se recomienda en pacientes pediátricos. Ver sección 4.2 de la ficha técnica de concentrado para solución para perfusión y jeringa precargada para la posología y el método de administración en pacientes pediátricos de al menos 40 kg de peso con enfermedad de Crohn.

Forma de administración

STELARA 45 mg y 90 mg en plumas precargadas son para inyección subcutánea exclusivamente. En la medida de lo posible, se evitarán como lugares de inyección las zonas de la piel que manifiesten psoriasis.

Después de haber aprendido correctamente la técnica de la inyección subcutánea, los pacientes o sus cuidadores podrán inyectar STELARA si el médico lo considera apropiado. Sin embargo, el médico se debe asegurar de realizar un adecuado seguimiento de los pacientes. Se debe indicar a los pacientes o sus cuidadores que inyecten toda la cantidad de STELARA conforme a las instrucciones del prospecto. Las instrucciones completas de administración se pueden consultarse en el prospecto.

Para más recomendaciones sobre la preparación y las precauciones especiales de manejo, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

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

Infecciones activas clínicamente importantes (e.g. tuberculosis activa; ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Infecciones

Ustekinumab puede aumentar el riesgo de infecciones y reactivar las infecciones latentes. En los ensayos clínicos y en un estudio observacional poscomercialización en pacientes con psoriasis se han observado infecciones graves bacterianas, fúngicas y víricas en pacientes tratados con STELARA (ver sección 4.8).

Se han comunicado casos de infecciones oportunistas en pacientes tratados con ustekinumab, incluyendo reactivación de la tuberculosis, otras infecciones bacterianas oportunistas (entre las que se incluyen infección micobacteriana atípica, meningitis por *Listeria*, neumonía por *Legionella* y nocardiosis), infecciones fúngicas oportunistas, infecciones víricas oportunistas (incluida la encefalitis, causada por herpes simple 2) e infecciones parasitarias (incluida la toxoplasmosis ocular).

Se actuará con precaución cuando se valore la administración de STELARA a pacientes con alguna infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes (ver sección 4.3).

Antes de iniciar el tratamiento con STELARA, se debe comprobar si el paciente padece infección por tuberculosis. STELARA no debe ser administrado a pacientes con tuberculosis activa (ver sección 4.3). Antes de administrar STELARA, se debe iniciar el tratamiento de la tuberculosis latente. En pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa, cuando no se pueda confirmar que han recibido un ciclo suficiente de tratamiento, se debe considerar instaurar un tratamiento anti-tuberculoso antes de administrar STELARA. En los pacientes tratados con STELARA se debe controlar atentamente la presencia de signos y síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.

Se debe pedir a los pacientes que acudan al médico si presentan signos o síntomas indicativos de infección. Si un paciente contrae una infección grave, debe ser vigilado atentamente y no se le administrará STELARA hasta que la infección haya sido resuelta.

Tumores malignos

Los inmunosupresores como ustekinumab pueden aumentar el riesgo de sufrir tumores malignos. Algunos de los pacientes tratados con STELARA en ensayos clínicos y en un estudio observacional poscomercialización en pacientes con psoriasis presentaron tumores malignos cutáneos y no cutáneos (ver sección 4.8). El riesgo de sufrir tumores malignos puede ser mayor en pacientes con psoriasis que han recibido tratamiento con otros biológicos durante el curso de su enfermedad.

No se han realizado ensayos en los que participaran pacientes con antecedentes de cáncer, ni en los que se siguiera tratando a pacientes que presentaran un tumor maligno mientras recibían STELARA. Por tanto, hay que tener precaución si se piensa administrar STELARA a estos pacientes.

Todos los pacientes deben ser vigilados, y en particular aquellos mayores de 60 años, pacientes con historial médico de tratamiento inmunosupresor prolongado o aquellos con antecedentes de tratamiento PUVA, por la aparición de cáncer de piel (ver sección 4.8).

Reacciones de hipersensibilidad sistémica y respiratoria

Sistémica

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves en la experiencia poscomercialización, en algunos casos varios días después del tratamiento. Aparecieron anafilaxia y angioedema. Si se produce una reacción anafiláctica o alguna otra reacción de hipersensibilidad grave, se debe instaurar el tratamiento adecuado y suspender la administración de STELARA (ver sección 4.8).

Respiratoria

Se han notificado casos de alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica y neumonía organizativa no infecciosa durante el uso posautorización de ustekinumab. Los síntomas clínicos incluían tos, disnea e infiltrados intersticiales tras la administración de una a tres dosis. Las consecuencias graves han incluido fallo respiratorio y hospitalización prolongada. Se notificó una mejoría tras la discontinuación de ustekinumab y también, en algunos casos, tras la administración de corticosteroides. Si la infección ha sido descartada y el diagnóstico es confirmado, interrumpa ustekinumab e inicie el tratamiento adecuado (ver sección 4.8).

Acontecimientos cardiovasculares

Se han observado acontecimientos cardiovasculares, incluidos infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, en pacientes con psoriasis expuestos a STELARA en un estudio observacional poscomercialización. Los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular se deben evaluar regularmente durante el tratamiento con STELARA.

Sensibilidad al látex

La tapa de la aguja situada dentro del capuchón inferior de la pluma precargada se fabrica a partir de goma natural seca (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

Vacunas

Se recomienda no administrar vacunas de virus vivos o bacterias vivas (como la del Bacilo de Calmette y Guérin (BCG)) al mismo tiempo que STELARA. No se han realizado ensayos concretos con pacientes que hubieran recibido recientemente vacunas de virus vivos o bacterias vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos en pacientes que recibieron STELARA. Antes de administrar una vacuna de virus vivos o bacterias vivas, se debe interrumpir el tratamiento con STELARA durante al menos 15 semanas después de la última dosis y podrá ser reanudado como mínimo 2 semanas después de la vacunación. Para mayor información y orientación sobre el uso concomitante de inmunosupresores tras la vacunación, los médicos encargados de la prescripción deben consultar la ficha técnica de cada vacuna en cuestión.

No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos *in útero* a ustekinumab hasta doce meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables (ver secciones 4.5 y 4.6). Si existe un beneficio clínico claro para un lactante determinado, podría considerarse la administración de una vacuna viva de forma más temprana, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

Los pacientes tratados con STELARA pueden recibir al mismo tiempo vacunas inactivadas o sin microorganismos vivos.

El tratamiento a largo plazo con STELARA no reduce la respuesta humoral inmune a la vacuna antineumocócica de polisacáridos o a la vacuna del tétanos (ver sección 5.1).

Tratamiento inmunosupresor concomitante

En los estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de STELARA en combinación con inmunosupresores, incluidos los biológicos, o con fototerapia. En los estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante de MTX no pareció influir en la seguridad o eficacia de STELARA. En estudios de la enfermedad de Crohn y de colitis ulcerosa, no se observó que el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides afectara a la seguridad o eficacia de STELARA. Se extremará la precaución cuando se considere el uso simultáneo de otros inmunosupresores y STELARA o durante la transición tras la administración de otros inmunosupresores biológicos (ver sección 4.5).

Inmunoterapia

No se ha evaluado STELARA en pacientes que han recibido inmunoterapia alérgica. Se desconoce si STELARA puede afectar a la inmunoterapia alérgica.

Reacciones cutáneas graves

En pacientes con psoriasis, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con ustekinumab (ver sección 4.8). Los pacientes con psoriasis en placas pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica, presentando síntomas que pueden no ser distinguidos clínicamente de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad. Como parte del seguimiento de la psoriasis del paciente, los médicos deben prestar atención a los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instaurar el tratamiento adecuado. Se debe interrumpir el tratamiento con STELARA si se sospecha de una reacción al fármaco.

Afecciones relacionadas con el lupus

Se han notificado casos de afecciones relacionadas con el lupus en pacientes tratados con ustekinumab, incluido lupus eritematoso cutáneo y síndrome tipo lupus. Si se producen lesiones, especialmente en zonas de la piel expuestas al sol, o si van acompañadas de artralgia, el paciente debe acudir al médico de inmediato. Si se confirma el diagnóstico de una afección relacionada con el lupus, se debe suspender la administración de ustekinumab e iniciar el tratamiento adecuado.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se detectaron diferencias generales de eficacia o seguridad en los pacientes de 65 o más años de edad tratados con STELARA en comparación con pacientes más jóvenes en estudios clínicos en las indicaciones aprobadas, sin embargo, el número de pacientes tratados de 65 o más años de edad no es suficiente para determinar si tienen una respuesta diferente a la de los pacientes jóvenes. Se debe tener precaución al tratar a los pacientes en edad avanzada debido a que, en general, existe una elevada incidencia de infecciones en esta población.

Polisorbato 80

STELARA contiene 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) o 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) de polisorbato 80 (E433) en cada unidad de dosificación, equivalente a 0,04 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se deben administrar vacunas de microorganismos vivos atenuados al mismo tiempo que STELARA.

No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos *in útero* a ustekinumab hasta doce meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables (ver secciones 4.4 y 4.6). Si existe un beneficio clínico claro para un lactante determinado, podría considerarse la administración de una vacuna viva de forma más temprana, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

En el análisis de farmacocinética poblacional de los ensayos en fase 3 se investigó el efecto de los medicamentos concomitantes más utilizados en los pacientes con psoriasis (incluidos paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, metformina, atorvastatina, levotiroxina) sobre la farmacocinética de ustekinumab. No hubo indicios de interacciones con estos medicamentos administrados concomitantemente. En el análisis se partió de la base de que al menos 100 pacientes ($> 5\%$ de la población estudiada) recibían tratamiento concomitantemente con estos medicamentos durante al menos el 90% del periodo de estudio. La farmacocinética de ustekinumab no se vio impactada por el uso concomitante de MTX, AINEs, 6-mercaptopurina, azatioprina y corticosteroides orales en pacientes con artritis psoriásica, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, o por una exposición previa a agentes anti-TNF α en pacientes con artritis psoriásica o enfermedad de Crohn o por la exposición previa a medicamentos biológicos (es decir, agentes anti-TNF α y/o vedolizumab) en pacientes con colitis ulcerosa.

Los resultados de un ensayo *in vitro* y un estudio de fase 1 en sujetos con enfermedad de Crohn activa no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en pacientes que reciben de forma concomitante los sustratos de CYP450 (ver sección 5.2).

En los estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de STELARA en combinación con inmunosupresores, incluidos los biológicos, o con fototerapia. En los estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante de MTX no pareció influir en la seguridad ni eficacia de STELARA. En estudios de la enfermedad de Crohn y de colitis ulcerosa, no se observó que el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides afectara a la seguridad o eficacia de STELARA (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 15 semanas después del tratamiento.

Embarazo

Los datos obtenidos tras el seguimiento prospectivo de más de 450 pacientes embarazadas expuestas a STELARA en el primer trimestre de embarazo, no indican un mayor riesgo de malformaciones congénitas graves en el recién nacido.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Sin embargo, la experiencia clínica disponible es limitada. Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de STELARA en el embarazo.

Ustekinumab atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de lactantes nacidos de pacientes tratadas con ustekinumab durante el embarazo. El impacto clínico es desconocido, sin embargo, el riesgo de infección en los lactantes expuestos *in útero* a ustekinumab podría aumentar después del nacimiento.

No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos *in útero* a ustekinumab hasta doce meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables (ver secciones 4.4 y 4.5). Si existe un beneficio clínico claro para un lactante determinado, se podría considerar la administración de una vacuna viva de forma más temprana, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

Lactancia

Los escasos datos que se han publicado sugieren que la cantidad de ustekinumab que se excreta en la leche materna humana es muy pequeña. Se desconoce si ustekinumab se absorbe sistémicamente tras su ingestión. Dado el potencial de ustekinumab para producir reacciones adversas en los lactantes, la decisión de interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento y hasta 15 semanas después del tratamiento o suspender el tratamiento con STELARA debe adoptarse teniendo en cuenta los efectos beneficiosos de la lactancia materna para el niño y los beneficios del tratamiento con STELARA para la mujer.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de ustekinumab sobre la fertilidad en humanos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes (> 5%) en los periodos controlados de los estudios clínicos con ustekinumab de psoriasis en adultos, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa fueron nasofaringitis y cefalea. La mayoría fueron consideradas como leves y no fue necesario interrumpir el tratamiento de estudio. La reacción adversa más grave que ha sido notificada con STELARA es la reacción de hipersensibilidad grave incluida la anafilaxis (ver sección 4.4). El perfil de seguridad global fue similar en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Tabla de reacciones adversas

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición en adultos a ustekinumab en 14 estudios de fase 2 y fase 3 en 6.710 pacientes (4.135 con psoriasis y/o artritis psoriásica, 1.749 con enfermedad de Crohn y 826 pacientes con colitis ulcerosa). Esto incluye la exposición a STELARA en los periodos controlados y no controlados de los estudios clínicos en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa durante al menos 6 meses (4.577 pacientes) o al menos 1 año (3.648 pacientes). 2.194 pacientes con psoriasis, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa durante al menos 4 años, mientras que 1.148 pacientes con psoriasis o enfermedad de Crohn fueron expuestos durante al menos 5 años.

La Tabla 1 contiene un listado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de pacientes adultos con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, así como las reacciones adversas notificadas en la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas se han clasificado según la Clasificación por órganos y sistemas y por orden de frecuencia, empleando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1 Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia: Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, sinusitis Poco frecuentes: celulitis, infecciones dentales, herpes zóster, infección de las vías respiratorias bajas, infección vírica de vías respiratorias altas, infección micótica vulvovaginal
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad (incluyendo exantema, urticaria) Raras: reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxis, angioedema)
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes: depresión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: mareo, cefalea Poco frecuentes: parálisis facial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: dolor orofaríngeo Poco frecuentes: congestión nasal Raras: alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica Muy raras: neumonía organizativa*
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: prurito Poco frecuentes: psoriasis pustular, exfoliación de la piel, acné Raras: dermatitis exfoliativa, vasculitis por hipersensibilidad Muy raras: penfigoide ampollosa, lupus eritematoso cutáneo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: dolor de espalda, mialgias, artralgia Muy raras: síndrome tipo lupus
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: cansancio, eritema en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección Poco frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, tumefacción y prurito), astenia

* Ver sección 4.4, Reacciones de hipersensibilidad sistémica y respiratoria.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En los ensayos controlados con placebo de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, las tasas de infecciones o de infecciones graves fueron similares entre los pacientes tratados con ustekinumab y los tratados con placebo. En la fase controlada con placebo de estos ensayos clínicos, la tasa de infecciones fue de 1,36 por años-paciente de seguimiento en los pacientes tratados con ustekinumab y de 1,34 en los tratados con placebo. Se produjeron infecciones graves con una tasa de 0,03 por años-paciente de seguimiento en los pacientes tratados con ustekinumab (30 infecciones graves en 930 años-paciente de seguimiento) y de 0,03 en los tratados con placebo (15 infecciones graves en 434 años-paciente de seguimiento) (ver sección 4.4).

En los períodos controlados y no controlados de los estudios clínicos sobre psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, representando 15.227 años-paciente de exposición a ustekinumab en 6.710 pacientes, la mediana del seguimiento fue de 1,2 años; 1,7 años para los estudios de enfermedad psoriásica, 0,6 años para los estudios de enfermedad de Crohn y 2,3 años para los estudios de colitis ulcerosa. La tasa de infección fue de 0,85 por años-paciente de seguimiento en pacientes tratados con ustekinumab, y la tasa de infecciones graves fue de 0,02 por años-paciente de seguimiento en pacientes tratados con ustekinumab (289 infecciones graves en 15.227 años-paciente de seguimiento) y las infecciones graves notificadas incluyeron neumonía, absceso anal, celulitis, diverticulitis, gastroenteritis e infecciones virales.

En los ensayos clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que se trataron al mismo tiempo con isoniazida no presentaron tuberculosis.

Tumores malignos

En la fase controlada con placebo de los ensayos clínicos de psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, la incidencia de tumores malignos, excluido el cáncer de piel no-melanoma, fue de 0,11 por 100 años-paciente de seguimiento entre los pacientes tratados con ustekinumab (1 paciente en 929 años-paciente de seguimiento) frente a 0,23 en los que recibieron placebo (1 paciente en 434 años-paciente de seguimiento). La incidencia del cáncer de piel no-melanoma fue de 0,43 por 100 años-paciente de seguimiento en los tratados con ustekinumab (4 pacientes en 929 años-paciente de seguimiento) frente a 0,46 en los tratados con placebo (2 pacientes en 433 años-paciente de seguimiento).

En los períodos controlados y no controlados de los estudios clínicos sobre psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, que representan 15.205 años-paciente de exposición a ustekinumab en 6.710 pacientes, la mediana del seguimiento fue de 1,2 años; 1,7 años para los estudios de enfermedad psoriásica, 0,6 años para los estudios de enfermedad de Crohn y 2,3 años para los estudios de colitis ulcerosa. Se notificaron tumores malignos, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, en 76 pacientes en 15.205 años-paciente de seguimiento (incidencia de 0,50 por cada 100 años-paciente de seguimiento para pacientes tratados con ustekinumab). La incidencia de

tumores malignos notificados en pacientes tratados con ustekinumab fue comparable a la incidencia esperada en la población general (índice de incidencia normalizado = 0,94 [intervalo de confianza del 95%: 0,73, 1,18], ajustado por edad, género y raza). Los tumores malignos observados con mayor frecuencia, además del cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, melanoma, cáncer colorrectal y cáncer de mama. La incidencia de cáncer de piel no melanoma fue de 0,46 por cada 100 años-paciente de seguimiento para pacientes tratados con ustekinumab (69 pacientes en 15.165 años-paciente de seguimiento). El ratio de pacientes con cáncer de piel basal frente al cáncer de piel de células escamosas (3:1) es comparable con la proporción esperada en la población general (ver sección 4.4).

Reacciones de hipersensibilidad

Durante los períodos controlados de los estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica con ustekinumab, se han observado erupción y urticaria en <1% de los pacientes (ver sección 4.4).

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 nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos se han administrado por vía intravenosa dosis únicas de hasta 6 mg/kg sin que haya aparecido toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar el tratamiento sintomático apropiado inmediatamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la interleucina, código ATC: L04AC05.

Mecanismo de acción

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1κ totalmente humano que se une con especificidad a la subunidad proteica p40 que comparten las citocinas interleucinas humanas (IL)-12 e IL-23. Ustekinumab inhibe la bioactividad de la IL-12 y la IL-23 humanas al impedir la unión de p40 a la proteína receptora IL-12Rβ1, expresada en la superficie de las células inmunitarias. Ustekinumab no puede unirse ni a la IL-12 ni a la IL-23 que ya estén previamente unidas a los receptores IL-12Rβ1 en la superficie celular. Por ello, es poco probable que ustekinumab contribuya a la citotoxicidad mediada por el complemento o por anticuerpos de células con receptores de la IL-12 y/o la IL-23. La IL-12 y la IL-23 son citocinas heterodímeras secretadas por las células presentadoras de antígenos activadas, como los macrófagos y las células dendríticas, y ambas citoquinas participan en funciones inmunitarias; la IL-12 estimula las células *natural Killer* (NK) y conduce a la diferenciación de células T CD4+ a las células con fenotipo T *helper* 1 (Th1), la IL-23 induce la vía T *helper* 17 (Th17). Sin embargo, las alteraciones en la regulación de la IL-12 y la IL-23 se han asociado con enfermedades de mediación inmunitaria, como la psoriasis, la artritis psoriásica, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

Debido a la unión de ustekinumab a la subunidad p40 que comparten la IL-12 y la IL-23, ustekinumab puede ejercer su efecto clínico en psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y en colitis ulcerosa a través de la interrupción de las vías de las citoquinas Th1 y Th17, que son centrales en la patología de estas enfermedades.

En los pacientes con enfermedad de Crohn, el tratamiento con ustekinumab provocó una disminución de los marcadores inflamatorios, incluida la Proteína C-Reactiva (PCR) y la calprotectina fecal durante la fase de inducción, que se mantuvo después a lo largo de la fase de mantenimiento. La PCR fue evaluada durante el estudio de extensión y las reducciones observadas durante la fase de mantenimiento se mantuvieron en general hasta la semana 252.

En pacientes con colitis ulcerosa, el tratamiento con ustekinumab provocó una disminución de los marcadores inflamatorios, incluyendo la PCR y la calprotectina fecal durante la fase de inducción, que se mantuvo a lo largo de la fase de mantenimiento y el estudio de extensión hasta la semana 200.

Inmunización

Durante el periodo de extensión a largo plazo del estudio de Psoriasis 2 (PHOENIX 2), los pacientes adultos tratados con STELARA durante al menos 3 años y medio tuvieron una respuesta de anticuerpos similar a la del grupo control de pacientes con psoriasis tratada con medicación no sistémica, tras la administración de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna antitetánica. Proporciones similares de pacientes adultos desarrollaron niveles protectores de anticuerpos anti-neumocócicos y anticuerpos contra el tétanos y los valores cuantitativos de anticuerpos eran similares entre los pacientes tratados con STELARA y los pacientes del grupo control.

Eficacia clínica

Psoriasis en placas (Adultos)

La seguridad y la eficacia de ustekinumab fueron evaluadas en 1.996 pacientes dentro de dos ensayos aleatorizados, doble-ciego y controlados con placebo de pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave que eran candidatos a fototerapia o tratamiento sistémico. Además, en un ensayo aleatorizado, con evaluador ciego, con control activo, se comparó ustekinumab y etanercept en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave que no respondían de forma adecuada, no toleraban o en los que estaban contraindicados la ciclosporina, el MTX, o PUVA.

El Ensayo Psoriasis 1 (PHOENIX 1) evaluó a 766 pacientes. El 53% de ellos no respondía, no toleraba o tenía contraindicados otros tratamientos sistémicos. Los pacientes aleatorizados en el grupo de ustekinumab recibieron dosis de 45 mg o 90 mg en las Semanas 0 y 4, y después la misma dosis cada 12 semanas. Los pacientes aleatorizados para recibir placebo en las Semanas 0 y 4 pasaron a recibir ustekinumab (45 mg o 90 mg) en las Semanas 12 y 16, y después cada 12 semanas. Los pacientes aleatorizados originalmente en el grupo de ustekinumab que alcanzaron una respuesta según el Índice de Gravedad y Área afectada de Psoriasis 75 (Psoriasis Area and Severity Index 75) (mejoría del PASI de al menos un 75% respecto al valor basal) tanto en la Semana 28 como en la 40 se volvieron a aleatorizar para recibir ustekinumab cada 12 semanas o placebo (es decir, interrupción del tratamiento). Los pacientes que fueron nuevamente aleatorizados para recibir placebo en la Semana 40 reanudaron el tratamiento con ustekinumab con la posología original cuando perdieron al menos el 50% de la mejoría del PASI obtenida en la Semana 40. Se hizo un seguimiento de todos los pacientes durante un máximo de 76 semanas tras la primera administración del tratamiento del estudio.

El Ensayo Psoriasis 2 (PHOENIX 2) evaluó a 1.230 pacientes. El 61% de estos pacientes no respondía, no toleraba o tenía contraindicados otros tratamientos sistémicos. Los pacientes aleatorizados en el grupo de ustekinumab recibieron dosis de 45 mg o 90 mg en las Semanas 0 y 4, seguida de una dosis adicional a las 16 semanas. Los pacientes aleatorizados para recibir placebo en las Semanas 0 y 4 pasaron a recibir ustekinumab (45 mg o 90 mg) en las Semanas 12 y 16. Todos los pacientes se siguieron durante un máximo de 52 semanas tras la primera administración del fármaco del estudio.

Durante el Ensayo Psoriasis 3 (ACCEPT) en el que se incluyeron 903 pacientes con psoriasis de moderada a grave que no respondían adecuadamente, no toleraban o en los que estaban contraindicadas otras terapias sistémicas, se comparó la eficacia de ustekinumab y etanercept y se evaluó la seguridad de los mismos. Durante el periodo del estudio de 12 semanas con control activo,

los pacientes fueron aleatorizados para recibir etanercept (50 mg administrados 2 veces a la semana), 45 mg de ustekinumab en las Semanas 0 y 4, ó 90 mg ustekinumab en las Semanas 0 y 4.

Las características basales de la enfermedad fueron en general uniformes en todos los grupos de tratamiento en los Ensayos Psoriasis 1 y 2, con una mediana de PASI basal de 17 a 18, una mediana de Superficie Corporal Afectada (SCA) ≥ 20 en el momento basal y una mediana de puntuación de 10 a 12 en el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (Dermatology Life Quality Index, DLQI). Alrededor de un tercio (Ensayo Psoriasis 1) y un cuarto (Ensayo Psoriasis 2) de los sujetos padecía Artritis Psoriásica (PsA). En el Ensayo Psoriasis 3 también se observó una gravedad de la enfermedad similar.

La variable primaria en estos ensayos fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 75 desde el momento basal hasta la Semana 12 (ver Tablas 2 y 3).

Tabla 2 Resumen de las respuestas clínicas en el Ensayo Psoriasis 1 (PHOENIX 1) y el Ensayo Psoriasis 2 (PHOENIX 2)

	Semana 12 2 dosis (Semana 0 y Semana 4)			Semana 28 3 dosis (Semana 0, Semana 4 y Semana 16)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Ensayo Psoriasis 1					
Número de pacientes aleatorizados	255	255	256	250	243
Respuesta PASI 50, N (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
Respuesta PASI 75, N (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)
Respuesta PASI 90, N (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
PGA ^b de aclaramiento o mínimo N (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
Número de pacientes ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
Respuesta PASI 75, N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Número de pacientes > 100 kg	89	87	92	86	90
Respuesta PASI 75, N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Ensayo Psoriasis 2					
Número de pacientes aleatorizados	410	409	411	397	400
Respuesta PASI 50, N (%)	41 (10%)	342 (84%) ^a	367 (89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
Respuesta PASI 75, N (%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
Respuesta PASI 90, N (%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
PGA ^b de aclaramiento o mínimo N (%)	18 (4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
Número de pacientes ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
Respuesta PASI 75, N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)

Número de pacientes > 100 kg	120	112	121	110	119
Respuesta PASI 75, N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

^a p < 0,001 para 45 mg de ustekinumab o 90 mg en comparación con el placebo (PBO).

^b PGA = Physician Global Assessment (Valoración Global del Médico).

Tabla 3 Resumen de las respuestas clínicas en la Semana 12 del Ensayo Psoriasis 3 (ACCEPT)

	Ensayo Psoriasis 3		
	Etanercept 24 dosis (50 mg 2 veces a la semana)	Ustekinumab 2 dosis (Semana 0 y Semana 4)	
		45 mg	90 mg
Número de pacientes aleatorizados	347	209	347
Respuesta PASI 50, N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
Respuesta PASI 75, N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
Respuesta PASI 90, N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
PGA de aclaramiento o mínimo N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Número de pacientes ≤ 100 kg	251	151	244
Respuesta PASI 75, N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Número de pacientes > 100 kg	96	58	103
Respuesta PASI 75, N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a p < 0,001 para 45 mg de ustekinumab o 90 mg en comparación con etanercept.

^b p = 0,012 para 45 mg de ustekinumab en comparación con etanercept.

En el Ensayo Psoriasis 1, el mantenimiento del PASI 75 fue significativamente mejor con el tratamiento continuado que con la interrupción del tratamiento (p < 0,001). Se observaron resultados semejantes con cada dosis de ustekinumab. El primer año (Semana 52), el 89% de los pacientes aleatorizados nuevamente para recibir tratamiento de mantenimiento presentaban respuestas PASI 75, frente al 63% de los realeatorizados para recibir placebo (interrupción del tratamiento) (p < 0,001). A los 18 meses (Semana 76), el 84% de los pacientes aleatorizados nuevamente para recibir tratamiento de mantenimiento presentaban respuestas PASI 75, frente al 19% de los realeatorizados para recibir placebo (interrupción del tratamiento). A los 3 años (Semana 148), el 82% de los pacientes realeatorizados para recibir tratamiento de mantenimiento presentaban una respuesta PASI 75. A los 5 años (Semana 244), el 80% de los pacientes que volvieron a ser aleatorizados para recibir tratamiento de mantenimiento presentaban una respuesta PASI 75.

Entre los pacientes realeatorizados para recibir placebo y que reanudaron el tratamiento original con ustekinumab después de haber perdido ≥ 50% de la mejoría del PASI, el 85% recobró la respuesta PASI 75 en las 12 semanas siguientes a la reanudación del tratamiento.

En el Ensayo Psoriasis 1, en la Semana 2 y en la Semana 12, se observaron mejorías significativamente superiores frente a los valores iniciales en el DLQI en cada uno de los grupos de tratamiento con ustekinumab comparado con placebo. La mejoría se mantuvo hasta el final de la Semana 28. De forma similar, en el Ensayo Psoriasis 2 se constataron mejorías significativas en las Semanas 4 y 12, que se mantuvieron hasta el final de la Semana 24. En el Ensayo Psoriasis 1, las mejorías de la psoriasis ungueal (Índice de Gravedad de la Psoriasis Ungueal, Nail Psoriasis Severity Index), de las puntuaciones resumidas de los componentes físico y mental del SF-36 y de la Escala Visual Analógica (EVA) del prurito fueron también significativas en cada grupo de ustekinumab frente al placebo. En el Ensayo Psoriasis 2, la Escala de Ansiedad y Depresión en el Hospital (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) y el Cuestionario sobre Limitaciones Laborales (Work Limitations Questionnaire, WLQ) mejoraron también significativamente en cada uno de los grupos tratados con ustekinumab frente a placebo.

Artritis psoriásica (PsA) (Adultos)

Ustekinumab ha demostrado mejorar los signos y síntomas, la función física y la calidad de vida asociada a la salud, y reduce la tasa de progresión del daño articular periférico en los pacientes adultos con PsA activa.

Se evaluó la seguridad y eficacia de ustekinumab en 927 pacientes de dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con PsA activa (≥ 5 articulaciones inflamadas y ≥ 5 articulaciones doloridas) a pesar del uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). Los pacientes de estos estudios tenían un diagnóstico de PsA de al menos 6 meses. Se incluyeron pacientes de cada subtipo de PsA, incluyendo pacientes con artritis poliarticular sin evidencias de nódulos reumatoideos (39%), espondilitis con artritis periférica (28%), artritis periférica asimétrica (21%), afectación interfalangea distal (12%) y artritis mutilans (0,5%). Más del 70% y del 40% de los pacientes de ambos ensayos tenían entesitis y dactilitis en el momento basal, respectivamente. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con 45 mg, 90 mg de ustekinumab o placebo por vía subcutánea en las Semanas 0 y 4 seguido de una dosis cada 12 semanas (c12s). Aproximadamente, el 50% de los pacientes continuaron con dosis estables de MTX (≤ 25 mg/semana).

En el ensayo de PsA 1 (PSUMMIT I) y en el ensayo PsA 2 (PSUMMIT II), el 80% y 86% de los pacientes respectivamente, habían sido tratados con FARMES. En el Estudio 1, no se permitió el uso previo de ningún agente anti-TNFα, factor de necrosis antitumoral. En el Estudio 2, la mayoría de los pacientes (58%, n = 180) habían sido previamente tratados con uno o varios agentes anti-TNFα, de los cuales más del 70% había discontinuado su tratamiento anti-TNFα en algún momento por falta de eficacia o por intolerancia.

Signos y síntomas

El tratamiento con ustekinumab mostró mejoras significativas en las medidas de la actividad de la enfermedad en comparación a placebo en la Semana 24. La variable primaria era el porcentaje de pacientes que alcanzaron respuesta 20 según el Colegio de Reumatología Americano (ACR) en la Semana 24. Los resultados clave de eficacia se muestran a continuación en la Tabla 4.

Tabla 4 Número de pacientes que alcanzaron respuesta clínica en el Ensayo 1 (PSUMMIT I) y Ensayo 2 (PSUMMIT II) en la Semana 24

	Ensayo 1 de artritis psoriásica			Ensayo 2 de artritis psoriásica		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Número de pacientes aleatorizados	206	205	204	104	103	105
Respuesta ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
Respuesta ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
Respuesta ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
Número de pacientes con BSA ^d ≥ 3%	146	145	149	80	80	81
Respuesta PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a
Respuesta PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
Respuesta combinada PASI 75 y ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Número de pacientes ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
Respuesta ACR 20, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)

Número de pacientes con BSA ^a ≥ 3%	105	105	111	54	58	57
Respuesta PASI 75, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Número de pacientes > 100 kg	52	52	50	30	29	31
Respuesta ACR 20, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
Número de pacientes BSA ^a ≥ 3%	41	40	38	26	22	24
Respuesta PASI 75, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c p = NS

^d Número de pacientes con ≥ 3% BSA afectación de psoriasis en la piel en el momento basal.

Las respuestas ACR 20, 50 y 70 continuaron mejorando o se mantuvieron hasta el final de la semana 52 (Ensayos PsA 1 y PsA 2) y de la semana 100 (Ensayo PsA 1). En el Ensayo PsA 1, las respuestas ACR 20 en la semana 100 fueron alcanzadas por el 57% y el 64% de los pacientes con 45 mg y 90 mg respectivamente. En el Ensayo PsA 2, las respuestas ACR 20 en la semana 52 fueron alcanzadas por el 47% y el 48% de los pacientes con 45 mg y 90 mg respectivamente.

La proporción de pacientes que lograron una modificación de los criterios de respuesta de la PsA (PsACR) fue significativamente mayor en los grupos de pacientes con ustekinumab en comparación con placebo en la Semana 24. Las respuestas PsARC se mantuvieron hasta el final de las semanas 52 y 100. Una mayor proporción de pacientes tratados con ustekinumab que tenían espondilitis con artritis periférica como su primera presentación, demostró un 50 y 70 por ciento de mejoría en el Índice de Actividad de la Enfermedad en pacientes con Espondilitis Anquilosante (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: BASDAI) en comparación con placebo en la Semana 24.

Las respuestas observadas en los grupos tratados con ustekinumab fueron similares en los pacientes que recibieron o no MTX concomitante y se mantuvieron hasta el final de las semanas 52 y 100. Los pacientes previamente tratados con agentes anti-TNFα que recibieron ustekinumab alcanzaron una respuesta mayor en la Semana 24 que los pacientes que recibieron placebo; (la respuesta ACR 20 en la Semana 24 para las dosis de 45 mg y 90 mg fue de 37% y 34%, respectivamente, en comparación con placebo 15%; p < 0,05), y se mantuvieron las respuestas hasta el final de la semana 52.

Para los pacientes que en momento basal tenían entesitis y/o dactilitis, en el Ensayo PsA 1 se observó una mejora significativa en el índice de entesitis y dactilitis en los grupos de ustekinumab en comparación con placebo en la Semana 24. En el Estudio PsA 2 se observó una mejora significativa en el índice de entesitis y una mejora numérica (no estadísticamente significativa) en el índice de dactilitis en el grupo de 90 mg de ustekinumab en comparación con placebo en la Semana 24. Las mejoras en el índice de entesitis y en el índice de dactilitis se mantuvieron hasta el final de las semanas 52 y 100.

Respuesta radiográfica

Los daños estructurales en las manos y los pies se expresaron como cambio del índice total de van der Heijde-Sharp (puntuación vdH-S), que fue modificado para PsA mediante la adición de las articulaciones interfalángicas distales de la mano, en comparación con momento basal. Se realizó un análisis integrado pre-especificado que combina los datos de 927 sujetos en los Ensayos PsA 1 y 2. Ustekinumab demostró una disminución estadísticamente significativa en la tasa de progresión del daño estructural en comparación con placebo, medido como cambio desde el inicio hasta la semana 24 en el índice total modificado vdH-S (la media ± el índice SD fue 0,97 ± 3,85 en el grupo de placebo, en comparación con 0,40 ± 2,11 y 0,39 ± 2,40 en el grupo de ustekinumab 45 mg (p < 0,05) y de ustekinumab 90 mg (p < 0,001), respectivamente). Este efecto se vio impulsado por el Ensayo PsA 1. El efecto se considera demostrado, independientemente del uso concomitante de MTX, y se mantuvo hasta el final de la semana 52 (análisis integrado) y de la semana 100 (Ensayo PsA 1).

Función física y calidad de vida asociada a la salud

Los pacientes tratados con ustekinumab mostraron una mejora significativa en la función física según la valoración del Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud (*Disability Index of the Health Assessment Questionnaire*: HAQ-DI) en la Semana 24. La proporción de pacientes que alcanzó una mejora clínicamente significativa ≥ 0,3 en la puntuación HAQ-DI desde el momento basal fue también significativamente mayor en los grupos de ustekinumab en comparación con placebo. La mejora en la puntuación HAQ-DI desde el momento basal se mantuvo hasta el final de las semanas 52 y 100.

Hubo una mejora significativa en la puntuación DLQI en los grupos de ustekinumab en comparación con placebo en la Semana 24, que se mantuvo hasta el final de las semanas 52 y 100. En el Ensayo 2 de PsA, hubo una mejora significativa en la puntuación de la Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas-Fatiga (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue: FACIT-F) en los grupos de ustekinumab en comparación con placebo en la Semana 24. La proporción de pacientes que alcanzó una mejora clínicamente significativa en la fatiga (4 puntos en FACIT-F) fue también más significativa en los grupos de ustekinumab en comparación con placebo. Las mejoras en la puntuación FACIT se mantuvieron hasta el final de la semana 52.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con ustekinumab en uno o más grupos de la población pediátrica con artritis idiopática juvenil. La pluma precargada no se ha estudiado en la población pediátrica con psoriasis y su uso no se recomienda en pacientes pediátricos.

Enfermedad de Crohn

La seguridad y la eficacia de ustekinumab fueron evaluadas en tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave (puntuación en el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn [CDAI] ≥ 220 y ≤ 450). El programa de desarrollo clínico consistió en dos estudios de inducción intravenosa de 8 semanas (UNITI-1 y UNITI-2) seguidos de un estudio de mantenimiento, de retirada aleatorizada, de 44 semanas de tratamiento subcutáneo (IM-UNITI), lo que supone 52 semanas de tratamiento.

En los estudios de inducción se incluyeron a 1.409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacientes. La variable primaria de ambos estudios de inducción fue la proporción de sujetos con respuesta clínica (definida como una disminución de la puntuación CDAI de ≥ 100 puntos) en la semana 6. En ambos estudios se recopilaron y analizaron los datos de eficacia hasta la semana 8. Estaba permitido el uso de dosis concomitantes de corticosteroides orales, inmunomoduladores, aminosalicilatos y antibióticos, y el 75% de los pacientes siguió recibiendo al menos uno de estos medicamentos. En ambos estudios, se aleatorizó a los pacientes a recibir una administración intravenosa de la dosis recomendada ajustada a aproximadamente 6 mg/kg (ver sección 4.2 de la ficha técnica de STELARA 130 mg concentrado para solución para perfusión), una dosis fija de 130 mg de ustekinumab o placebo en la semana 0.

Los pacientes del estudio UNITI-1 no habían mostrado respuesta o no toleraban el tratamiento anti-TNFα previo. Alrededor del 48% de los pacientes no había respondido a un tratamiento anti-TNFα anterior y el 52% no había respondido a 2 o 3 tratamientos anti-TNFα previos. En este estudio, el 29,1% de los pacientes mostró una respuesta inicial inadecuada (pacientes sin respuesta primaria), el 69,4% respondió, pero no mantuvo la respuesta (pacientes sin respuesta secundaria), y el 36,4% no toleró los tratamientos anti-TNFα.

Los pacientes del estudio UNITI-2 no habían mostrado respuesta al menos a un tratamiento convencional, incluidos corticosteroides e inmunomoduladores, y no habían recibido tratamiento con anti-TNF-α (68,6%), o lo habían recibido previamente y si habían respondido al tratamiento anti-TNFα (31,4%).

Tanto en UNITI-1 como en UNITI-2, la proporción de pacientes con respuesta clínica y en remisión fue significativamente mayor en el grupo tratado con ustekinumab comparado con el grupo de placebo

(Tabla 5). La respuesta clínica y la remisión fueron significativas a partir de la semana 3 en los pacientes tratados con ustekinumab y siguieron mejorando hasta la semana 8. En estos estudios de inducción, se observó una eficacia mayor y mejor mantenida en el grupo de dosis escalonadas que en el grupo de dosis de 130 mg, por lo que se recomienda la dosis escalonada como dosis intravenosa de inducción.

Tabla 5 Inducción de la respuesta clínica y la remisión en UNITI-1 y UNITI-2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Dosis de ustekinumab recomendada N = 249	Placebo N = 209	Dosis de ustekinumab recomendada N = 209
Remisión Clínica, semana 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Respuesta Clínica (100 puntos), semana 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Respuesta Clínica (100 puntos), semana 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Respuesta de 70 puntos, semana 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Respuesta de 70 puntos, semana 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

La remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150; La respuesta clínica se define como una disminución de la puntuación CDAI de al menos 100 puntos o que el paciente se encuentre en remisión clínica

Una respuesta de 70 puntos se define como una disminución de la puntuación de CDAI de al menos 70 puntos

* Fracasos a tratamientos anti-TNFα

** Fracasos a tratamientos convencionales

^a p < 0,001

^b p < 0,01

En el estudio de mantenimiento (IM-UNITI), se evaluó a 388 pacientes que alcanzaron una respuesta clínica de 100 puntos en la semana 8 de inducción con ustekinumab en los estudios UNITI-1 y UNITI-2. Se aleatorizó a los pacientes para recibir un tratamiento subcutáneo de mantenimiento de 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas, 90 mg de ustekinumab cada 12 semanas o placebo durante 44 semanas (para la posología de mantenimiento recomendada, ver sección 4.2).

Las proporciones de pacientes que se mantuvieron en remisión clínica y con respuesta fueron significativamente mayores en los grupos tratados con ustekinumab que en el grupo de placebo en la semana 44 (ver Tabla 6).

Tabla 6 Mantenimiento de la respuesta clínica y la remisión en IM-UNITI (semana 44; 52 semanas después del inicio de la dosis de inducción)

	Placebo* N = 131 [†]	90 mg de ustekinumab cada 8 semanas N = 128 [†]	90 mg de ustekinumab cada 12 semanas N = 129 [†]
Remisión Clínica	36%	53% ^a	49% ^b
Respuesta Clínica	44%	59% ^b	58% ^b
Remisión Clínica Sin Corticosteroides	30%	47% ^a	43% ^c
Remisión Clínica en pacientes:			
En remisión al inicio del tratamiento de mantenimiento	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
Incorporados desde el estudio CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
Que no han recibido tratamiento anti- TNFα anteriormente	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
Incorporados desde el estudio CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

La remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150; la respuesta clínica se define como una disminución de la puntuación CDAI de al menos 100 puntos o que el paciente se encuentre en remisión clínica.

* El grupo de placebo estaba formado por pacientes que mostraban respuesta a ustekinumab y fueron aleatorizados a recibir placebo al inicio del tratamiento de mantenimiento.

[†] Pacientes con una respuesta clínica a ustekinumab de 100 puntos al inicio del tratamiento de mantenimiento.

[‡] Pacientes que no respondieron al tratamiento convencional, pero sí al tratamiento anti-TNFα.

[§] Pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento anti-TNFα.

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c valor nominal estadísticamente significativo (p < 0,05).

En el estudio IM-UNITI, 29 de los 129 pacientes no mantuvieron la respuesta a ustekinumab al recibir tratamiento cada 12 semanas y se autorizó un ajuste de la dosis para que recibieran ustekinumab cada 8 semanas. La pérdida de respuesta fue definida como una puntuación CDAI ≥ 220 puntos y un incremento ≥ 100 puntos de la puntuación CDAI basal. De este grupo, el 41,4% de los pacientes alcanzó la remisión clínica 16 semanas después del ajuste de la dosis.

Los pacientes que no mostraron respuesta clínica a la inducción con ustekinumab en la semana 8 de los estudios de inducción UNITI-1 y UNITI-2 (476 pacientes) pasaron a la parte no aleatorizada del estudio de mantenimiento (IM-UNITI) y recibieron una inyección subcutánea de 90 mg de ustekinumab en ese momento. Ocho semanas después, el 50,5% de los pacientes logró una respuesta clínica y siguió recibiendo la dosis de mantenimiento cada 8 semanas; de estos pacientes que continuaron con las dosis de mantenimiento, la mayoría mantuvo la respuesta (68,1%) y alcanzó la remisión (50,2%) en la semana 44, en proporciones similares a las de los pacientes que respondieron inicialmente a la inducción con ustekinumab.

De los 131 pacientes que respondieron a la inducción con ustekinumab y que fueron aleatorizados al grupo de placebo al inicio del estudio de mantenimiento, 51 perdieron la respuesta posteriormente y recibieron 90 mg de ustekinumab por vía subcutánea cada 8 semanas. La mayoría de los pacientes que perdieron la respuesta y reanudaron el tratamiento con ustekinumab lo hizo en las 24 semanas siguientes a la perfusión de inducción. De estos 51 pacientes, el 70,6% logró la respuesta clínica y el 39,2% alcanzó la remisión clínica 16 semanas después de recibir la primera dosis de ustekinumab por vía subcutánea.

En el estudio IM-UNITI, los pacientes que completaron el estudio hasta la semana 44 fueron elegibles para continuar con el tratamiento en una extensión del estudio. Entre los 567 pacientes que se incorporaron y fueron tratados con ustekinumab en el estudio de extensión, la remisión y la respuesta clínica se mantuvieron en general hasta la semana 252, tanto en los pacientes que no respondieron a los tratamientos TNF como en los que no respondieron a los tratamientos convencionales.

No se identificaron nuevos problemas de seguridad en este estudio de extensión en pacientes con enfermedad de Crohn tratados durante 5 años.

Endoscopia

En un subestudio se realizaron evaluaciones endoscópicas de la mucosa en 252 pacientes cuyos resultados endoscópicos basales cumplieran los requisitos en cuanto a la actividad de la enfermedad. La variable primaria fue la variación con respecto al valor basal del Índice Simplificado de Gravedad Endoscópica para la Enfermedad de Crohn (SES-CD), una puntuación combinada para 5 segmentos ileocolónicos de la presencia/tamaño de las úlceras, la proporción de superficie mucosa cubierta por úlceras, la proporción de superficie mucosa afectada por otras lesiones y la presencia/tipo de estrechamientos/estenosis. En la semana 8, después de una única dosis intravenosa de inducción, la variación del índice SES-CD era mayor en el grupo de ustekinumab (n = 155, variación media = -2,8) que en el grupo de placebo (n = 97, variación media = -0,7, p = 0,012).

Respuesta en cuanto a las fistulas

En un subgrupo de pacientes con fistulas supurantes en el momento basal (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) de los pacientes tratados con ustekinumab mostraron respuesta en cuanto a las fistulas a lo largo de

44 semanas (definida como una disminución $\geq 50\%$ del número de fistulas supurantes con respecto al momento basal del estudio de inducción) en comparación con 5/11 (45,5%) expuestos al placebo.

Calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ, por sus siglas en inglés) y el cuestionario SF-36. En la semana 8, los pacientes tratados con ustekinumab mostraron mejoras de importancia clínica y estadísticamente más significativas en la puntuación total del IBDQ y en la Puntuación Resumida del Componente Mental del SF-36 tanto en UNITI-1 como UNITI-2, y en la Puntuación Resumida del Componente Físico SF-36 en UNITI-2, en comparación con el placebo. En general, estas mejoras se mantuvieron mejor en los pacientes tratados con ustekinumab en el estudio IM-UNITI hasta la semana 44 que en los que recibieron el placebo. La mejora de la calidad de vida relacionada con la salud se mantuvo en general durante la extensión hasta la semana 252.

Colitis ulcerosa

Se evaluó la seguridad y la eficacia de ustekinumab en dos estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave (puntuación Mayo de 6 a 12; subpuntuación endoscópica ≥ 2). El programa de desarrollo clínico consistió en un estudio de inducción intravenosa (denominado UNIFI-I) con tratamiento durante un máximo de 16 semanas, seguido de un estudio de mantenimiento, de retirada aleatorizada, de 44 semanas de tratamiento subcutáneo (denominado UNIFI-M), lo que supone al menos 52 semanas de tratamiento.

Los resultados de eficacia correspondientes a los estudios UNIFI-I y UNIFI-M se basaron en una revisión central de las endoscopias.

En el UNIFI-I se incluyeron 961 pacientes. La variable primaria del estudio de inducción fue la proporción de sujetos en remisión clínica en la semana 8. Se aleatorizó a los pacientes a recibir una sola administración intravenosa de la dosis recomendada ajustada a aproximadamente 6 mg/kg (ver Tabla 1, sección 4.2), una dosis fija de 130 mg de ustekinumab o placebo en la semana 0.

Estaba permitido el uso de dosis concomitantes de corticosteroides orales, inmunomoduladores y aminosalicilatos, y el 90% de los pacientes siguió recibiendo al menos uno de estos medicamentos. Los pacientes incluidos debían no haber mostrado respuesta al tratamiento convencional (corticosteroides o inmunomoduladores) o al menos a un medicamento biológico (un antagonista del TNF α y/o vedolizumab). El 49% de los pacientes había fallado al tratamiento convencional, pero no al biológico (94% de ellos eran bio-naïve). El 51% de los pacientes no habían mostrado respuesta o eran intolerantes a un medicamento biológico. Alrededor del 50% de los pacientes no había respondido al menos a un tratamiento anti-TNF α anterior (de los cuales el 48% eran pacientes sin respuesta primaria) y el 17% no había respondido al menos a un tratamiento anti-TNF α y vedolizumab.

En el estudio UNIFI-I, la proporción de pacientes que se encontraban en remisión clínica fue significativamente mayor en el grupo tratado con ustekinumab comparado con placebo en la semana 8 (Tabla 7). A partir de la semana 2, la primera visita programada del estudio, y en todas las visitas posteriores, una proporción mayor de pacientes con ustekinumab no presentaron hemorragia rectal o alcanzaron una frecuencia normal de deposiciones comparado con los pacientes con placebo. Se observaron diferencias significativas en la puntuación Mayo parcial y en la remisión sintomática entre ustekinumab y placebo desde la semana 2.

La eficacia fue mayor en el grupo de dosis ajustada por peso (6 mg/kg) comparado con el grupo de dosis de 130 mg en determinadas variables, por lo que se recomienda la dosis ajustada por peso como dosis intravenosa de inducción.

Tabla 7 Resumen de los principales resultados de eficacia en el estudio UNIFI-I (semana 8)

	Placebo N = 319	Dosis de ustekinumab recomendada [‡] N = 322
Remisión clínica*	5%	16% ^a
En pacientes que habían fallado al tratamiento convencional previo, pero no a un biológico	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
En pacientes que habían fallado al tratamiento biológico previo [‡]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
En pacientes que habían fallado previamente a TNF y vedolizumab	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Respuesta clínica [§]	31%	62% ^a
En pacientes que habían fallado al tratamiento convencional previo, pero no a un biológico	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
En pacientes que habían fallado al tratamiento biológico previo [‡]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
En pacientes que habían fallado previamente a TNF y vedolizumab	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Curación de la mucosa [†]	14%	27% ^a
En pacientes que habían fallado al tratamiento convencional previo, pero no a un biológico	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
En pacientes que habían fallado al tratamiento biológico previo	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Remisión sintomática [‡]	23%	45% ^b
Remisión sintomática y curación de la mucosa combinadas [‡]	8%	21% ^b

- [‡] Dosis de ustekinumab en perfusión utilizando la pauta posológica basada en el peso que se especifica en la Tabla 1.
- * La remisión clínica se define como una puntuación Mayo ≤ 2 puntos, sin ninguna subpuntuación individual > 1 .
- [§] La respuesta clínica se define como una disminución de la puntuación Mayo $\geq 30\%$ y ≥ 3 puntos con respecto al valor basal, con una disminución de la subpuntuación de hemorragia rectal ≥ 1 con respecto al valor basal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 o 1.
- [†] Un antagonista del TNF α y/o vedolizumab.
- [†] La curación de la mucosa se define como una subpuntuación endoscópica Mayo de 0 o 1.
- [‡] La remisión sintomática se define como una subpuntuación Mayo de frecuencia de deposiciones de 0 o 1 y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.
- [‡] La remisión sintomática y la curación de la mucosa combinadas se definen como una subpuntuación de frecuencia de deposiciones de 0 o 1, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 y una subpuntuación endoscópica de 0 o 1.
- ^a $p < 0,001$
- ^b Valor nominal estadísticamente significativo ($p < 0,001$)
- ^c Valor nominal estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

En el estudio UNIFI-M, se evaluó a 523 pacientes que alcanzaron una respuesta clínica con una sola administración IV de ustekinumab en el UNIFI-I. Se aleatorizó a los pacientes para recibir un tratamiento de mantenimiento subcutáneo de 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas, 90 mg de ustekinumab cada 12 semanas o placebo durante 44 semanas (para la posología de mantenimiento recomendada, ver sección 4.2 de la ficha técnica de STELARA solución inyectable (vial) y solución inyectable en jeringa precargada).

Las proporciones de pacientes que se encontraban en remisión clínica fueron significativamente mayores en los dos grupos tratados con ustekinumab comparado con el grupo de placebo en la semana 44 (ver Tabla 8).

Tabla 8 Resumen de las variables de eficacia fundamentales en UNIFI-M (semana 44; 52 semanas después del inicio de la dosis de inducción)

	Placebo* N = 175	90 mg de ustekinumab cada 8 semanas N = 176	90 mg de ustekinumab cada 12 semanas N = 172
Remisión clínica**	24%	44% ^a	38% ^b
En pacientes que habían fallado al tratamiento convencional previo, pero no a un biológico	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
En pacientes que habían fallado al tratamiento biológico previo*	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
En pacientes que habían fallado previamente a TNF y vedolizumab	15% (4/27)	33% (7/21) ^a	23% (5/22) ^a
Mantenimiento de la respuesta clínica hasta la semana 44 [‡]	45%	71% ^a	68% ^a
En pacientes que habían fallado al tratamiento convencional previo, pero no a un biológico	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
En pacientes que habían fallado al tratamiento biológico previo*	39% (34/88)	65% (59/91) ^c	56% (39/70) ^d
En pacientes que habían fallado previamente a TNF y vedolizumab	41% (11/27)	67% (14/21) ^a	50% (11/22) ^a
Curación de la mucosa [†]	29%	51% ^a	44% ^b
Mantenimiento de la remisión clínica hasta la semana 44 [‡]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Remisión clínica sin corticoides [‡]	23%	42% ^a	38% ^b
Remisión duradera [‡]	35%	57% ^c	48% ^d
Remisión sintomática [‡]	45%	68% ^c	62% ^d
Remisión sintomática y curación de la mucosa combinadas [‡]	28%	48% ^c	41% ^d

* Después de la respuesta a ustekinumab IV.

** La remisión clínica se define como una puntuación Mayo ≤ 2 puntos, sin ninguna subpuntuación individual > 1 .

‡ La respuesta clínica se define como una disminución de la puntuación Mayo $\geq 30\%$ y ≥ 3 puntos con respecto al valor basal, con una disminución de la subpuntuación de hemorragia rectal ≥ 1 con respecto al valor basal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 o 1.

† Un antagonista del TNF α y/o vedolizumab.

‡ La curación de la mucosa se define como una subpuntuación endoscópica Mayo de 0 o 1.

‡ El mantenimiento de la remisión clínica hasta la semana 44 se define como los pacientes que permanecieron en remisión clínica hasta la semana 44 entre aquellos pacientes que se encontraban en remisión clínica en el momento basal del estudio de mantenimiento.

‡ La remisión clínica sin corticosteroides se define como los pacientes que están en remisión clínica y no están recibiendo corticosteroides en la semana 44.

‡ La remisión duradera se define como la remisión según la puntuación Mayo parcial en $\geq 80\%$ de todas las visitas antes de la semana 44 y remisión según la puntuación Mayo parcial en la última visita (semana 44).

‡ La remisión sintomática se define como una subpuntuación Mayo de frecuencia de deposiciones de 0 o 1 y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.

‡ La remisión sintomática y la curación de la mucosa combinadas se definen como una subpuntuación de frecuencia de deposiciones de 0 o 1, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 y una subpuntuación endoscópica de 0 o 1.

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c Valor nominal estadísticamente significativo ($p < 0,001$)

^d Valor nominal estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

^e Estadísticamente no significativo

El efecto beneficioso de ustekinumab en la respuesta clínica, la curación de la mucosa y la remisión clínica se observó durante la inducción y el mantenimiento tanto en los pacientes que habían fallado

previamente al tratamiento convencional pero no a un tratamiento biológico, como en los que no habían respondido al menos a un tratamiento previo con antagonistas del TNF α , incluidos los pacientes con ausencia de respuesta primaria al tratamiento con antagonistas del TNF α . También se observó un efecto beneficioso durante la inducción en los pacientes que no habían respondido al menos a un tratamiento previo con antagonistas del TNF α y vedolizumab; sin embargo, el número de pacientes de este subgrupo era demasiado pequeño para extraer conclusiones definitivas sobre el efecto beneficioso en este grupo durante el mantenimiento.

Pacientes con respuesta a la inducción con ustekinumab en la semana 16

Los pacientes tratados con ustekinumab que no alcanzaron respuesta en la semana 8 del estudio UNIFI-I recibieron una administración de 90 mg de ustekinumab SC en la semana 8 (36% de los pacientes). De estos pacientes, el 9% de los que fueron aleatorizados inicialmente a la dosis de inducción recomendada alcanzaron la remisión clínica y el 58% lograron una respuesta clínica en la semana 16.

Los pacientes que no alcanzaron respuesta clínica a la inducción con ustekinumab en la semana 8 del estudio UNIFI-I pero que mostraron respuesta en la semana 16 (157 pacientes) se incorporaron a la parte no aleatorizada de UNIFI-M y siguieron recibiendo dosis de mantenimiento cada 8 semanas; entre estos pacientes, la mayoría (62%) mantuvo la respuesta y el 30% alcanzó la remisión en la semana 44.

Estudio de Extensión

En UNIFI, los pacientes que completaron el estudio hasta la semana 44 fueron elegibles para continuar con el tratamiento en una extensión del estudio. Entre los 400 pacientes que se incorporaron y fueron tratados con ustekinumab cada 12 u 8 semanas en el estudio de extensión, la remisión sintomática se mantuvo en general hasta la semana 200 para los pacientes que fallaron al tratamiento convencional (pero no al tratamiento con un biológico) y aquellos que fracasaron al tratamiento con un biológico, incluidos aquellos que habían fallado tanto a anti-TNF como vedolizumab. Entre los pacientes que recibieron 4 años de tratamiento con ustekinumab y fueron evaluados con la puntuación Mayo completa en la semana 200 de mantenimiento, el 74,2% (69/93) y el 68,3% (41/60) mantuvieron la cicatrización de la mucosa y la remisión clínica, respectivamente.

El análisis de seguridad que incluyó a 457 pacientes (1.289,9 años-paciente) seguidos hasta 220 semanas mostró un perfil de seguridad entre la semana 44 y la 220 que fue comparable al observado hasta la semana 44.

No se identificaron nuevos problemas de seguridad en este estudio de extensión en pacientes con colitis ulcerosa tratados durante 4 años.

Normalización endoscópica

La normalización endoscópica se definió como una subpuntuación endoscópica Mayo de 0 y se observó ya en la semana 8 del estudio UNIFI-I. En la semana 44 del UNIFI-M, se alcanzó en el 24% y el 29% de los pacientes tratados con ustekinumab cada 12 o cada 8 semanas, respectivamente, comparado con el 18% de los pacientes del grupo de placebo.

Curación de la mucosa histológica e histo-endoscópica

La curación histológica (definida como infiltración de neutrófilos en $< 5\%$ de las criptas, ausencia de destrucción de criptas y ausencia de erosiones, úlceras o tejido de granulación) se evaluó en la semana 8 del UNIFI-I y en la semana 44 del UNIFI-M. En la semana 8, después de una sola dosis de inducción por vía intravenosa, las proporciones de pacientes que lograron la curación histológica fueron significativamente mayores en el grupo de dosis recomendada (36%) comparado con los pacientes en el grupo de placebo (22%). En la semana 44, se observó el mantenimiento de este efecto en un número significativamente mayor de pacientes en curación histológica en los grupos de ustekinumab cada 12 semanas (54%) y cada 8 semanas (59%) comparado con placebo (33%).

En la semana 8 del estudio UNIFI-I y en la semana 44 del estudio UNIFI-M se evaluó una variable combinada de curación de la mucosa histo-endoscópica, definida como sujetos con curación tanto de

la mucosa como histológica. Los pacientes que recibieron ustekinumab en la dosis recomendada mostraron mejoras significativas en la variable de curación de la mucosa histo-endoscópica en la semana 8 en el grupo de ustekinumab (18%) comparado con el grupo de placebo (9%). En la semana 44, se observó el mantenimiento de este efecto en un número significativamente mayor de pacientes en curación mucosa histo-endoscópica en los grupos de ustekinumab cada 12 semanas (39%) y cada 8 semanas (46%) comparado con placebo (24%).

Calidad de vida relacionada con la salud.

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ, por sus siglas en inglés), el cuestionario SF-36 y el cuestionario EuroQoL-5D (EQ-5D).

En la semana 8 del estudio UNIFI-I, los pacientes tratados con ustekinumab mostraron mejoras considerablemente mayores y clínicamente relevantes en la puntuación total del IBDQ, en el EQ-5D y la EAV del EQ-5D, y en la Puntuación Resumida del Componente Mental SF-36 y la Puntuación Resumida del Componente Físico SF-36 cuando se comparó con placebo. Estas mejoras se mantuvieron en los pacientes tratados con ustekinumab en el estudio UNIFI-M hasta la semana 44. La mejora en la calidad de vida relacionada con la salud medida por el IBDQ y el SF-36 en general se mantuvo durante la extensión hasta la semana 200.

Los pacientes tratados con ustekinumab experimentaron mejoras significativamente mayores de la productividad laboral, evaluada por una mayor reducción del deterioro laboral global y del deterioro de la actividad, evaluado según el cuestionario WPAL-GH, que los pacientes que recibieron placebo.

Hospitalizaciones e intervenciones quirúrgicas relacionadas con la colitis ulcerosa (CU)

Hasta la semana 8 del estudio UNIFI-I, las proporciones de sujetos con hospitalizaciones relacionadas con la CU fueron significativamente menores entre los sujetos del grupo tratado con la dosis recomendada de ustekinumab (1,6%, 5/322) comparado con los sujetos del grupo de placebo (4,4%, 14/319) y ningún sujeto se sometió a intervenciones quirúrgicas relacionadas con la colitis ulcerosa entre los sujetos que recibieron ustekinumab en la dosis de inducción recomendada comparado con los sujetos del grupo de placebo 0,6% (2/319).

Hasta la semana 44 del estudio UNIFI-M, se observó un número significativamente menor de hospitalizaciones relacionadas con la CU en los sujetos de los grupos de ustekinumab combinados (2,0%, 7/348) comparado con los sujetos del grupo de placebo (5,7%, 10/175). El número de sujetos que se sometieron a intervenciones quirúrgicas relacionadas con la CU fue numéricamente menor en el grupo de ustekinumab (0,6%, 2/348) comparado con los sujetos del grupo de placebo (1,7%, 3/175) hasta la semana 44.

Inmunogenicidad

Se pueden desarrollar anticuerpos frente a ustekinumab durante el tratamiento con ustekinumab y la mayoría son neutralizantes. La formación de anticuerpos anti-ustekinumab se asocia tanto con un aumento del aclaramiento como con una reducción en la eficacia de ustekinumab, excepto en los pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa en donde no se observó una disminución de la eficacia. No existe ninguna relación aparente entre la presencia de anticuerpos anti-ustekinumab y la aparición de reacciones en la zona de inyección.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con ustekinumab en uno o más grupos de la población pediátrica con enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. La pluma precargada no se ha estudiado en la población pediátrica y su uso no se recomienda en pacientes pediátricos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La mediana de tiempo hasta alcanzar la concentración sérica máxima (t_{max}) fue de 8,5 días después de una única administración subcutánea de 90 mg a sujetos sanos. La mediana de los valores del t_{max} de ustekinumab tras la administración subcutánea de una dosis única de 45 mg o 90 mg a pacientes con psoriasis fue semejante a la observada en los sujetos sanos.

Se calculó que la biodisponibilidad absoluta de ustekinumab después de una única administración subcutánea era del 57,2% en los pacientes con psoriasis.

Distribución

La mediana del volumen de distribución durante la fase terminal (V_z) tras una única administración intravenosa a pacientes con psoriasis fue de 57 a 83 ml/kg.

Biotransformación

No se conoce exactamente cuál es la vía metabólica de ustekinumab.

Eliminación

La mediana del aclaramiento (Cl) sistémico después de una sola administración intravenosa a pacientes con psoriasis osciló entre 1,99 y 2,34 ml/día/kg. La mediana de la semivida ($t_{1/2}$) de ustekinumab fue aproximadamente de 3 semanas en los pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, con un intervalo de 15 a 32 días en todos los ensayos de psoriasis y artritis psoriásica. En un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento aparente (CL/F) y el volumen de distribución aparente (V/F) fueron de 0,465 l/día y 15,7 l, respectivamente, en los pacientes con psoriasis. El sexo no influyó en el CL/F del ustekinumab. El análisis farmacocinético poblacional mostró una tendencia hacia un aumento del aclaramiento de ustekinumab en los pacientes con anticuerpos positivos frente a ustekinumab.

Linealidad entre dosis

La exposición sistémica a ustekinumab (C_{max} y AUC) aumentó de manera aproximadamente proporcional a la dosis después de una sola administración intravenosa de dosis de entre 0,09 mg/kg y 4,5 mg/kg, o después de una sola administración subcutánea de dosis de aproximadamente 24 mg a 240 mg a pacientes con psoriasis.

Dosis única frente a dosis múltiples

Los perfiles de concentración sérica-tiempo de ustekinumab resultaron en general predecibles después de la administración subcutánea de dosis únicas o múltiples. En pacientes con psoriasis, las concentraciones séricas en estado estacionario de ustekinumab se alcanzaron hacia la Semana 28 tras la administración inicial de dosis subcutáneas en las Semanas 0 y 4, seguidas de dosis cada 12 semanas. La mediana de la concentración mínima en estado estacionario fue de 0,21 µg/ml a 0,26 µg/ml (45 mg) y de 0,47 µg/ml a 0,49 µg/ml (90 mg). No se observó acumulación aparente en la concentración sérica de ustekinumab con el tiempo tras su administración subcutánea cada 12 semanas.

En pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, después de una dosis intravenosa de ~6 mg/kg, a partir de la semana 8, se administró una dosis subcutánea de mantenimiento de 90 mg de ustekinumab cada 8 o 12 semanas. La concentración en estado estacionario de ustekinumab se alcanzó al inicio de la segunda dosis de mantenimiento. En pacientes con enfermedad de Crohn, la mediana de la concentración mínima en estado estacionario fue de 1,97 µg/ml a 2,24 µg/ml y de 0,61 µg/ml a 0,76 µg/ml para 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas o cada 12 semanas, respectivamente. En pacientes con colitis ulcerosa, la mediana de la concentración mínima en estado estacionario fue de 2,69 µg/ml a 3,09 µg/ml y de 0,92 µg/ml a 1,19 µg/ml para 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas o cada 12 semanas. Las concentraciones mínimas en estado estacionario de ustekinumab resultantes de la administración de 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas se asociaron con tasas de remisión clínica más altas que las concentraciones mínimas en equilibrio después de la administración de 90 mg cada 12 semanas.

Efectos del peso en la farmacocinética

En un análisis farmacocinético poblacional utilizando los datos de pacientes con psoriasis, se observó que el peso corporal era la covariable más significativa que afectaba al aclaramiento de ustekinumab. La mediana del CL/F en los pacientes con peso > 100 kg fue aproximadamente un 55% mayor que entre los pacientes con peso ≤ 100 kg. La mediana del V/F de los pacientes con peso > 100 kg fue aproximadamente un 37% mayor que la de los enfermos con peso ≤ 100 kg. Las medianas de las concentraciones séricas de ustekinumab en los pacientes de mayor peso (> 100 kg) del grupo de 90 mg fueron similares a las de los pacientes de menor peso (≤ 100 kg) del grupo de 45 mg. Se han obtenido resultados similares en el análisis farmacocinético poblacional confirmatorio utilizando datos de pacientes con artritis psoriásica.

Ajuste de la frecuencia de administración

En los pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, según los datos observados y los análisis de farmacocinética poblacional, los pacientes aleatorizados que perdieron la respuesta al tratamiento presentaron concentraciones séricas de ustekinumab más bajas a lo largo del tiempo en comparación con los pacientes que no perdieron la respuesta. En la enfermedad de Crohn, el ajuste de la dosis de 90 mg cada 12 semanas a 90 mg cada 8 semanas se asoció a un aumento de las concentraciones séricas mínimas de ustekinumab y al consiguiente aumento de la eficacia. En la colitis ulcerosa, las simulaciones basadas en modelos de farmacocinética poblacional demostraron que cabe esperar que el ajuste de la dosis de 90 mg cada 12 semanas a cada 8 semanas multiplique por 3 las concentraciones mínimas de ustekinumab en estado estacionario de ustekinumab. Además, basándose en los datos de ensayos clínicos en pacientes con colitis ulcerosa, se estableció una relación exposición-respuesta positiva entre las concentraciones mínimas, y la remisión clínica y la curación de la mucosa.

Poblaciones especiales

No se dispone de datos farmacocinéticos referentes a pacientes con insuficiencia renal o hepática. No se han realizado ensayos específicos en pacientes de edad avanzada.

La farmacocinética de ustekinumab en general, fue similar entre los pacientes con psoriasis y con colitis ulcerosa asiáticos y no asiáticos.

En pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, la variabilidad en el aclaramiento de ustekinumab se vio afectada por el peso corporal, el nivel de albúmina en suero, el sexo y la situación de anticuerpos a ustekinumab mientras que el peso corporal fue la principal covariable afectada por el volumen de distribución. Asimismo, en la enfermedad de Crohn, el aclaramiento se vio afectado por la proteína C-reactiva, la situación de fracaso a antagonista de los TNF y la raza (asiática frente a no asiática). El impacto de estas covariantes estaba dentro del ±20% del valor típico o de referencia del correspondiente parámetro farmacocinético, por lo que no está justificado ajustar la dosis para estas covariantes. El uso concomitante de inmunomoduladores no tuvo un impacto significativo en la disposición de ustekinumab.

En el análisis farmacocinético poblacional no hubo indicios de que el tabaco o el alcohol afectaran a la farmacocinética de ustekinumab.

La biodisponibilidad de ustekinumab tras la administración con jeringa o pluma precargada fue comparable.

La pluma precargada no se ha estudiado en la población pediátrica y su uso no se recomienda en pacientes pediátricos.

Regulación de las enzimas CYP450

Los efectos de IL-12 o IL-23 en la regulación de las enzimas de CYP450 fueron evaluados en un ensayo *in vitro* en el que se usaron hepatocitos humanos y en el cual se observó que a niveles de 10 ng/ml de IL-12 y/o IL-23, no se alteraban las actividades de las enzimas humanas del CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, o 3A4; ver sección 4.5).

Un estudio de fase 1, abierto y de interacción medicamentosa, Estudio CNT01275CRD1003, se llevó a cabo para evaluar el efecto de ustekinumab sobre las actividades de las enzimas del citocromo P450 tras la dosificación de inducción y mantenimiento en pacientes con enfermedad de Crohn activa (n=18). No se observaron cambios clínicamente significativos en la exposición a la cafeína (sustrato de CYP1A2), warfarina (sustrato de CYP2C9), omeprazol (sustrato de CYP2C19), dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) o midazolam (sustrato de CYP3A) cuando se usaron de manera concomitante con ustekinumab a la dosis recomendada aprobada en pacientes con enfermedad de Crohn (ver sección 4.5).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales (p. ej., toxicidad orgánica) para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para el desarrollo y la reproducción, incluidas evaluaciones farmacológicas de la seguridad. En los estudios de toxicidad para el desarrollo y la reproducción realizados en macacos cynomolgus no se observaron efectos adversos sobre los índices de fertilidad masculina, ni defectos congénitos o efectos tóxicos sobre el desarrollo. No se advirtieron efectos adversos sobre los índices de fertilidad femenina mediante un anticuerpo análogo frente a la IL-12/23 en ratones.

Las dosis empleadas en los estudios con animales llegaron a ser hasta unas 45 veces mayores que la dosis máxima equivalente destinada a administrarse a pacientes con psoriasis y produjeron en los monos concentraciones séricas máximas más de 100 veces mayores que las observadas en el ser humano.

No se realizaron estudios de carcinogénesis con ustekinumab a causa de la ausencia de modelos apropiados para un anticuerpo sin reactividad cruzada con la p40 de la IL-12/23 de los roedores.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

STELARA 45 mg solución inyectable en pluma precargada
3 años

STELARA 90 mg solución inyectable en pluma precargada
3 años

Las plumas precargadas individuales se pueden conservar a temperatura ambiente hasta 30 °C durante como máximo un único periodo de tiempo de hasta 30 días en su caja original con el fin de protegerlas de la luz. Escriba la fecha cuando la pluma precargada se retira por primera vez de la nevera y la fecha cuando se tiene que desechar en el espacio previsto del embalaje exterior. La fecha de desecho no debe exceder la fecha de caducidad original impresa en la caja. Una vez que una pluma se ha conservado a temperatura ambiente (hasta como máximo 30 °C), no se debe guardar de nuevo en la nevera. Deseche

la pluma si no se utiliza dentro de los 30 días de conservación a temperatura ambiente o a partir de la fecha de caducidad original, cualquiera de las dos que ocurra antes.

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.
Si fuera necesario, las plumas precargadas individuales se pueden conservar a temperatura ambiente hasta como máximo 30 °C (ver sección 6.3).

6.5 Naturaleza y contenido del envase

STELARA 45 mg solución inyectable en pluma precargada

Solución de 0,5 ml en una jeringa de vidrio de tipo I de 1 ml con una aguja de acero inoxidable fija montada en una pluma precargada con un protector de aguja pasivo. La tapa de la aguja situada dentro del capuchón inferior de la pluma precargada contiene goma natural seca (un derivado del látex).

STELARA 90 mg solución inyectable en pluma precargada

Solución de 1 ml en una jeringa de vidrio de tipo I de 1 ml con una aguja de acero inoxidable fija montada en una pluma precargada con un protector de aguja pasivo. La tapa de la aguja situada dentro del capuchón inferior de la pluma precargada contiene goma natural seca (un derivado del látex).

STELARA se presenta en un envase de 1 pluma precargada.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución de la pluma precargada de STELARA no debe agitarse. Antes de su administración subcutánea, la solución debe examinarse en busca de partículas o cambios de color. La solución es transparente o ligeramente opalescente, entre incolora y de color amarillo claro, y puede contener unas pocas partículas de proteína pequeñas, translúcidas o blancas. No es raro que las soluciones proteináceas tengan este aspecto. El medicamento no debe utilizarse si la solución presenta cambio de color o aspecto turbio, o si se observan partículas extrañas. Antes de la administración, se debe dejar que STELARA alcance temperatura ambiente (media hora, aproximadamente). Las instrucciones detalladas de uso se indican en el prospecto.

STELARA no contiene conservantes; por lo tanto, no se debe utilizar el resto del medicamento que quede sin usar en la pluma precargada. STELARA se suministra en una pluma precargada estéril, de un solo uso. La pluma precargada nunca debe ser reutilizada. 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(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

STELARA 45 mg solución inyectable en pluma precargada

EU/1/08/494/006

STELARA 90 mg solución inyectable en pluma precargada EU/1/08/494/007

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

Fecha de la primera autorización: 16 de enero de 2009
Fecha de la última renovación: 19 de septiembre 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tremfya 100 mg solución inyectable en jeringa precargada
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 solución inyectable en jeringa precargada

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

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.

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, 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

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.*
- 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 niños y adolescentes 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. 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 anti-tuberculoso 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/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 ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ 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 Poco frecuentes	Transaminasas elevadas 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 c4s 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 periodo de inducción controlado con placebo (semana 0-12), se notificaron acontecimientos adversos 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 periodo de notificación de aproximadamente un año, se notificaron acontecimientos adversos 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 periodo 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 periodo 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.

Immunogenicidad

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 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 nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

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) IgG1 λ 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-reativa (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 IFN γ 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 IFN γ 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 (TNF α) 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 (cuerpo 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 (%)					
	Placebo (N = 174)	VOYAGE 1 guselkumab (N = 329)	adalimumab (N = 334)	Placebo (N = 248)	VOYAGE 2 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) ^a	-	442 (89,1)	176 (71,0) ^a
PASI 90	-	264 (80,2)	177 (53,0) ^b	-	373 (75,2)	136 (54,8) ^b
PASI 100	-	146 (44,4)	83 (24,9) ^c	-	219 (44,2)	66 (26,6) ^c
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) ^a	-	-	-
PASI 90	-	251 (76,3)	160 (47,9) ^b	-	-	-
PASI 100	-	156 (47,4)	78 (23,4) ^a	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80,5)	185 (55,4) ^b	-	-	-
IGA 0	-	166 (50,5)	86 (25,7) ^b	-	-	-

- 14

15

(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 mejorías 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 %)

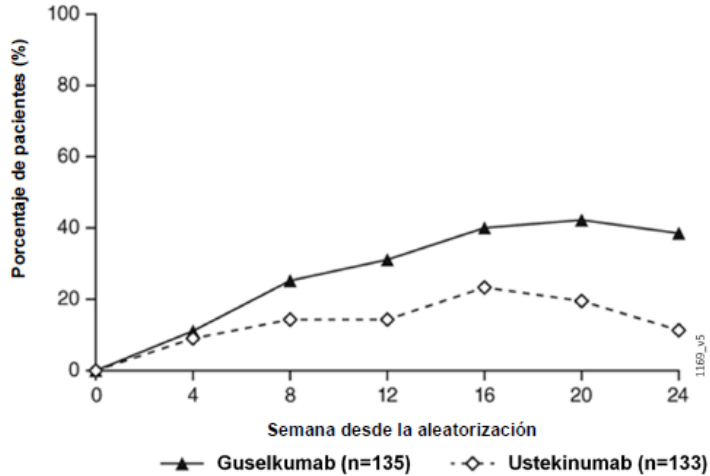
En VOYAGE 2, los pacientes tratados con guselkumab experimentaron una mejoría significativamente superior en comparación con placebo con respecto al momento basal de la calidad de vida relacionada con la salud, la ansiedad y la depresión, y las mediciones de limitación en el trabajo en la Semana 16, 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 %)

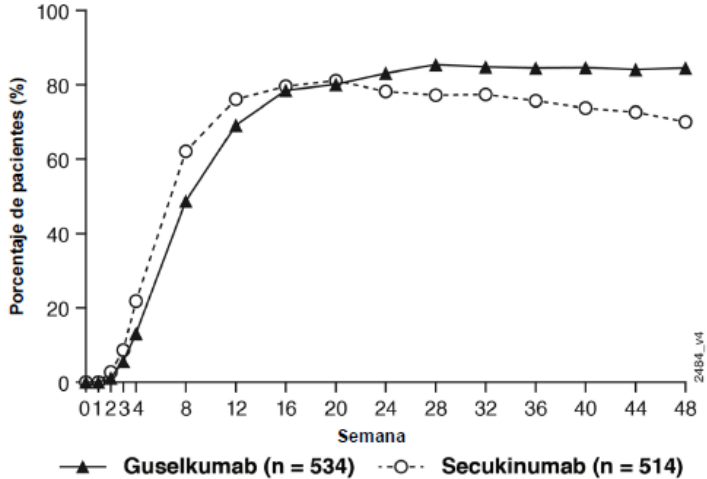
^a $p < 0,001$ para la superioridad

^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) $\geq 0,3$ mg/dl en DISCOVER 1, y ≥ 5 articulaciones inflamadas y ≥ 5 articulaciones dolorosas y una concentración de PCR $\geq 0,6$ mg/dl en DISCOVER 2), a pesar del tratamiento con FARMÉ 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 reumatoideos (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 FARMÉsc. En DISCOVER 1, el 31 % de los pacientes había recibido previamente tratamiento anti-TNF α . 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

	Placebo (N=126)	DISCOVER 1 guselkumab 100 mg c8s (N=127)	guselkumab 100 mg c4s (N=128)	Placebo (N=246)	DISCOVER 2 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% [§]	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% [§]	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% [§]	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% [§]	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^c 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% ^a	6,1%	25,0% ^a	18,8% ^a
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% ^a	52,8% ^a	8,2%	55,1% ^a	53,8% ^a
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% ^a	62,9% ^a	9,8%	68,8% ^a	60,9% ^a
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

[§] 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 $\geq 3\%$ 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

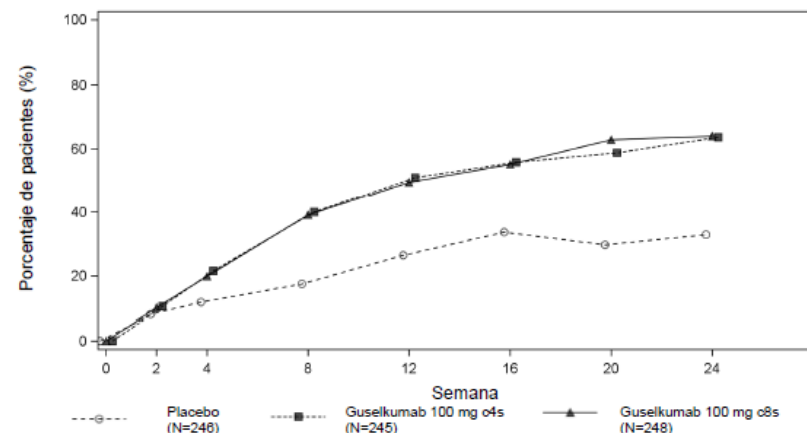
	guselkumab 100 mg c8s	guselkumab 100 mg c4s
ACR 20		
N ^b	223	219
% respuesta	82,1%	84,9%
ACR 50		
N ^b	224	220
% respuesta	60,7%	62,3%
ACR 70		
N ^b	224	220
% respuesta	39,3%	38,6%
Variación en la DAS 28 (PCR) con respecto al valor basal		
N ^c	223	219
Media (DE)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
Actividad mínima de la enfermedad		
N ^b	224	220
% respuesta	44,6%	42,7%
Pacientes con $\geq 3\%$ 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

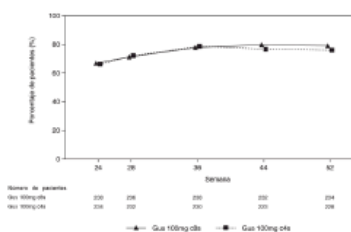
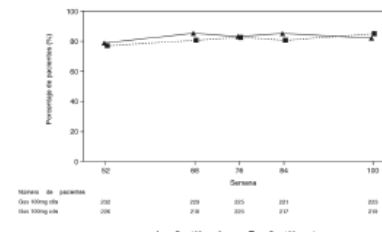


Figura 7: Respuesta ACR 20 por visita desde la semana 52 hasta la semana 100 en el estudio DISCOVER 2



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 mejoras 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 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 %)°
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 %)°
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 %)°
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 %)°
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 ^a	20 % (N=136)	51 % (N=208)	32 % (22 %, 41 %)
Curación histo-endoscópica de la mucosaⁱ			
Población total	8 % (N=280)	24 % (N=421)	16 % (11 %, 21 %)°
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 %)°
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 %)°
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 %)*	30 % (21 %, 38 %)*
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 %)*	31 % (21 %, 40 %)*
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 corticosteroidesⁱ					
Población total ^d	18 % (N=190)	45 % (N=188)	49 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %)*	29 % (20 %, 38 %)*
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 %)*	31 % (22 %, 40 %)*
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 %)*	30 % (21 %, 38 %)*
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 %)*	31 % (21 %, 40 %)*
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 ^a	34 % (N=59)	61 % (N=66)	72 % (N=69)	26 % (9 %, 43 %)*	38 % (23 %, 54 %)*
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^m					
Población total ^d	15 % (N=190)	35 % (N=188)	34 % (N=190)	18 % (10 %, 27 %)*	17 % (9 %, 25 %)*
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 fatigaⁿ					
Población total ^d	29 % (N=190)	51 % (N=188)	43 % (N=190)	20 % (11 %, 29 %)*	13 % (3 %, 22 %)*
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 ^a					
Población total ^d	37 % (N=190)	64 % (N=188)	64 % (N=190)	26 % (17 %, 36 %)*	26 % (16 %, 35 %)*
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^e	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).

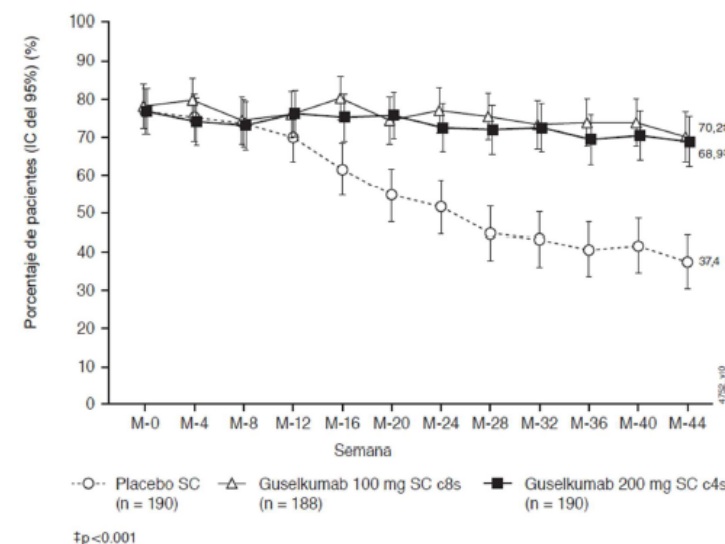
En QUASAR MS se incluyeron a 31 pacientes con una mMS inicial de inducción de 4, incluido un ES de 2 o 3 y un RBS ≥ 1 que lograron una respuesta clínica 12 semanas después de la administración intravenosa de guselkumab en QUASAR IS o en el estudio QUASAR de inducción de búsqueda de dosis. En estos pacientes, 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 %)*
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^d	9 % (N=79)	36 % (N=164)	27 % (18 %, 37 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^e	4 % (N=56)	16 % (N=112)	12 % (3 %, 20 %)
Remisión sintomática^d			
Población total	21 % (N=139)	51 % (N=279)	30 % (22 %, 39 %)*
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^d	25 % (N=79)	59 % (N=164)	34 % (22 %, 46 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^e	14 % (N=56)	41 % (N=112)	26 % (13 %, 39 %)
Curación endoscópica^b			
Población total	13 % (N=139)	37 % (N=279)	24 % (17 %, 32 %)*
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^d	18 % (N=79)	46 % (N=164)	28 % (17 %, 40 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^e	7 % (N=56)	24 % (N=112)	16 % (6 %, 26 %)
Respuesta clínicaⁱ			
Población total	35 % (N=139)	66 % (N=279)	31 % (22 %, 40 %)*
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^d	42 % (N=79)	71 % (N=164)	30 % (17 %, 43 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^e	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 %)*
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^d	14 % (N=79)	38 % (N=164)	25 % (14 %, 35 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^e	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.

- ^a $p < 0,001$.
- ^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 ≥ 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 $\leq 3,1$ (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

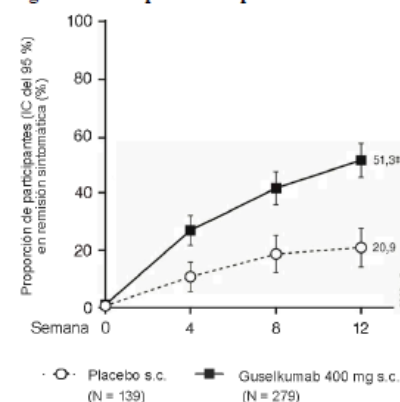
Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 400 mg inducción s.c.→ 100 mg c8s inyección subcutánea ^a %	Guselkumab 400 mg inducción s.c.→ 200 mg c4s inyección subcutánea ^b %	Diferencia del tratamiento frente a placebo (IC del 95 %) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remisión clínica ^d					
Población total	9 % (N=139)	35 % (N=139)	36 % (N=140)	26 % (17 %, 35 %)*	27 % (18 %, 36 %)*
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 %)*	33 % (23 %, 42 %)*
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 uso previo de biológicos, inhibidores de JAK y/o el estado de fracaso en S1PRM (sí o no), así como 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-TNF α 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-TNF α , 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 % ^d (N=289)	15 % (N=72)	47 % ^d (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 % ^d (N=289)	14 % (N=72)	36 % ^d (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 % ^d (N=289)	14 % (N=72)	42 % ^d (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 % ^d (N=289)	18 % (N=72)	43 % ^d (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^d						
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^f						
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 48ⁱ						
Población total	61 % (N=143)	63 % (N=143)	71 % (N=146)	59 % (N=148)	64 % (N=143)	64 % (N=150)
Remisión clínica duradera^j 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^k 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^g. Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2 .
- ^e Remisión endoscópica se define como una puntuación SES-CD ≤ 2 .
- ^f Remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150.
- ^g Remisión clínica sin corticosteroides se define como una puntuación CDAI < 150 en la semana 48 y no estar recibiendo corticosteroides en la semana 48.
- ^h 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.
- ⁱ 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.
- ^j $p < 0,05$
- ^k 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 clínicaⁱ 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 .

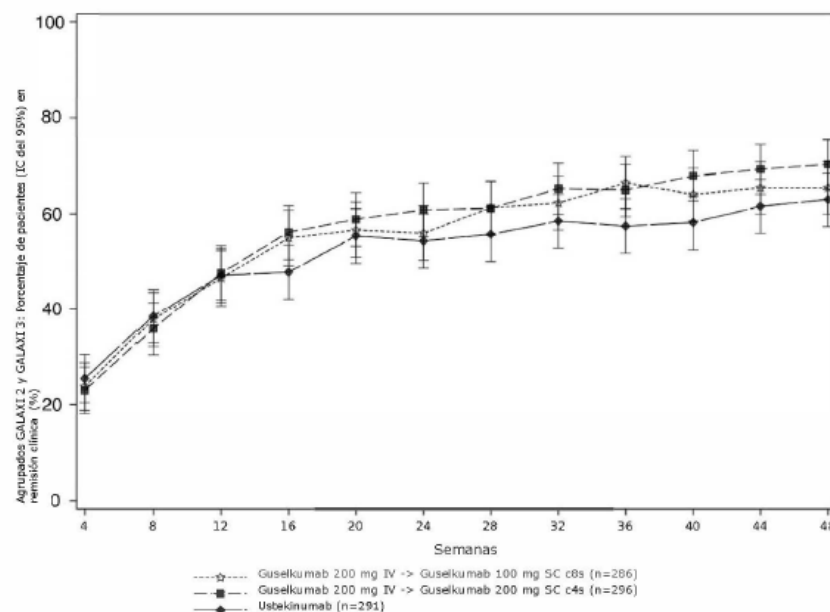
En GALAXI 2 y GALAXI 3, la eficacia y la seguridad de guselkumab se demostraron de forma consistente con independencia de la edad, el sexo, la raza y el peso corporal.

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: porcentaje de pacientes (IC del 95%) en remisión clínica (%)



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 psoriasis en placas, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y 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 ($\pm$ DE) de $8,09 \pm 3,68$ $\mu\text{g/ml}$ 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 ($\pm$ DE) en estado estacionario de guselkumab en dos estudios en fase III en pacientes con psoriasis en placas fueron de $1,15 \pm 0,73$ $\mu\text{g/ml}$ y $1,23 \pm 0,84$ $\mu\text{g/ml}$. 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 $\mu\text{g/ml}$. 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 $\mu\text{g/ml}$.

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 $\mu\text{g/ml}$ en pacientes con colitis ulcerosa, y de 70,5 $\mu\text{g/ml}$ 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 $\mu\text{g/ml}$ en pacientes con colitis ulcerosa y en 27,7 $\mu\text{g/ml}$ 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 $\mu\text{g/ml}$ y 10,7 $\mu\text{g/ml}$, 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 $\mu\text{g/ml}$ y 10,1 $\mu\text{g/ml}$, 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 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.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la farmacocinética de guselkumab en pacientes pediátricos.

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, la pluma precargada OnePress o la pluma precargada PushPen en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tremfya 100 mg solución inyectable en jeringa precargada

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.

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.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Después de sacar la jeringa precargada, la pluma precargada OnePress o la pluma precargada PushPen 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 las plumas precargadas no se deben agitar.

Antes de utilizarla, se recomienda inspeccionar visualmente la jeringa precargada o 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 la jeringa precargada o 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 solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/17/1234/001 1 jeringa precargada
EU/1/17/1234/004 2 jeringas precargadas

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

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 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.

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, 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 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 anti-tuberculoso 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 ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ 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 Organos 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 c4s 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 periodo de inducción controlado con placebo (semana 0-12), se notificaron acontecimientos adversos 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 periodo de notificación de aproximadamente un año, se notificaron acontecimientos adversos 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 periodo 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 periodo 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.

Immunogenicidad

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 nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

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) IgG1 λ 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-reativa (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 IFN γ 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 IFN γ 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 α , 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 α , 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 mucosaⁱ			
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 %)*	30 % (21 %, 38 %)*
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 %)*	31 % (21 %, 40 %)*
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 corticosteroidesⁱ					
Población total ^d	18 % (N=190)	45 % (N=188)	49 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %)*	29 % (20 %, 38 %)*
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 %)*	31 % (22 %, 40 %)*
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 %)*	30 % (21 %, 38 %)*
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 %)*	31 % (21 %, 40 %)*

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 ^a	34 % (N=59)	61 % (N=66)	72 % (N=69)	26 % (9 %, 43 %) ^m	38 % (23 %, 54 %)*
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 endoscópicaⁿ					
Población total ^d	15 % (N=190)	35 % (N=188)	34 % (N=190)	18 % (10 %, 27 %)*	17 % (9 %, 25 %)*
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 %)*	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 %)*	26 % (16 %, 35 %)*
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 $\geq 30\%$ 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.

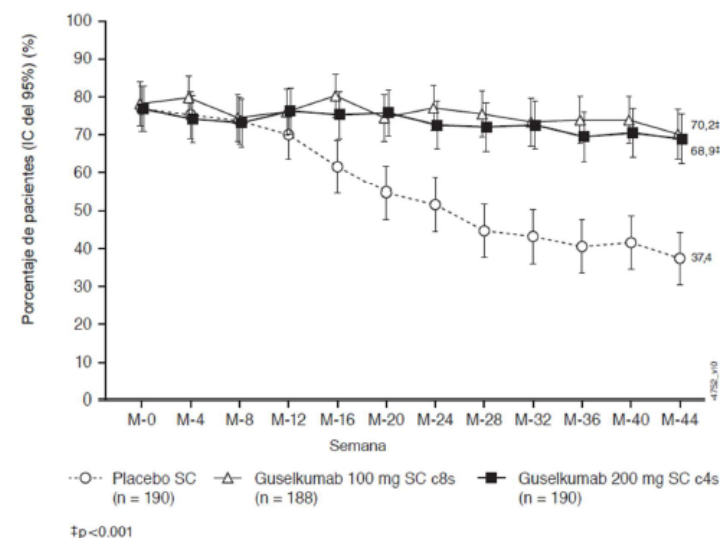
En QUASAR MS, los pacientes con una carga inflamatoria elevada tras completar la pauta posológica de inducción obtuvieron un beneficio adicional de la dosis de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s en comparación con la dosis de 100 mg subcutánea c8s. Se observaron diferencias numéricas clínicamente significativas 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 %)*
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 %)*
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 %)*
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 clínicaⁱ			
Población total	35 % (N=139)	66 % (N=279)	31 % (22 %, 40 %)*
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 %)*
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.

- ¹ Disminución desde el valor inicial de la inducción en la puntuación Mayo modificada en $\geq 30\%$ 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 $\leq 3,1$ (indicativa de infiltración de neutrófilos en $< 5\%$ de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación).

Tabla 6: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de eficacia en la semana 24 en ASTRO

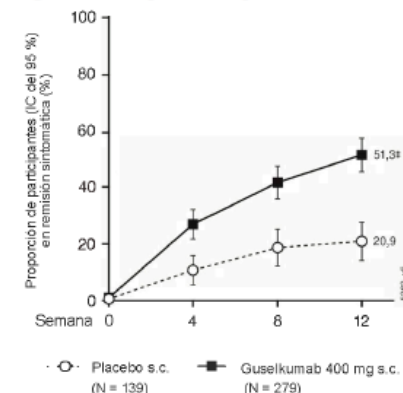
Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 400 mg inducción s.c.→ 100 mg c8s inyección subcutánea ^a %	Guselkumab 400 mg inducción s.c.→ 200 mg c4s inyección subcutánea ^b %	Diferencia del tratamiento frente a placebo (IC del 95 %) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remisión clínica ^d					
Población total	9 % (N=139)	35 % (N=139)	36 % (N=140)	26 % (17 %, 35 %)*	27 % (18 %, 36 %)*
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 %)*	33 % (23 %, 42 %)*
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 uso previo de biológicos, inhibidores de JAK y/o el estado de fracaso en S1PRM (sí o no), así como 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



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-TNF α 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-TNF α , 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 % ⁱ (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^d						
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^f						
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 48ⁱ						
Población total	61 % (N=143)	63 % (N=143)	71 % (N=146)	59 % (N=148)	64 % (N=143)	64 % (N=150)
Remisión clínica duradera^j 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 ^a 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 .

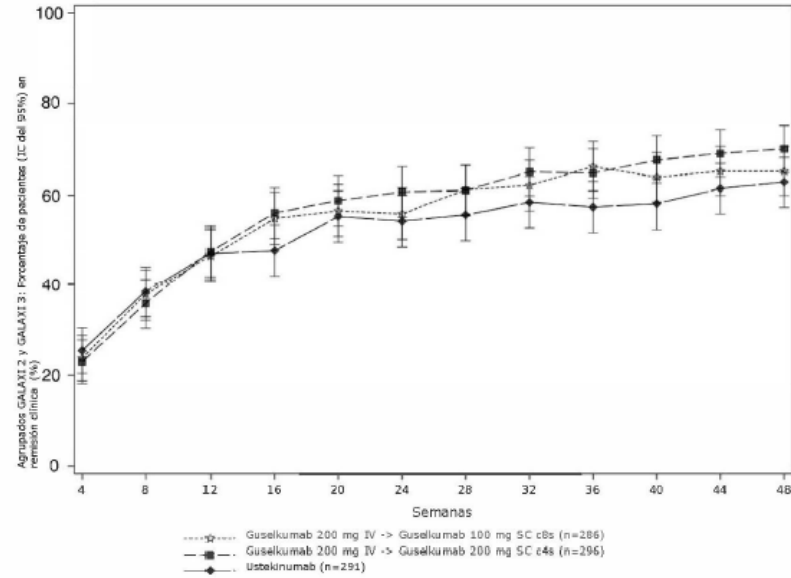
En GALAXI 2 y GALAXI 3, la eficacia y la seguridad de guselkumab se demostraron de forma consistente con independencia de la edad, el sexo, la raza y el peso corporal.

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 GRAVITY

	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 GRAVITY, 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 ($\pm$ DE) de $8,09 \pm 3,68$ $\mu\text{g/ml}$ 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 ($\pm$ DE) en estado estacionario de guselkumab en dos estudios en fase III en pacientes con psoriasis en placas fueron de $1,15 \pm 0,73$ $\mu\text{g/ml}$ y $1,23 \pm 0,84$ $\mu\text{g/ml}$.

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 $\mu\text{g/ml}$. 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 $\mu\text{g/ml}$.

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 $\mu\text{g/ml}$ en pacientes con colitis ulcerosa, y de 70,5 $\mu\text{g/ml}$ 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 $\mu\text{g/ml}$ en pacientes con colitis ulcerosa y en 27,7 $\mu\text{g/ml}$ 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 $\mu\text{g/ml}$ y 10,7 $\mu\text{g/ml}$, 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 $\mu\text{g/ml}$ y 10,1 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución medio durante la fase terminal (V_d) 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.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la farmacocinética de guselkumab en pacientes pediátricos.

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 de 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.

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

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 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.

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

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Tremfya en niños y adolescentes menores de 18 años. 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 anti-tuberculoso 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 ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ 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 c4s 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 de Crohn, durante el periodo de inducción controlado con placebo (semana 0-12), se notificaron acontecimientos adversos 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 periodo de notificación de aproximadamente un año, se notificaron acontecimientos adversos 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 periodo 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 periodo 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.

Immunogenicidad

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 nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

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-reativa (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 IFN γ 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 α , 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 α , 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 mucosaⁱ			
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*	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 %)*	30 % (21 %, 38 %)*
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 %)*	31 % (21 %, 40 %)*
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 corticosteroidesⁱ					
Población total ^d	18 % (N=190)	45 % (N=188)	49 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %)*	29 % (20 %, 38 %)*
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 %)*	31 % (22 %, 40 %)*
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 %)*	30 % (21 %, 38 %)*
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 %)*	31 % (21 %, 40 %)*

Ficha técnica guselkumab

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 ^h	34 % (N=59)	61 % (N=66)	72 % (N=69)	26 % (9 %, 43 %) ^m	38 % (23 %, 54 %) ^a
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^a					
Población total ^h	15 % (N=190)	35 % (N=188)	34 % (N=190)	18 % (10 %, 27 %) ^a	17 % (9 %, 25 %) ^a
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^a					
Población total ^h	29 % (N=190)	51 % (N=188)	43 % (N=190)	20 % (11 %, 29 %) ^a	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^g					
Población total ^h	37 % (N=190)	64 % (N=188)	64 % (N=190)	26 % (17 %, 36 %) ^a	26 % (16 %, 35 %) ^a
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.

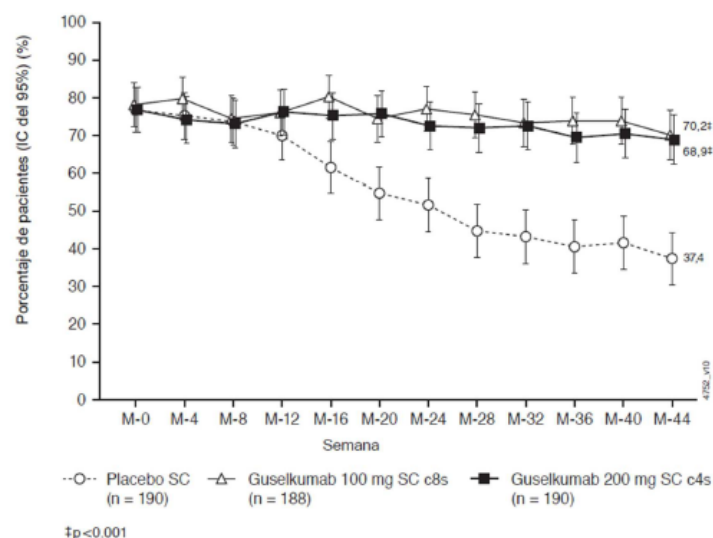
En QUASAR MS, los pacientes con una carga inflamatoria elevada tras completar la pauta posológica de inducción obtuvieron un beneficio adicional de la dosis de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s en comparación con la dosis de 100 mg subcutánea c8s. Se observaron diferencias numéricas clínicamente significativas 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 %)*
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 %)*
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 %)*
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 clínicaⁱ			
Población total	35 % (N=139)	66 % (N=279)	31 % (22 %, 40 %)*
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 %)*
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 %)*	27 % (18 %, 36 %)*
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 %)*	33 % (23 %, 42 %)*
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 uso previo de biológicos, inhibidores de JAK y/o el estado de fracaso en S1PRM (sí o no), así como 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.

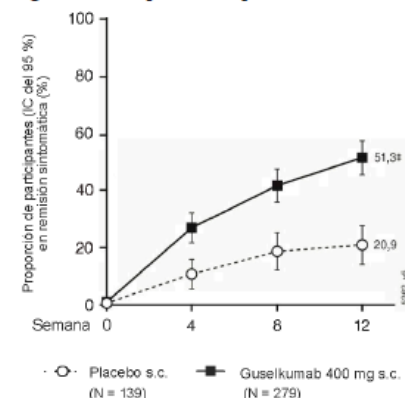
^g Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF, vedolizumab), un inhibidor de JAK y/o un S1PRM para la colitis ulcerosa.

^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 a 1 tratamiento anti-TNF α 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-TNF α , 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 % ^c (N=289)	15 % (N=72)	47 % ^c (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^a 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 % ^j (N=289)	14 % (N=72)	42 % ^j (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 % ^j (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^f						
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 48ⁱ						
Población total	61 % (N=143)	63 % (N=143)	71 % (N=146)	59 % (N=148)	64 % (N=143)	64 % (N=150)
Remisión clínica duradera^j 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 ^h	43 % (N=121)	59 % (N=116)	59 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo ⁱ	31 % (N=156)	43 % (N=153)	47 % (N=147)
Remisión endoscópica^j en la semana 48			
Población total	16 % (N=291)	25 % (N=286)	21 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo ^k	19 % (N=121)	34 % (N=116)	27 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^l	13 % (N=156)	21 % (N=153)	14 % (N=147)

Remisión clínica ^d 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 .

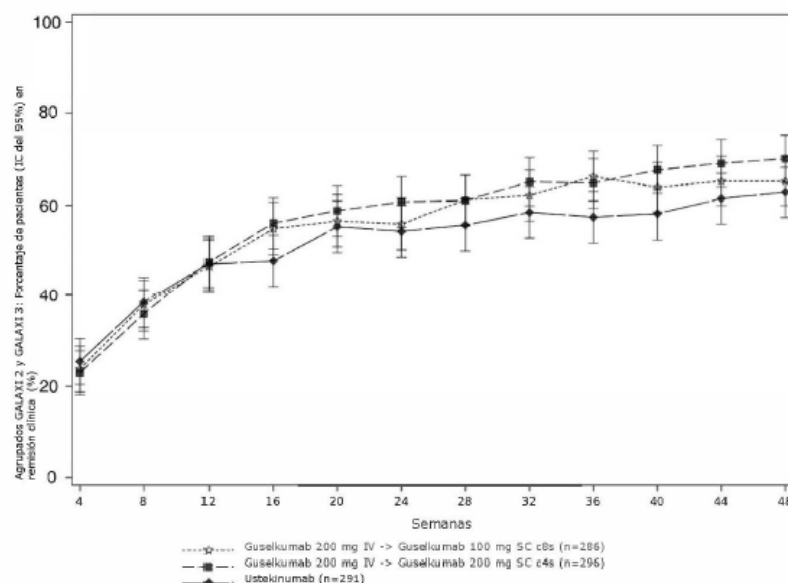
En GALAXI 2 y GALAXI 3, la eficacia y la seguridad de guselkumab se demostraron de forma consistente con independencia de la edad, el sexo, la raza y el peso corporal.

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 GRAVITY, 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 ($\pm$ DE) de $8,09 \pm 3,68$ $\mu\text{g/ml}$ 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 ($\pm$ DE) en estado estacionario de guselkumab en dos estudios en fase III en pacientes con psoriasis en placas fueron de $1,15 \pm 0,73$ $\mu\text{g/ml}$ y $1,23 \pm 0,84$ $\mu\text{g/ml}$. 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 $\mu\text{g/ml}$. 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 $\mu\text{g/ml}$.

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 $\mu\text{g/ml}$ en pacientes con colitis ulcerosa, y de 70,5 $\mu\text{g/ml}$ 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 $\mu\text{g/ml}$ en pacientes con colitis ulcerosa y en 27,7 $\mu\text{g/ml}$ 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 $\mu\text{g/ml}$ y 10,7 $\mu\text{g/ml}$, 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 $\mu\text{g/ml}$ y 10,1 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución medio durante la fase terminal (V_d) 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.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la farmacocinética de guselkumab en pacientes pediátricos.

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.

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. Tremfya no contiene conservantes. 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

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/>)