



Donde otros no llegan

El despertar de la conciencia

DERMATOLOGÍA - REUMATOLOGÍA

Conflicto de intereses

- He proporcionado asesoramiento científico a
- He participado en reuniones médicas organizadas por
- He recibido fondos para investigación de
- He recibido pagos por presentaciones y asesoría de
- Recibo honorarios por esta presentación

Índice

- 1 El papel del farmacéutico en la enfermedad psoriásica
- 2 Patogenia de la enfermedad psoriásica
- 3 Prevalencia de la enfermedad, objetivos y guías terapéuticas
- 4 Tratamiento temprano y modificación de la enfermedad
- 5 Eficacia de guselkumab en localizaciones especiales
- 6 Eficacia de guselkumab en dominios
- 7 Eficacia en pacientes complejos

Cada **persona** es una
obra de arte en sí misma

El **arte** que
hay en cada
persona...

...la
enfermedad
amenaza
con destruirlo

En la enfermedad psoriásica...



la piel es un lienzo



las articulaciones son el baile



el estado anímico es la imagen que se refleja



y el lienzo en blanco se mancha...



y el baile se detiene...



falta de autoestima, ansiedad y mayor riesgo de depresión”¹

*Imágenes creadas con IA.

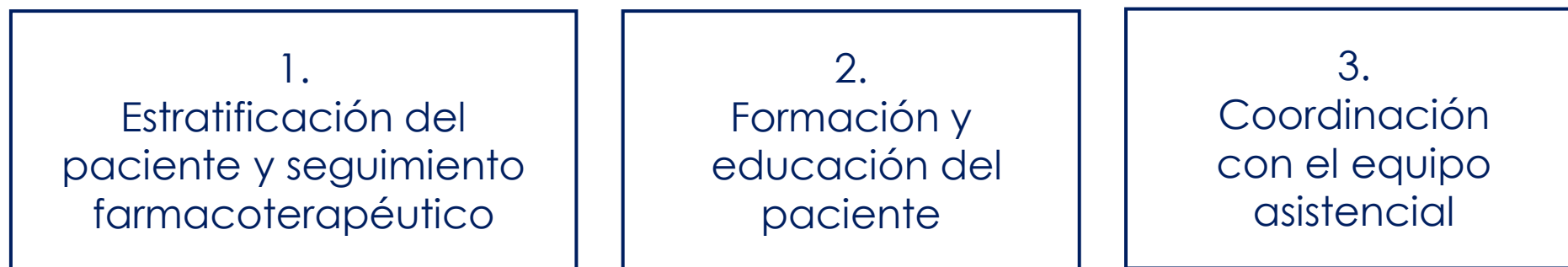
1. Acción psoriasis. Encuesta sobre las necesidades actuales y expectativas de futuro en psoriasis en España. Informe de resultados 2019. Disponible en: <https://accionpsoriasis.org/images/2020/Documento-principal-estudio-encuesta-Next.pdf> [Acceso: Agosto 2025].

El papel del farmacéutico hospitalario

El conservador de la obra



“La atención farmacéutica en el paciente con psoriasis se basa en 3 actuaciones principales:”¹



Se define **Atención Farmacéutica** como:

"La actividad profesional por la cual **el farmacéutico se vincula con el paciente** y el resto de profesionales sanitarios, para atenderle en función de sus necesidades y alcanzar los objetivos a corto y medio/largo plazo relacionados con la farmacoterapia mediante una **interacción continuada con el mismo, con el fin de mejorar los resultados en salud**"²

1. SEFH. Guía de práctica farmacéutica en psoriasis. 2019. Disponible en: <https://www.sefh.es/mapex/images/guia-gtlii-psoriasis.pdf> [Acceso: Agosto 2025].
2. Morillo-Verdugo R, et al. Una nueva definición y reenfoque de la atención farmacéutica: el Documento de Barbate. Farm Hosp. 2020;44(4):158-62.

Patogénesis de la enfermedad psoriásica

Patogénesis e inmunología de la enfermedad psoriásica

La psoriasis (PsO) es una **enfermedad inflamatoria crónica de la piel**, caracterizada por la aparición de **placas eritematosas engrosadas** con **escamas laminares plateadas**, que afectan principalmente el **cuero cabelludo**, el **tronco** y las **superficies extensoras de las extremidades**¹

La patogenia de la psoriasis implica factores genéticos y/o ambientales, con interacciones mediadas por TNF- α , IFN- γ , IL-17, IL-23, etc.¹

➡ **Ciclo inflamatorio**¹

- **IL-23**, producida principalmente por células dendríticas, macrófagos y queratinocitos, **estimula las células Th17 e induce la liberación de IL-17 o IL-22**. Estas **activan las "células efectoras"**: queratinocitos, células B, precursores de osteoclastos, macrófagos y FLS.²
- Estas "células efectoras" pueden ser activadas directamente por la IL-23 de una manera independiente de IL-17.²
- El efecto general de la activación de la vía de IL-23 consiste en el **reclutamiento de células inflamatorias** dentro del tejido inflamado²

Además, IL-23 mantiene la diferenciación de las células T *naïve* a Th-17³

APs: Artritis Psoriásica; **PsO:** Psoriasis; **IL:** Interleuquina; **IFN:** Interferón; **TNF:** Factor de Necrosis Tumoral; **Th:** célula T helper; **FLS:** Sinoviocitos similares a fibroblastos.

1. Lobao B, et al. From PsO to PsA: the role of TRM and Tregs in psoriatic disease, a systematic review of the literatura. 2024. Front. Med. 11:1346757.

2. Boutet MA, et al. Role of the IL-23/IL-17 Axis in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Clinical Importance of Its Divergence in Skin and Joints. Int J Mol Sci. 2018 Feb 9;19(2):530.

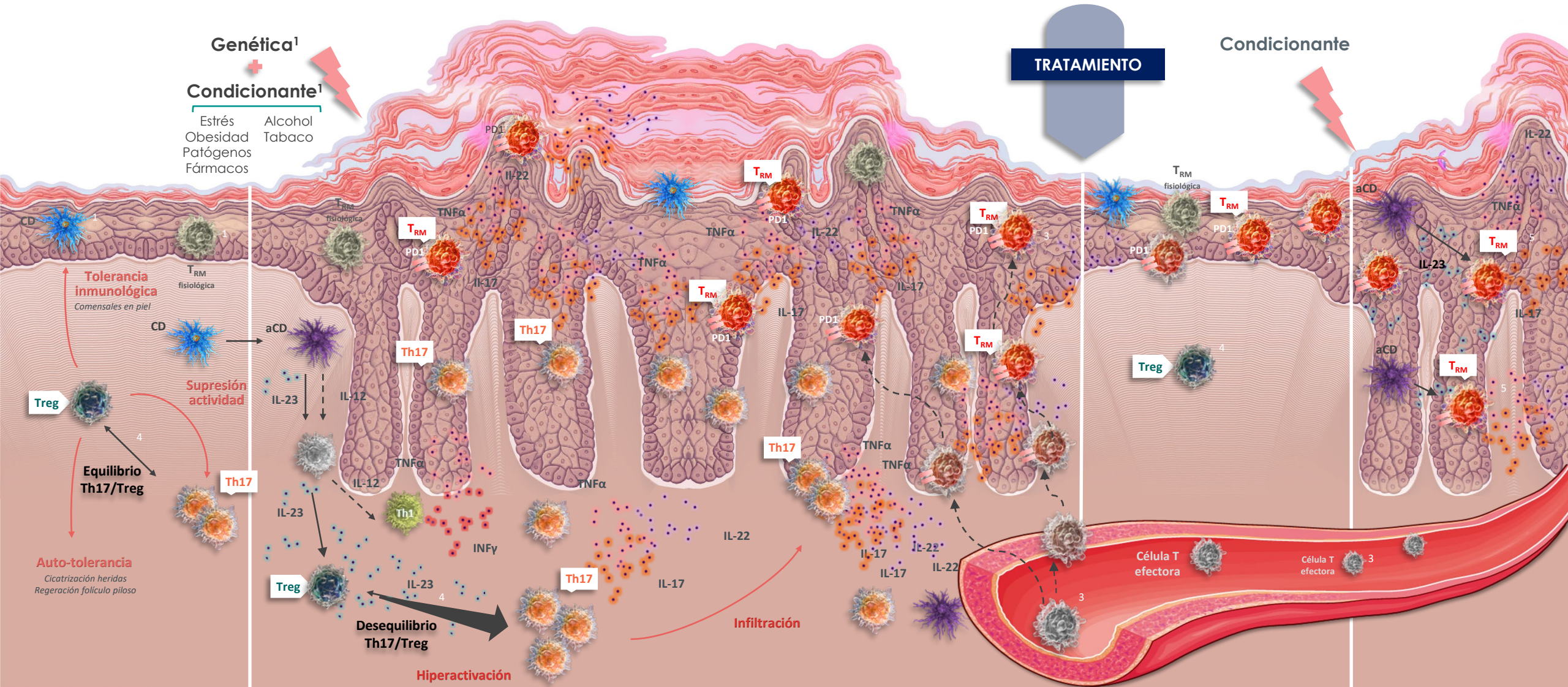
3. Gooderham MJ, Papp KA, Lynde CW. Shifting the focus - the primary role of IL-23 in psoriasis and other inflammatory disorders. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(7):1111-1119.

Piel no lesional^{1,4,6}

Placa de psoriasis^{1,2,4,6}

Placa lesión resuelta^{1,3,4}

Recurrencia^{3,5}



CD: célula dendrítica; aCD: célula dendrítica activada IL: interleuquina; Th: célula T helper; Treg: célula T reguladora; T_{RM}: células T memoria residentes en el tejido; TNF: factor de necrosis tumoral. Para ver las figuras originales pulse aquí.

1. Griffiths C.E.M., et al. Psoriasis. Lancet. 2021 Apr 3;397(10281):1301-1315. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6. PMID: 33812489. 2. Schön M.P., et al. Psoriasis. N Engl J Med. 2005 May 5;352(18):1899-912. doi: 10.1056/NEJMra041320. 3. Mueller SN, Mackay LK. Tissue-resident memory T cells: local specialists in immune defence. Nat Rev Immunol. 2016 Feb;16(2):79-89. doi: 10.1038/nri.2015.3. Epub 2015 Dec 21. PMID: 26688350. 4. Nussbaum L, Chen YL, Ogg GS. Role of regulatory T cells in psoriasis pathogenesis and treatment. Br J Dermatol. 2021 Jan;184(1):14-24. doi: 10.1111/bjd.19380. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32628773. 5. Ayala-Fontánez, N., Soler, D. C., & McCormick, T. S. (2016). Current knowledge on psoriasis and autoimmune diseases. Psoriasis (Auckland, N.Z.), 6, 7-32. https://doi.org/10.2147/PTT.S64950. 6. 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 Jul;141(7):1707-1718.e9. doi: 10.1016/j.jid.2021.01.005.

Función del eje IL-23/IL-17

El eje IL-23/Th17 juega un papel crítico en el desarrollo de la enfermedad psoriásica¹

PSORIASIS



IL-23 promueve la hiperplasia epidérmica al activar la proliferación de queratinocitos¹



IL-23 + IL-17 potencian la acantosis dérmica, reclutamiento de neutrófilos y la infiltración de IL-22 e IL-17 en la piel lesionada¹

ARTRITIS PSORIÁSICA



La expresión sinovial de IL-23 se asocia con mayores índices de gravedad de la enfermedad¹



La expresión dentro del sinovio de AR de IL-23 induce inflamación articular y destrucción ósea¹

Inhibición de la IL-23: un aspecto diferencial

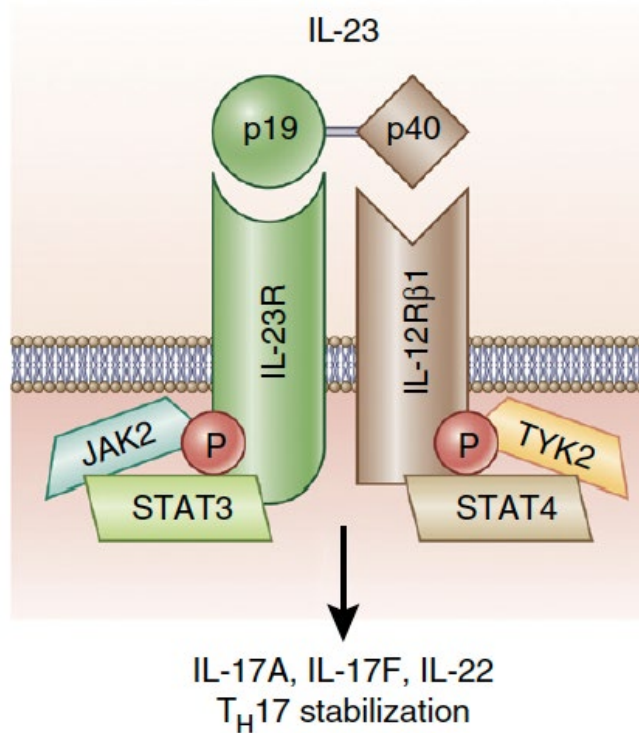


Figura de Teng MW, et al. Nat Med 2015.¹

- **Eje IL-23/Th17** es clave en la **patogenia de la PsO²**
- La **IL-23** está implicada en la **diferenciación y supervivencia** de las células T_{RM}^1

Células T_{RM} y la psoriasis: posibles responsables de su recurrencia

Las células T_{RM} permanecen en piel incluso después de resolverse la lesión y podrían ser las responsables de la recurrencia de la psoriasis^{1,2}



Imágenes elaboradas con fines terapéuticos

“Los nuevos tratamientos para la psoriasis deberían tener como objetivo reducir las células CD8⁺ T_{RM} patológicas”.³

T_{RM}: linfocito T residente de memoria

1. Chen L; Shen Z. Tissue-resident memory T cells and their biological characteristics in the recurrence of inflammatory skin disorders. Cellular & molecular immunology, 17(1), 64–75

2. Eyerich K, et al. IL-23 blockade with guselkumab potentially modifies psoriasis pathogenesis: rationale and study protocol of a phase 3b, randomised, double-blind, multicentre study in participants with moderate-to-severe plaque-type psoriasis (GUIDE). BMJ Open. 2021 Sep 13;11(9):e049822.

3. Puig L, et al. The biological basis of disease recurrence in psoriasis: a historical perspective and current models. Br J Dermatol. 2022 May;186(5):773-78

Evolución de la enfermedad psoriásica

Hasta el **80,9%** de los pacientes con **PsO** tienen **APs subclínica**¹

Hasta el **41%** de los pacientes con **PsO** terminan desarrollando **APs**²

Oportunidad única para una intervención temprana y potencialmente preventiva en la población susceptible³

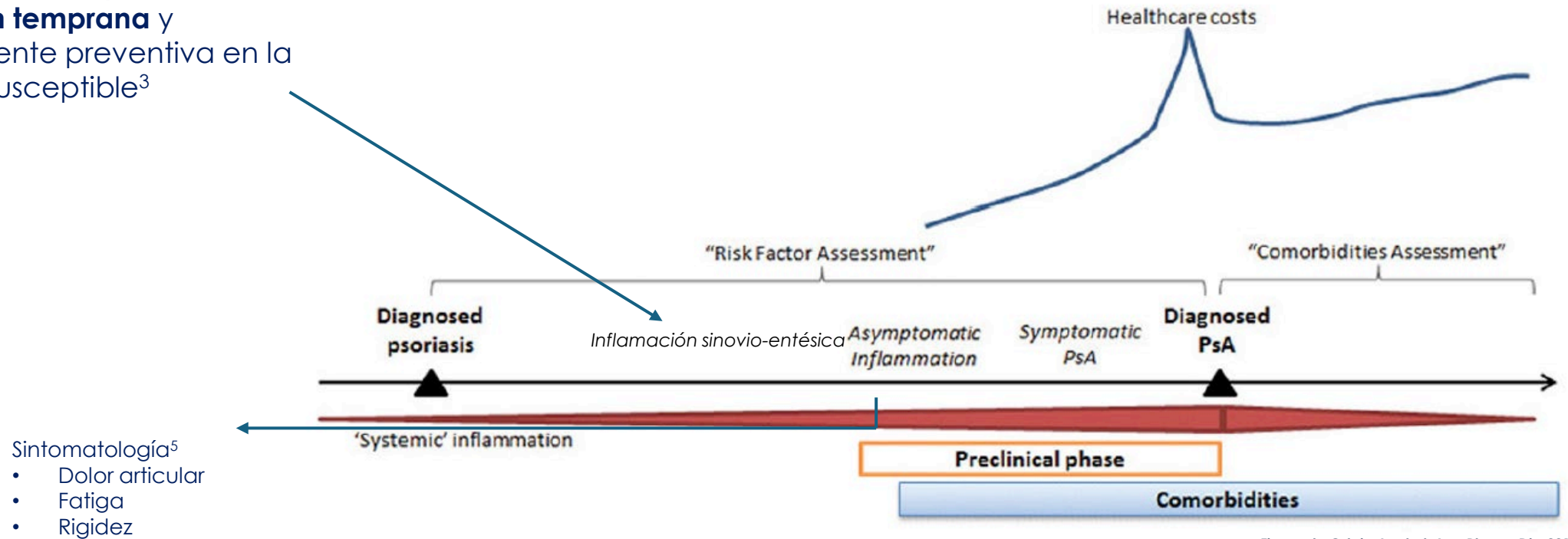


Figura de Odgie A, et al. Ann Rheum Dis. 2017.⁴

APs: Artritis Psoriásica; PsO: Psoriasis

1. Zabotti A, et al. Risk of developing psoriatic arthritis in psoriasis cohorts with arthralgia: exploring the subclinical psoriatic arthritis stage. RMD Open 2024;1314

2. Rech J, et al. Psoriatic arthritis epidemiology, comorbid disease profiles and risk factors: results from a claims database analysis. Reumatol Adv Pract 2020;0:1-9

3. Haberman et al. Efficacy of guselkumab, a selective IL-23 inhibitor, in Preventing Arthritis in a Multicentre Psoriasis At-Risk Cohort (PAMPA): protocol of a randomised, double-blind, placebo controlled, multicentre trial. BMJ Open 2022;12:e063650.

4. Odgie A, et al. The pre-clinical phase of PsA: A challenge for the epidemiologist. Ann Rheum Dis. 2017. September ; 76(9): 1481-1483.

5. Eder L, et al. The Development of Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis Is Preceded by a Period of Nonspecific Musculoskeletal Symptoms: A Prospective Cohort Study-. ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY Vol. 69, No. 3, March 2017, pp 622-629

Prevalencia de la enfermedad, objetivos y guías terapéuticas

“El 31% de los pacientes refiere estar poco o nada satisfecho con su tratamiento actual.

- El **nivel de insatisfacción se eleva al 47%** en el caso de los pacientes con psoriasis moderada-grave.
- El grado de insatisfacción es **muy superior en pacientes con terapias no biológicas** ¹



Imagen extraída de i-Stock. ID de la fotografía: 1413831076

¿Cuál es la situación actual de la psoriasis en España?

Prevalencia estimada del 2,3%, afectando a **+1 millón de personas** en España^{1*}

NEXT»
PSORIASIS
NECESIDADES Y EXPECTATIVAS
DE FUTURO EN PSORIASIS

5 de cada 10 pacientes
padece psoriasis moderada-grave¹



Casi 6 de cada 10 pacientes
no cumplían criterio de AME
(491; 59,2%)²

- **Se cumple AME cuando:**
 - no hay artritis activa
 - más 3 de los siguientes ítems: picor $\leq 1/10$; descamación $\leq 2/10$; enrojecimiento $\leq 2/10$; visibilidad $\leq 2/10$; BSA ≤ 2 ; DLQI ≤ 2
 - no hay lesiones en localizaciones especiales

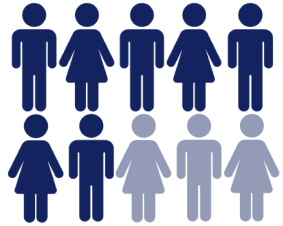
*Encuesta electrónica cerrada, enviada por la asociación Acción Psoriasis a 7.143 contactos. Se incluyeron en el análisis 1.265 encuestas con el objetivo de evaluar el impacto, las necesidades actuales y las expectativas de los pacientes con psoriasis.¹

AME: Actividad Mínima de Enfermedad; BSA: superficie corporal afectada; DLQI: índice de calidad de vida en dermatología.

1. Acción psoriasis. Encuesta sobre las necesidades actuales y expectativas de futuro en psoriasis en España. Informe de resultados 2019. Disponible en: <https://accionpsoriasis.org/images/2020/Documento-principal-estudio-encuesta-Next.pdf> [Acceso: Julio 2025].

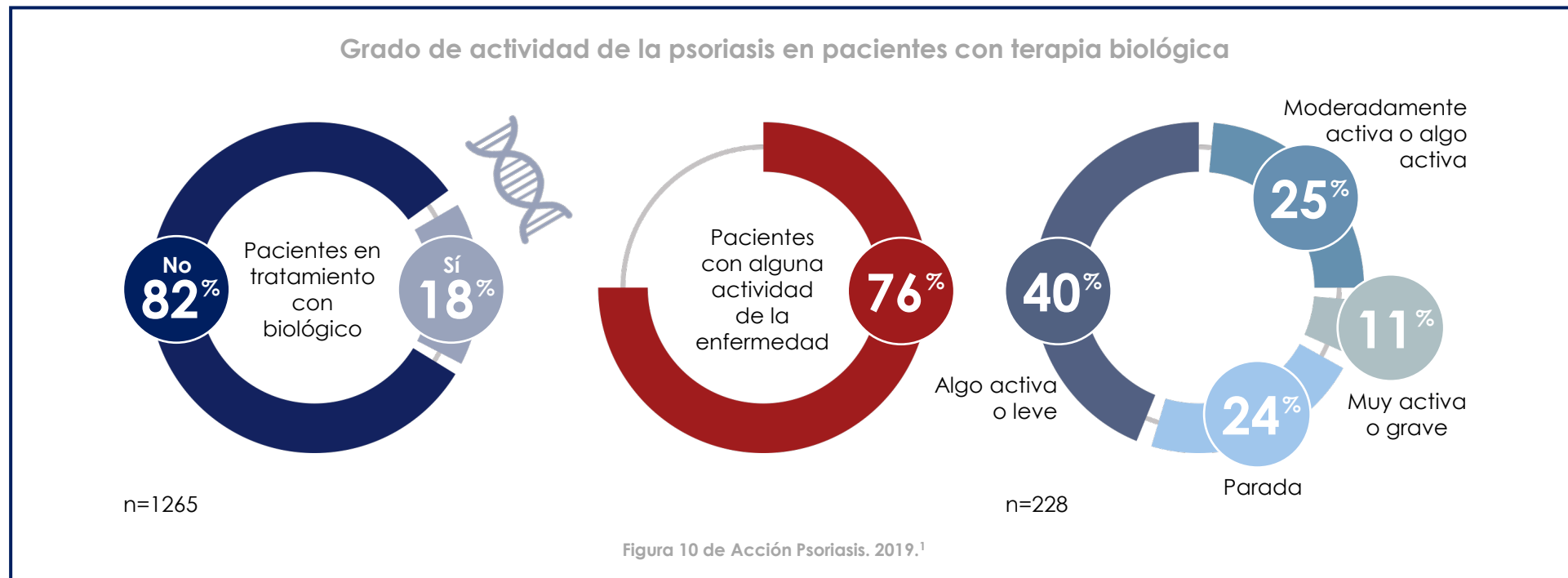
2. Carretero Hernández G, et al. Valoración de la medida de Actividad Mínima de Enfermedad en Psoriasis en España: estudio transversal nacional. Actas Dermosifiliogr 2025;116:21-30.

¿Cuál es la situación actual de la psoriasis en España?



7 de cada 10 pacientes sigue actualmente algún tipo de **tratamiento**, sin embargo:

- **Se tratan de forma subóptima¹**
- **No alcanzan ni mantienen niveles altos de aclaramiento de la piel¹**



Objetivos terapéuticos que conseguir en la PsO

Recomendaciones del Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología (GPS) para el tratamiento de la psoriasis con terapia biológica¹

- **Objetivo óptimo**

Respuesta PASI 100 o puntuación PASI absoluto 0

- **Objetivo clínicamente adecuado**

Respuesta PASI 90 o puntuación PASI absoluto ≤ 3



Recomendaciones 2021 sobre el establecimiento del objetivo terapéutico en la psoriasis moderada-grave¹

Tabla 2 Recomendaciones 2021 sobre el establecimiento del objetivo terapéutico en la psoriasis moderada-grave

#	Recomendaciones
1	<i>El objetivo terapéutico debe:</i> Individualizarse Adaptarse a las características de la enfermedad Adaptarse a las características del paciente Establecerse independientemente del tipo de fármaco
2	<i>Al establecer el objetivo terapéutico es recomendable diferenciar entre:</i> Objetivo óptimo Objetivo clínicamente adecuado
3	<i>Entre los objetivos óptimos deben incluirse:</i> Alcanzar una respuesta PASI 100, el PASI absoluto 0 o el aclaramiento completo Ausencia de manifestaciones clínicas asociadas a la psoriasis Ausencia de impacto de la psoriasis en las esferas psicológica, emocional, social y laboral del paciente
4	<i>Entre los objetivos clínicamente adecuados deben incluirse:</i> Alcanzar una respuesta PASI 90 Alcanzar un PASI absoluto ≤ 3 BSA $< 3\%$ y PGA 0-1 En localizaciones especiales PGA ≤ 1 Minimizar el impacto en calidad de vida Alcanzar la actividad mínima de la enfermedad Un DLQI de 0/1 no debe considerarse como objetivo terapéutico cuando se evalúa independientemente de la respuesta clínica
5	<i>En pacientes concretos o situaciones determinadas (fracasos previos, comorbilidades asociadas) pueden considerarse clínicamente adecuados otros objetivos terapéuticos (respuesta PASI 75, PASI ≤ 5)</i>

Tabla de Carrascosa J.M, et al. Actas Dermosifiligr. 2021.¹

Objetivo terapéutico - PsO

Aclaramiento cutáneo recogido en vida real

SEMANA 0



PASI 42

Puntuación PASI basal

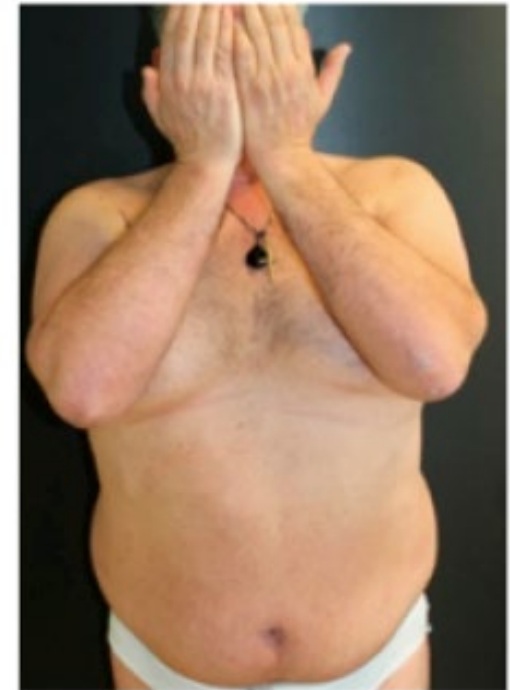
SEMANA 16



PASI 3

Mejora del 92,9% en la escala PASI

SEMANA 36



PASI 0

Mejora del 100% en la escala PASI

Age: 53 Psoriasis duration: 29 years Previous therapies: Anti-TNF α ; Anti-IL-17

Imágenes extraídas de Figura 5 de Galluzo M, et al. Journal of Clinical Medicine. 2020

1. Galluzo M, et al. Use of Guselkumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A 1 Year Real-Life Study. Journal of Clinical Medicine. 2020

Guías terapéuticas

1. Guías GPS

El desarrollo del tratamiento para la psoriasis ha modificado las expectativas de eficacia y seguridad a corto-medio plazo, así como del mantenimiento de la respuesta terapéutica¹

Se propone considerar como **candidatos a tratamiento sistémico** (incluyendo terapias biológicas) **a aquellos con psoriasis que afecta a áreas expuestas** (región facial y dorso de manos) palmas, plantas, genitales, cuero cabelludo, uñas y placas recalcitrantes **cuando hay impacto funcional o psicológico para el paciente**¹

2. Guías AAD-NPF

La **psoriasis** puede ser **grave** independientemente del BSA, especialmente **en localizaciones especiales** (manos, pies, cuero cabelludo, genitales)²

3. Guías IPC

Los pacientes con psoriasis en **localizaciones especiales** con fallo a tratamientos tópicos **son elegibles a terapias sistémicas** incluyendo biológicos, independientemente de su BSA³

AAD-NPF: American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation; **IPC:** International Psoriasis Council; **GPS:** Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología; **BSA:** superficie corporal afectada.

1. Carrascosa JM, et al. Actualización práctica de las recomendaciones del Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología (GPS) para el tratamiento de la psoriasis con terapia biológica. Parte 1. «Conceptos y manejo general de la psoriasis con terapia biológica». ACTAS Dermo-Sifiliográficas. 2022; 113:261-277.

2. Menter A, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol. 2019;80:1029-72.

3. Strober B, et al. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council. J Am Acad Dermatol. 2020;82:117-22.

**Tratamiento temprano y
modificación de la enfermedad**

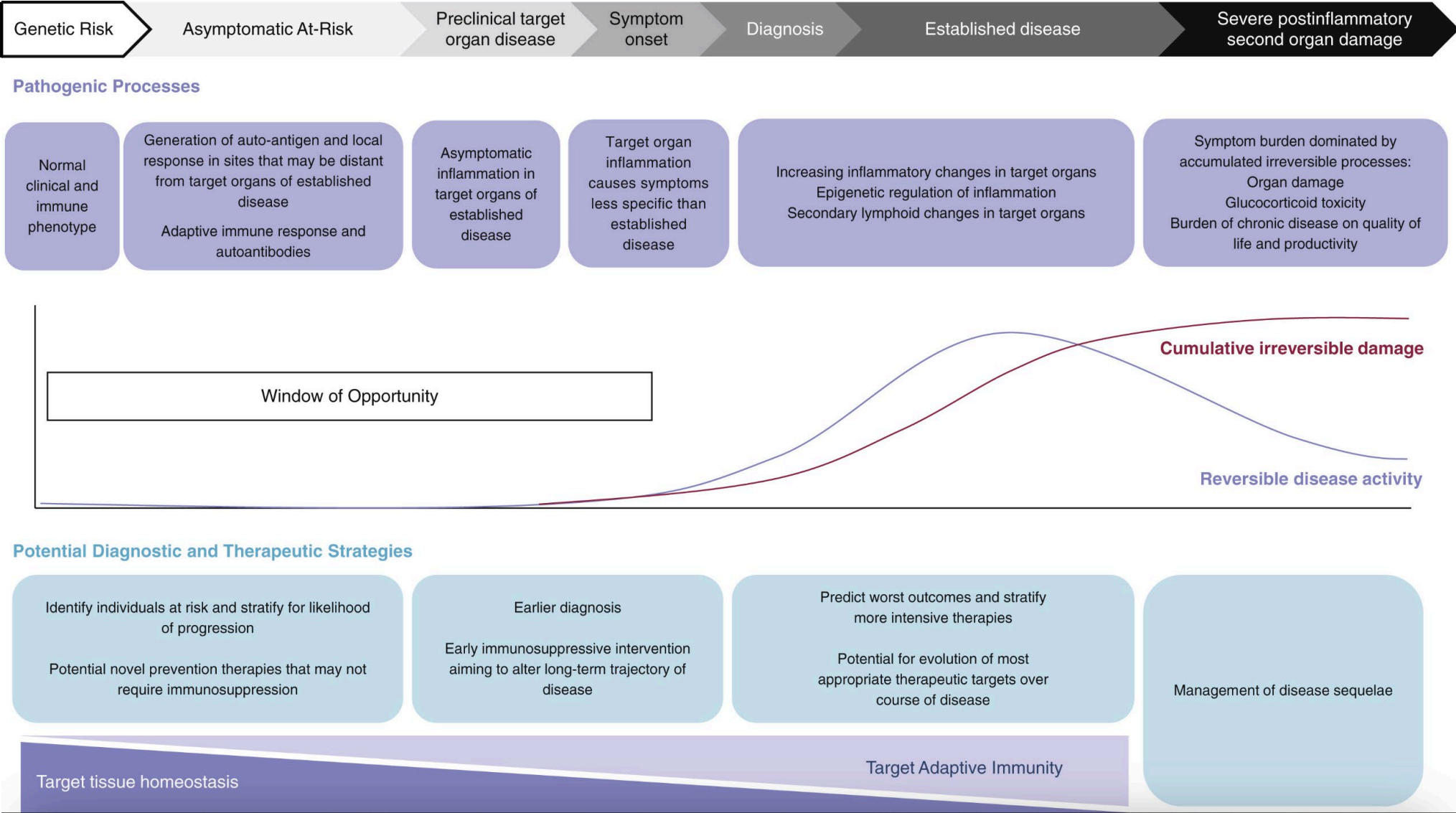


Imagen extraída de i-Stock. ID de la fotografía: 2183913872

“Las cinco expectativas de futuro más demandadas por los pacientes fueron:

- lograr un **mantenimiento de la piel totalmente aclarada** durante mucho tiempo seguido (35,7%)
- sin **picor/ardor/escozor** (35,9%)
- **sin lesiones** en la piel (34,7%)
- control de los síntomas a largo plazo (34,7%)
- **sin brotes** de la enfermedad (34,2%).”¹

Aplicación de estrategias de intervención temprana



Células T_{RM} y la psoriasis: posibles responsables de su recurrencia

El porcentaje de células T_{RM} en piel no lesional se correlaciona con la duración de la enfermedad¹

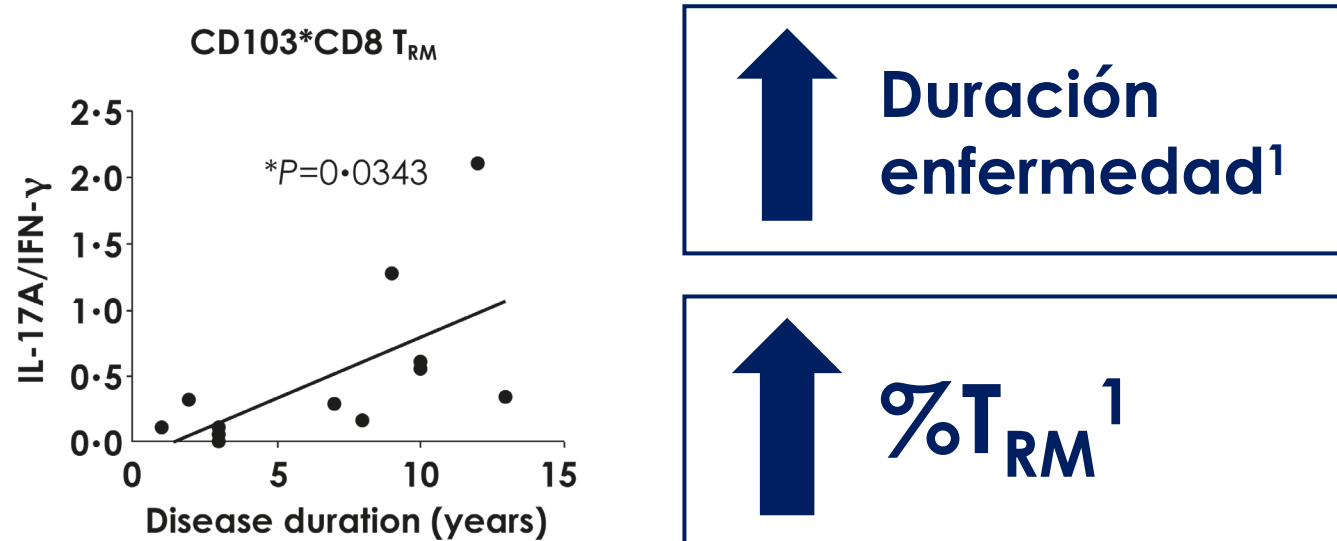


Figura 1d. Vo S, et al . Br J Dermatol. 2019.¹

Evaluar las células T_{RM} CD8+ en piel sana podría tener potencial como un índice de la severidad latente de la enfermedad y como una diana terapéutica para prevenir la progresión de la enfermedad¹

Se reclutaron 17 pacientes con psoriasis leve confirmada clínicamente y patológicamente que sólo habían recibido tratamientos tópicos y/o ultravioletas locales, y 15 controles normales. Se aislaron células T tras un cultivo de 2 semanas en presencia de 100 UI mL⁻¹ de IL-2 y 20 ng mL⁻¹ de IL-15. El análisis por citometría de flujo se realizó con un citómetro de flujo Gallios. Para los análisis estadísticos se aplicaron las pruebas de Kruskal-Wallis seguidas de las pruebas de comparación múltiple de Dunn y de regresión lineal. Los datos son la media ± DE a menos que se indique lo contrario.¹

DE: Desviación Estándar; IFN: interferón; IL: interleuquina; T_{RM}: linfocito T residente de memoria

1. Vo S, et al. CD8 resident memory T cells with interleukin 17A-producing potential are accumulated in disease-naïve nonlesional sites of psoriasis possibly in correlation with disease duration. Br J Dermatol. 2019 Aug;181(2):410-412.

Guselkumab demostró reducir a largo plazo las poblaciones de células T_{RM} patogénicas en la piel psoriásica,^{1,2} responsables de la recurrencia de la psoriasis³

*Subestudio del estudio ECLIPSE, que compara el tratamiento de la psoriasis con guselkumab frente a secukinumab, realizado con los datos de fenotipos celulares de pacientes reclutados entre los participantes de ECLIPSE en Montreal (n=20).¹ **GUIDE es un ensayo fase IIIb, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y multicéntrico, de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave en Francia y Alemania.²

T_{RM}: linfocito T residente de memoria

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

2. Angsana J, *et al.* Higher IL-10+ T-cell and Treg-cell counts in psoriatic skin are associated with super-response to guselkumab: data from the Phase 3b GUIDE trial. Presented at Psoriasis from Gene to Clinic Congress. December 2024.

3. Kasprócz M, *et al.* Assessment of the Tissue Resident Memory Cells in Lesional Skin of Patients with Psoriasis and in Healthy Skin of Healthy Volunteers. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(21):11251.

Abordaje temprano de la psoriasis

ECLIPSE



Ensayo fase 3 con el objetivo de demostrar superioridad de guselkumab vs. secukinumab

Subestudio de ECLIPSE (N=20) para caracterizar las poblaciones celulares antes y durante el tratamiento con guselkumab o secukinumab¹

Guselkumab, y no secukinumab, redujo las células T_{RM} ,¹ posibles responsables de la recurrencia en la psoriasis^{2*}

Es posible que la **alta afinidad y potencia de unión de guselkumab a IL23**, junto con su capacidad de **unión a células CD64+** de manera simultánea, **explique la normalización de las células T_{RM}** a nivel de piel no lesional³

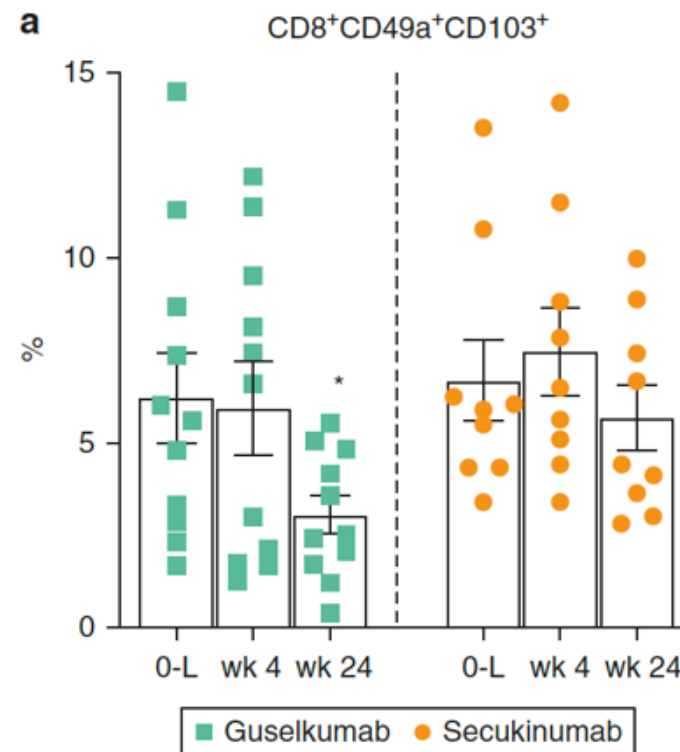


Figura S6A de Mehta H, et al. J Invest Dermatol 2021.¹

*Subestudio del estudio ECLIPSE, que compara el tratamiento de la psoriasis con guselkumab frente a secukinumab, realizado con los datos de fenotipos celulares de pacientes reclutados entre los participantes de ECLIPSE en Montreal (n=20).¹ Para más información sobre secukinumab consultar su ficha técnica disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

IL: Interleuquina; T_{RM} : linfocito T residente de memoria; S: Semana, c4/8s: cada 4/8 semanas

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

2. Kaspruwicz M, et al. Assessment of the Tissue Resident Memory Cells in Lesional Skin of Patients with Psoriasis and in Healthy Skin of Healthy Volunteers. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(21):11251.

3. Gonzalez Cantero A, et al. Evidencias de restauración inmunológica en pacientes con psoriasis moderada-grave tras tratamiento con guselkumab. AEDV Mayo 2024

Abordaje temprano de la psoriasis

GUIDE



822
pacientes

Ensayo clínico (fase 3b) con el **objetivo** de evaluar el **impacto de la intervención temprana** y un intervalo de dosificación prolongado con **guselkumab**

- Pacientes PsO moderada-grave
- Pacientes SRes y no SRes**
- Biopsias de piel lesional y sana
- Análisis en las semanas 0, 4, 28 y 68

El recuento de **células T_{RM}** se **normalizó antes** en los **pacientes con psoriasis de corta duración** frente a los de larga duración (semana 4 vs. semana 68)¹

Earlier normalization of pathogenic population in SDD (≤2 years from symptom onset) vs LDD (>2 years) patients

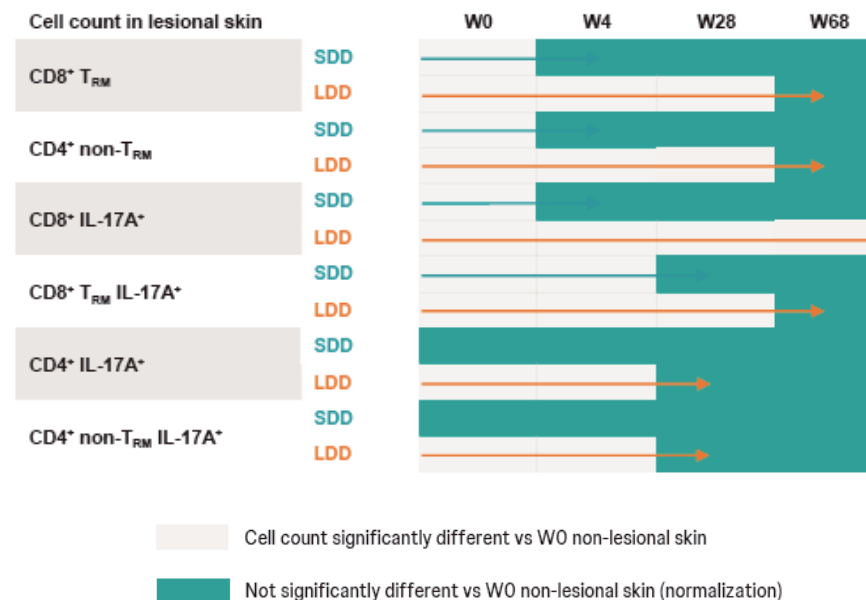


Figura de Angsana J, et al. Psoriasis from Gene to Clinic Congress 2024.¹

“Una intervención terapéutica temprana en PsO dirigida contra las células T_{RM}, podría permitir alcanzar mejores respuestas y la remisión de la enfermedad”²

GUIDE es un estudio fase 3b, aleatorizado, doble ciego, muticéntrico en adultos con psoriasis en placas moderada-grave, con el objetivo de evaluar el impacto del tratamiento temprano y un intervalo de dosificación extendido con guselkumab. Se definió psoriasis de corta duración (≤2 años) y de larga duración (>2 años) medidos desde la aparición de las primeras placas psoriáticas.¹

T_{RM}: linfocito T residente de memoria; SDD: enfermedad de corta duración; LDD: enfermedad de larga duración; S: Semana; PsO: psoriasis.

1. Angsana J, et al. Higher IL-10+ T-cell and Treg-cell counts in psoriatic skin are associated with super-response to guselkumab: data from the Phase 3b GUIDE trial. Presented at Psoriasis from Gene to Clinic Congress, December 2024.

2. Lobao B, et al. From PsO to PsA: the role of TRM and Tregs in psoriatic disease, a systematic review of the literatura. 2024. Front. Med. 11:1346757.

Los iIL-23 retrasan el riesgo de aparición de APs¹

RWE Cho Y, *et al*¹

- Un nuevo estudio de **RWE** en el que se examinó el **riesgo de desarrollo de APs** entre individuos con psoriasis¹

n = 9.499

Tratados con un inhibidor del TNF o IL¹



Kaplan-Meier ponderada-Incidencia APs en pacientes con PSO tratados con iIL o iTNF

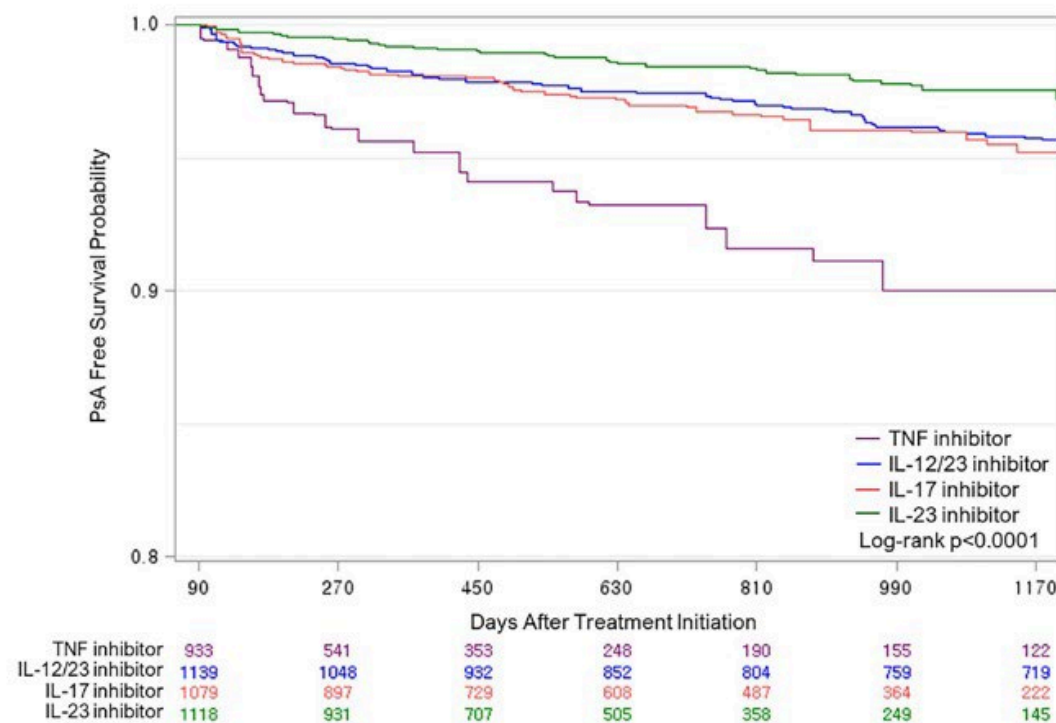


Figura 3 de Cho Y, *et al*. BioDrugs 2025.¹

Se ha demostrado una probabilidad significativamente menor de desarrollar APs en pacientes con PSO tratados con iIL23.¹

Eficacia de guselkumab en localizaciones especiales

La **psoriasis del cuero cabelludo, ungueal o palmoplantar** es **difícil de tratar** y se ha asociado con una mayor actividad de la enfermedad, **una peor calidad de vida** relacionada con la salud, una **mayor discapacidad y deterioro laboral**¹



Imagen extraída de i-Stock. ID de la fotografía: 2170809518

Psoriasis en localizaciones de difícil tratamiento¹



Cuero cabelludo



Facial



Pliegues



Genital



Uñas



Palmoplantar

Los pacientes presentan un importante impacto físico y emocional¹

Los tratamientos tópicos suelen resultar ineficaces e incómodos, por lo que se suele indicar una terapia sistémica¹

Sin embargo...



49% de los pacientes con psoriasis moderada-grave está en tratamiento con fototerapia, cremas y/o tratamiento tópico²

1. Sánchez-Regaña M, *et al.* Directrices del grupo español de psoriasis (GEP) basadas en la evidencia para el uso de medicamentos biológicos en pacientes con psoriasis en localizaciones de difícil tratamiento (uñas, cuero cabelludo, palmas y plantas). *Actas Dermosifiliogr*, 2014;105(10):923-934.

2. Acción psoriasis. Encuesta sobre las necesidades actuales y expectativas de futuro en psoriasis en España. Informe de resultados 2019. Disponible en: <https://accionpsoriasis.org/images/2020/Documento-principal-estudio-encuesta-Next.pdf>.
Último acceso: julio 2025.

PSO-Cuero Cabelludo

SPECTREM

75% de los pacientes aleatorizados a **guselkumab** alcanzaron ss-IGA 0/1 en la semana 16


338
pacientes

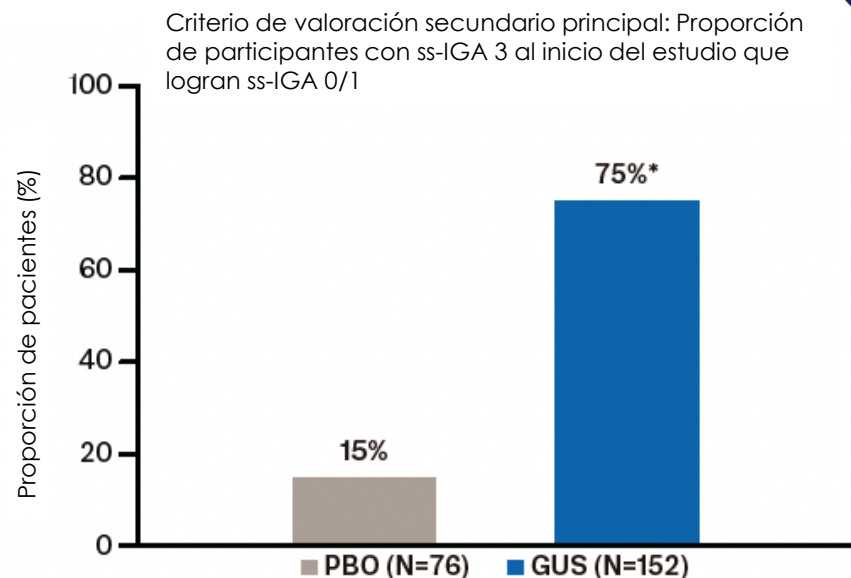
Ensayo clínico (fase 3b) con el objetivo de evaluar la eficacia de guselkumab en

- Pacientes PSO en placas
- BSA 2-15%
- Afectación ≥ 1 localización especial

El 75% de los participantes aleatorizados con GUS alcanzaron ss-IGA 0/1 en la semana 16



Participante aleatorizado GUS con ss-IGA ≥ 3 al inicio que alcanzó ss-IGA 0/1 en la semana 16



Week 0



Week 4



Week 12



Week 16

*p<0.001.

SPECTREM es un estudio en curso de fase 3b, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (PBO), que evalúa la eficacia y seguridad de guselkumab (GUS) en participantes con psoriasis en placas (PsO) moderada, de baja superficie corporal (BSA), con afectación de ≥ 1 sitios especiales.¹

PsO: psoriasis; APs: artritis psoriásica; BSA: Body Surface Area;

1. Gottlieb A, et al. SPECTREM: Guselkumab Demonstrates Significant Clearance at Week 16 Across Special Sites in Participants with Low Body Surface Area, Moderate Psoriasis.

PSO-Facial

SPECTREM

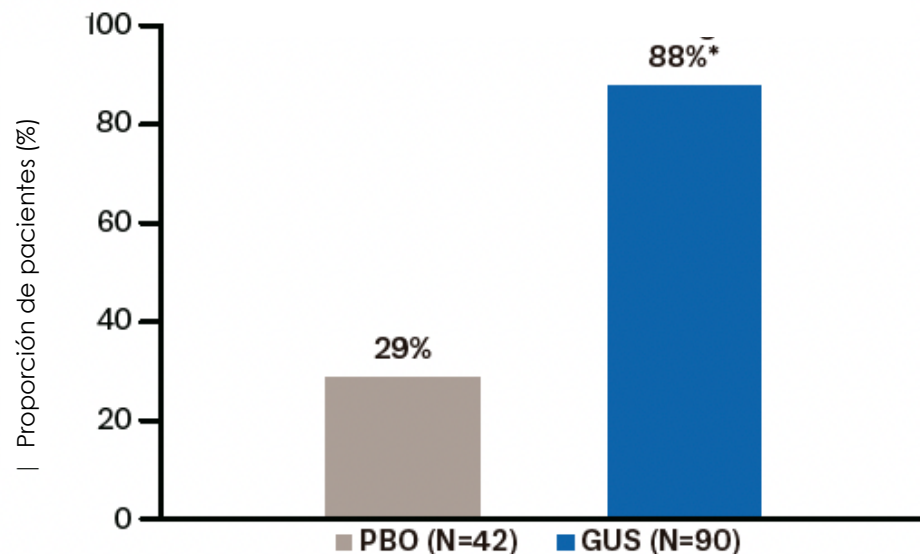
88% de los pacientes aleatorizados a **guselkumab** alcanzaron f-IGA 0/1 en la semana 16

El 88% de los participantes aleatorizados con GUS alcanzaron f-IGA 0/1 en la semana 16



Participante aleatorizado GUS con f-IGA ≥ 3 al inicio que alcanzó f-IGA 0/1 en la semana 16

Criterio de valoración secundario principal: Proporción de participantes con f-IGA 3 al inicio del estudio que logran f-IGA 0/1



Week 0



Week 4



Week 12



Week 16

*p<0.001

SPECTREM es un estudio en curso de fase 3b, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (PBO), que evalúa la eficacia y seguridad de guselkumab (GUS) en participantes con psoriasis en placas (PsO) moderada, de baja superficie corporal (BSA), con afectación de ≥ 1 sitios especiales.¹

PsO: psoriasis; APs: artritis psoriásica; BSA: Body Surface Area;

1. Gottlieb A, et al. SPECTREM: Guselkumab Demonstrates Significant Clearance at Week 16 Across Special Sites in Participants with Low Body Surface Area, Moderate Psoriasis.

PSO-Pliegues

SPECTREM

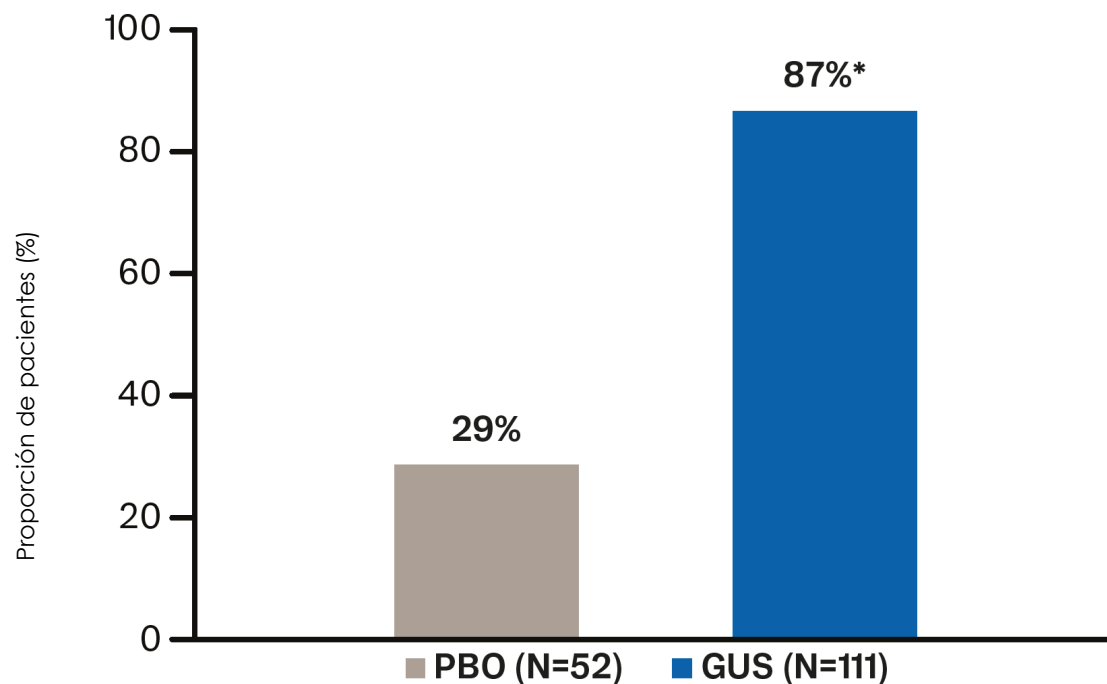
87% de los pacientes aleatorizados a **guselkumab** alcanzaron i-IGA 0/1 en la semana 16

El 87% de los participantes aleatorizados con GUS alcanzaron i-IGA 0/1 en la semana 16

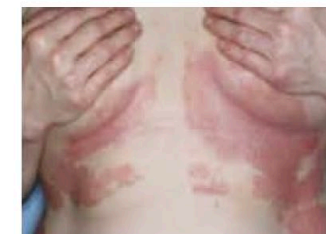


Participante aleatorizado GUS con i-IGA ≥ 3 al inicio que alcanzó i-IGA 0/1 en la semana 16

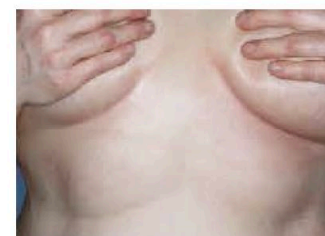
Criterio de valoración secundario principal: Proporción de participantes con i-IGA 3 al inicio del estudio que logran i-IGA 0/1



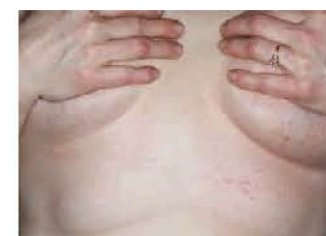
Week 0



Week 4



Week 12



Week 16

*p<0,001

SPECTREM es un estudio en curso de fase 3b, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (PBO), que evalúa la eficacia y seguridad de guselkumab (GUS) en participantes con psoriasis en placas (PsO) moderada, de baja superficie corporal (BSA), con afectación de ≥ 1 sitios especiales.¹

PsO: psoriasis; APs: artritis psoriásica; BSA: Body Surface Area;

1. Gottlieb A, et al. SPECTREM: Guselkumab Demonstrates Significant Clearance at Week 16 Across Special Sites in Participants with Low Body Surface Area, Moderate Psoriasis.

PSO-Genital

SPECTREM

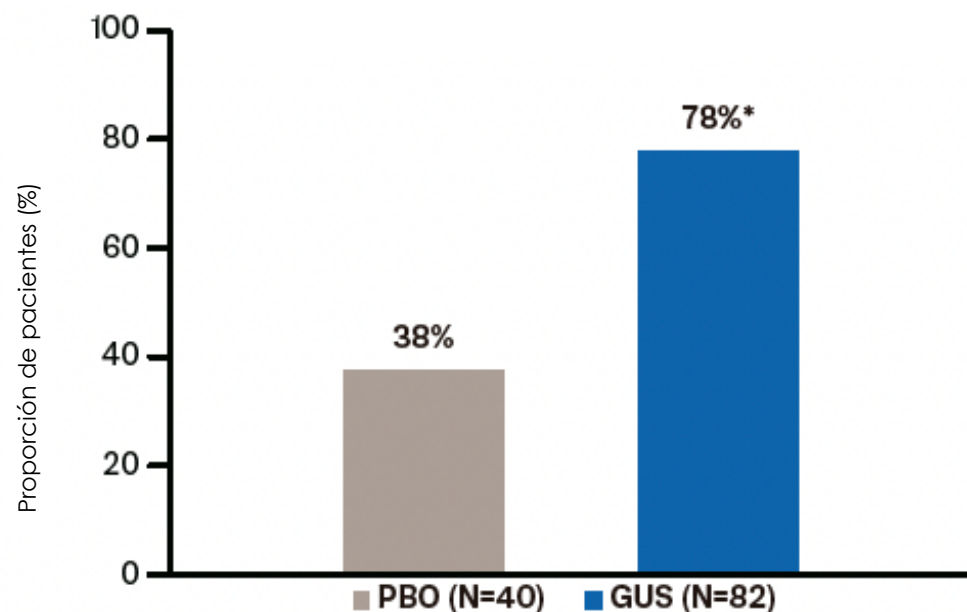
78% de los pacientes aleatorizados a **guselkumab** alcanzaron sPGA 0/1 en la semana 16

El 78% de los participantes aleatorizados con GUS alcanzaron sPGA 0/1 en la semana 16



Participante aleatorizado GUS con sPGA ≥ 3 al inicio que alcanzó sPGA 0/1 en la semana 16

Criterio de valoración secundario principal: Proporción de participantes con s-PGA 3 al inicio del estudio que logran s-PGA 0/1



Week 0



Week 4



Week 12



Week 16

* $p < 0.001$

SPECTREM es un estudio en curso de fase 3b, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (PBO), que evalúa la eficacia y seguridad de guselkumab (GUS) en participantes con psoriasis en placas (PsO) moderada, de baja superficie corporal (BSA), con afectación de ≥ 1 sitios especiales.¹

PsO: psoriasis; APs: artritis psoriásica; BSA: Body Surface Area;

1. Gottlieb A, et al. SPECTREM: Guselkumab Demonstrates Significant Clearance at Week 16 Across Special Sites in Participants with Low Body Surface Area, Moderate Psoriasis.

Psoriasis en localizaciones de difícil tratamiento

SPECTREM

Guselkumab fue muy eficaz en participantes con BSA bajo, psoriasis en placas moderada con ≥ 1 afectación de localizaciones especiales hasta la **semana 16**¹

La mayoría de los participantes lograron una **mejoría significativa en localizaciones corporales especiales tras sólo 3 dosis** de guselkumab, lo que corrobora su eficacia¹

La calidad de vida medida por el DLQI y el PSSD mejoró significativamente después de solo 3 dosis de guselkumab²

>60%

de los pacientes alcanzaron una **mejorade ≥ 4 puntos** en la escala **PSSD (picor)**²



~5/10

pacientes en tratamiento reportaron que la **psoriasis no tenía un efecto en su calidad de vida (DLQI 0/1)**²

SPECTREM es un estudio en curso de fase 3b, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que evalúa la eficacia y seguridad de guselkumab en participantes con psoriasis en placas moderada, de baja superficie corporal (BSA), con afectación de ≥ 1 sitios especiales.¹

PSSD: cuestionario de síntomas y signos de la psoriasis (por sus siglas en inglés); **DLQI:** índice de calidad de vida en dermatología.

1. Gottlieb A, et al. SPECTREM: Guselkumab Demonstrates Significant Clearance at Week 16 Across Special Sites in Participants with Low Body Surface Area, Moderate Psoriasis. Fall Clinical Dermatology Conference 2024.

2. Soung L, et al. SPECTREM: guselkumab significantly improves patient reported outcomes at week 16 in participants with low body surface area moderate psoriasis with special site involvement. Fall Clinical Dermatology Conference 2024.

Eficacia de guselkumab en dominios

“La mayoría de los pacientes califica el **nivel de la gravedad de su Artritis Psoriásica como bastante o muy grave (63%)**. Los que tienen, además, afección cutánea consideran la magnitud de su dolencia bastante o muy grave (41%). **El 78% declara haber tenido brotes en el último año**”¹



Imagen extraída de i-Stock. ID de la fotografía: 1498176760

Entesitis y dactilitis: manifestaciones frecuentes en APs

DACTILITIS

La dactilitis es la inflamación difusa de los dedos y se determina por la afectación de diferentes estructuras anatómicas¹

En la APs la
**dactilitis se
observa en un**

40-50%^{2,3}

ENTESITIS

La entesitis es uno de los dominios que antes se ven afectados en la APs^{4,5}

Hasta
7/10 pacientes con APs
podrían tener entesitis⁴

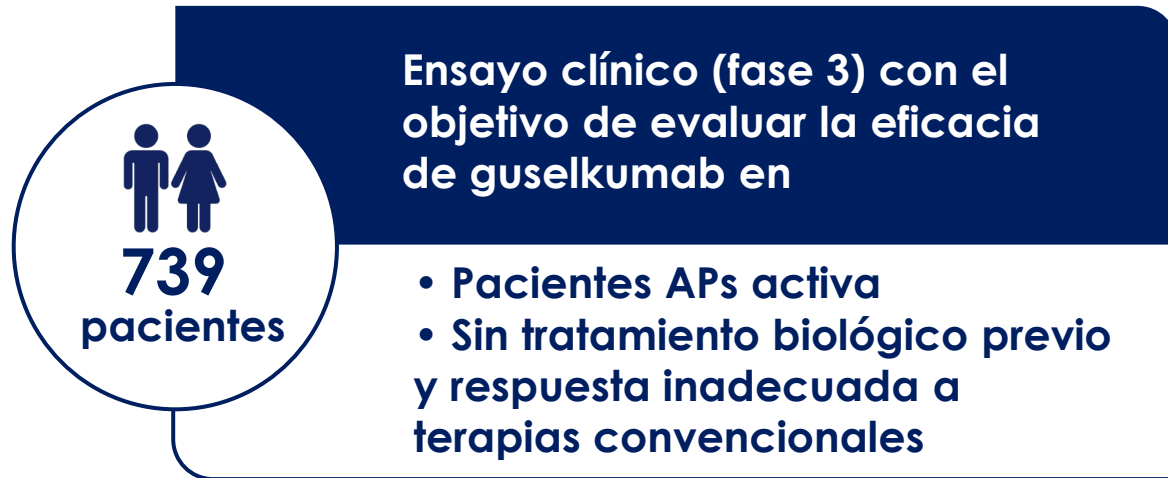
APs: artritis psoriásica.

1. Girolimetto N, *et al.* Psoriatic Dactylitis: Current Perspectives and New Insights in Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Clinical Medicine*. 2021. 2. Mitsumasa K, *et al.* Clinical features of psoriatic arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2021. 3. McGonagle D, *et al.* Pathophysiology, assessment and treatment of psoriatic dactylitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019. 4. Scheff G, *et al.* Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(12):731–741. 5. Kaeley GS, *et al.* Enthesitis: A hallmark of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(1):35–43. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.12.008.

Entesitis en pacientes con APs

DISCOVER-2

La **sobreexpresión de la IL-23** juega un papel **clave** en el desarrollo de la **entesitis en la APs**^{1,2}



vieron **resuelta su entesitis** a los **2 años** de tratamiento con **guselkumab** ^{3*,**}

§El estudio DISCOVER-2 (N=739) es un ensayo fase 3, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado de tres brazos, controlado con placebo, de guselkumab en pacientes con APs activa que no habían recibido tratamiento biológico previo y tuvieron una respuesta inadecuada a las terapias estándar (fármacos antiartríticos modificadores de la enfermedad no biológicos, apremilast o antiinflamatorios no esteroideos).^{4*}Dato obtenido con guselkumab c8s. n=158.^{4**}Dato extraído de la tabla 1 de McInnes I.B., et al. 2022.⁴
APs: artritis psoriásica; IL: Interlequina
1. Schett G et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. Nat Rev Rheumatol. 2017;13(12):731-741.
2. Kaeley GS, et al. Enthesitis: A hallmark of psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum. 2018;48(1):35-43.
3. McInnes IB, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Guselkumab, a Monoclonal Antibody Specific to the p19 Subunit of Interleukin-23, Through Two Years: Results From a Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Conducted in Biologic-Naive Patients With Active Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2022;74(3):475-485.

Entesitis en pacientes con APs

RWE

Guselkumab mostró **muy buenos resultados** en dominios como la dactilitis, **entesitis** o piel¹

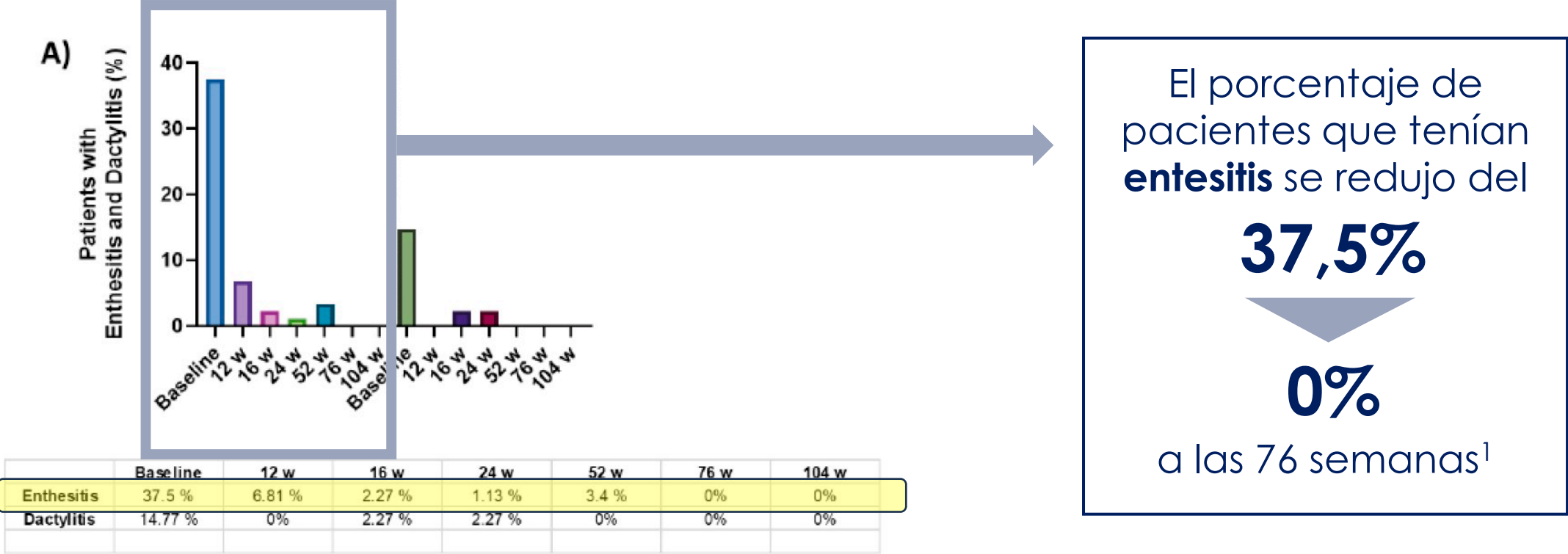


Figura 2A de Ruiz Valle V, et al. SER 2024.¹

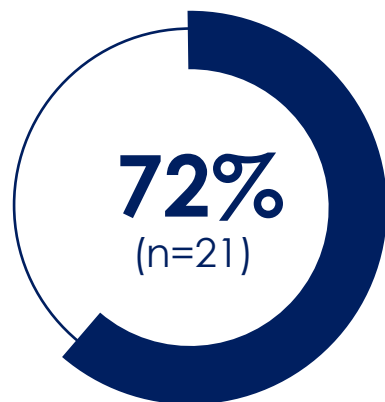
Estudio observacional, prospectivo, multicéntrico, en pacientes diagnosticados de APs según criterios ACR, que recibieron tratamiento con Guselkumab durante al menos 104 semanas, empezando en abril de 2020, cuyo objetivo fue analizar la eficacia a largo plazo de Guselkumab¹

ACR: American College of Rheumatology; APs: artritis psoriásica;

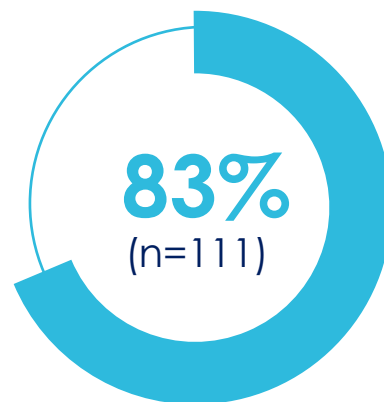
1. Ruiz del Valle V, et al. Análisis de la efectividad de guselkumab en práctica clínica real a 2 años de tratamiento en artritis psoriásica. Póster presentado en el congreso de la SER 2024, 7-10 de Mayo de 2024. Maspalomas, Gran Canaria, España.

Dactilitis en pacientes con APs – Estudio DISCOVER-2

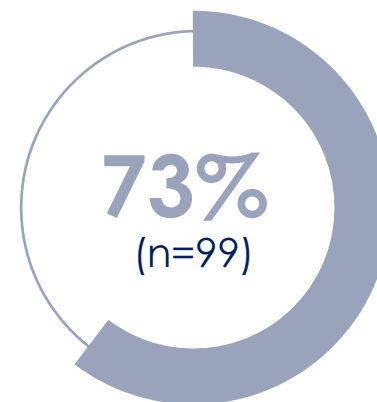
Resolución completa de dactilitis a la semana 100:¹*



Con **guselkumab**
100 mg c4s¹



Con **guselkumab**
100 mg c8s¹



Con **PBO → guselkumab**
100 mg c4s¹

El **83%** de los pacientes tratados con **guselkumab** c8s vieron resuelta su **dactilitis**¹

*Datos extraídos de la tabla 1 de McInnes I.B, *et al.* 2022.¹

c4s: cada 4 semanas; c8s: cada 8 semanas PBO: Placebo

1. McInnes IB, *et al.* Long-Term Efficacy and Safety of Guselkumab, a Monoclonal Antibody Specific to the p19 Subunit of Interleukin-23, Through Two Years: Results From a Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Conducted in Biologic-Naive Patients With Active Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(3):475-485.

Dactilitis en pacientes con APs

RWE

Guselkumab mostró **muy buenos resultados** en dominios como la **dactilitis**, entesitis o piel¹

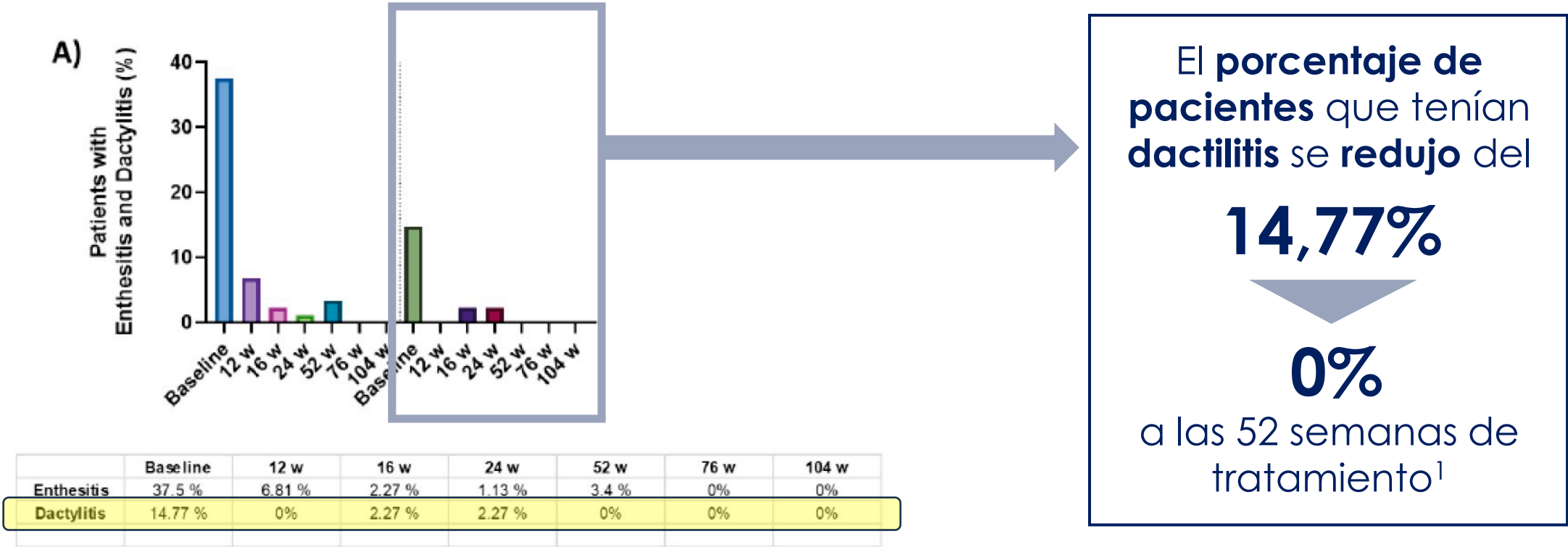


Figura 2A de Ruiz Valle V, et al. SER 2024.¹

Estudio observacional, prospectivo, multicéntrico, en pacientes diagnosticados de APs según criterios ACR, que recibieron tratamiento con Guselkumab durante al menos 104 semanas, empezando en abril de 2020, cuyo objetivo fue analizar la eficacia a largo plazo de Guselkumab¹

ACR: American College of Rheumatology; APs: artritis psoriásica;

1. Ruiz del Valle V, et al. Análisis de la efectividad de guselkumab en práctica clínica real a 2 años de tratamiento en artritis psoriásica. Póster presentado en el congreso de la SER 2024. 7-10 de Mayo de 2024. Maspalomas, Gran Canaria, España.

Elevada persistencia y retención con guselkumab

RWE

Se ha estudiado la persistencia al tratamiento con guselkumab en 141 pacientes con APs en condiciones de **práctica clínica real y de mayor refractariedad** que la evaluada en los EECC.

Prevalencia de las principales comorbilidades de la APs

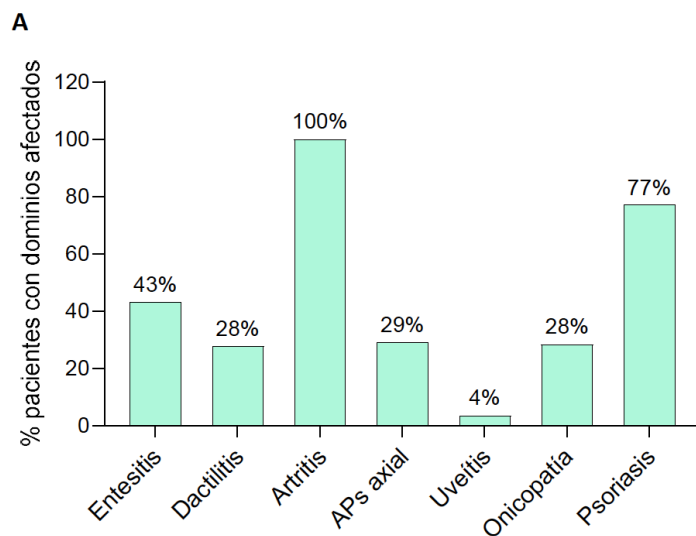


Figura 1A de Lasa Teja C, et al. SER 2025.¹

- Todos los pacientes habían recibido tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales (csDMARDs).
- **De media, los pacientes recibieron 1,4 csDMARDs y 3 tratamientos biológicos.**

Estudio retrospectivo y multicéntrico, en pacientes diagnosticados de APs moderada (n=141). El tiempo medio desde el diagnóstico de la APs fue de 11,4 (7,8) años y el tiempo medio desde el inicio del tratamiento con guselkumab fue de 15,2(9,5) meses. El período máximo de seguimiento fue de 3 años.¹

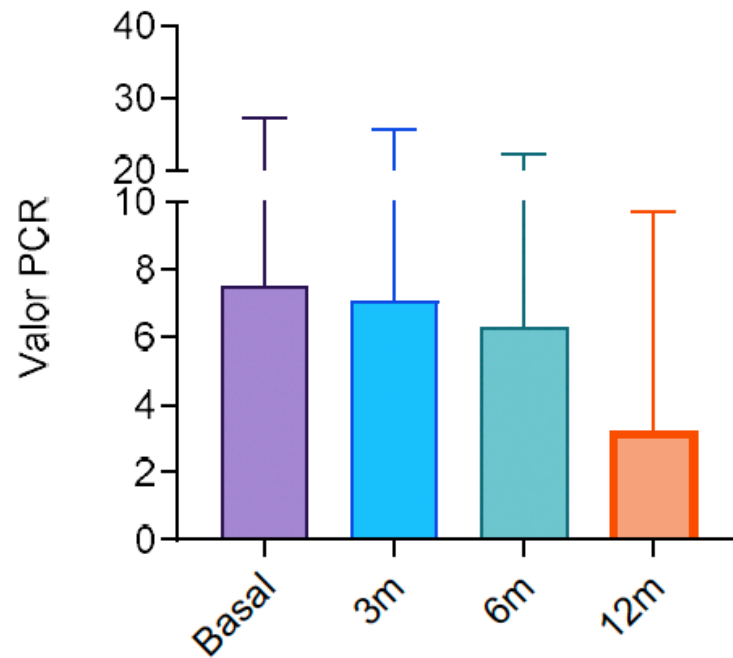
ACR: American College of Rheumatology; APs: artritis psoriásica; EECC: ensayos clínicos.

1. Lasa Teja C, et al. Pacientes con artritis psoriásica tratados con Guselkumab en el norte de España. Póster presentado en el 51 Congreso de la SER. 13 - 16 mayo de 2025, Madrid, España.

Elevada persistencia y retención con guselkumab

RWE

Guselkumab permitió **mejoras significativas en los síntomas articulares** en comparación con los valores iniciales.



Los marcadores moleculares de inflamación confirmaron la **mejora clínica** mediante una **reducción significativa de los niveles de proteína C reactiva (PCR)**.

Figura 1E de Lasa Teja C, *et al.* SER 2025.¹

Estudio retrospectivo y multicéntrico, en pacientes diagnosticados de APs moderada (n=141). El tiempo medio desde el diagnóstico de la APs fue de 11,4 (7,8) años y el tiempo medio desde el inicio del tratamiento con guselkumab fue de 15,2(9,5) meses. El período máximo de seguimiento fue de 3 años.¹

APs: artritis psoriásica.

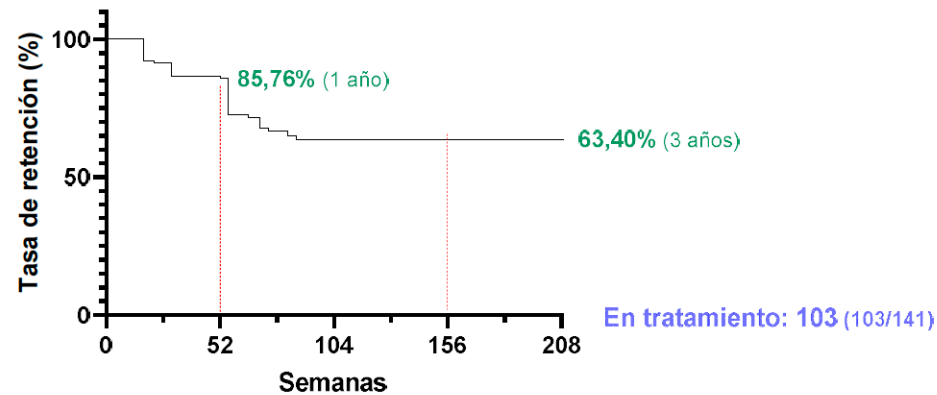
1. Lasa Teja C, *et al.* Pacientes con artritis psoriásica tratados con Guselkumab en el norte de España. Póster presentado en el 51 Congreso de la SER. 13 - 16 mayo de 2025, Madrid, España.

Elevada persistencia y retención con guselkumab

RWE

Guselkumab demostró una **alta persistencia (85,8% en el primer año)** en un perfil de pacientes más complejo que el examinado en ensayos clínicos.

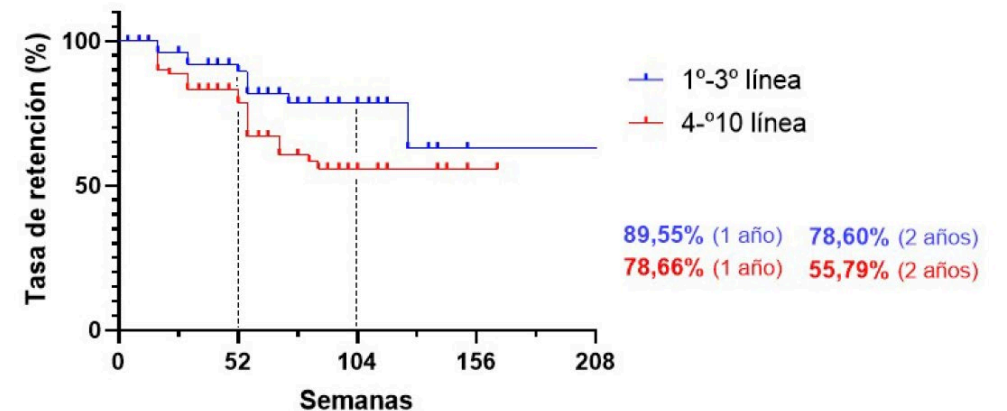
Persistencia con guselkumab



Total de pacientes: 141 116 92 53 29 13 4 2 1
Discontinuaciones: 0 11 17 35 38 38 38 38 38

Extraída de Figura 1F de Lasa Teja C, et al. SER 2025.¹

Retención con guselkumab



Extraída de Figura 1F de Lasa Teja C, et al. SER 2025.¹

Los datos demuestran el poder terapéutico del fármaco y la alta persistencia en líneas de tratamiento tardías, evidenciando además el **potencial al alza en la supervivencia que podría lograrse utilizando guselkumab en líneas de tratamiento más tempranas.**

Estudio retrospectivo y multicéntrico, en pacientes diagnosticados de APs moderada (n=141). El tiempo medio desde el diagnóstico de la APs fue de 11,4 (7,8) años y el tiempo medio desde el inicio del tratamiento con guselkumab fue de 15,2(9,5) meses. El período máximo de seguimiento fue de 3 años.¹

APs: artritis psoriásica.

1. Lasa Teja C, et al. Pacientes con artritis psoriásica tratados con Guselkumab en el norte de España. Póster presentado en el 51 Congreso de la SER. 13 - 16 mayo de 2025, Madrid, España.

Eficacia en pacientes complejos

“El modelo de **atención farmacéutica** debe ser **individualizado** para cada paciente en función de la complejidad del paciente: patología, comorbilidades y el tratamiento que recibe, con el **objetivo de garantizar la adecuación, efectividad y seguridad de los tratamientos.**”¹



Imagen extraída de i-Stock. ID de la fotografía: 945270856

Individualización del tratamiento

La selección del tratamiento para un paciente debe individualizarse teniendo en cuenta:

- Factores relacionados con **el fármaco**: evidencia disponible, vía de administración , perfil de seguridad...¹
- Factores relacionados con **el paciente y la psoriasis**: gravedad y curso de la enfermedad, impacto en la calidad de vida, comorbilidades... ¹
- Factores relacionados con **el sistema sanitario**¹



De la misma manera, **el objetivo terapéutico** también debe individualizarse, adaptándose a las características de la enfermedad y del paciente¹

Cada vez que hay un fracaso terapéutico, resulta más difícil alcanzar resultados óptimos o adecuados¹

Concepto y consecuencias de la inmunogenicidad

La inmunogenicidad ocurre cuando nuestro sistema inmune reconoce algo en el biológico como **extraño**:

Inmunogenicidad con guselkumab

Guselkumab
mAb totalmente humano¹

En la semana 52

0,4%

de los pacientes tratados con
guselkumab desarrollaron
anticuerpos neutralizantes¹

mAb: anticuerpo monoclonal.

1. Ficha técnica de guselkumab. Disponible en: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Spain/SMPC/ES-PL-0010.pdf>

Concepto y consecuencias de la inmunogenicidad

La inmunogenicidad ocurre cuando nuestro sistema inmune reconoce algo en el biológico como **extraño**:

Inmunogenicidad con risankizumab

Risankizumab

mAb humanizado
(ratón + humano)¹

En la semana 52

14%

de los pacientes tratados con
risankizumab desarrollaron
anticuerpos neutralizantes¹

Guselkumab en pacientes con neoplasias

Función biológica de la IL-23 en cáncer

Existe una sobreexpresión de IL-23 frente a IL-12 en el proceso tumoral.

IL-23 promueve respuestas inflamatorias, aumenta la angiogénesis y reduce la infiltración de linfocitos T CD8¹

Cancer type	Number of paired (tumour and normal) samples	Fold increase in expression			P
		Average	Number >5x	Number >10x	
Colon	36	15.33	23	17	0.0001
Ovarian	32	9.45	12	4	0.0001
Head and neck	44	3.41	11	4	0.01
Lung	114	3.03	20	8	0.0001
Breast	78	2.86	16	6	0.0001
Stomach	64	2.13	9	3	0.001
Melanoma	89	1.47	5	0	0.0001

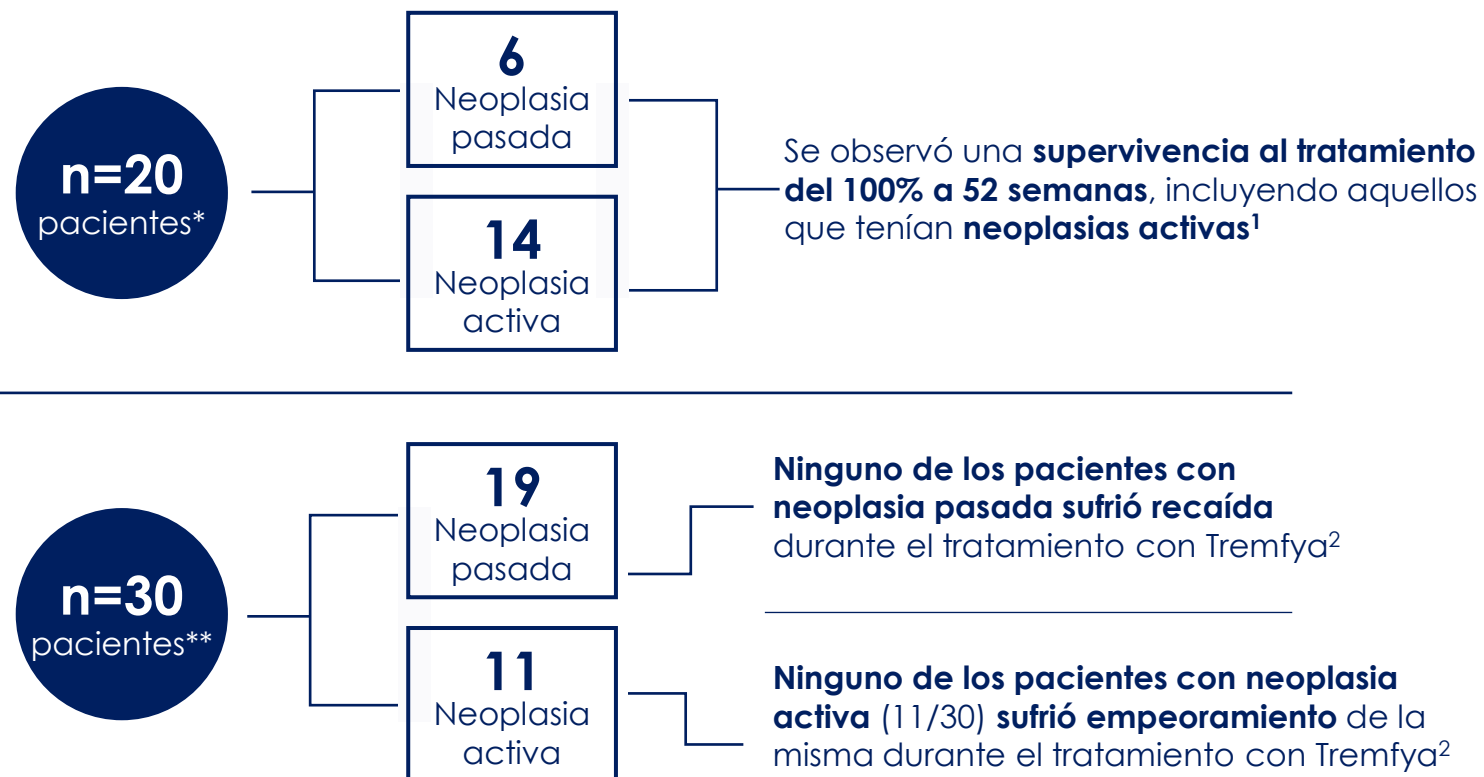
Figura 1B de Langowski JL, *et al.* Nature. 2006.¹

ARNm: ácido ribonucleico mensajero, IL: Interleuquina.

1. Langowski JL, Zhang X, Wu L, Mattson JD, *et al.* IL-23 promotes tumour incidence and growth. Nature. 2006 Jul 27;442(7101):461-5.

Guselkumab en pacientes con neoplasias

RWE



Guselkumab mostró un perfil de seguridad favorable y alta eficacia en pacientes con psoriasis moderada-grave e historia de neoplasias (actual o pasada)^{1,2}

*Estudio multicéntrico retrospectivo en España que incluyó pacientes con psoriasis en placas moderada-grave y neoplasias tratados con guselkumab para su psoriasis (n=20).¹

**Estudio retrospectivo multicéntrico en la Comunidad Valenciana incluyendo a pacientes con psoriasis moderada-severa y neoplasia pasada o activa tratados con guselkumab durante al menos 24 semanas (n=30).²

IL: Interleuquina.

1. Gracia Cazaña T, Riera Monroig J, Izu R, et al. Real-world outcomes in patients with malignancy and moderate-to-severe psoriasis treated with guselkumab. JADD Int. 2024;16:66-71

2. Melgosa-Ramos FJ, Santos-Alarcón S, Mateu-Puchades A, et al. Eficacia y seguridad de guselkumab en pacientes con psoriasis moderada-severa y neoplasias: un estudio multicéntrico en la comunidad valenciana. 10º Congreso de Psoriasis. Enero 2025.

Guselkumab en pacientes con enfermedades infecciosas



TUBERCULOSIS

0 casos de TBC reportados en **5 años**

No se observaron nuevos casos de tuberculosis **ni la activación de LTBI** a lo largo de 5 años de tratamiento con guselkumab^{1,2}

Guselkumab puede administrarse en pacientes con antecedentes de TBC, considerando instaurar un tratamiento anti-tuberculoso³



VIH

Mantenimiento de **carga viral indetectable y recuento de CD4 estable** (590 células/uL)⁴

Tras **6 meses de tratamiento** el paciente alcanzó **aclaramiento completo⁵**

Guselkumab demostró ser una opción efectiva y segura para el manejo de la psoriasis en pacientes VIH positivos^{4,5}

Para más información, consulte la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo de la Ficha Técnica de guselkumab.

TBC: tuberculosis; LTBI: tuberculosis latente; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

1. Strober B, *et al.* Long-Term Safety of Guselkumab in Patients with Psoriatic Disease: An Integrated Analysis of Eleven Phase II/III Clinical Studies in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Drug Saf* 47, 39–57 (2024).

2. Puig L, *et al.* Safety in Patients with Latent Tuberculosis who Received Concomitant Anti-Tuberculosis Medications: Analysis of 11 Studies of Guselkumab in Psoriatic Disease. Poster presented in ACR Conference, November 2024.

3. Ficha Técnica de Tremfya®. Disponible en <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Spain/SMPC/ESPL-0010.pdf>

4. Qiu M, *et al.* Guselkumab for psoriasis management in an HIV positive patient. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2025;91:115-6.

5. Bartos G, *et al.* Current biological therapies for use in HIV-positive patients with psoriasis: case report of guselkumab used and reviewed. *Dermatology Online Journal.* 2018, 24(11): 2.

Guselkumab en pacientes con riesgo cardiovascular

Guselkumab redujo de forma rápida (semana 4), significativa y duradera (2 años), los biomarcadores asociados a alto riesgo cardiovascular¹

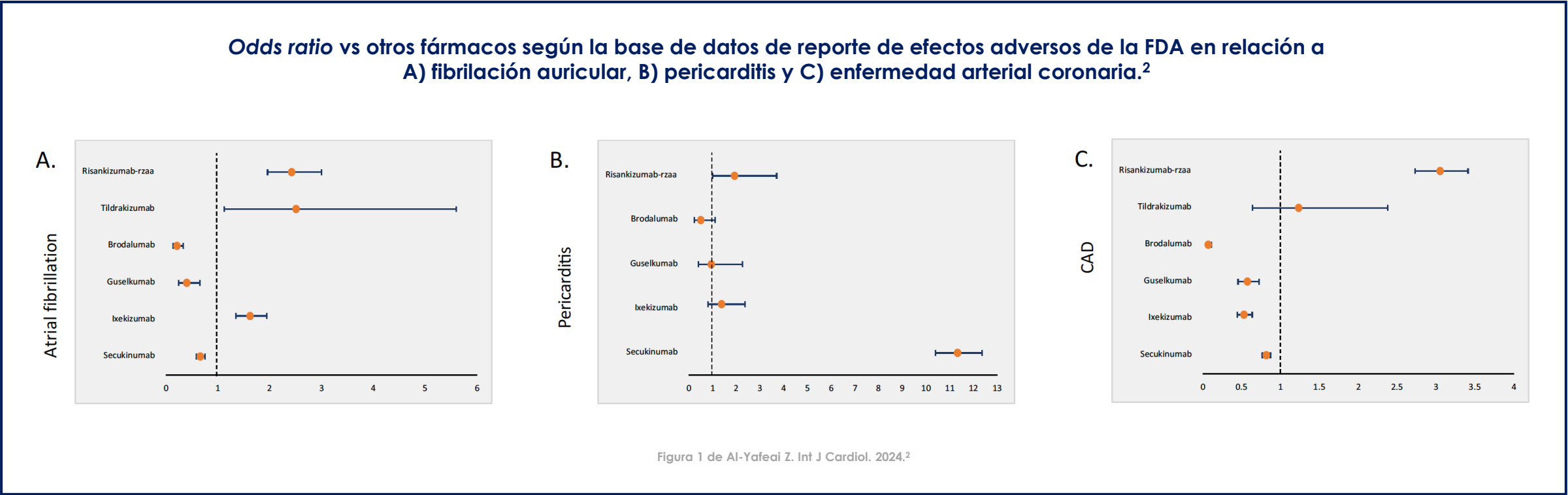


Figura 1 de Al-Yafeai Z. Int J Cardiol. 2024.²

1. Kavanaugh A, *et al* . Longitudinal Effect of Guselkumab on Biomarkers of Inflammation and Cardiovascular Risk in Biologic-naïve Patients with Active Psoriatic Arthritis and High Systemic Inflammatory Burden: Post hoc Analysis of a Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. Poster presentado en Deutscher Rheumatologiekongress. September 2024.
2. Al-Yafeai Z. Novel anti-psoriasis agent-associated cardiotoxicity, analysis of the FDA adverse event reporting system (FAERS). Int J Cardiol 2024; 402:131819

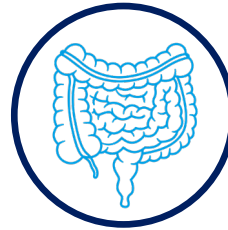
Guselkumab: riesgo de candidiasis y EII



CANDIDIASIS

0,5 casos por 100
años-paciente

Inferior a lo reportado en análisis
de seguridad agrupados de iIL-17¹



EII

0 casos de EC o
CU en los **5 años
de seguimiento**
en pacientes
tratados con
guselkumab

Conclusiones

- 1 El **eje IL-23/Th17** juega un **papel crítico en el desarrollo de la enfermedad psoriásica**.¹
- 2 Casi 6 de cada 10 pacientes no cumplían criterio de AME (491; 59,2%).² Entre los **objetivos clínicamente adecuados** deben incluirse **alcanzar un PGA≤1 en localizaciones especiales, minimizar el impacto en calidad de vida y alcanzar la actividad mínima de la enfermedad**.³
- 3 **Guselkumab demostró reducir** a largo plazo las poblaciones de **células T_{RM}** patogénicas en la piel psoriásica^{4,5} **responsables de la recurrencia de la psoriasis**.⁶ **Una intervención terapéutica temprana en PsO** dirigida contra las **células T_{RM}**, podría permitir alcanzar mejores respuestas y la **remisión de la enfermedad**.⁷
- 4 **Guselkumab fue muy eficaz** en participantes con BSA bajo, psoriasis en placas moderada con ≥1 afectación de localizaciones especiales hasta la **semana 16**.⁸
- 5 **Guselkumab demostró muy buenos resultados** en dominios como la **dactilitis, entesitis** o piel, en entornos de ensayo clínico y práctica clínica real.^{9,10}
- 6 La **seguridad de guselkumab** ha sido estudiada en **+10.000 años-paciente**. Las tasas de efectos adversos importantes se mantuvieron bajas y estables durante 5 años.¹¹

1. Boutet MA, et al. Role of the IL-23/IL-17 Axis in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Clinical Importance of Its Divergence in Skin and Joints. *Int J Mol Sci*. 2018 Feb 9;19(2):530; 2. Carretero Hernández G, et al. Valoración de la medida de Actividad Mínima de Enfermedad en Psoriasis en España: estudio transversal nacional. *Actas Dermosifiliogr* 2025;116:21-30. 3. Carrascosa J.M, et al. Actualización práctica de las recomendaciones del Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología (GPS) para el tratamiento de la psoriasis con terapia biológica. Parte 1. «Conceptos y manejo general de la psoriasis con terapia biológica». *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 2022; 113:261-277; 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; 5. Angsana J, et al. Higher IL-10+ T-cell and Treg-cell counts in psoriatic skin are associated with super-response to guselkumab: data from the Phase 3b GUIDE trial. Presented at Psoriasis from Gene to Clinic Congress. December 2024; 6. Kasproicz M, et al. Assessment of the Tissue Resident Memory Cells in Lesional Skin of Patients with Psoriasis and in Healthy Skin of Healthy Volunteers. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(21):11251; 7. Lobao B, et al. From PsO to PsA: the role of TRM and Tregs in psoriatic disease, a systematic review of the literature. 2024. *Front. Med*. 11:1346757. 8. Gottlieb A, et al. SPECTREM: Guselkumab Demonstrates Significant Clearance at Week 16 Across Special Sites in Participants with Low Body Surface Area, Moderate Psoriasis. Fall Clinical Dermatology Conference 2024; 9. McInnes IB, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Guselkumab, a Monoclonal Antibody Specific to the p19 Subunit of Interleukin-23, Through Two Years: Results From a Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Conducted in Biologic-Naive Patients With Active Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(3):475-485; 10. Ruiz del Valle V, et al. Análisis de la efectividad de guselkumab en práctica clínica real a 2 años de tratamiento en artritis psoriásica. Póster presentado en el congreso de la SER 2024. 7-10 de Mayo de 2024. Maspalomas, Gran Canaria, España; 11. Strober B, et al. Long-Term Safety of Guselkumab in Patients with Psoriatic Disease: An Integrated Analysis of Eleven Phase II/III Clinical Studies in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Drug Saf*. 2024; 47, 39-57.

Ficha Técnica guselkumab



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

La dosis de inducción recomendada es de 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.*

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]) o corticosteroides no pareció influir en la seguridad o eficacia de guselkumab.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Tabla de reacciones adversas

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

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas		
Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones de las vías respiratorias
	Poco frecuentes	Infección por Herpes simple
	Poco frecuentes	Infección por tiña
	Poco frecuentes	Gastroenteritis
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Hipersensibilidad
	Raras	Anafilaxia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea
	Poco frecuentes	Urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco 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 período 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 período 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 período controlado con placebo (semana 12), se notificaron elevaciones de ALT (< 1 % de los pacientes) y AST (< 1 % de los pacientes) $\geq$ 3 veces el LSN en los pacientes que recibieron guselkumab. En los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta el final del período de notificación de aproximadamente un año, se notificaron elevaciones de ALT y/o AST $\geq$ 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 período 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 período 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 período de 264 semanas. Las tasas de gastroenteritis observadas en los ensayos clínicos de artritis psoriásica durante el período 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 período 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 período controlado con placebo fue similar a las observadas en los ensayos clínicos de psoriasis.

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

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

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

Inmunogenicidad

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

En el análisis conjunto del fase II y fase III en pacientes con psoriasis y artritis psoriásica, el 5 % (n=145) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco durante un período 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 período 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, aproximadamente el 12 % (n=58) de los pacientes tratados con guselkumab durante un máximo de 56 semanas desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 16 % (n=9) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 2 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. Los anticuerpos antifármaco no se asociaron a una menor eficacia ni a la aparición de reacciones en el lugar de la inyección.

En análisis agrupados de fase II y fase III hasta la semana 48 en pacientes con enfermedad de Crohn tratados con la pauta de inducción intravenosa seguida de la pauta de mantenimiento subcutánea, aproximadamente el 5 % (n=30) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 7 %

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal (Acm) 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 (cuero cabelludo, manos y pies, y uñas), la calidad de vida y los resultados comunicados por los pacientes. Las variables co-primarias de VOYAGE 1 y 2 fueron el porcentaje de pacientes que consiguieron una puntuación de IGA de desaparición de las lesiones o lesiones mínimas (IGA 0/1) y una respuesta PASI 90 en la semana 16 en comparación con placebo (ver Tabla 3).

Enfermedad cutánea global

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

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

	Número de pacientes (%)					
	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) ^e	-	442 (89,1)	176 (71,0) ^e
PASI 90	-	264 (80,2)	177 (53,0) ^b	-	373 (75,2)	136 (54,8) ^b
PASI 100	-	146 (44,4)	83 (24,9) ^e	-	219 (44,2)	66 (26,6) ^e
IGA 0/1	-	277 (84,2)	206 (61,7) ^b	-	414 (83,5)	161 (64,9) ^b
IGA 0	-	173 (52,6)	98 (29,3) ^b	-	257 (51,8)	78 (31,5) ^b
Semana 48						
PASI 75	-	289 (87,8)	209 (62,6) ^e	-	-	-
PASI 90	-	251 (76,3)	160 (47,9) ^b	-	-	-
PASI 100	-	156 (47,4)	78 (23,4) ^e	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80,5)	185 (55,4) ^b	-	-	-
IGA 0	-	166 (50,5)	86 (25,7) ^b	-	-	-

^a p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y placebo.

^b p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y adalimumab en las variables secundarias principales.

^c p < 0,001 para las comparaciones entre guselkumab y placebo en las variables co-primarias.

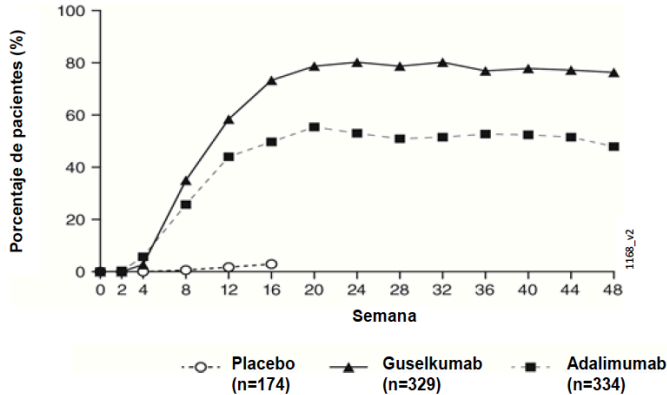
^d no se realizaron comparaciones entre guselkumab y adalimumab.

^e p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y adalimumab.

Respuesta a lo largo del tiempo

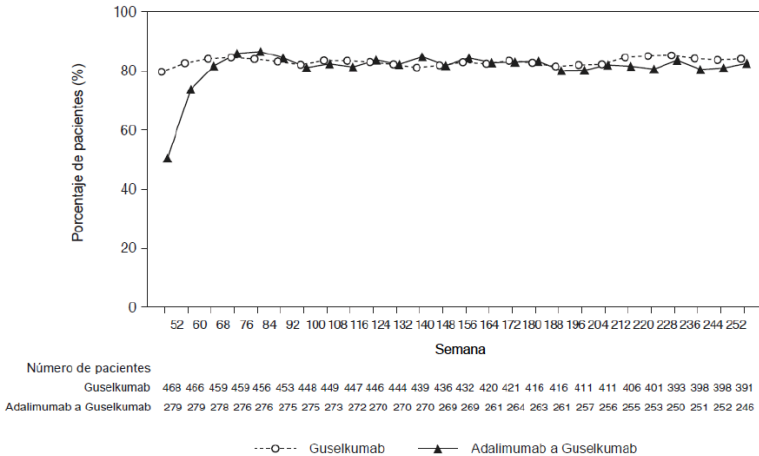
Guselkumab demostró eficacia de manera rápida, con una mejoría porcentual significativamente mayor del PASI en comparación con placebo ya en la Semana 2 (p < 0,001). El porcentaje de pacientes que consiguieron una respuesta PASI 90 fue numéricamente mayor con guselkumab que con adalimumab a partir de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

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



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

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



La eficacia y la seguridad de guselkumab fueron demostradas, con independencia de la edad, sexo, raza, peso corporal, localización de las placas, intensidad basal del PASI, artritis psoriásica concomitante y tratamiento previo con un fármaco biológico. Guselkumab resultó eficaz en pacientes no tratados previamente con fármacos sistémicos convencionales, no tratados previamente con fármacos biológicos y tratados anteriormente con medicamentos biológicos.

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

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

Enfermedad regional

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

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

	Placebo	VOYAGE 1 guselkumab	adalimumab	Placebo	VOYAGE 2 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) ^c	53 (55,8) ^d	9 (14,3)	88 (77,2) ^c	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) ^c	88 (50,9) ^d	18 (14,6)	128 (52,0) ^c	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) ^c	38,0 (53,9) ^d	1,8 (53,8)	39,6 (45,6) ^c	46,9 (48,1) ^d

^a Incluye únicamente los pacientes con una puntuación ≥ 2 en ss-IGA, hf-PGA, hf-PGA en el momento basal o una puntuación basal en NAPSI > 0 .

^b Incluye solo los pacientes con una mejoría de grado ≥ 2 en ss-IGA y/o hf-PGA con respecto al momento basal.

^c $p < 0,001$ para la comparación entre guselkumab y placebo en la variable secundaria principal.

^d no se realizaron comparaciones entre guselkumab y adalimumab.

^e $p < 0,001$ para la comparación entre guselkumab y placebo.

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

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

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

	Placebo	VOYAGE 1 guselkumab	adalimumab	Placebo	VOYAGE 2 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

	Semana 76	guselkumab Semana 156	Semana 252	adalimumab-guselkumab 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 %)

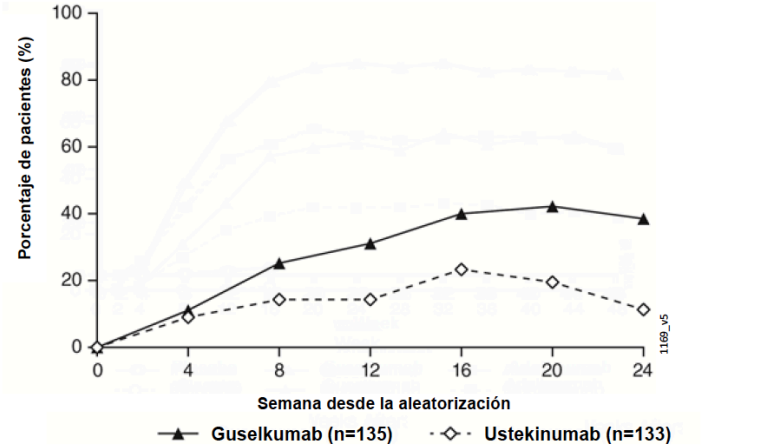
En VOYAGE 2, los pacientes tratados con guselkumab experimentaron una mejoría significativamente superior en comparación con placebo con respecto al momento basal de la calidad de vida relacionada con la salud, la ansiedad y la depresión, y las mediciones de limitación en el trabajo en la Semana 16, 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 $\leq$ 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.

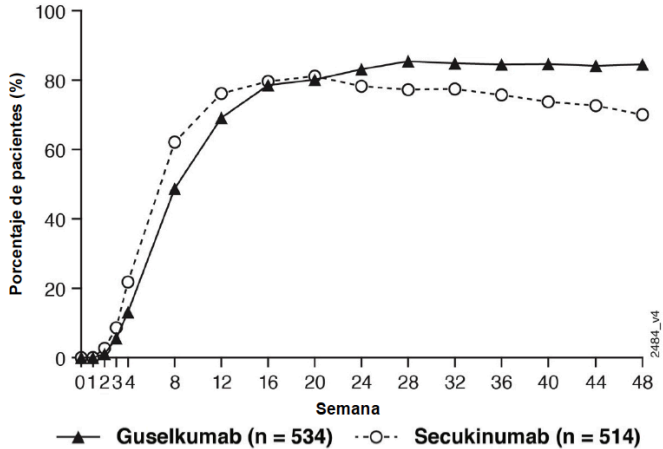
Tabla 7: Tasas de respuesta PASI en el ensayo ECLIPSE

	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 FARME sintéticos convencionales (sc), apremilast o fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los pacientes de estos estudios tenían un diagnóstico de APs basado en los criterios de clasificación de la artritis psoriásica [CASPAR] durante una mediana de 4 años. En ambos estudios se incluyeron pacientes con diferentes subtipos de APs, incluyendo la artritis poliarticular con ausencia de nódulos 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 FARMEsc. 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% ^g	55,9% ^c
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	26,7 (15,3; 38,1)	34,8 (23,5; 46,0)	-	21,5 (13,1; 30,0)	22,2 (13,7; 30,7)
Semana 24	22,2%	52,0% ^a	59,4% ^a	32,9%	64,1% ^a	63,7% ^a
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	29,8 (18,6; 41,1)	37,1 (26,1; 48,2)	-	31,2 (22,9; 39,5)	30,8 (22,4; 39,1)
Respuesta ACR 50						
Semana 16	12,7%	22,8% ^d	26,6% ^c	9,3%	28,6% ^g	20,8% ^c
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	10,2 (1,0; 19,3)	13,9 (4,4; 23,4)	-	19,3 (12,6; 25,9)	11,5 (5,2; 17,7)
Semana 24	8,7%	29,9% ^b	35,9% ^b	14,2%	31,5% ^g	33,1% ^c
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	21,4 (12,1; 30,7)	27,2 (17,6; 36,8)	-	17,2 (10,0; 24,4)	18,8 (11,5; 26,1)
Respuesta ACR 70						
Semana 24	5,6%	11,8% ^d	20,3% ^b	4,1%	18,5% ^g	13,1% ^c
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	6,4 (-0,3; 13,1)	14,8 (6,9; 22,7)	-	14,5 (9,1; 19,9)	9,0 (4,1; 13,8)
Variación media MCⁱ en la DAS 28 (PCR) con respecto al valor basal						
Semana 24 ^c	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	-0,73 (-0,98; -0,48)	-0,91 (-1,16; -0,66)	-	-0,61 (-0,80; -0,43)	-0,65 (-0,83; -0,47)
Actividad mínima de la enfermedad						
Semana 24	11,1%	22,8% ^f	30,5% ^e	6,1%	25,0% ^e	18,8% ^e
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	11,9 (2,9; 20,9)	19,3 (9,7; 28,9)	-	18,9 (12,8; 25,0)	12,7 (7,0; 18,4)
Pacientes con $\geq 3\%$ BSA e IGA ≥ 2						
	n=78	n=82	n=89	n=183	n=176	n=184

Respuesta IGA^a						
Semana 24	15,4%	57,3% ^b	75,3% ^b	19,1%	70,5% ^b	68,5% ^b
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	42,0 (28,9; 55,1)	60,0 (48,3; 71,8)	-	50,9 (42,2; 59,7)	49,8 (41,2; 58,4)
Respuesta PASI 90						
Semana 16	10,3%	45,1% ^e	52,8% ^e	8,2%	55,1% ^e	53,8% ^e
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	34,9 (22,2; 47,6)	42,6 (30,5; 54,8)	-	46,6 (38,4; 54,8)	45,6 (37,6; 53,6)
Semana 24	11,5%	50,0% ^e	62,9% ^e	9,8%	68,8% ^e	60,9% ^e
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	38,6 (25,8; 51,4)	51,7 (39,7; 63,7)	-	58,6 (50,6; 66,6)	51,3 (43,2; 59,3)

^a p < 0,001 (variable primaria)

^b p < 0,001 (variable secundaria principal)

^c p = 0,006 (variable secundaria principal)

^d estadísticamente no significativo p = 0,086 (variable secundaria principal)

^e p nominal < 0,001

^f p nominal = 0,012

^g no analizado formalmente en el procedimiento de análisis jerárquico, p nominal < 0,001 (variable secundaria principal)

^h definido como respuesta IGA de 0 (desaparición de las lesiones) o 1 (lesiones mínimas) y reducción ≥ 2 grados con respecto al momento basal de la puntuación de IGA de la psoriasis

ⁱ Variación media MC = variación media por mínimos cuadrados.

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

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

	DISCOVER 1		DISCOVER 2	
	guselkumab 100 mg c8s	guselkumab 100 mg c4s	guselkumab 100 mg c8s	guselkumab 100 mg c4s
ACR 20				
N ^b	112	124	234	228
% respuesta	67,9%	75,8%	79,1%	75,9%
ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
% respuesta	43,4%	55,6%	51,3%	49,1%
ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
% respuesta	28,9%	29,8%	29,5%	28,1%
Variación en la DAS 28 (PCR) con respecto al valor basal				
N ^c	112	123	234	227
Media (DE)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
Actividad mínima de la enfermedad				
N ^b	112	124	234	228
% respuesta	33,9%	40,3%	32,9%	36,8%
Pacientes con $\geq 3\%$ 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.

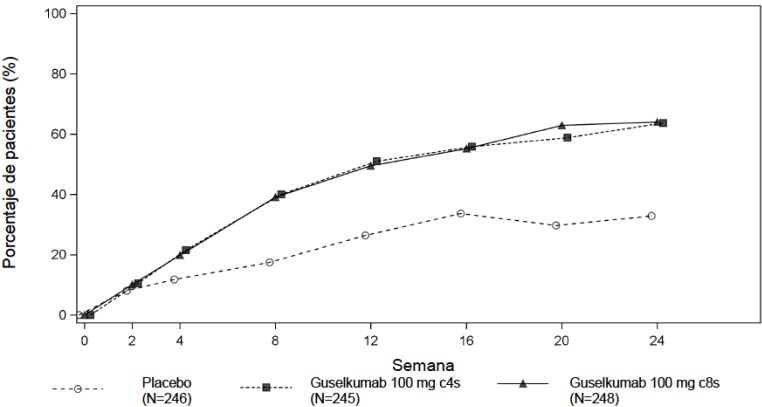
^b Pacientes evaluables según respuesta observada.

^c Pacientes con un cambio observado respecto al valor basal.

Respuesta a lo largo del tiempo

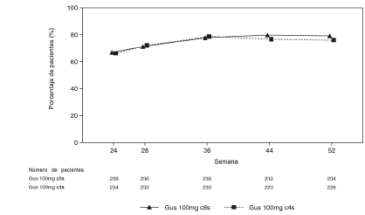
En DISCOVER 2, se observó una respuesta ACR 20 en ambos grupos de guselkumab mayor que en el grupo de placebo ya en la semana 4, y la diferencia entre los tratamientos siguió aumentando con el tiempo hasta la semana 24 (Figura 5).

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



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 mejora 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 dos estudios de fase III multicéntricos, aleatorizados, con enmascaramiento doble y controlados con placebo (estudio de inducción QUASAR y estudio de mantenimiento QUASAR) 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), y/o un inhibidor de Janus quinasa (JAK). Además, la eficacia y la seguridad de guselkumab se evaluaron en un estudio de fase IIb de inducción de búsqueda de dosis aleatorizado, con enmascaramiento doble, controlado con placebo, (estudio de inducción de determinación de dosis QUASAR) que incorporó a una población de pacientes con colitis ulcerosa similar a la del estudio de inducción de fase III.

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

Estudio de inducción: QUASAR IS

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

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

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

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

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

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

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 200 mg inducción intravenosa ^a %	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %)
Remisión clínica^b			
Población total	8 % (N=280)	23 % (N=421)	15 % (10 %, 20 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	12 % (N=137)	32 % (N=202)	20 % (12 %, 28 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	4 % (N=136)	13 % (N=208)	9 % (3 %, 14 %)
Remisión sintomática^f			
Población total	21 % (N=280)	50 % (N=421)	29 % (23 %, 36 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	26 % (N=137)	60 % (N=202)	34 % (24 %, 44 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	14 % (N=136)	38 % (N=208)	24 % (16 %, 33 %)
Curación endoscópica^g			
Población total	11 % (N=280)	27 % (N=421)	16 % (10 %, 21 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	17 % (N=137)	38 % (N=202)	21 % (12 %, 30 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	5 % (N=136)	15 % (N=208)	10 % (4 %, 16 %)
Respuesta clínica^h			
Población total	28 % (N=280)	62 % (N=421)	34 % (27 %, 41 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	35 % (N=137)	71 % (N=202)	36 % (26 %, 46 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	20 % (N=136)	51 % (N=208)	32 % (22 %, 41 %)
Curación histo-endoscópica de la 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^l			
Población total	21 % (N=280)	41 % (N=421)	20 % (13 %, 26 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	29 % (N=137)	42 % (N=202)	12 % (2 %, 23 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	13 % (N=136)	38 % (N=208)	25 % (17 %, 34 %)
Remisión IBDQ^k			
Población total	30 % (N=280)	51 % (N=421)	22 % (15 %, 29 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	34 % (N=137)	62 % (N=202)	28 % (18 %, 38 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	24 % (N=136)	39 % (N=208)	15 % (5 %, 25 %)

- ^a Guselkumab 200 mg como inducción intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8.
- ^b Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
- ^c $p < 0.001$, diferencia entre tratamientos ajustada (IC del 95 %) basado en el método Cochran-Mantel-Haenszel (ajustado por factores de estratificación: estado de fracaso biológico y/o de inhibidores de JAK y uso concomitante de corticosteroides al inicio del estudio).
- ^d Otros 7 pacientes en el grupo placebo y 11 pacientes en el grupo de guselkumab estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico o inhibidor de JAK, pero no fracasaron.
- ^e Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF alpha , vedolizumab) y/o un inhibidor de Janus quinasa (JAK) para la colitis ulcerosa.
- ^f Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial de la inducción, y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.
- ^g Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
- ^h Disminución desde el valor inicial de la inducción en la puntuación Mayo modificada en ≥ 30 % y ≥ 2 puntos, con una disminución ≥ 1 punto desde el valor inicial en la subpuntuación de hemorragia rectal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 ó 1.
- ⁱ Una combinación de curación histológica [infiltración de neutrófilos en <5 % de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación según el sistema de clasificación de Geboes] y curación endoscópica según la definición anterior.
- ^j La fatiga se evaluó mediante el formulario breve PROMIS-Fatiga 7a. La respuesta a la fatiga se definió como una mejora ≥ 7 puntos con respecto al valor inicial, que se considera clínicamente significativa.
- ^k Puntuación total del cuestionario para la enfermedad inflamatoria intestinal ≥ 170 .

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

Subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones

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

Estudio de mantenimiento: QUASAR MS

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

El criterio de valoración principal fue la remisión clínica definida por la mMS en la semana 44. Los criterios de valoración secundarios en la semana 44 incluían, entre otros, la remisión sintomática, la curación endoscópica, la remisión clínica sin corticosteroides, la curación histo-endoscópica de la mucosa, la respuesta a la fatiga y la remisión según IBDQ (Tabla 14).

Proporciones significativamente mayores de pacientes estaban en remisión clínica en la semana 44 en ambos grupos tratados con guselkumab en comparación con el placebo.

Tabla 14: Proporción de pacientes que alcanzaron los criterios de valoración de la eficacia en la semana 44 en QUASAR MS					
Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 100 mg c8s inyección subcutánea ^a %	Guselkumab 200 mg c4s inyección subcutánea ^b %	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remisión clínica^c					
Población total ^d	19 % (N=190)	45 % (N=188)	50 % (N=190)	25 % (16 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	26 % (N=108)	50 % (N=105)	58 % (N=96)	24 % (12 %, 36 %)	29 % (17 %, 41 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	8 % (N=75)	40 % (N=77)	40 % (N=88)	30 % (19 %, 42 %)	32 % (21 %, 44 %)
Remisión sintomática^h					
Población total ^d	37 % (N=190)	70 % (N=188)	69 % (N=190)	32 % (23 %, 41 %) ^e	31 % (21 %, 40 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	46 % (N=108)	74 % (N=105)	76 % (N=96)	28 % (15 %, 40 %)	28 % (15 %, 41 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	24 % (N=75)	65 % (N=77)	60 % (N=88)	39 % (26 %, 52 %)	37 % (23 %, 50 %)
Remisión clínica sin corticosteroidesⁱ					
Población total ^d	18 % (N=190)	45 % (N=188)	49 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %) ^e	29 % (20 %, 38 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	26 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	24 % (12 %, 36 %)	27 % (14 %, 39 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	7 % (N=75)	40 % (N=77)	40 % (N=88)	32 % (21 %, 43 %)	34 % (23 %, 45 %)
Curación endoscópica^j					
Población total ^d	19 % (N=190)	49 % (N=188)	52 % (N=190)	30 % (21 %, 38 %) ^e	31 % (22 %, 40 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	26 % (N=108)	53 % (N=105)	59 % (N=96)	27 % (15 %, 40 %)	30 % (18 %, 42 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	8 % (N=75)	45 % (N=77)	42 % (N=88)	36 % (24 %, 48 %)	35 % (23 %, 46 %)
Curación histo-endoscópica de la mucosa^k					
Población total ^d	17 % (N=190)	44 % (N=188)	48 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e

Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	23 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	26 % (14 %, 38 %)	30 % (17 %, 42 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	8 % (N=75)	38 % (N=77)	39 % (N=88)	28 % (16 %, 39 %)	31 % (20 %, 43 %)
Respuesta clínica^l					
Población total ^d	43 % (N=190)	78 % (N=188)	75 % (N=190)	34 % (25 %, 43 %) ^e	31 % (21 %, 40 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	54 % (N=108)	83 % (N=105)	81 % (N=96)	29 % (17 %, 41 %)	26 % (14 %, 39 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	28 % (N=75)	70 % (N=77)	67 % (N=88)	41 % (27 %, 54 %)	39 % (26 %, 53 %)
Mantenimiento de la remisión clínica en la semana 44 en pacientes que alcanzaron la remisión clínica 12 semanas después de la inducción					
Población total ^h	34 % (N=59)	61 % (N=66)	72 % (N=69)	26 % (9 %, 43 %) ^m	38 % (23 %, 54 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	34 % (N=41)	65 % (N=43)	79 % (N=48)	31 % (9 %, 51 %)	45 % (25 %, 62 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	27 % (N=15)	60 % (N=20)	56 % (N=18)	33 % (-1 %, 62 %)	29 % (-6 %, 59 %)
Normalización endoscópicaⁿ					
Población total ^d	15 % (N=190)	35 % (N=188)	34 % (N=190)	18 % (10 %, 27 %) ^e	17 % (9 %, 25 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	20 % (N=108)	38 % (N=105)	42 % (N=96)	17 % (6 %, 29 %)	17 % (6 %, 29 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	8 % (N=75)	31 % (N=77)	24 % (N=88)	21 % (10 %, 33 %)	16 % (6 %, 26 %)
Respuesta a la fatiga^o					
Población total ^d	29 % (N=190)	51 % (N=188)	43 % (N=190)	20 % (11 %, 29 %) ^e	13 % (3 %, 22 %) ^m
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	36 % (N=108)	51 % (N=105)	53 % (N=96)	15 % (2 %, 28 %)	16 % (3 %, 29 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	19 % (N=75)	47 % (N=77)	32 % (N=88)	27 % (13 %, 40 %)	13 % (1 %, 26 %)
Remisión IBDQ^p					
Población total ^d	37 % (N=190)	64 % (N=188)	64 % (N=190)	26 % (17 %, 36 %) ^e	26 % (16 %, 35 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	49 % (N=108)	68 % (N=105)	74 % (N=96)	19 % (6 %, 32 %)	24 % (11 %, 37 %)

Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	19 % (N=75)	58 % (N=77)	53 % (N=88)	38 % (26 %, 50 %)	35 % (23 %, 48 %)
---	-------------	-------------	-------------	----------------------	----------------------

- ^a Guselkumab 100 mg como inyección subcutánea cada 8 semanas tras la pauta de inducción.
- ^b Guselkumab 200 mg como inyección subcutánea cada 4 semanas tras la pauta de inducción.
- ^c Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
- ^d Pacientes que lograron una respuesta clínica 12 semanas después de la administración intravenosa de guselkumab en el estudio de inducción QUASAR o el estudio de inducción de determinación de dosis QUASAR.
- ^e $p < 0,001$, diferencia entre tratamientos ajustada (IC del 95 %) basado en el método Cochran-Mantel-Haenszel ajustado por factores de estratificación de aleatorización.
- ^f Otros 7 pacientes en el grupo placebo, 6 pacientes en el grupo de guselkumab 100 mg y 6 pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico o inhibidor de JAK, pero no fracasaron.
- ^g Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF alpha, vedolizumab) y/o un inhibidor de Janus quinasa [JAK] para la colitis ulcerosa.
- ^h Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial de la inducción, y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.
- ⁱ No haber necesitado ningún tratamiento con corticosteroides durante al menos 8 semanas antes de la semana 44 y también cumplir los criterios de remisión clínica en la semana 44.
- ^j Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
- ^k Una combinación de curación histológica [infiltración de neutrófilos en < 5 % de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación según el sistema de clasificación de Geboes] y curación endoscópica según la definición anterior.
- ^l Disminución desde el valor inicial de la inducción en la puntuación Mayo modificada en ≥ 30 % y ≥ 2 puntos, con una disminución ≥ 1 punto desde el valor inicial en la subpuntuación de hemorragia rectal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 ó 1.
- ^m $p < 0,01$, diferencia entre tratamientos ajustada (IC del 95 %) basado en el método Cochran-Mantel-Haenszel ajustado por factores de estratificación de aleatorización.
- ⁿ Una subpuntuación de endoscopia de 0.
- ^o La fatiga se evaluó mediante el formulario breve PROMIS-Fatiga 7a. La respuesta a la fatiga se definió como una mejora ≥ 7 puntos con respecto al valor inicial en la inducción, que se considera clínicamente significativa.
- ^p Puntuación total del cuestionario para la enfermedad inflamatoria intestinal ≥ 170 .
- ^q Sujetos que alcanzaron la remisión clínica 12 semanas después de la administración intravenosa de guselkumab en el estudio de inducción QUASAR o el estudio de inducción de determinación de dosis QUASAR.
- ^r Otros 3 pacientes en el grupo placebo, 3 pacientes en el grupo de guselkumab 100 mg y 3 pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico o inhibidor de JAK, pero no fracasaron.

En QUASAR IS y QUASAR MS, la eficacia y la seguridad de guselkumab se demostraron de forma consistente independientemente de la edad, el sexo, la raza, el peso corporal y el tratamiento previo con un tratamiento biológico o un inhibidor de JAK.

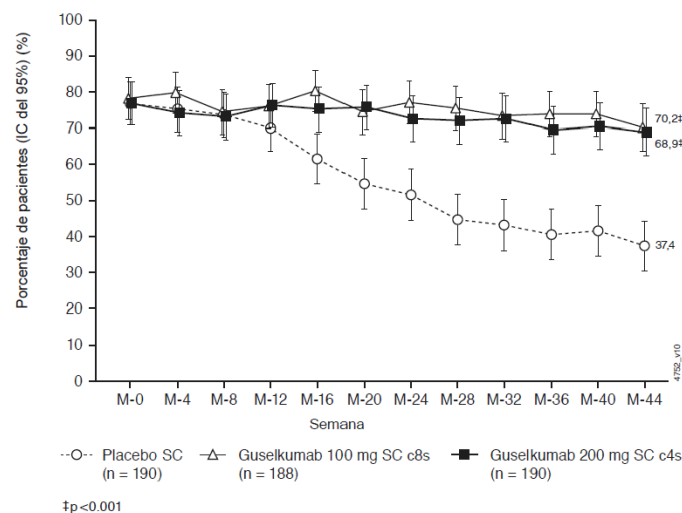
En QUASAR MS, los pacientes con una carga inflamatoria elevada tras completar la pauta posológica de inducción obtuvieron un beneficio adicional de la dosis de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s en comparación con la dosis de 100 mg subcutánea c8s. Se observaron diferencias numéricas clínicamente significativas de > 15 % entre los dos grupos de dosis de guselkumab entre los pacientes con un nivel de PCR de > 3 mg/l tras completar la dosis de inducción para los siguientes criterios de valoración en la semana 44: remisión clínica (48 % 200 mg c4s comparado con 30 % 100 mg c8s), mantenimiento de la remisión clínica (88 % 200 mg c4s comparado con 50 % 100 mg c8s), remisión clínica sin corticosteroides (46 % 200 mg c4s comparado con 30 % 100 mg c8s), curación endoscópica (52 % 200 mg c4s comparado con 35 % 100 mg c8s), y la curación histo-endoscópica de la mucosa (46 % 200 mg c4s comparado con 29 % 100 mg c8s).

En QUASAR MS se incluyeron a 31 pacientes con una mMS inicial de inducción de 4, incluido un ES de 2 o 3 y un RBS ≥ 1 que lograron una respuesta clínica 12 semanas después de la administración intravenosa de guselkumab en QUASAR IS o en el estudio QUASAR de inducción de búsqueda de dosis. En estos pacientes, la eficacia del guselkumab en relación con el placebo, medida por la remisión clínica, la respuesta clínica, y la curación endoscópica en la semana 44 fue coherente con la población total.

Remisión sintomática a lo largo del tiempo

En QUASAR MS la remisión sintomática definida como una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial de la inducción, y una subpuntuación de la hemorragia rectal de 0 se mantuvo hasta la semana 44 en ambos grupos de tratamiento con guselkumab, mientras que se observó un descenso en el grupo placebo (Figura 8):

Figura 8: Proporción de pacientes en remisión sintomática hasta la semana 44 en QUASAR MS



Pacientes con respuesta en la semana 24 al tratamiento ampliado con guselkumab

Los pacientes tratados con guselkumab que no presentaban respuesta clínica en la semana 12 de inducción, recibieron guselkumab 200 mg subcutáneo en las semanas 12, 16 y 20. En QUASAR IS, 66/120 (55 %) de los pacientes tratados con guselkumab que no presentaban respuesta clínica en la semana 12 de inducción alcanzaron respuesta clínica en la semana 24. Quienes presentaron respuesta a guselkumab en la semana 24 entraron en QUASAR MS y recibieron guselkumab 200 mg subcutáneo cada 4 semanas. En la semana 44 de QUASAR MS, 83/123 (67 %) de estos pacientes mantuvieron la respuesta clínica y 37/123 (30 %) alcanzaron la remisión clínica.

Recuperación de la eficacia tras la pérdida de respuesta a guselkumab

Diecinueve pacientes que recibieron guselkumab 100 mg subcutáneo c8s que experimentaron una primera pérdida de respuesta (10 %) entre la semana 8 y 32 de QUASAR MS recibieron una dosificación enmascarada de guselkumab con 200 mg de guselkumab subcutáneo c4s y 11 de estos pacientes (58 %) lograron respuesta sintomática y 5 pacientes (26 %) lograron remisión sintomática tras 12 semanas.

Evaluación histológica y endoscópica

La remisión histológica se definió como una puntuación histológica de Geboes ≤ 2 B.0 (ausencia de neutrófilos en la mucosa [tanto en la lámina propia como en el epitelio], ausencia de destrucción de las criptas y ausencia de erosiones, ulceraciones o tejido de granulación según el sistema de clasificación de Geboes). En QUASAR IS, se alcanzó la remisión histológica en la semana 12 en el 40 % de los pacientes tratados con guselkumab y un 19 % de los pacientes del grupo placebo. En QUASAR MS, se alcanzó la remisión histológica en la semana 44 en el 59 % y en el 61 % de los pacientes tratados con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s y guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y el 27 % de los pacientes del grupo placebo.

La normalización del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como ES de 0. En QUASAR IS, la normalización endoscópica en la semana 12 se logró en un 15 % de los pacientes tratados con guselkumab y en un 5 % de los pacientes del grupo placebo.

Resultados compuestos histológico-endoscópicos de la mucosa

La combinación de remisión sintomática, normalización endoscópica, remisión histológica y calprotectina fecal ≤ 250 mg/kg en la semana 44 fue alcanzada por una mayor proporción de pacientes tratados con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s en comparación con placebo (22 % y 28 % comparado con un 9 %, respectivamente).

Calidad de vida relacionada con la salud

En la semana 12 de QUASAR IS, los pacientes que recibieron guselkumab mostraron mejoras mayores y clínicamente significativas desde el inicio en comparación con placebo en la calidad de vida específica de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) evaluada mediante la puntuación total del IBDQ, y las puntuaciones de todos los dominios del IBDQ (síntomas intestinales, incluidos el dolor abdominal y la urgencia intestinal, función sistémica, función emocional y función social). Estas mejoras se mantuvieron en los pacientes tratados con guselkumab en QUASAR MS hasta la semana 44.

Hospitalizaciones relacionadas con la colitis ulcerosa

Hasta la semana 12 de QUASAR IS, hubo una menor proporción de pacientes del grupo de guselkumab en comparación con el grupo placebo con hospitalizaciones relacionadas con la colitis ulcerosa (1,9 %, 8/421 comparado con 5,4 %, 15/280).

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 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 15 (semana 12) y 16 (semana 48). Los resultados de los criterios de valoración secundarios principales en la semana 48 comparados con ustekinumab se presentan en las Tablas 17 y 18.

Tabla 15: 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 $\geq$ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD $\leq$ 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 $\geq$ 7 puntos en el cuestionario abreviado de valoración de la fatiga PROMIS 7a.
- ^h Remisión endoscópica se define como una puntuación SES-CD $\leq$ 2.
- ⁱ p < 0,001
- ^j p < 0,05

Tabla 16: 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 $\rightarrow$ 100 mg c8s inyección subcutánea ^a	Guselkumab inducción intravenosa $\rightarrow$ 200 mg c4s inyección subcutánea ^b	Placebo (N=72)	Guselkumab inducción intravenosa $\rightarrow$ 100 mg c8s inyección subcutánea ^a	Guselkumab inducción intravenosa $\rightarrow$ 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 $\geq$ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD $\leq$ 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 17: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a ustekinumab en la semana 48 en GALAXI 2 y GALAXI 3

GALAXI 2				GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg inducción intravenosa → 90 mg c8s inyección subcutánea ^a	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea ^b	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea ^c	Ustekinumab 6 mg/kg inducción intravenosa → 90 mg c8s inyección subcutánea ^a	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea ^b	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea ^c
Remisión clínica en la semana 48 y respuesta endoscópica ^d en la semana 48						
Población total	39 % (N=143)	42 % (N=143)	49 % (N=146)	28 % (N=148)	41 % ^k (N=143)	45 % ^k (N=150)
Respuesta endoscópica ^e en la semana 48 ^l						
Población total	42 % (N=143)	49 % (N=143)	56 % (N=146)	32 % (N=148)	47 % (N=143)	49 % (N=150)
Remisión endoscópica ^f en la semana 48						
Población total	20 % (N=143)	27 % (N=143)	24 % (N=146)	13 % (N=148)	24 % ^k (N=143)	19 % (N=150)
Remisión clínica ^g en la semana 48						
Población total	65 % (N=143)	64 % (N=143)	75 % (N=146)	61 % (N=148)	66 % (N=143)	66 % (N=150)
Remisión clínica sin corticosteroides ^h en la semana 48 ^l						
Población total	61 % (N=143)	63 % (N=143)	71 % (N=146)	59 % (N=148)	64 % (N=143)	64 % (N=150)
Remisión clínica duradera ⁱ en la semana 48						
Población total	45 % (N=143)	46 % (N=143)	52 % (N=146)	39 % (N=148)	50 % (N=143)	49 % (N=150)
Remisión PRO-2 ^j en la semana 48						
Población total	59 % (N=143)	60 % (N=143)	69 % (N=146)	53 % (N=148)	58 % (N=143)	56 % (N=150)

^a Dosis de inducción de ustekinumab 6 mg/kg intravenoso en la semana 0, seguida de ustekinumab 90 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

^b Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

^c Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

^d Combinación de remisión clínica y respuesta endoscópica como se describe a continuación^e Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2.

^f Remisión endoscópica se define como una puntuación SES-CD ≤ 2.

^g Remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150.

^h Remisión clínica sin corticosteroides se define como una puntuación CDAI < 150 en la semana 48 y no estar recibiendo corticosteroides en la semana 48.

ⁱ Remisión clínica duradera se define como una puntuación CDAI < 150 para ≥ 80 % de todas las visitas entre la semana 12 y la semana 48 (como mínimo 8 de 10 visitas), que debe incluir la semana 48.

^j Remisión PRO-2 se define como una puntuación diaria media de DA de 1 o menos y una puntuación diaria media de FD de 3 o menos, y ausencia de empeoramiento del DA o la FD desde el inicio.

^k p < 0,05

^l Las respuestas en la semana 48 se evaluaron con independencia de la respuesta clínica en la semana 12.

Tabla 18: 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 .

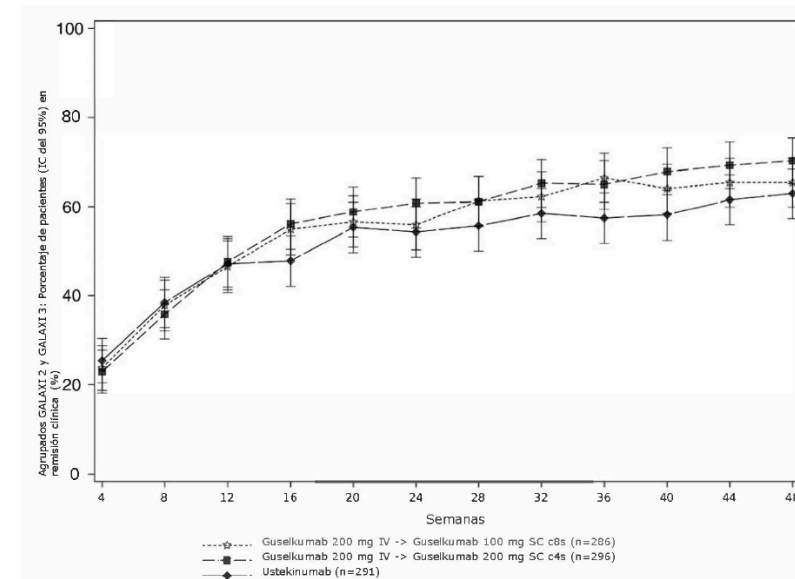
En GALAXI 2 y GALAXI 3, la eficacia y la seguridad de guselkumab se demostraron de forma consistente con independencia de la edad, el sexo, la raza y el peso corporal.

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 9.

Figura 9: 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 19.

Tabla 19: 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 (± DE) de 8,09 ± 3,68 µg/ml aproximadamente 5,5 días tras la dosis. Se estimó que la biodisponibilidad absoluta de guselkumab después de una sola inyección subcutánea de 100 mg fue de aproximadamente un 49 % en personas sanas.

En pacientes con psoriasis en placas, tras administraciones subcutáneas de guselkumab 100 mg en las semanas 0 y 4, y posteriormente cada 8 semanas, las concentraciones séricas de guselkumab en estado estacionario se alcanzaron en la semana 20. Las concentraciones séricas mínimas medias (± DE) en estado estacionario de guselkumab en dos estudios en fase III en pacientes con psoriasis en placas fueron de 1,15 ± 0,73 µg/ml y 1,23 ± 0,84 µg/ml. La farmacocinética de guselkumab en pacientes con artritis psoriásica fue similar a la observada en pacientes con psoriasis. Tras la administración subcutánea de guselkumab 100 mg en las semanas 0, 4 y cada 8 semanas a partir de entonces, la concentración sérica mínima media en estado estacionario de guselkumab también fue de aproximadamente 1,2 µg/ml. Tras la administración subcutánea de guselkumab 100 mg de cada 4 semanas, la concentración sérica mínima media en estado estacionario de guselkumab fue de aproximadamente 3,8 µg/ml.

La farmacocinética de guselkumab fue similar en los pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Después de la pauta posológica recomendada de inducción intravenosa de guselkumab 200 mg en las Semanas 0, 4 y 8, la media de la concentración sérica máxima de guselkumab en la semana 8 fue de 68,27 µg/ml en pacientes con colitis ulcerosa, y de 70,5 µg/ml en pacientes con enfermedad de Crohn.

Después de la pauta posológica recomendada de inducción subcutánea de guselkumab 400 mg en las semanas 0, 4 y 8, la concentración sérica máxima media se estimó en 27,7 µg/ml en pacientes con enfermedad de Crohn. La exposición sistémica total (AUC) después de la pauta de inducción recomendada fue similar después de la inducción subcutánea e intravenosa.

Tras la administración subcutánea de dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg cada 8 semanas o de guselkumab 200 mg cada 4 semanas en pacientes con colitis ulcerosa, las medias de las concentraciones séricas mínimas en estado estacionario de guselkumab fueron aproximadamente 1,4 µg/ml y 10,7 µg/ml, respectivamente.

Tras la administración subcutánea de dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg cada 8 semanas o de guselkumab 200 mg cada 4 semanas en pacientes con enfermedad de Crohn, las medias de las concentraciones séricas mínimas en estado estacionario de guselkumab fueron aproximadamente 1,2 µg/ml y 10,1 µg/ml, respectivamente.

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

Los análisis de farmacocinética poblacional indicaron que el uso concomitante de AINEs, AZA, 6-MP corticosteroides orales y FARMEsc como MTX, no afectaba el aclaramiento de guselkumab.

Linealidad/no linealidad

La exposición sistémica a guselkumab (C_{max} y AUC) aumentó de una manera aproximadamente proporcional a la dosis tras una sola inyección subcutánea en dosis de 10 mg a 300 mg en personas sanas o pacientes con psoriasis en placas. Las concentraciones séricas de guselkumab fueron aproximadamente proporcionales a la dosis tras la administración intravenosa en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

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.

Presentaciones y precios:

Tremfya 100 mg solución inyectable en jeringa precargada:
Precio industrial notificado: PVL: 2.536,10 €; PVP: 2.592,01 €; PVP IVA: 2.695,69 €.

Tremfya 100 mg solución inyectable en pluma precargada:
Precio industrial notificado: PVL: 2.536,10 €; PVP: 2.592,01 €; PVP IVA: 2.695,69 €.

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

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Después de sacar la 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

07/2025

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

Financiación aprobada para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales o PUVA, restringida al tratamiento en adultos que no hayan respondido a la terapia sistémica convencional y que hayan utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF o en los casos en los que el uso de anti-TNF esté contraindicado.
Financiación aprobada para artritis psoriásica en aquellos pacientes que hayan utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF o en los casos en los que el uso de anti-TNF esté contraindicado.
Las indicaciones para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa o con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten

pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico, autorizadas por la Comisión Europea, no están incluidas en la prestación farmacéutica del SNS. La presentación Tremfya 100 mg PushPen solución inyectable en pluma precargada, está pendiente de incluir en la prestación farmacéutica del SNS.