



**Un paso
por delante**

**Con TREMFYA[®]
es posible.**

**¿Qué podemos esperar si
adelantamos la innovación?**

Johnson & Johnson

Conflictos de interés del ponente

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

SUMARIO



Sumario

1

Hablamos de Julián, un paciente con EC*

2

Enfoque individualizado para cada paciente

3

No todos los anti IL-23 son iguales#1-3

4

Programa GALAXI: resultados en pacientes BIO-naïve⁴

5

Programa GALAXI: análisis post-hoc⁵

6

GRAVITI: inducción SC con Tremfya® en pacientes BIO-naïve⁶

7

Tremfya®: para adaptarse a las preferencias de los pacientes

8

En conclusión: ¿qué podría esperarse del tratamiento con Tremfya®?

*Paciente ficticio con propósitos ilustrativos. #Guselkumab ha demostrado *in-vitro* el bloqueo de la IL-23 y su unión a CD64. Estos resultados indican que guselkumab es capaz de neutralizar la IL-23 en el origen celular de la inflamación.¹ Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

BIO-naïve: sin tratamiento biológico previo; **EC:** enfermedad de Crohn; **IL** interleucina; **SC:** subcutáneo.

1. Ficha técnica de TREMFYA®. 2. Ficha técnica de mirikizumab. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/omvoh>, Última consulta: Diciembre 2025. 3. Ficha técnica de risankizumab. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skyrizi>. Última consulta: Diciembre 2025. 4. Panaccione R, et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. *Lancet*. 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6. 5. Afzali A et al. Early disease efficacy of guselkumab therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: Post-hoc analysis from the phase 3 GALAXI 2 & 3 studies. Presentado en ECCO 2025 Congress. Berlín. Alemania. DOP060.

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

HABLAMOS DE JULIÁN*, UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE CROHN

Un supuesto clínico



Julián, 45 años* Activo laboralmente

- **IMC:** 24 kg/m²
- **Fumador** (15 paquetes/año, desde hace 35 años)
- **HTA** en tratamiento
- **Resistencia a la insulina**

- Prefiere un tratamiento totalmente subcutáneo sin combinaciones con otros medicamentos

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

*pacientes ficticio

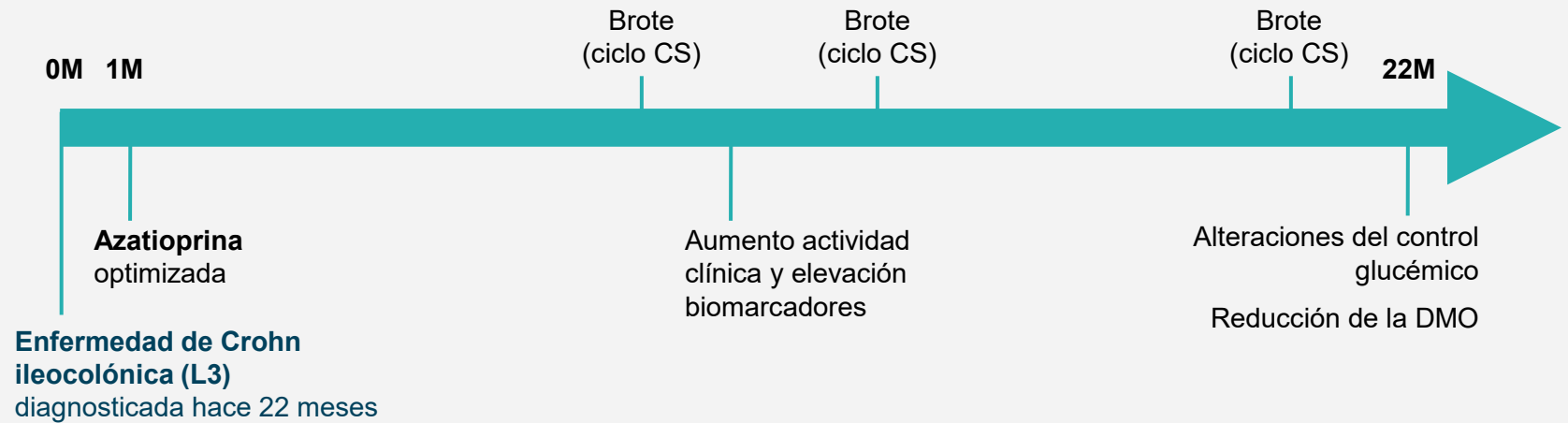
*Paciente ficticio con propósitos ilustrativos
HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal.

Johnson&Johnson

 Tremfya®
(guselkumab)

Un supuesto clínico

Julián*, 45 años
Activo laboralmente



HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

*pacientes ficticio

*Paciente ficticio con propósitos ilustrativos
CS: corticosteroides; M: meses.

Johnson&Johnson

Tremfya®
(guselkumab)

Un supuesto clínico

Julián*, 45 años

Activo laboralmente

Situación actual de la enfermedad de Crohn



Síntomas

- 4–6 deposiciones/día, sin productos patológicos
- Urgencia deposicional
- Dolor abdominal en FID
- Astenia leve
- Sin fiebre ni síndrome constitucional

Actividad

- Harvey–Bradshaw Index: **9** → actividad moderada

Datos analíticos

- PCR: **12 mg/L**
- Calprotectina fecal: **540 µg/g**
- Hemoglobina: **normal**
- Albúmina: **3,5 g/dL**
- Perfil férrico: **normal**

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI-IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

*pacientes ficticio

*Paciente ficticio con propósitos ilustrativos
FID: fosa ílica derecha; PCR: proteína C reactiva.

Johnson&Johnson

Tremfya®
(guselkumab)

Un supuesto clínico

Julián*, 45 años
Activo laboralmente

Situación actual de la enfermedad de Crohn



Ileocolonoscopia

- Afectación de íleon terminal con:
 - Úlceras superficiales y profundas aisladas
 - Mucosa edematosa
- Colon derecho con lesiones aftoides dispersas
- SES-CD: **8–9**



Imagen de archivo

RM enterográfica

- Engrosamiento parietal inflamatorio de 12 cm en íleon terminal
- Sin estenosis significativa
- Sin fístulas ni abscesos

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI-IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

*pacientes ficticio

*Paciente ficticio con propósitos ilustrativos
RM: resonancia magnética; SES-CD: puntuación endoscópica simple para la enfermedad de Crohn.

Johnson&Johnson

Tremfya®
(guselkumab)

Sumario

1

Hablamos de Julián, un paciente con EC*

2

Enfoque individualizado para cada paciente

3

No todos los anti IL-23 son iguales^{#1-3}

4

Programa GALAXI: resultados en pacientes BIO-naïve⁴

5

Programa GALAXI: análisis post-hoc⁵

6

GRAVITI: inducción SC con Tremfya® en pacientes BIO-naïve⁶

7

Tremfya®: para adaptarse a las preferencias de los pacientes

8

En conclusión: ¿qué podría esperarse del tratamiento con Tremfya®?

*Paciente ficticio con propósitos ilustrativos. #Guselkumab ha demostrado *in-vitro* el bloqueo de la IL-23 y su unión a CD64. Estos resultados indican que guselkumab es capaz de neutralizar la IL-23 en el origen celular de la inflamación.¹ Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

BIO-naïve: sin tratamiento biológico previo; **EC:** enfermedad de Crohn; **IL:** interleucina; **SC:** subcutáneo.

1. Ficha técnica de TREMFYA®. 2. Ficha técnica de mirikizumab. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/omvoh>, Última consulta: Diciembre 2025. 3. Ficha técnica de risankizumab. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skyrizi>. Última consulta: Diciembre 2025. 4. Panaccione R, et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. *Lancet*. 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6. 5. Afzali A et al. Early disease efficacy of guselkumab therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: Post-hoc analysis from the phase 3 GALAXI 2 & 3 studies. Presentado en ECCO 2025 Congress. Berlín, Alemania. DOP060.

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

**ENFOQUE
INDIVIDUALIZADO
PARA CADA
PACIENTE**

La importancia de un enfoque individualizado



Un enfoque individualizado podría tener la ventaja de mejorar la eficacia de los fármacos y limitar las reacciones adversas, mejorando así la calidad de vida de los pacientes y reduciendo los costes¹

Avance de la medicina individualizada en EII²



Figura 2 de Ananthakrishnan AN. 2024.¹

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

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

*pacientes ficticio

EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

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

Johnson&Johnson

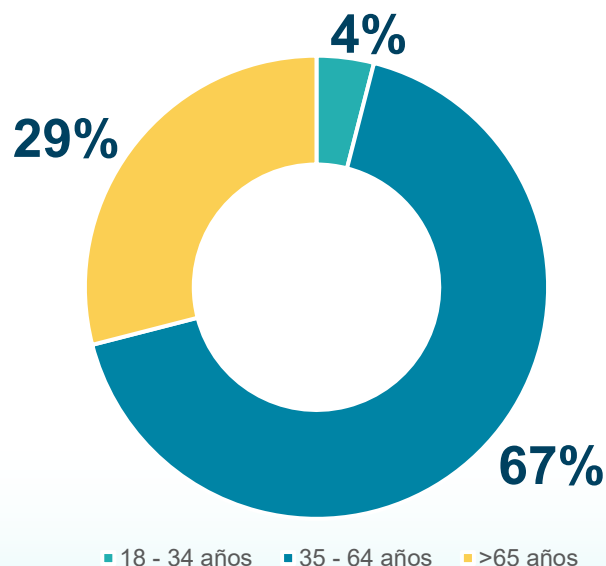


BAREII 2025*: 1 de cada 2 pacientes con EII entre los 35 y 64 años presenta al menos 1 comorbilidad*¹



El 67% de los pacientes de la encuesta española presentaba entre 35 y 64 años

Distribución por edad¹



Pacientes con EII y al menos 1 comorbilidad¹

Edad 18-34: **39%**

Edad 35-64: **52%**

Edad ≥65: **78%**

Adaptado de la figura 1 de ACCU España 2025.¹ Puede consultar la figura completa en el material anexo.

*Estudio observacional descriptivo y transversal, basado en la recogida de información mediante un cuestionario estructurado en mayores de 18 años diagnosticados de EII y residentes en territorio Español, para generar información estructurada y representativa sobre la realidad de las personas con EII (N=822).

ACCU: Asociaciones de enfermos de Crohn y colitis ulcerosa; EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

1. Confederación de asociaciones de enfermos de Crohn y colitis ulcerosa de España – ACCU España. Experiencia clínica y asistencial de las personas con Enfermedad Inflamatoria Intestinal. BAREII. Diciembre 2025. Disponible en: <https://accuesp.com/2025/12/26/informe-resultados-bareii/>. Con acceso: marzo 2026.

Menos del 40% de los pacientes entre 35 y 64 años percibían su estado de salud como bueno o muy bueno*¹

Estado de salud autopercebido por sexo, edad y diagnóstico¹

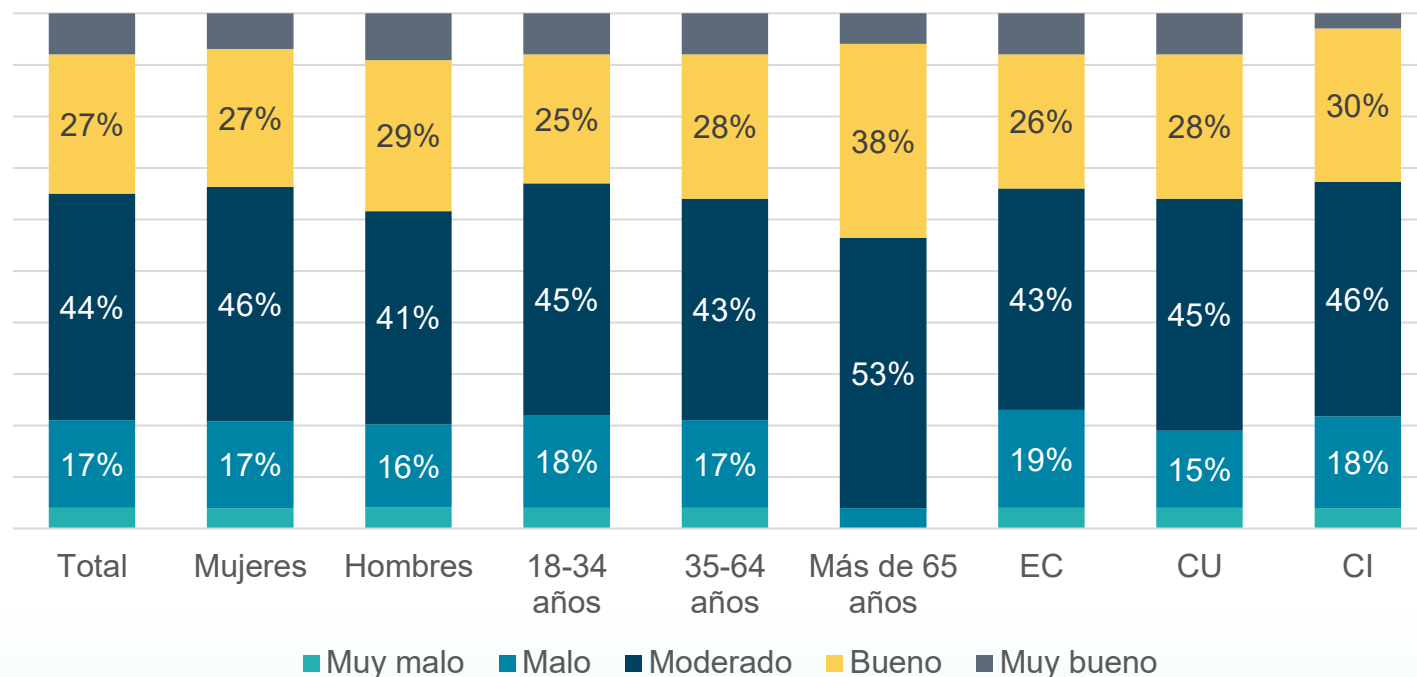


Figura 10 de ACCU España 2025.¹

*Estudio observacional descriptivo y transversal, basado en la recogida de información mediante un cuestionario estructurado en mayores de 18 años diagnosticados de EII y residentes en territorio Español, para generar información estructurada y representativa sobre la realidad de las personas con EII (N=822).
ACCU: Asociaciones de enfermos de Crohn y colitis ulcerosa; **CI:** colitis indeterminada; **CU:** colitis ulcerosa; **EC:** enfermedad de Crohn; **EII:** enfermedad inflamatoria intestinal.
¹ Confederación de asociaciones de enfermos de Crohn y colitis ulcerosa de España – ACCU España. Experiencia clínica y asistencial de las personas con Enfermedad Inflamatoria Intestinal. BAREII. Diciembre 2025. Disponible en: <https://accuesp.com/2025/12/26/informe-resultados-bareii/>. Con acceso: marzo 2026.

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA[®] EN PACIENTES BIO-NAÏVE

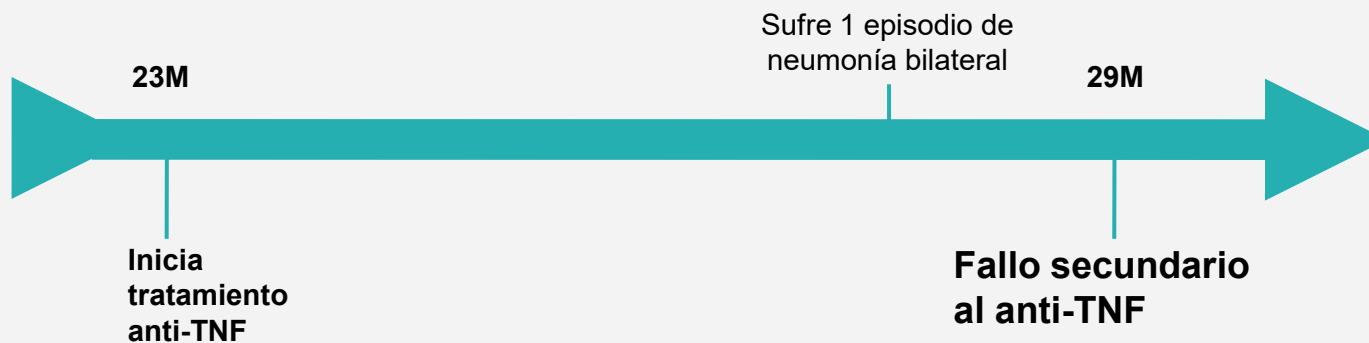
TREMFYA[®] PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA[®]?

*pacientes ficticio

Un supuesto clínico

Julián*, 45 años
Activo laboralmente



El fallo a anti-TNF es común en la EII¹
Pacientes con EC tratados con anti-TNF

63% Sin remisión en la semana 54

¿QUÉ DECIDIR?

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI-IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

*Paciente ficticio con propósitos ilustrativos

M: meses; TNF: factor de necrosis tumoral.

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

La fragilidad puede ser un indicador indirecto de envejecimiento biológico acelerado independiente de la edad cronológica¹



En enfermedades crónicas,
La fragilidad puede aparecer a cualquier edad²



En EII
La fragilidad aparece a una edad más temprana por la inflamación crónica propia de la EII²



En EII se **adelanta el riesgo de:**²

- Osteoporosis
- Fracturas de cadera
- Infecciones
- Neoplasias
- Trastornos cognitivos y psicomotores

Mediana de edad de pacientes con EII frágiles³
(estudio observacional italiano)*



54 años
(18-78)

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI-IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

*pacientes ficticio

*Estudio prospectivo que valoró la prevalencia del fenotipo frágil, según la puntuación de Fried, en pacientes con EII ambulatorios del Hospital Tor Vergata en Roma, Italia (N=58; EC: n=31; CU: n=27).

CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn; EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

1. Fons A et al. Frailty and Inflammatory Bowel Disease: A Scoping Review of Current Evidence. J. Clin. Med. 2023;12:533. doi: 10.3390/jcm12020533. 2. Mañosa M et al. Documento de posicionamiento de GETECCU sobre fragilidad, edad avanzada y enfermedad inflamatoria intestinal. Gastro Hepatol 2025;48:502529. doi: 10.1016/j.gastrohep.2025.502529. 3. Salvatori S, et al. Reversibility of Frail Phenotype in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. J Clin Med 2023 Apr 3;12(7):2658. doi: 10.3390/jcm12072658

Johnson & Johnson



Cada brote puede producir un deterioro temporal y definitivo hacia la fragilidad¹



Cambios del fenotipo de fragilidad en relación con la actividad de la enfermedad¹

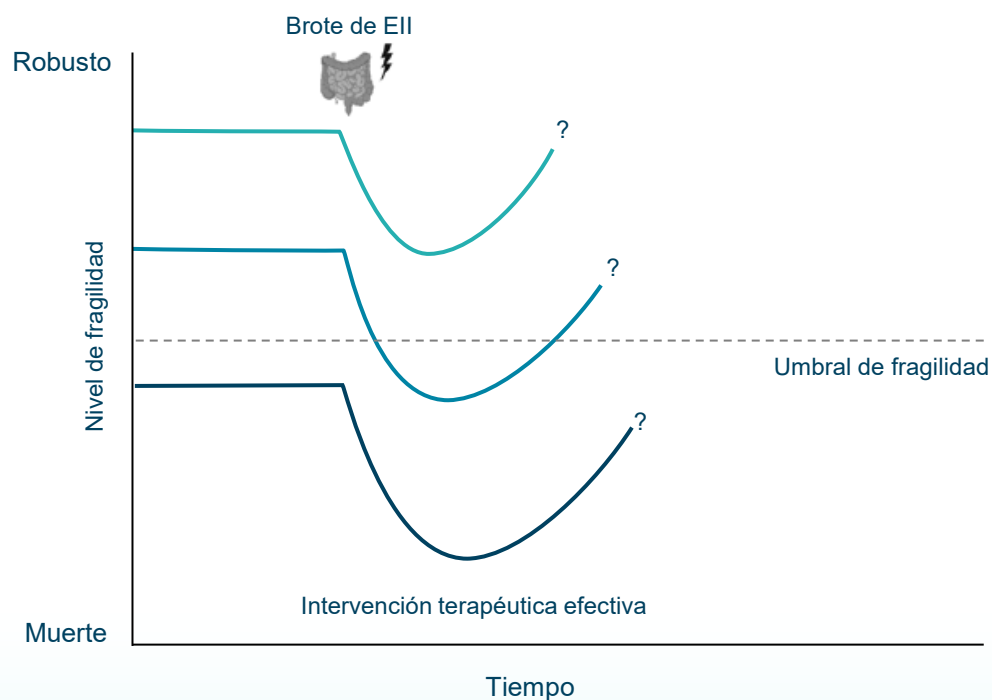


Figura 2 de Fons 2023.¹

El impacto de cada brote **depende del nivel de fragilidad previo**, según los factores de fragilidad presentes en el paciente¹

Conseguir **la remisión permite una recuperación parcial del nivel de fragilidad previo¹**

GETECCU: en los pacientes con EII y fragilidad recomendamos priorizar el control de la actividad de la EII con el objetivo de mejorar la fragilidad²



HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI-IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

*pacientes ficticio

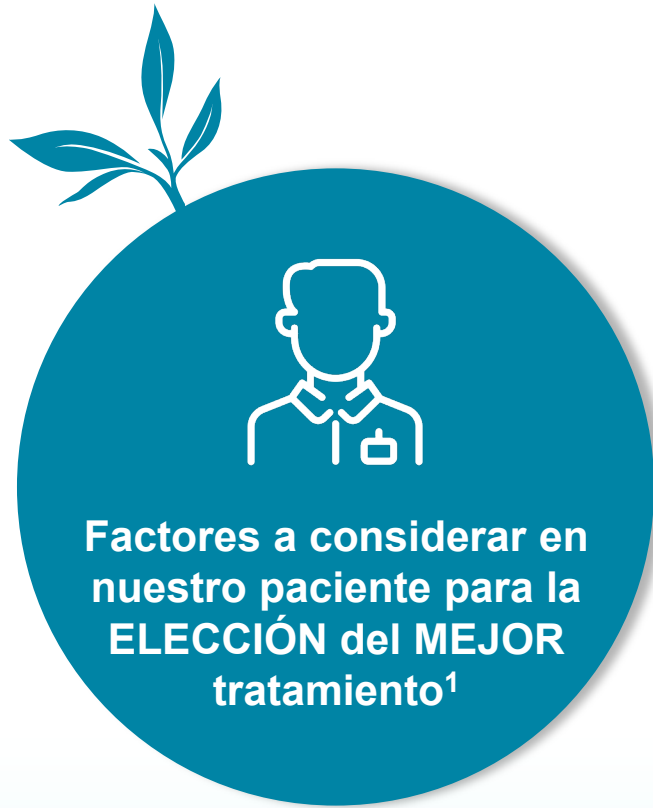
EII: enfermedad inflamatoria intestinal; **GETECCU**: Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa.

1. Fons A et al. Frailty and Inflammatory Bowel Disease: A Scoping Review of Current Evidence. J. Clin. Med. 2023;12:533. doi: 10.3390/jcm12020533. 2. Mañosa M et al. Documento de posicionamiento de GETECCU sobre fragilidad, edad avanzada y enfermedad inflamatoria intestinal. Gastrol Hepatol 2025;48:502529. doi: 10.1016/j.gastrohep.2025.502529.

Johnson & Johnson

Tremfya®
(guselkumab)

¿Cuáles serían las prioridades de tratamiento?



- Actualmente necesita corticoides¹
- Vulnerabilidad a las complicaciones de inmunosupresión¹
- Desarrollo de complicaciones (infecciosas, tuberculosis, renales, hepáticas)¹
- Mayor edad¹
- Comorbilidad¹



HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÍVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÍVE


TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

*pacientes ficticio

1. Ananthakrishnan A. et al. AGA Clinical Practice on Management of Inflammatory Bowel Disease in Elderly Patients: Expert Review. Gastroenterology. 2021;160:445–451. doi: 10.1053/j.gastro.2020.08.060

¿De qué opciones terapéuticas disponemos?



Posibles aproximaciones farmacológicas en este perfil de paciente

YA UTILIZADOS

Corticoides

Inmunomoduladores

Biológicos anti-TNF

Biológicos no anti-TNF

Moléculas pequeñas*

*La utilización de iJAK debe realizarse con cautela, ya que algunos efectos adversos asociados (infecciones, eventos cardiovasculares mayores y fenómenos tromboembólicos) son más frecuentes en pacientes de edad avanzada^{1,2}

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

*pacientes ficticio

iJAK: inhibidores Janus kinasa; **TNF:** factor de necrosis tumoral.

1. Mañosa M et al. Documento de posicionamiento de GETECCU sobre fragilidad, edad avanzada y enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastro Hepatol* 2025;48:502529. doi: 10.1016/j.gastrohep.2025.502529. 2. Ficha técnica de upadacitinib. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rinvoq#product-info](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rinvoq/rinvoq#product-info). Última consulta: marzo 2026.

Johnson & Johnson

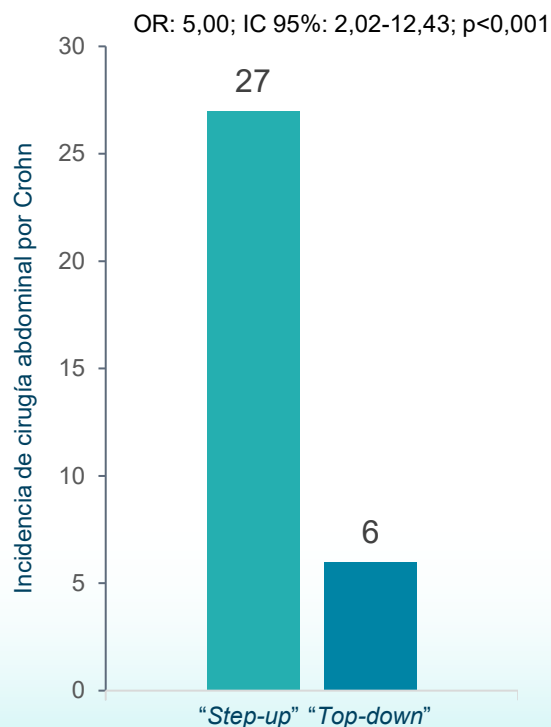


La estrategia “top-down” desde el diagnóstico modifica de forma importante la evolución del Crohn y debería considerarse estándar de tratamiento para Crohn recién diagnosticados*1

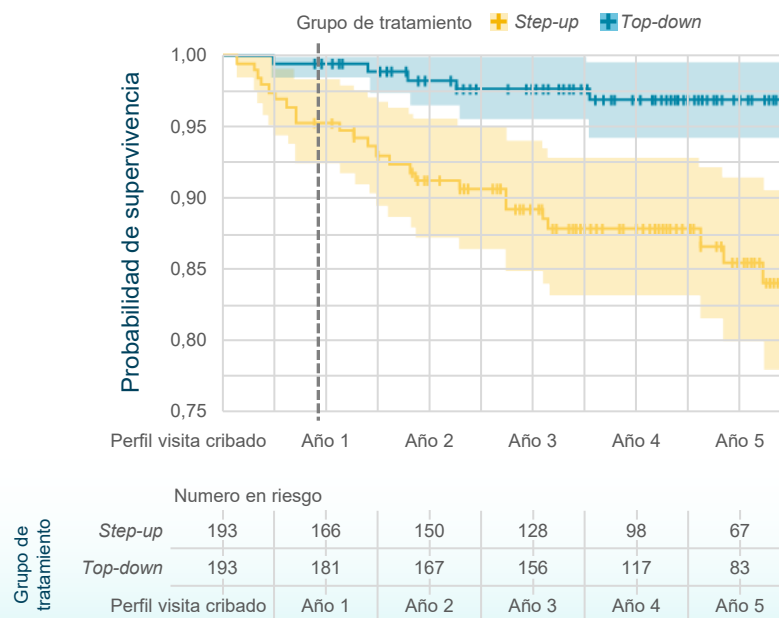
PROFILE*
4 años de seguimiento

Se asocia una terapia “top down“, eficaz y temprana, con una reducción de complicaciones a largo plazo en EC¹

Número de cirugías abdominales¹



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



“Top-down”

Progresión de la enfermedad (2x)

Hospitalización (3x)

Necesidad de cirugía abdominal (5x)

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

Adaptado de la figura 1 de Noor J et al. ECCO 2026.¹ Puede consultar la figura completa en el material anexo.

*Estudio aleatorizado en pacientes con EC activa de nuevo diagnóstico que recibieron infliximab + inmunomodulador o tratamiento convencional durante 48 semanas.

EC: enfermedad de Crohn; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

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

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

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI-IL-23 SON IGUALES

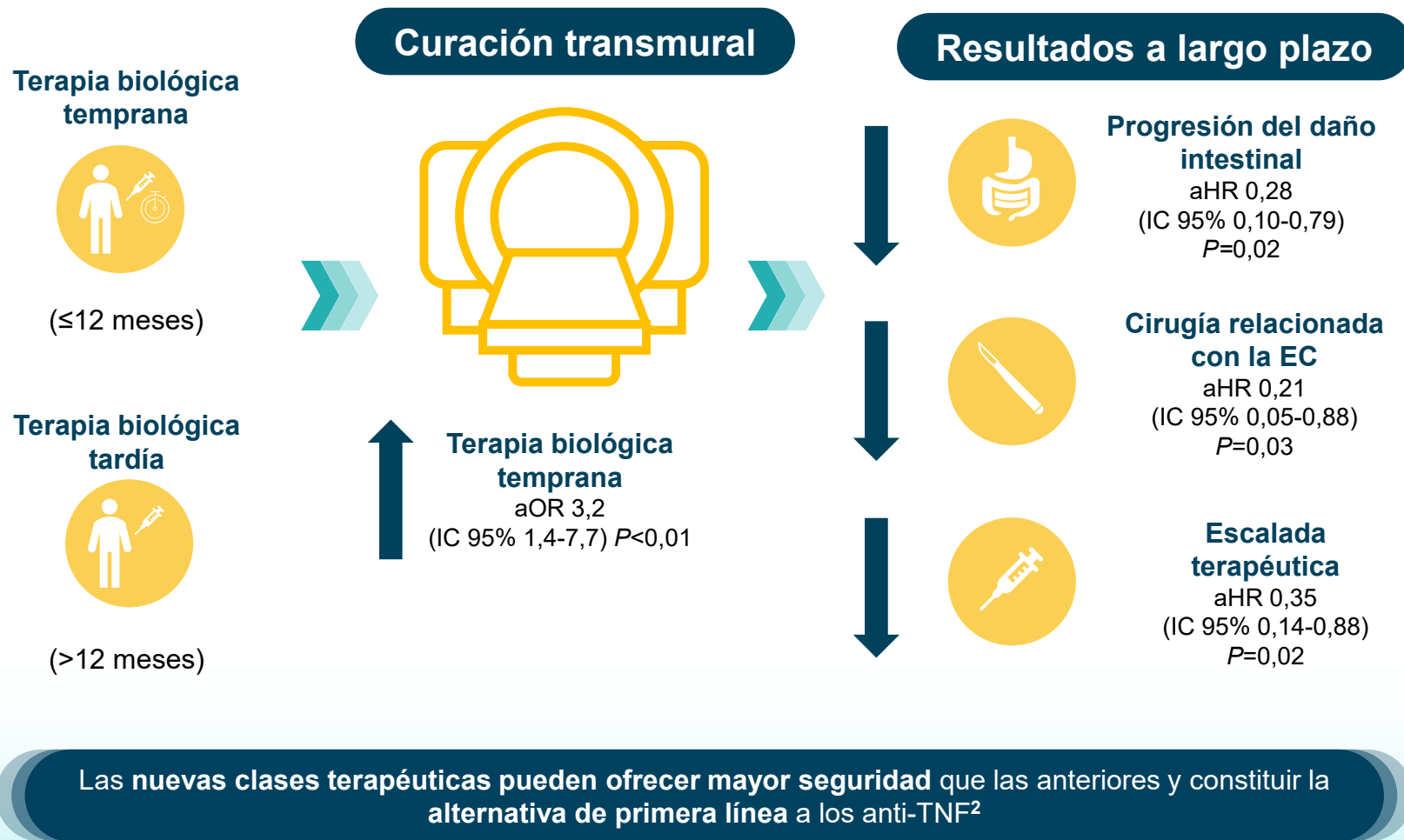
PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?



Adaptado de la Figura de Revés J, et al. 2025.¹ Puede consultar la figura completa en el material anexo.

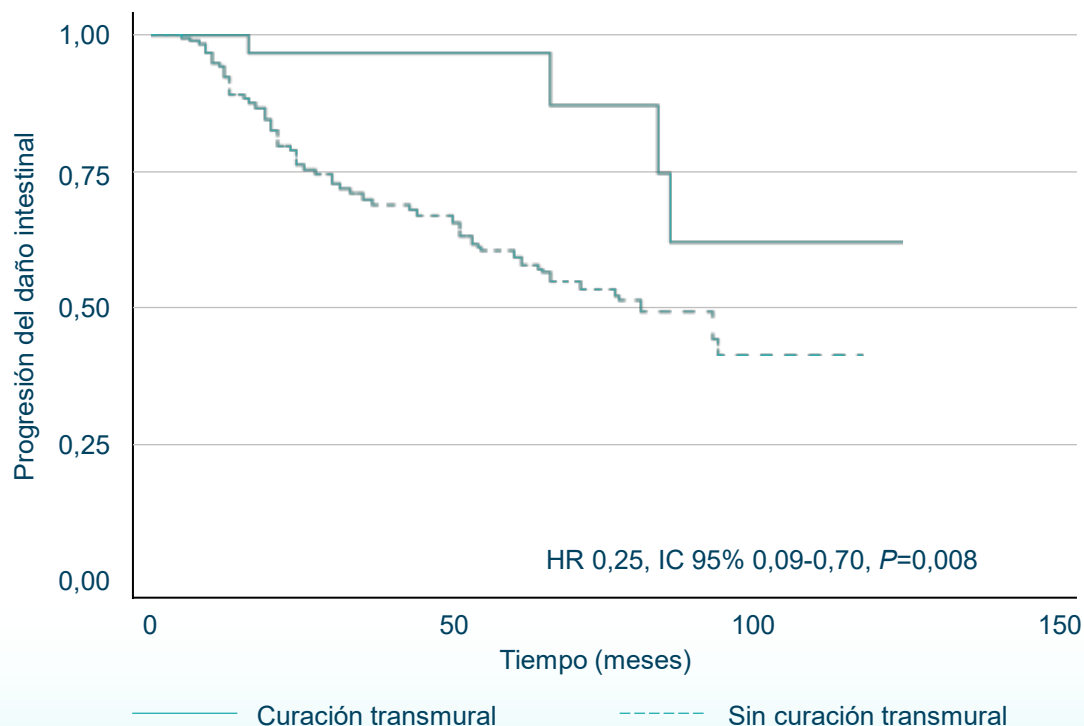
*Estudio multicéntrico retrospectivo en pacientes adultos con enfermedad de Crohn que iniciaron tratamiento biológico (N=154) para valorar el impacto del momento de inicio del tratamiento biológico en la curación transmural y su impacto a largo plazo.
aHR: hazard ratio ajustado; **aOR:** odds ratio ajustado; **EC:** enfermedad de Crohn; **IC:** intervalo de confianza; **TNF:** factor de necrosis tumoral.
 1. Revés J, et al. Early Biological Therapy Within 12 Months of Diagnosis Leads to Higher Transmural Healing Rates in Crohn's Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2025 Jun;23(7):1194-1203.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2024.07.034. 2. Amiot A et al. Prevalence of anti-TNF contraindications in Crohn's disease: A cross-sectional survey from the GETAID. Dig Liver Dis. 2022 Oct;54(10):1350-1357. doi: 10.1016/j.dld.2022.04.011

*pacientes ficticio

El inicio temprano de un biológico en la enfermedad de Crohn aumentó la curación transmural, con mejoras a largo plazo*1



Efecto de la curación transmural sobre la progresión del daño intestinal a largo plazo¹



Adaptado de la figura 3 de Revés J, et al. 2025.¹ Puede consultar la figura completa en el material anexo.

- Los hallazgos subrayaron la **importancia de iniciar el biológico dentro del primer año** desde el diagnóstico para conseguir **mayores tasas de curación transmural**¹
- Esta **intervención temprana** se asoció con un **menor riesgo de progresión de las lesiones intestinales, cirugía intestinal por EC y escalados del tratamiento**¹

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI-IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

*Estudio multicéntrico retrospectivo en pacientes adultos con enfermedad de Crohn que iniciaron tratamiento biológico (N=154) para valorar el impacto del momento de inicio del tratamiento biológico en la curación transmural y su impacto a largo plazo.

EC: enfermedad de Crohn; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

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

Sumario

1

Hablamos de Julián, un paciente con EC*

2

Enfoque individualizado para cada paciente

3

No todos los anti IL-23 son iguales^{#1-3}

4

Programa GALAXI: resultados en pacientes BIO-naïve⁴

5

Programa GALAXI: análisis post-hoc⁵

6

GRAVITI: inducción SC con Tremfya® en pacientes BIO-naïve⁶

7

Tremfya®: para adaptarse a las preferencias de los pacientes

8

En conclusión: ¿qué podría esperarse del tratamiento con Tremfya®?

*Paciente ficticio con propósitos ilustrativos. #Guselkumab ha demostrado *in-vitro* el bloqueo de la IL-23 y su unión a CD64. Estos resultados indican que guselkumab es capaz de neutralizar la IL-23 en el origen celular de la inflamación.¹ Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

BIO-naïve: sin tratamiento biológico previo; **EC:** enfermedad de Crohn; **IL** interleucina; **SC:** subcutáneo.

1. Ficha técnica de TREMFYA®. 2. Ficha técnica de mirikizumab. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/omvoh>, Última consulta: Diciembre 2025. 3. Ficha técnica de risankizumab. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skyrizi>. Última consulta: Diciembre 2025. 4. Panaccione R, et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. *Lancet*. 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6. 5. Afzali A et al. Early disease efficacy of guselkumab therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: Post-hoc analysis from the phase 3 GALAXI 2 & 3 studies. Presentado en ECCO 2025 Congress. Berlín. Alemania. DOP060.

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

NO TODOS LOS ANTI IL-23 SON IGUALES^{#1-3}

#Guselkumab ha demostrado *in-vitro* el bloqueo de la IL-23 y su unión a CD64. Estos resultados indican que guselkumab es capaz de neutralizar la IL-23 en el origen celular de la inflamación.¹

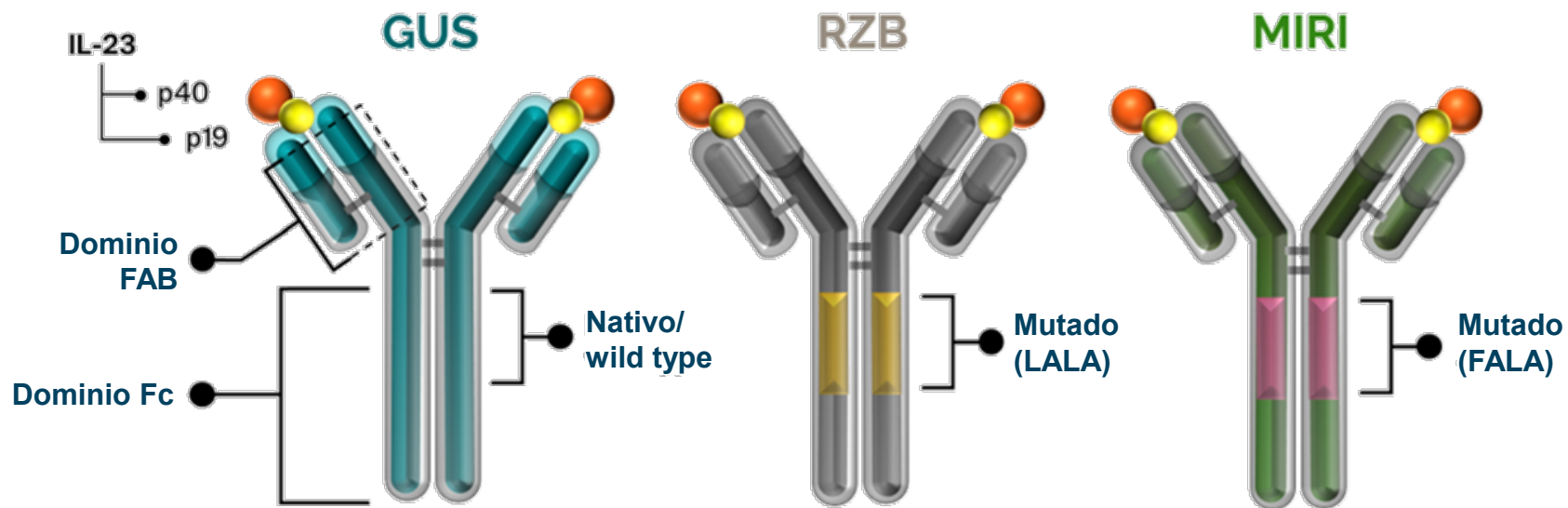
CD: clúster de diferenciación; IL-23: interleucina 23.

1. Ficha técnica de TREMFYA®. Disponible en: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Spain/SMPC/ES-PL-0056.pdf>. 2. Ficha técnica de mirikizumab. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/omvoh>, Última consulta: Diciembre 2025. 3. Ficha técnica de risankizumab. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skyrizi>. Última consulta: Diciembre 2025.

Johnson & Johnson

Los anti IL-23 presentan diferencias estructurales que podrían tener impacto sobre su eficacia clínica¹

Análisis comparativo de anti IL-23¹



Estructura del anticuerpo	Completamente humano	Humanizado	Humanizado
Isotipo	IgG1	IgG1	IgG4
Antígeno	IL-23p19	IL-23p19	IL-23p19
Dominio Fc	Wild type	Mutado (LALA)	Mutado (FALA)
	✓ Unión a CD64 ^{#2}	✗ Sin unión a CD64 ²	✗ Sin unión a CD64 ²

Adaptado de la Figura 1 de Nardone OM, et al. 2025.¹ Puede consultar la figura completa en el material anexo.

[#]Basado en estudios *in-vitro* en un modelo de monocitos inflamatorios.¹ Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

CD: clúster de diferenciación; **Fc:** fragmento cristalizante; **FAB:** fragmento de unión al antígeno; **FALA:** sustitución de fenilalanina por alanina y sustitución de leucina por alanina en las posiciones 234 y 235; **GUS:** guselkumab; **IgG:** inmunoglobulina G; **IL:** interleucina; **LALA:** sustitución de leucina por alanina en las posiciones 234 y 235; **MIRI:** mirikizumab; **RZB:** risankizumab.
 1. Nardone OM, et al. Differentiating IL-23 inhibitors in Crohn's disease. *Drugs* 2025;85:725-740. 2. Atreya R et al. Guselkumab Binding to CD64+ IL-23-producing Myeloid Cells Enhances Potency for Neutralizing IL-23 Signaling. Presented at UEG Week 2024; October 12-15, 2024; Vienna, Austria and Online.

Tremfya® es el primer* y único¹⁻³ anti IL-23 de acción dual para el tratamiento de la EII¹⁻⁴



HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI-IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIOMÉTRICOS

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIOMÉTRICOS

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

IL: interleucina

Tremfya®
(guselkumab)

Guselkumab ha demostrado *in vitro* que 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. La importancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

¿Y si se pudiera atacar de raíz la inflamación inducida por IL-23?

CP-554605

Información importante:
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.
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.

En la ficha técnica de Tremfya® se incorporó la unión a CD64 como parte de su mecanismo de acción^{#1}

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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 guselkumab es capaz de neutralizar la IL-23 en el origen celular de la inflamación.

*"Primero" basado en inhibidores selectivos de la IL-23 aprobados para la CU y la EC activas de moderadas a graves a partir de abril de 2025¹⁻³ #Basado en estudios *in-vitro* en un modelo de monocitos inflamatorios.¹ Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

CD: clúster de diferenciación; CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; IL-23: interleucina 23.

1. Ficha técnica de TREMFYA®. Disponible en: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Spain/SMPC/ES-PL-0056.pdf>. 2. Ficha técnica de mirikizumab. Disponible en:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/omvoh>, Última consulta: Enero 2026. 3. Ficha técnica de risankizumab. Disponible en:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skyrizi>. Última consulta: Enero 2026. 4. Pugliano CL et al. Practical considerations for the use of IL-23p19 inhibitors in inflammatory bowel disease: how to choose between them and why it matters?. J Crohn Col 2025;19(8):jjaf144. doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaf144.

La unión de Tremfya® a las células mieloides CD64⁺ aumentó la potencia de inhibición de IL-23 vs. risankizumab^{1,2}

Potencia para la inhibición de la señalización de IL-23 producida localmente por monocitos CD64⁺*1

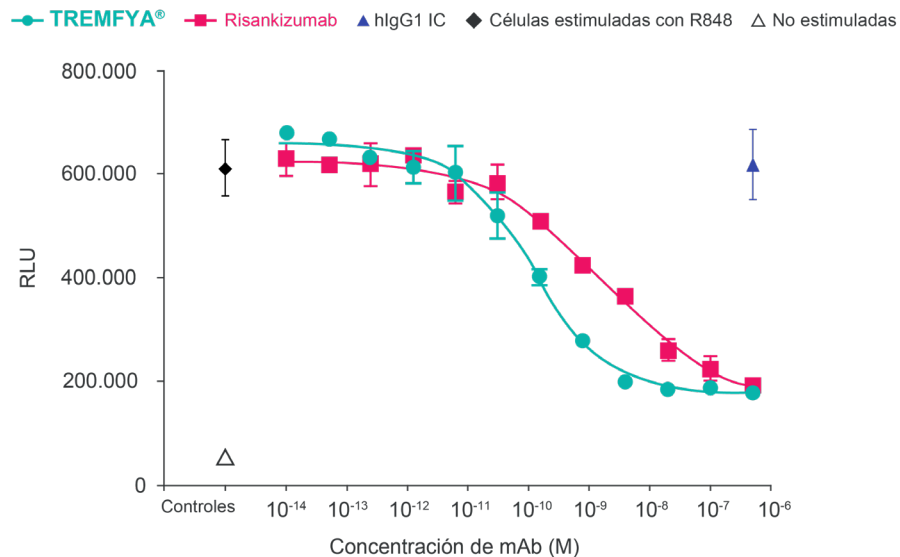


Figura 5D adaptada de Sachen KL, et al. 2025.¹ Puede consultar la figura completa en el material anexo.



la potencia de inhibición de IL-23 vs. risankizumab^{1,2}

Luminiscencia de células del bioensayo de IL-23 cocultivadas con células THP-1 estimuladas con R848 en presencia de anticuerpos monoclonales*1

*La señal lumínica fue evaluada tras 16 h de incubación. La representación gráfica es representativa de 4 experimentos independientes.¹ #Guselkumab ha demostrado *in-vitro* el bloqueo de la IL-23 y su unión a CD64. Estos resultados indican que guselkumab es capaz de neutralizar la IL-23 en el origen celular de la inflamación.³ Se desconoce el significado clínico de estos hallazgos. †La potencia de inhibición de IL-23 se valoró *in-vitro* mediante el cultivo de células mieloides CD64⁺ productoras de IL-23 y células que respondían a IL-23.¹
CD: clúster de diferenciación; **IL:** interleucina; **hlgG1 IC:** isotipo control de inmunoglobulina humana G1; **mAb:** anticuerpo monoclonal; **R848:** resiquimod; **RLU:** unidades relativas de luz.
¹ Sachen KL, et al. Guselkumab binding to CD64⁺ IL-23-producing myeloid cells enhances potency for neutralizing IL-23 signaling. *Front Immunol* 2025 Mar 12:16:1532852. doi: 10.3389/fimmu.2025.1532852. ² Valdiserra G et al. Commentary: Guselkumab binding to CD64⁺ IL-23-producing myeloid cells enhances potency for neutralizing IL-23 signaling. *Front. Immunol.* 16:1604337. doi: 10.3389/fimmu.2025.1604337. ³ Ficha técnica de TREMFYA®. Disponible en: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Spain/SMPC/ES-PL-0056.pdf>.

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

*pacientes ficticio

Sumario

1

Hablamos de Julián, un paciente con EC*

2

Enfoque individualizado para cada paciente

3

No todos los anti IL-23 son iguales^{#1-3}

4

Programa GALAXI: resultados en pacientes BIO-naïve⁴

5

Programa GALAXI: análisis post-hoc⁵

6

GRAVITI: inducción SC con Tremfya® en pacientes BIO-naïve⁶

7

Tremfya®: para adaptarse a las preferencias de los pacientes

8

En conclusión: ¿qué podría esperarse del tratamiento con Tremfya®?

*Paciente ficticio con propósitos ilustrativos. #Guselkumab ha demostrado *in-vitro* el bloqueo de la IL-23 y su unión a CD64. Estos resultados indican que guselkumab es capaz de neutralizar la IL-23 en el origen celular de la inflamación.¹ Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

BIO-naïve: sin tratamiento biológico previo; **EC:** enfermedad de Crohn; **IL:** interleucina; **SC:** subcutáneo.

1. Ficha técnica de TREMFYA®. 2. Ficha técnica de mirikizumab. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/omvoh>, Última consulta: Diciembre 2025. 3. Ficha técnica de risankizumab. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skyrizi>. Última consulta: Diciembre 2025. 4. Panaccione R, et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. *Lancet*. 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6. 5. Afzali A et al. Early disease efficacy of guselkumab therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: Post-hoc analysis from the phase 3 GALAXI 2 & 3 studies. Presentado en ECCO 2025 Congress. Berlín. Alemania. DOP060.

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

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO- *NAÏVE*¹

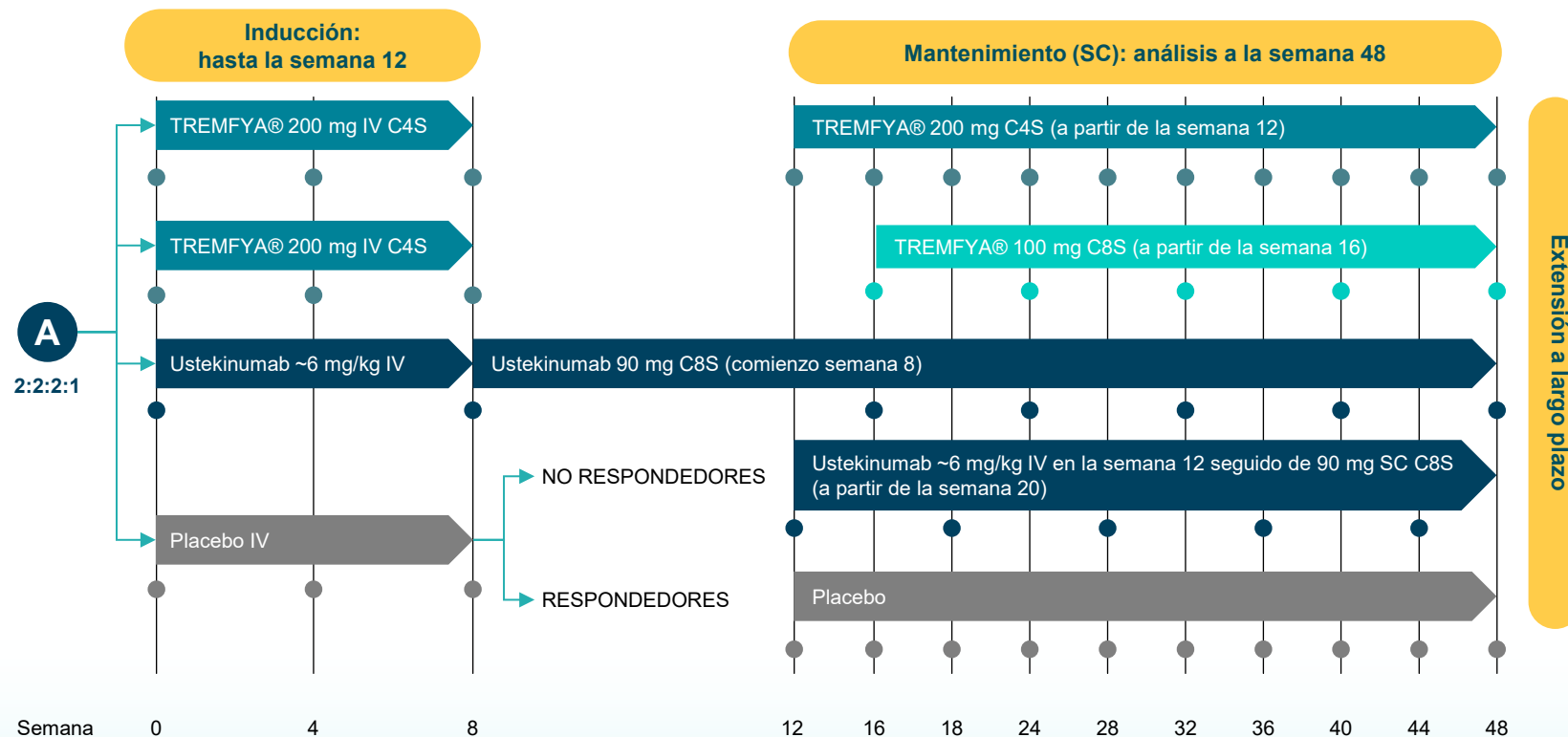
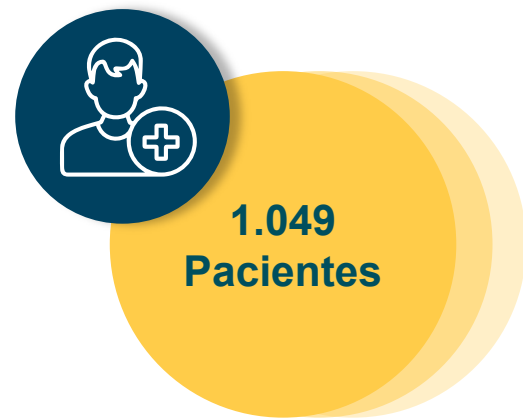
BIO-naïve: sin tratamiento biológico previo.

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

Johnson & Johnson

Tremfya® se evaluó en dos estudios idénticos de fase III, *treat-through* y doble ciego H2H frente a ustekinumab y placebo: GALAXI-2 y 3^{1,2}

GALAXI-2 (n = 508) y GALAXI-3 (n = 513)



Adaptado de la figura 1 de Panaccione R, et al. 2025.² Puede consultar la figura original en el anexo de esta presentación.

Conforme a los requisitos reglamentarios, se llevaron a cabo dos estudios idénticos de fase III de confirmación (GALAXI-2 y GALAXI-3) con fines de aprobación y con criterios de valoración definidos para evaluar la seguridad y eficacia frente a ustekinumab y placebo. Se combinaron dos grupos de tratamiento de TREMFYA® de GALAXI-2 y GALAXI-3 porque recibieron la misma pauta intravenosa antes de la semana 12.

A: aleatorización; **C4S:** cada 4 semanas; **C8S:** cada 8 semanas; **H2H:** comparativa directa; **IV:** intravenoso; **SC:** subcutáneo
1. Ficha técnica de TREMFYA®. Disponible en: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Spain/SMPC/ES-PL-0056.pdf>. **2.** Panaccione R, et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. *Lancet* 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6.

Johnson & Johnson



HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI-IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

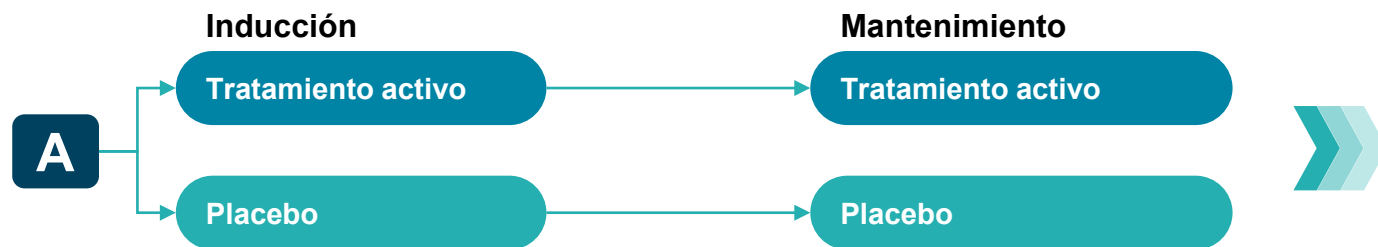
TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

*pacientes ficticio

Diseño estudios GALAXI-2 y GALAXI-3 ¿en qué consiste un ensayo de tratamiento continuo *treat-through*?

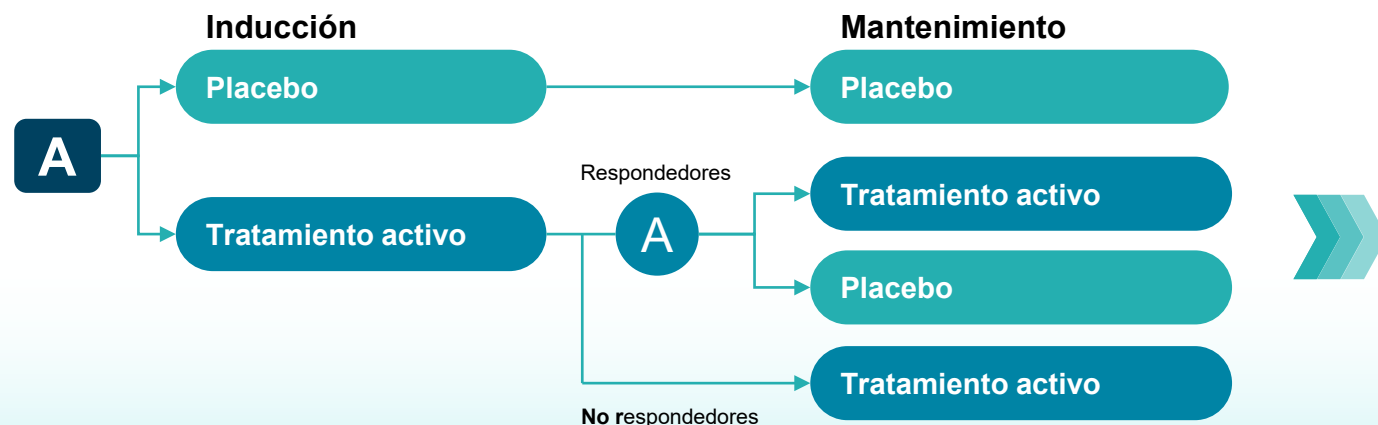
Diseño de un ensayo *treat-through*¹



Resultados del 100% de los pacientes²

- Simula la práctica clínica real³
- Permite evaluar eficacia en no respondedores iniciales³
- La **señal de eficacia es numéricamente menor**: los datos no están enriquecidos para los respondedores a la inducción²
- Mayor eficiencia estadística²

Diseño de un ensayo re-aleatorizado¹



Resultados SOLO de los respondedores a la inducción^{1,2}

Adaptado de la figura 1 de Welty M, et al. 2025.¹ Puede consultar la figura original en el anexo de esta presentación.

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

A: aleatorización.
 1. Welty M, et al. Efficacy of ustekinumab vs. advanced therapies for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Current Medical Research and Opinion*. 2020; 36(4), 595–606. doi: 10.1080/03007995.2020. 2. Ma C, et al. Interpreting modern randomized controlled trials of medical therapy in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2024 Nov;21(11):792-808. doi: 10.1038/s41575-024-00989-y. 3. Sands BE, et al. The Impact of Raising the Bar for Clinical Trials in Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2019 Sep 19;13(9):1217-1226. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz038.

*pacientes ficticio

Estudios GALAXI: criterios de inclusión y exclusión¹



Adultos con enfermedad de Crohn (EC) moderada a grave activa de al menos 3 meses de duración, definidos como:

- Puntuación CDAI ≥ 220 a ≤ 450 , y una frecuencia de deposiciones diarias media >3 o una puntuación de dolor abdominal diaria media >1
- Evaluación de endoscopia SES-CD ≥ 6 (o ≥ 4 en participantes con enfermedad ileal aislada)



Respuesta inadecuada o intolerancia a terapias convencionales previas (corticosteroides orales, azatioprina, mercaptopurina o metotrexato) o **biológicas** (como antagonistas del TNF o vedolizumab o biosimilares aprobados)

- El 53% de los participantes de GALAXI-2 y el 52% en GALAXI-3 presentaron intolerancia o respuesta inadecuada a tratamiento biológico previo



Los participantes **no debían haber recibido previamente anti IL-23p19**; se permitió una exposición limitada a ustekinumab, sin respuesta inadecuada

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

*pacientes ficticio

CDAI: índice de actividad de la enfermedad de Crohn; **IL:** interleucina; **SES-CD:** puntuación endoscópica simple para la enfermedad de Crohn; **TNF:** factor de necrosis tumoral.
1. Pannaccione R, et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6.

Estudios GALAXI-2 y 3: historial de tratamientos previos a la entrada a los estudios¹

	GUSELKUMAB				Total
	Placebo	200 mg IV c4s → 100 mg SC c8s	200 mg IV c4s → 200 mg SC c4s	UST	
GALAXI-2 y 3 agrupados: Conjunto de análisis primario, N	148	286	296	291	1021
Sin antecedentes de respuesta insuficiente/intolerancia^a a tratamiento biológico, n (%)	70 (47,3%)	133 (46,5%)	149 (50,3%)	135 (46,4%)	487 (47,7%)
<i>Naïve a biológico</i>	61 (41,2%)	116 (40,6%)	128 (43,2%)	121 (41,6%)	426 (41,7%)
Experiencia con biológicos, pero sin falta de respuesta o intolerancia documentada	9 (6,1%)	17 (5,9%)	21 (7,1%)	14 (4,8%)	61 (6,0%)
Antecedentes de respuesta insuficiente/intolerancia a la terapia biológica, n (%)	78 (52,7%)	153 (53,5%)	147 (49,7%)	156 (53,6%)	534 (52,3%)
Al menos un anti-TNF	76 (97,4%)	149 (97,4%)	143 (97,3%)	147 (94,2%)	515 (96,4%)
Dos o más anti-TNF	23 (29,5%)	31 (20,3%)	31 (21,1%)	46 (29,5%)	131 (24,5%)
Vedolizumab	13 (16,7%)	25 (16,3%)	18 (12,2%)	31 (19,9%)	87 (16,3%)
Participantes con ≥1 medicación para la enfermedad al inicio, n (%)	96 (64,9%)	207 (72,4%)	217 (73,3%)	210 (72,2%)	730 (71,5%)
6-MP/AZ/MTX	40 (27,0%)	87 (30,4%)	97 (32,8%)	83 (28,5%)	307 (30,1%)
Corticoides orales	51 (34,5%)	109 (38,1%)	106 (35,8%)	109 (37,5%)	375 (36,7%)

Tabla de Panaccione et al. RhAPP 2024. ¹

^aSin respuesta primaria o secundaria o intolerancia.

6-MP: 6-mercaptopurina; **TNF:** factor de necrosis tumoral; **AZ:** azatioprina; **c4s:** cada 4 semanas; **c8s:** cada 8 semanas; **IV:** intravenoso; **MTX:** metotrexato; **SC:** subcutáneo; **UST:** ustekinumab.

¹. Panaccione R, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab Therapy in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results of the GALAXI-2 & 3 Phase 3 Studies. Presented at Rheumatology Advanced Practice Providers (RhAPP) 2024; Nashville, TN, USA; September 26-28, 2024. P20.

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI-IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA[®] EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA[®] PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA[®]?

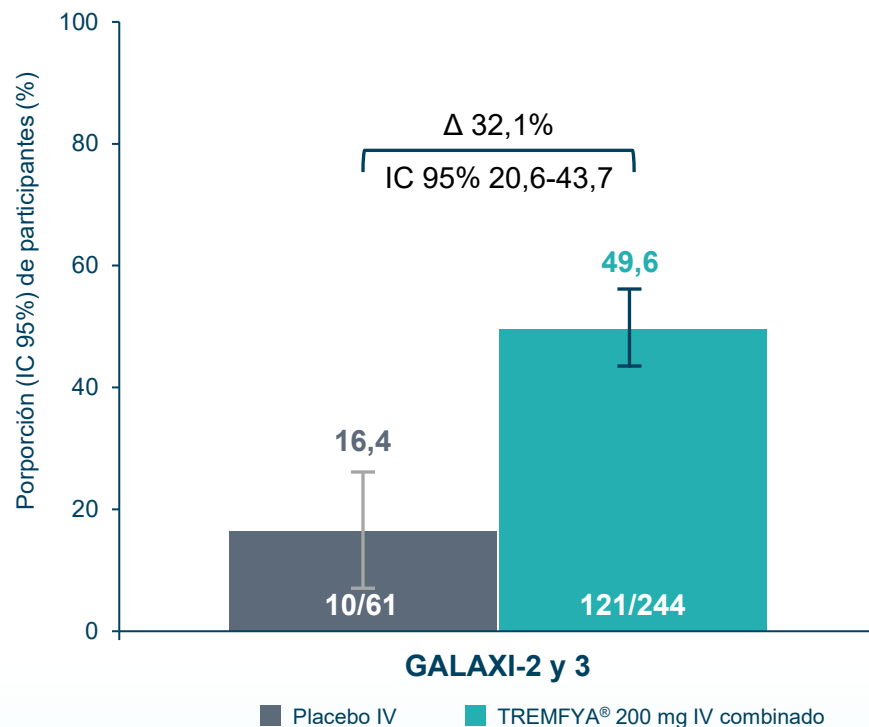
*pacientes ficticio

~1 de cada 2 pacientes BIO-naïve tratados con Tremfya® lograron la remisión clínica tras la inducción¹

Resultados a

12
semanas

Remisión clínica semana 12 en pacientes BIO-naïve¹



Tras 3 administraciones de TREMFYA®

~50%

REMISIÓN CLÍNICA*¹

Figura adaptada del supp app.de Panaccione et al. 2025.¹ Puede consultar la figura completa en el anexo de esta presentación

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI-IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

*Remisión clínica: CDAI<150.

BIO-naïve: sin tratamiento biológico previo; CDAI: índice de actividad de la enfermedad de Crohn; IC: intervalo de confianza; IV: intravenoso.

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

Johnson & Johnson



*pacientes ficticio

El 46% de los pacientes BIO-naïve alcanzaron respuesta endoscópica tras la inducción, vs. 29% los pacientes BIO-IR¹

Resultados a

12

semanas

Respuesta endoscópica* semana 12 en pacientes BIO-naïve y BIO-IR¹

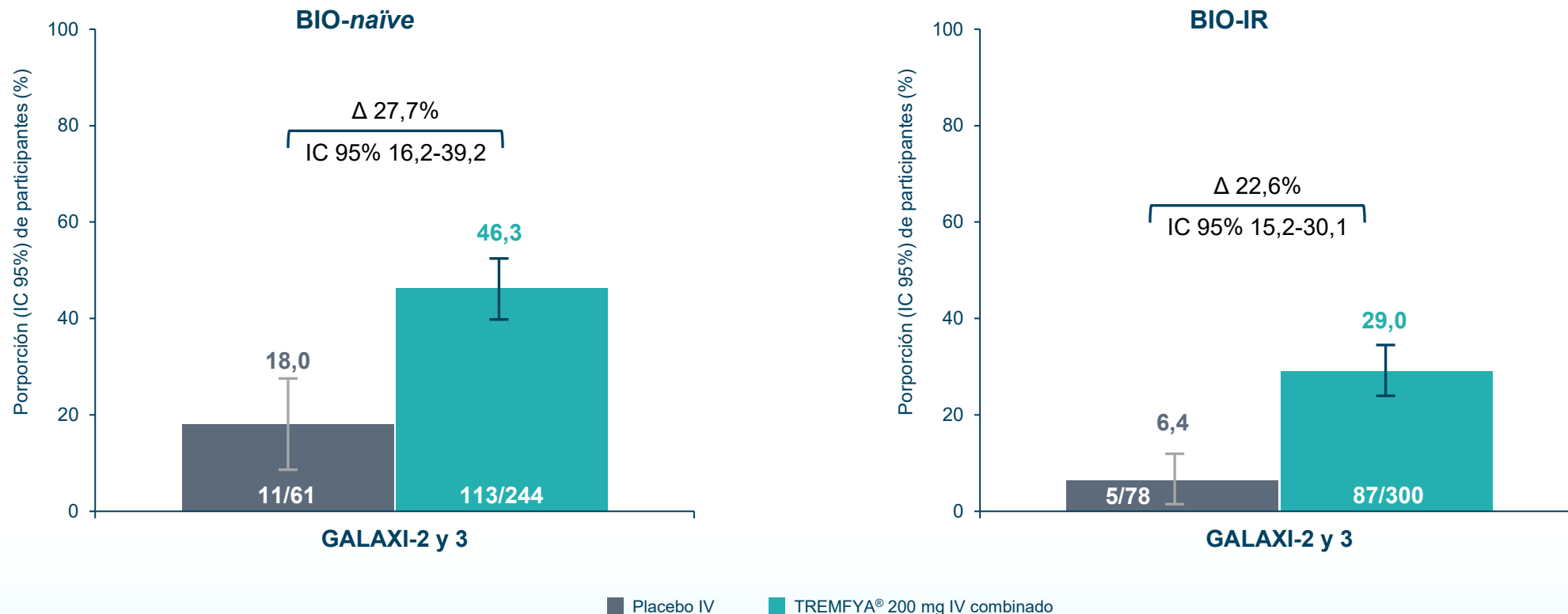


Figura adaptada del supp app.de Panaccione et al. 2025.¹ Puede consultar la figura completa en el anexo de esta presentación

Respuesta endoscópica: mejoría $\geq 50\%$ desde el valor basal en el SES-CD o SES-CD ≤ 2 .

BIO-IR: intolerantes o con respuesta incompleta a biológico previo; **BIO-naïve:** sin tratamiento biológico previo; **IC:** intervalo de confianza; **IV:** intravenoso; **SES-CD:** puntuación endoscópica simple para la enfermedad de Crohn.

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

Johnson & Johnson



HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI-IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

*pacientes ficticio

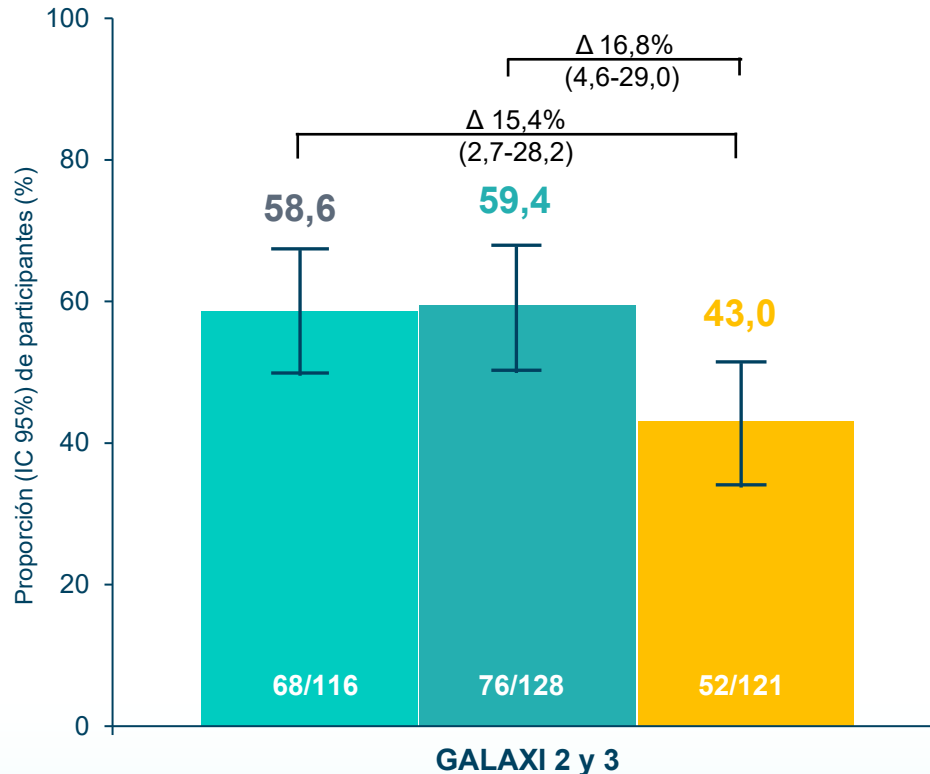
Tremfya® demostró superioridad directa frente a ustekinumab en los endpoints endoscópicos en pacientes BIO-naïve: respuesta endoscópica¹

Resultados a

48

semanas

Respuesta endoscópica a las 48 semanas¹



En pacientes BIO-naïve

59,4%

RESPUESTA ENDOSCÓPICA

a las 48 semanas vs. 43,0% ustekinumab^{1‡}

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

Figura adaptada del supp app.de Panaccione et al. 2025.¹ Puede consultar la figura completa en el anexo de esta presentación

[‡]Pacientes tratados con TREMFYA® SC 200 mg c4s. **Respuesta endoscópica:** mejora ≥50% respecto al inicio en la puntuación SES-CD o puntuación SES-CD ≤2.

c4s: cada 4 semanas; **c8s:** cada 8 semanas; **BIO-naïve:** sin tratamiento biológico previo; **IC:** intervalo de confianza; **IV:** intravenoso; **SC:** subcutáneo; **SES-CD:** puntuación endoscópica simple para la enfermedad de Crohn; **UST:** ustekinumab.

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

Johnson&Johnson



HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

*pacientes ficticio

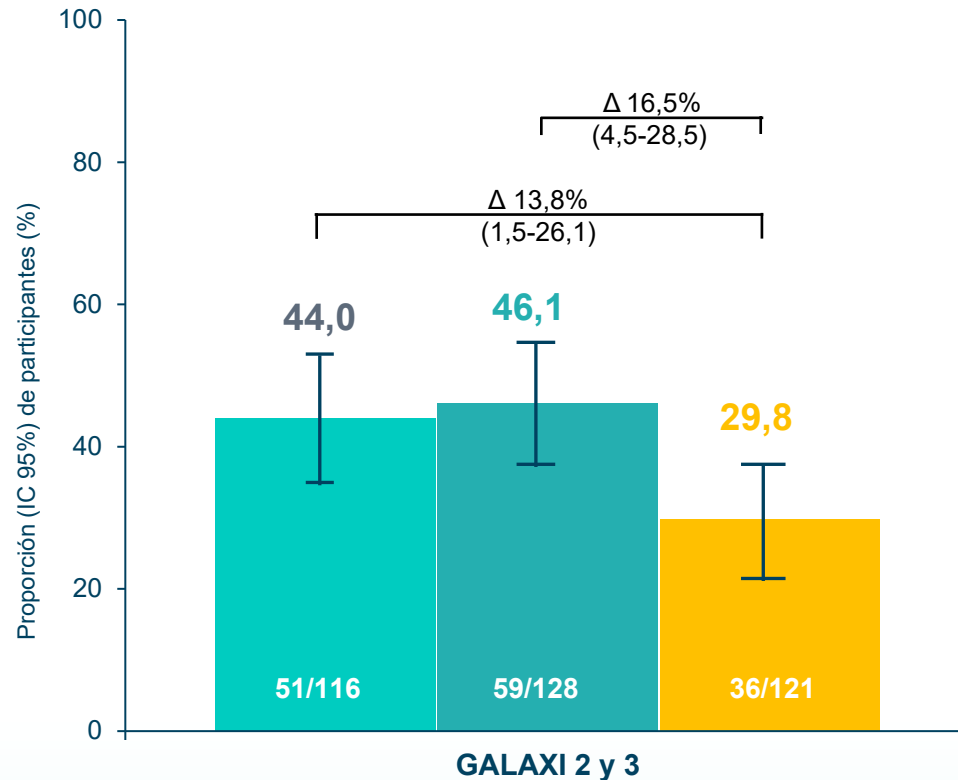
Tremfya® demostró superioridad directa frente a ustekinumab en los endpoints endoscópicos en pacientes BIO-naïve: remisión endoscópica¹

Resultados a

48

semanas

Remisión endoscópica a las 48 semanas. BIO-naïve¹



46,1%

REMISIÓN ENDOSCÓPICA

a las 48 semanas
vs. 29,8% ustekinumab^{1‡}

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

Figura adaptada del supp app.de Panaccione et al. 2025.¹ Puede consultar la figura completa en el anexo de esta presentación

[‡]Pacientes tratados con TREMFYA® SC 200 mg c4s. **Remisión endoscópica:** puntuación SES-CD ≤4, reducción desde el inicio de ≥2 puntos, y sin puntuación >1 en cualquier componente de las subescalas de SES-CD.

c4s: cada 4 semanas; **c8s:** cada 8 semanas; **BIO-naïve:** sin tratamiento biológico previo; **IC:** intervalo de confianza; **IV:** intravenoso; **SC:** subcutáneo; **SES-CD:** puntuación endoscópica simple para la enfermedad de Crohn; **UST:** ustekinumab.

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

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI-IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

*pacientes ficticio

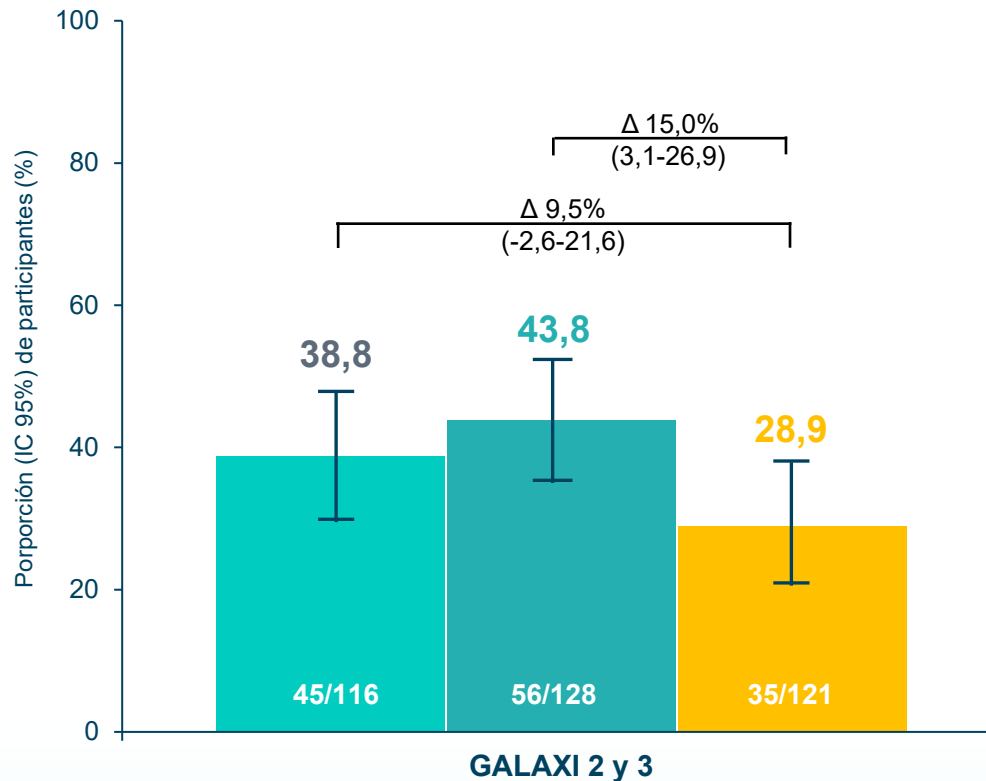
Tremfya® demostró superioridad directa frente a ustekinumab en los endpoints endoscópicos en pacientes BIO-naïve: remisión profunda¹

Resultados a

48

semanas

Remisión profunda a las 48 semanas. Pacientes BIO-naïve¹



En pacientes BIO-naïve

43,8%

REMISIÓN PROFUNDA

a las 48 semanas
vs. 28,9% ustekinumab^{1†}

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

Figura adaptada del supp app.de Panaccione et al. 2025.¹ Puede consultar la figura completa en el anexo de esta presentación

[†]Pacientes tratados con TREMFYA® SC 200 mg c4s. **Remisión profunda:** remisión clínica y endoscópica. **Remisión clínica:** CDAI<150. **Remisión endoscópica:** puntuación SES-CD ≤4, reducción desde el inicio de ≥2 puntos, y sin puntuación >1 en cualquier componente de las subescalas de SES-CD.

c4s: cada 4 semanas; **c8s:** cada 8 semanas; **BIO-naïve:** sin tratamiento biológico previo; **CDAI:** índice de actividad de la enfermedad de Crohn; **IC:** intervalo de confianza; **IV:** intravenoso; **SC:** subcutáneo; **SES-CD:** puntuación endoscópica simple para la enfermedad de Crohn; **UST:** ustekinumab.

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

Johnson&Johnson



HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI-IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

*pacientes ficticio

Sumario

1

Hablamos de Julián, un paciente con EC*

2

Enfoque individualizado para cada paciente

3

No todos los anti IL-23 son iguales^{#1-3}

4

Programa GALAXI: resultados en pacientes BIO-naïve⁴

5

Programa GALAXI: análisis post-hoc⁵

6

GRAVITI: inducción SC con Tremfya® en pacientes BIO-naïve⁶

7

Tremfya®: para adaptarse a las preferencias de los pacientes

8

En conclusión: ¿qué podría esperarse del tratamiento con Tremfya®?

*Paciente ficticio con propósitos ilustrativos. #Guselkumab ha demostrado *in-vitro* el bloqueo de la IL-23 y su unión a CD64. Estos resultados indican que guselkumab es capaz de neutralizar la IL-23 en el origen celular de la inflamación.¹ Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

BIO-naïve: sin tratamiento biológico previo; **EC:** enfermedad de Crohn; **IL** interleucina; **SC:** subcutáneo.

1. Ficha técnica de TREMFYA®. 2. Ficha técnica de mirikizumab. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/omvoh>, Última consulta: Diciembre 2025. 3. Ficha técnica de risankizumab. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skyrizi>. Última consulta: Diciembre 2025. 4. Panaccione R, et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. *Lancet*. 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6. 5. Afzali A et al. Early disease efficacy of guselkumab therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: Post-hoc analysis from the phase 3 GALAXI 2 & 3 studies. Presentado en ECCO 2025 Congress. Berlín. Alemania. DOP060.

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

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC#1

#Análisis post-hoc de la eficacia de TREMFYA® en pacientes BIO-naïve con una duración de la enfermedad ≤2 años, BIO-naïve con una duración de la enfermedad >2años y pacientes con intolerancia o respuesta inadecuada a biológicos previos, con los datos agrupados de los ensayos GALAXI 2 y 3.¹

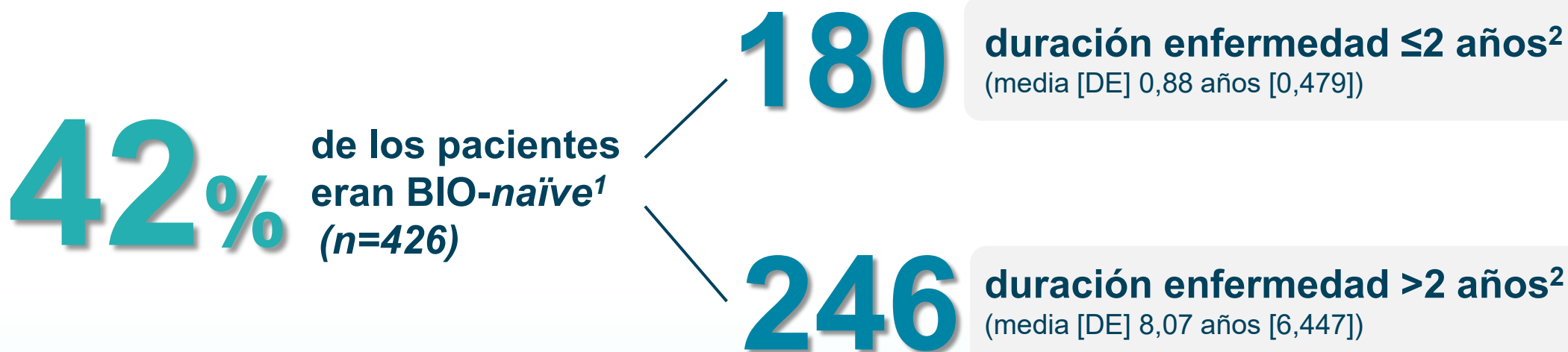
BIO-naïve: sin tratamiento biológico previo; EC: enfermedad de Crohn

1. Afzali A et al. Early disease efficacy of guselkumab therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: Post-hoc analysis from the phase 3 GALAXI 2 & 3 studies. Presentado en ECCO 2025 Congress. Berlín. Alemania. DOP060.

Análisis post-hoc de los estudios GALAXI^{1,2}

Análisis post-hoc de los datos agrupados de los estudios GALAXI en fase 3, que valoró la eficacia de TREMFYA® en pacientes BIO-naïve con una duración de enfermedad ≤2 años, BIO-naïve con una duración de enfermedad >2 años y participantes BIO-IR²

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



HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

*pacientes ficticio

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

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

Johnson&Johnson



Características basales de los participantes del análisis post-hoc¹

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI-IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

*pacientes ficticio

	BIO-naïve y duración de la enfermedad ≤2 años N=180 ^a	BIO-naïve y duración de la enfermedad >2 años N=246 ^a	Total BIO-naïve N=426 ^a	BIO-IR N=534 ^a
--	---	---	---------------------------------------	------------------------------

	BIO-naïve y duración de la enfermedad ≤2 años N=180 ^a	BIO-naïve y duración de la enfermedad >2 años N=246 ^a	Total BIO-naïve N=426 ^a	BIO-IR N=534 ^a
Edad en años, media (DE)	33,6 (13,27)	38,3 (12,76)	36,3 (13,16)	36,9 (12,79)
Hombres, n (%)	99 (55,0 %)	137 (55,7 %)	236 (55,4 %)	311 (58,2 %)
Duración de la EC en años, media (DE)	0,88 (0,479)	8,07 (6,447)	5,04 (6,058)	8,54 (7,585)
Puntuación CDAI, media (DE)	292,3 (51,21)	293,4 (52,21)	292,9 (51,73)	294,9 (52,95)
Puntuación SES-CD, media (DE)	11,9 (6,46)	12,0 (6,91)	11,9 (6,72)	13,7 (7,54)
Gravedad de la enfermedad endoscópica (puntuación SES-CD), n (%)				
Moderada (7-16)	101 (56,1 %)	130 (52,8 %)	231 (54,2 %)	284 (53,2 %)
Grave (>16)	38 (21,1 %)	60 (24,4 %)	98 (23,0 %)	162 (30,3 %)
Áreas gastrointestinales afectadas por lector central, n (%)				
Solo colon	68 (37,8 %)	101 (41,1 %)	169 (39,7 %)	213 (39,9 %)
Solo íleon	44 (24,4 %)	64 (26,0 %)	108 (25,4 %)	104 (19,5 %)
Íleon y Colon	68 (37,8 %)	81 (32,9 %)	149 (35,0 %)	217 (40,6 %)
Biomarcadores				
PCR (mg/L), mediana (RIQ)	5,4 (1,9; 13,6)	4,7 (1,6; 12,8)	4,8 (1,7; 13,0)	8,4 (3,1; 24,7)
Calprotectina fecal (µg/g), mediana (RIQ)^b	751,0 (278,0; 1790,0)	693,5 (237,0; 1554,0)	728,0 (244,0; 1612,0)	1225,0 (445,0; 2494,0)
Fármacos para EC concomitantes al inicio, n (%)				
6-MP/AZA	46 (25,6 %)	81 (32,9 %)	127 (29,8 %)	136 (25,5 %)
MTX	1 (0,6 %)	0	1 (0,2 %)	15 (2,8 %)
Corticoides orales	83 (46,1 %)	109 (44,3 %)	192 (45,1 %)	158 (29,6 %)

Tabla de Panaccione et al. ECCO 202. ¹

^aIncluye a todos los participantes (incluidos aquellos asignados aleatoriamente a ustekinumab) en la subpoblación BIO-naïve o BIO-IR del conjunto de análisis primario (todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis parcial o completa y que presentaban una puntuación SES-CD en el cribado ≥6 [o ≥4 para los participantes con enfermedad ileal aislada]). ^bN=179 para duración de la enfermedad ≤2 años, N=242 para duración de la enfermedad >2 años, N=421 para el total BIO-naïve y N=526 para BIO-IR.

6-MP/AZA: 6-mercaptopurina/azatioprina; **BIO-IR:** intolerantes o con respuesta incompleta a biológico previo; **BIO-naïve:** sin tratamiento biológico previo; **CDAI:** índice de actividad de la enfermedad de Crohn; **DE:** desviación estándar; **EC:** enfermedad de Crohn; **MTX:** metotrexato; **PCR:** proteína-C reactiva; **RIQ:** rango intercuartil; **SES-CD:** puntuación endoscópica simple para la enfermedad de Crohn. 1. Afzali A et al. Early disease efficacy of guselkumab therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: Post-hoc analysis from the phase 3 GALAXI 2 & 3 studies. Presentado en ECCO 2025 Congress. Berlín. Alemania. DOP060.

Estudios GALAXI: características basales de los pacientes BIO-naïve en el análisis post-hoc¹

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI IL-23 SON IGUALES

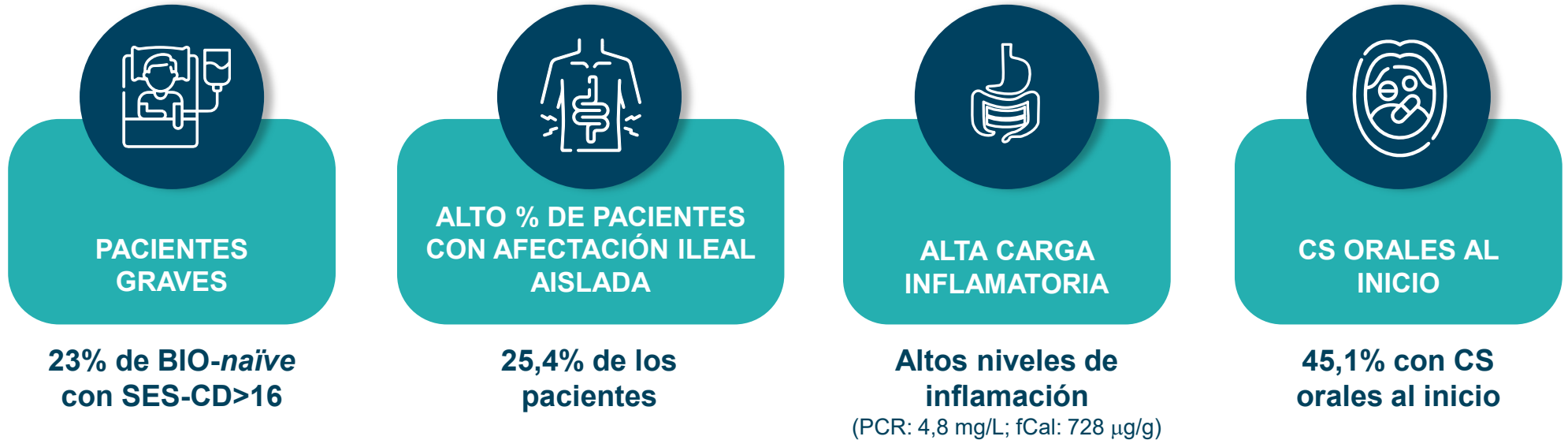
PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?



*pacientes ficticio

BIO-naïve: sin tratamiento biológico previo; **CS:** corticosteroides; **fCal:** calprotectina fecal; **PCR:** proteína C reactiva; **SES-CD:** puntuación endoscópica simple para la enfermedad de Crohn
1. Afzali A et al. Early disease efficacy of guselkumab therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: Post-hoc analysis from the phase 3 GALAXI 2 & 3 studies. Presentado en ECCO 2025 Congress. Berlín. Alemania. DOP060.

Johnson&Johnson

Tremfya®
(guselkumab)

A corto plazo, el tratamiento temprano con TREMFYA® consiguió un 51% de pacientes en remisión clínica tras la inducción*1

Resultados a

12
semanas

Tras 3 administraciones de TREMFYA®

51%

REMISIÓN CLÍNICA*1

Remisión clínica a las 12 semanas¹

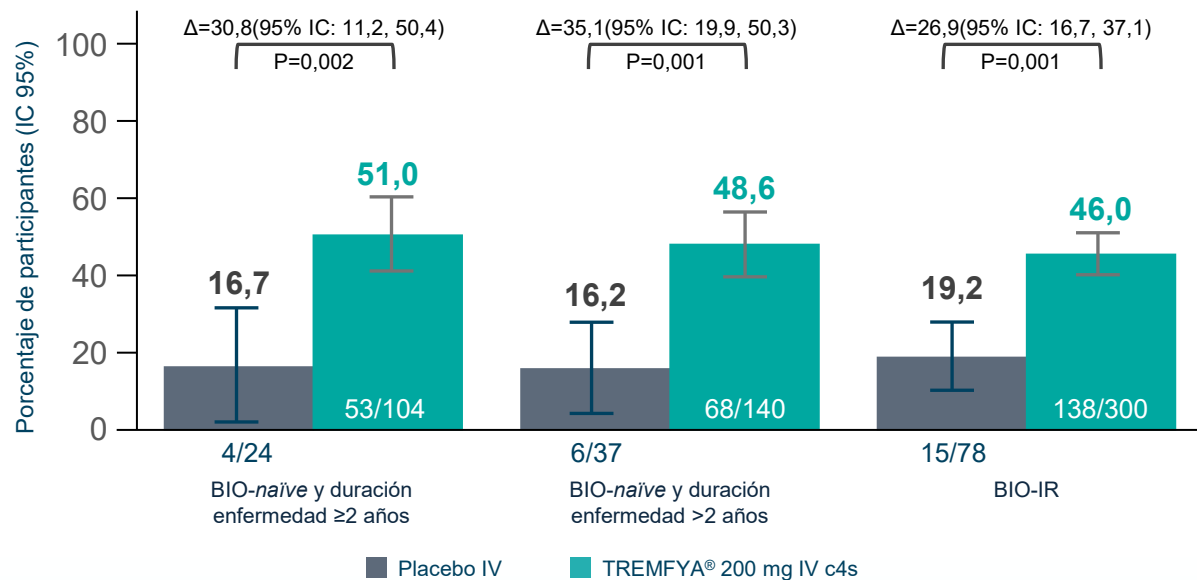


Figura de Afzali A, et al. ECCO 2025.¹

Todos los valores p son nominales. *Pacientes BIO-naïve con duración de la enfermedad ≤2 años. Remisión clínica: CDAI<150. BIO-IR: intolerancia o con respuesta inadecuada a biológicos previos; BIO-naïve: sin tratamiento biológico previo; c4s: cada 4 semanas; CDAI: índice de actividad de la enfermedad de Crohn; IC: intervalo de confianza; IV: intravenoso.
1. Afzali A et al. Early disease efficacy of guselkumab therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: Post-hoc analysis from the phase 3 GALAXI 2 & 3 studies. Presentado en ECCO 2025 Congress. Berlín. Alemania. DOP060.

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

*pacientes ficticio

A corto plazo, 1 de cada 2 pacientes *BIO-naïve* con ≤ 2 años de enfermedad presentaron respuesta endoscópica tras la inducción¹

Resultados a

12
semanas

Respuesta endoscópica semana 12¹

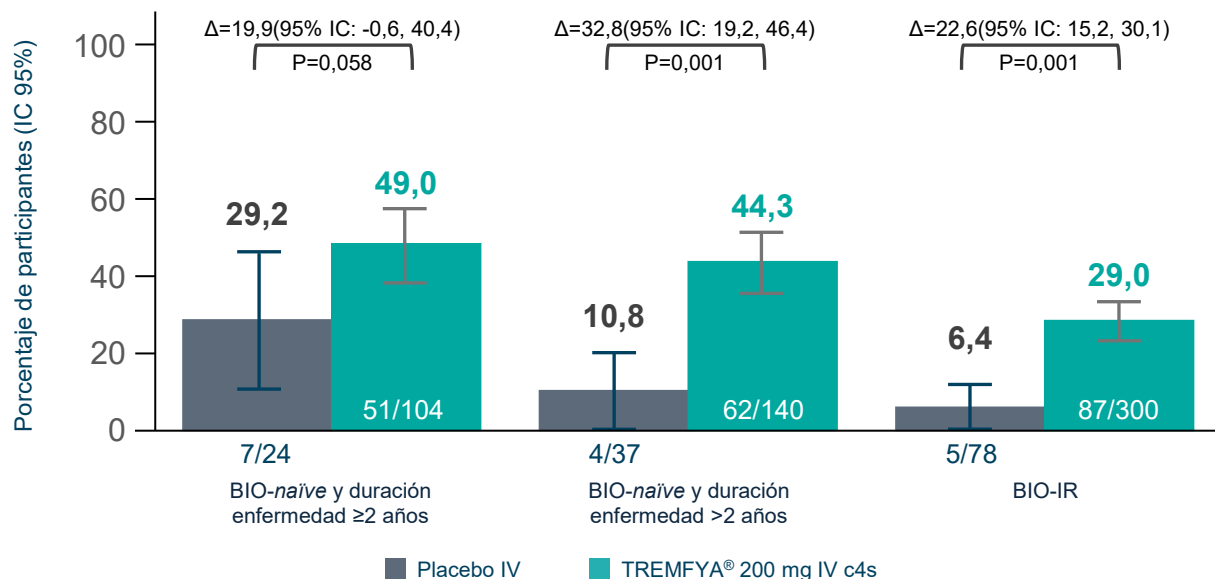


Figura de Afzali A, et al. ECCO 2025.¹



Tras 3 administraciones de TREMFYA®

49%

RESPUESTA ENDOSCÓPICA*¹

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI-IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

*pacientes ficticio

Todos los valores p son nominales. *Pacientes BIO-naïve con duración de la enfermedad ≤ 2 años. **Respuesta endoscópica:** mejora $\geq 50\%$ en SES-CD respecto al inicio o SES-CD ≤ 2 . **BIO-IR:** intolerancia o con respuesta inadecuada a biológicos previos; **BIO-naïve:** sin tratamiento biológico previo; **c4s:** cada 4 semanas; **IC:** intervalo de confianza; **IV:** intravenoso; **SES-CD:** puntuación endoscópica simple para la enfermedad de Crohn. 1. Afzali A et al. Early disease efficacy of guselkumab therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: Post-hoc analysis from the phase 3 GALAXI 2 & 3 studies. Presentado en ECCO 2025 Congress. Berlín. Alemania. DOP060.

La respuesta o remisión clínica es insuficiente para ser utilizada como objetivo de tratamiento a largo plazo¹

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI-IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?



Los **síntomas clínicos** se correlacionan pobremente con el grado de inflamación mucosa en la EC¹



No es infrecuente detectar **inflamación endoscópica** significativa incluso en pacientes en **remisión clínica completa**¹



Alcanzar la **curación endoscópica** se asocia con **mejores resultados clínicos** a largo plazo y puede contribuir a reducir el riesgo de **daño intestinal progresivo**¹



La **curación endoscópica** se considera un **objetivo terapéutico a largo plazo** dentro de las estrategias de **tratamiento orientadas a objetivos** (*treat-to-target*)

*pacientes ficticio

EC: enfermedad de Crohn.

1. Turner D, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. Gastroenterology. 2021 Apr;160(5):1570-1583. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.031.

Johnson&Johnson

Tremfya®
(guselkumab)

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

*pacientes ficticio



Con el uso temprano de TREMFYA® en pacientes BIO-naïve con EC*

83,6%

REMISIÓN CLÍNICA
a las 48 semanas^{1‡}

Resultados a

48

semanas

*Pacientes BIO-naïve con duración de la enfermedad ≤2 años. ‡Pacientes tratados con TREMFYA® SC 200 mg c4s. Remisión clínica: CDAI<150.

BIO-naïve: sin tratamiento biológico previo; c4s: cada 4 semanas: subcutáneo; CDAI: índice de actividad de la enfermedad de Crohn.

1. Afzali A et al. Early disease efficacy of guselkumab therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: Post-hoc analysis from the phase 3 GALAXI 2 & 3 studies. Presentado en ECCO 2025 Congress. Berlín. Alemania. DOP060

Johnson&Johnson



A largo plazo, los pacientes *BIO-naïve* con ≤ 2 años de enfermedad presentaron mayores tasas de remisión endoscópica vs. ustekinumab¹

Resultados a

48

semanas

Remisión endoscópica a las 48 semanas¹

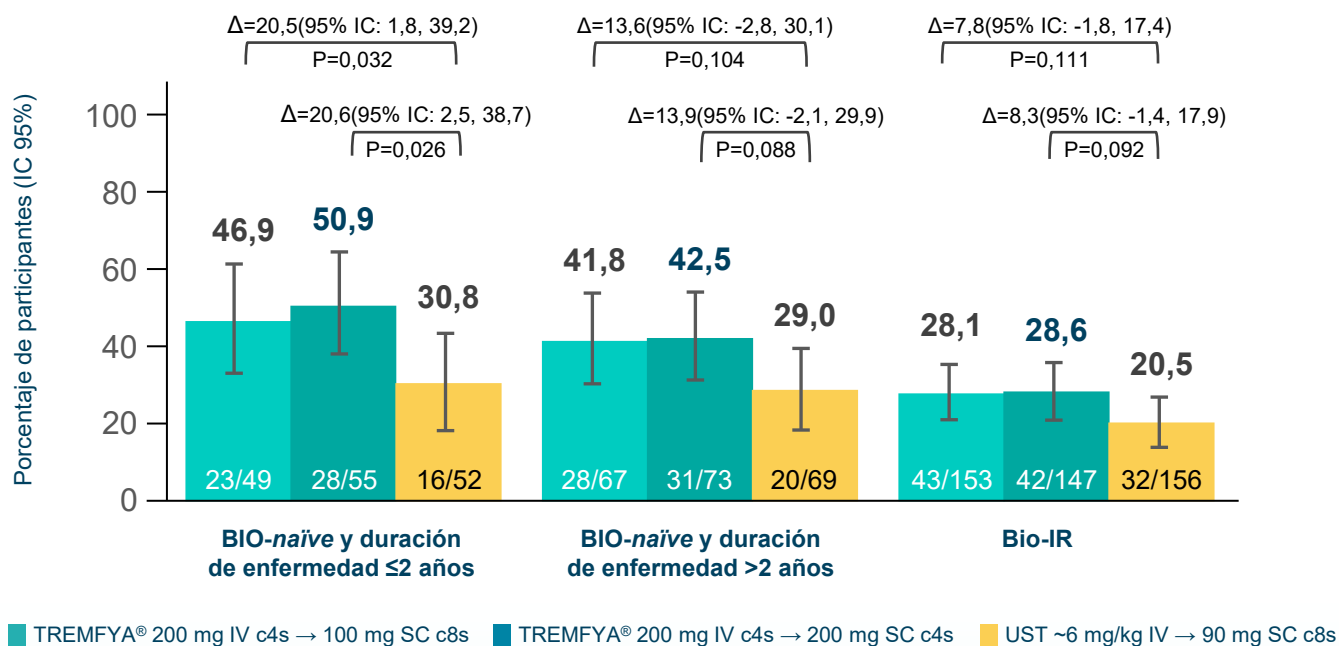


Figura de Afzali A, et al. ECCO 2025.¹

En pacientes *BIO-naïve**

50,9%

REMISIÓN ENDOSCÓPICA
a las 48 semanas
vs. 30,8% ustekinumab^{1†}
(p nominal=0,026)

Todos los valores p son nominales. *Pacientes *BIO-naïve* con duración de la enfermedad ≤ 2 años. †Pacientes tratados con TREMFYA® SC 200 mg c4s. **Remisión endoscópica:** puntuación SES-CD ≤ 4 , reducción desde el inicio de ≥ 2 puntos, y sin puntuación > 1 en cualquier componente de las subescalas de SES-CD. **BIO-IR:** intolerancia o con respuesta inadecuada a biológicos previos; **BIO-naïve:** sin tratamiento biológico previo; **c4s:** cada 4 semanas; **c8s:** cada 8 semanas; **IC:** intervalo de confianza; **IV:** intravenoso; **SC:** subcutáneo; **SES-CD:** puntuación endoscópica simple para la enfermedad de Crohn; **UST:** ustekinumab. 1. Afzali A et al. Early disease efficacy of guselkumab therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: Post-hoc analysis from the phase 3 GALAXI 2 & 3 studies. Presentado en ECCO 2025 Congress. Berlín. Alemania. DOP060.

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES *BIO-NAÏVE*

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES *BIO-NAÏVE*

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

*pacientes ficticio

Importancia de la remisión endoscópica

Las guías STRIDE-II destacan la curación endoscópica como un objetivo importante del tratamiento en pacientes con enfermedad de Crohn¹



Adaptado de la figura 2 de Turner D, et al. 2025.¹ Puede consultar la figura original en el anexo de esta presentación.

CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; PCR: proteína-C reactiva.

1. Turner D, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. Gastroenterology. 2021 Apr;160(5):1570-1583. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.031.

Johnson & Johnson



HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

*pacientes ficticio

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

Resultados a

48

semanas

Remisión profunda a las 48 semanas¹

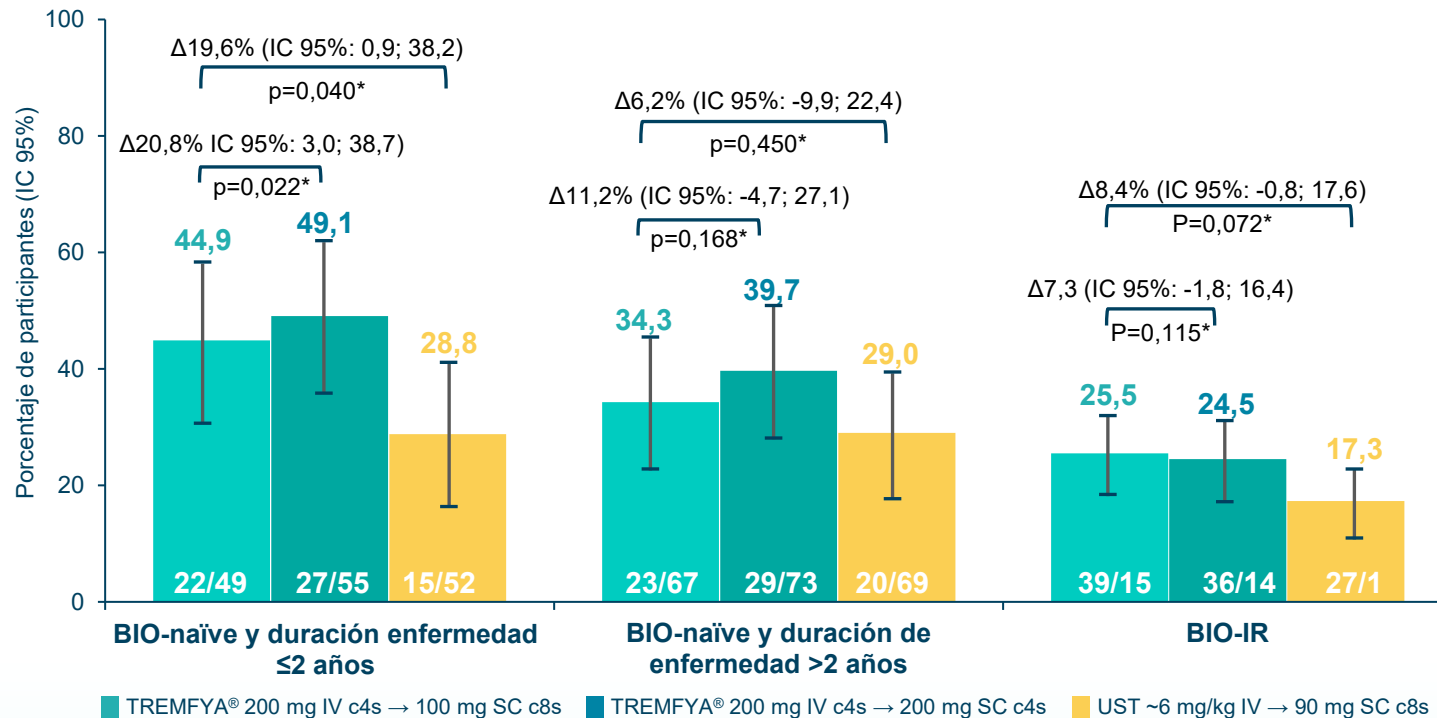


Figura de Afzali A, et al. ECCO 2025.¹



1 de cada 2 pacientes

ALCANZARON REMISIÓN PROFUNDA

a las 48 semanas
vs. 28,8% ustekinumab^{1†}
(p nominal=0,022)

No se observaron mayores tasas de remisión profunda con el uso temprano de ustekinumab¹

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI-IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES *BIO-NAÏVE*

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES *BIO-NAÏVE*

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

*Valores p nominales. #Pacientes *BIO-naïve* con duración de la enfermedad ≤ 2 años. †Pacientes tratados con TREMFYA® SC 200 mg c4s. **Remisión profunda:** remisión clínica + remisión endoscópica. **Remisión clínica:** CDAI < 150 . **Remisión endoscópica:** puntuación SES-CD ≤ 4 , reducción desde el inicio de ≥ 2 puntos, y sin puntuación > 1 en cualquier componente de las subescalas de SES-CD. **BIO-IR:** intolerancia o con respuesta inadecuada a biológicos previos; **BIO-naïve:** sin tratamiento biológico previo; **c4s:** cada 4 semanas; **c8s:** cada 8 semanas; **CDAI:** índice de actividad de la enfermedad de Crohn; **IC:** intervalo de confianza; **IV:** intravenoso; **SC:** subcutáneo; **SES-CD:** puntuación endoscópica simple para la enfermedad de Crohn; **UST:** ustekinumab
1. Afzali A et al. Early disease efficacy of guselkumab therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: Post-hoc analysis from the phase 3 GALAXI 2 & 3 studies. Presentado en ECCO 2025 Congress. Berlín. Alemania. DOP060.

La remisión profunda en EC disminuye la carga de la enfermedad respecto a la remisión clínica¹

Incluso con remisión clínica existe un impacto de la enfermedad en la QoL de los pacientes vs. la remisión profunda¹



Presencia de síntomas residuales
($p=0,043$)¹

Limitaciones significativas de la actividad
($p=0,043$)¹

Menor satisfacción del paciente con el tratamiento
(OR: 0,15; $p=0,001$)¹

Dolor abdominal*

30% vs. **0%**

Remisión clínica Remisión profunda

valor p significativo[#]

Diarrea no sanguinolenta*

24% vs. **0%**

Remisión clínica Remisión profunda

valor p significativo[#]

Urgencia deposiciones

14% vs. **5%**

Remisión clínica Remisión profunda

valor p significativo[#]



HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÍVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÍVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

*pacientes ficticio

*La ausencia de dolor abdominal y de diarrea eran criterios que definían la remisión profunda. [#]Las anotaciones de significación estadística indican diferencias significativas entre pares de grupos de remisión, aplicando la corrección de Bonferroni ($\alpha = 0,05/6 = 0,0083$).

EC: enfermedad de Crohn; OR: odds ratio; QoL: calidad de vida.

1. Sanon M et al. Symptom and Quality of Life Benefits of Achieving Deep Remission: A Real-World Survey of Patients with Crohn's Disease. Presented at American College of Gastroenterology (ACG) Annual Scientific Meeting & Postgraduate Course; October 24-29, 2025, Phoenix, AZ, United States. P3244.

Johnson & Johnson

Tremfya®
(guselkumab)

Sumario

1

Hablamos de Julián, un paciente con EC*

2

Enfoque individualizado para cada paciente

3

No todos los anti IL-23 son iguales^{#1-3}

4

Programa GALAXI: resultados en pacientes BIO-naïve⁴

5

Programa GALAXI: análisis post-hoc⁵

6

GRAVITI: inducción SC con Tremfya® en pacientes BIO-naïve⁶

7

Tremfya®: para adaptarse a las preferencias de los pacientes

8

En conclusión: ¿qué podría esperarse del tratamiento con **Tremfya®**?

*Paciente ficticio con propósitos ilustrativos. #Guselkumab ha demostrado *in-vitro* el bloqueo de la IL-23 y su unión a CD64. Estos resultados indican que guselkumab es capaz de neutralizar la IL-23 en el origen celular de la inflamación.¹ Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

BIO-naïve: sin tratamiento biológico previo; **EC**: enfermedad de Crohn; **IL** interleucina; **SC**: subcutáneo.

1. Ficha técnica de TREMFYA®. 2. Ficha técnica de mirikizumab. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/omvoh>, Última consulta: Diciembre 2025. 3. Ficha técnica de risankizumab. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skyrizi>. Última consulta: Diciembre 2025. 4. Panaccione R, et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. *Lancet*. 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6. 5. Afzali A et al. Early disease efficacy of guselkumab therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: Post-hoc analysis from the phase 3 GALAXI 2 & 3 studies. Presentado en ECCO 2025 Congress. Berlín. Alemania. DOP060.

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

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO- NAÏVE¹

BIO-naïve: sin tratamiento biológico previo; **SC:** subcutánea.

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

Johnson & Johnson

¿Por qué una inducción vía SC?: la vía SC es la preferida tanto por los pacientes, como por los profesionales sanitarios¹

32%

de los pacientes con EC consideran la ruta de administración el atributo más importante del tratamiento siendo la SC preferida sobre la IV ($p < 0,01$)*²

La vía SC consigue:¹



Mayor sencillez vs. IV



Ahorro de costes para el hospital



Ahorro de tiempo del personal sanitario



Flexibilizar las agendas



Reducir la carga y saturación de enfermería

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI-IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

*pacientes ficticio

*Encuesta online en pacientes europeos con EC o CU (plataforma Carenity) para identificar qué atributos del tratamiento son más importantes para los pacientes y cómo varían sus preferencias según su perfil y la calidad de vida.

EC: enfermedad de Crohn; IV: intravenosa; SC: subcutánea.

1. Bittner B, et al. Subcutaneous Administration of Biotherapeutics: An Overview of Current Challenges and Opportunities. *BioDrugs*. 2018 Oct;32(5):425-440. doi: 10.1007/s40259-018-0295-0. 2. Fiorino G, et al. Patient Preferences for Treatment Attributes in Inflammatory Bowel Disease: Results From a Large Survey Across Seven European Countries Using a Discrete Choice Experiment *Inflammatory Bowel Diseases*, 2024;30:2380-2394. doi: 10.1093/ibd/izae015.

Johnson&Johnson



Se evaluó la eficacia y seguridad de la inducción SC de Tremfya®: diseño del estudio GRAVITI¹

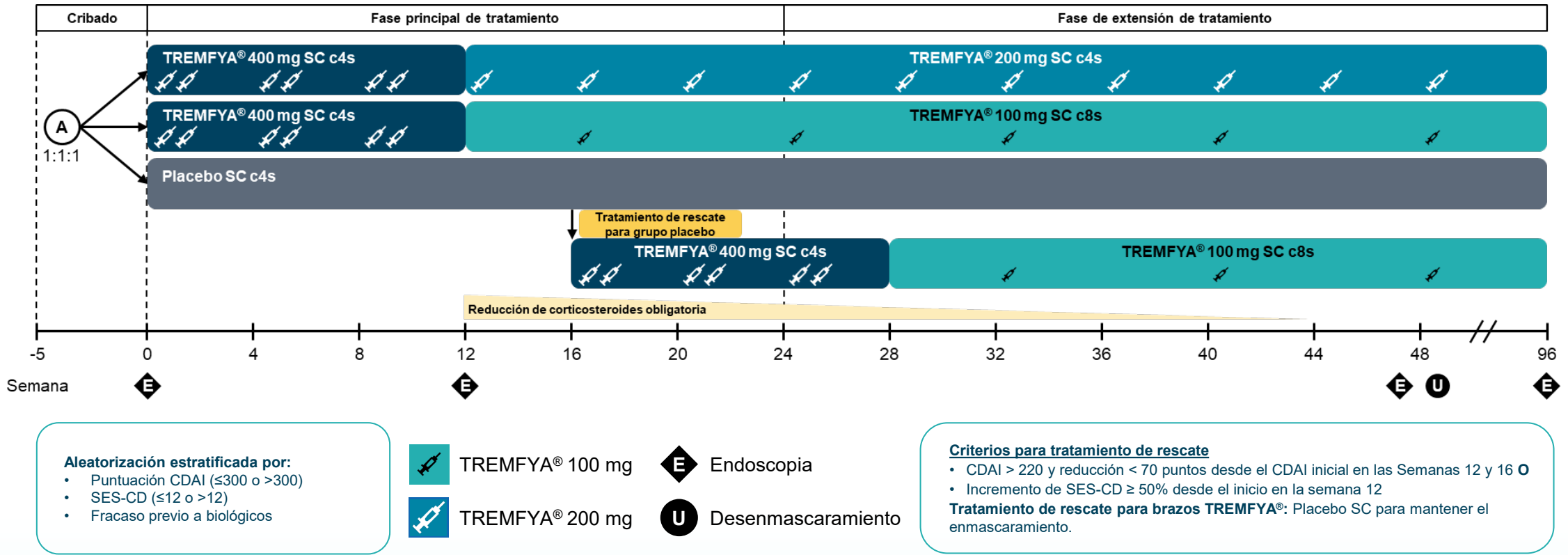


Figura 1 de Hart A, et al. 2025.¹

El 46,4% de los pacientes eran BIO-naïve¹

A: aleatorización; **BIO-naïve:** sin tratamiento biológico previo; **c4s:** cada 4 semanas; **c8s:** cada 8 semanas; **CDAI:** índice de actividad de la enfermedad de Crohn; **SC:** subcutáneo; **SES-CD:** puntuación endoscópica simple para la enfermedad de Crohn.
 1. Hart A, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab Subcutaneous Induction and Maintenance in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results From the Phase 3 GRAVITI Study. Gastroenterology 2025;169:308-325. doi: 10.1053/j.gastro.2025.02.033.

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI-IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

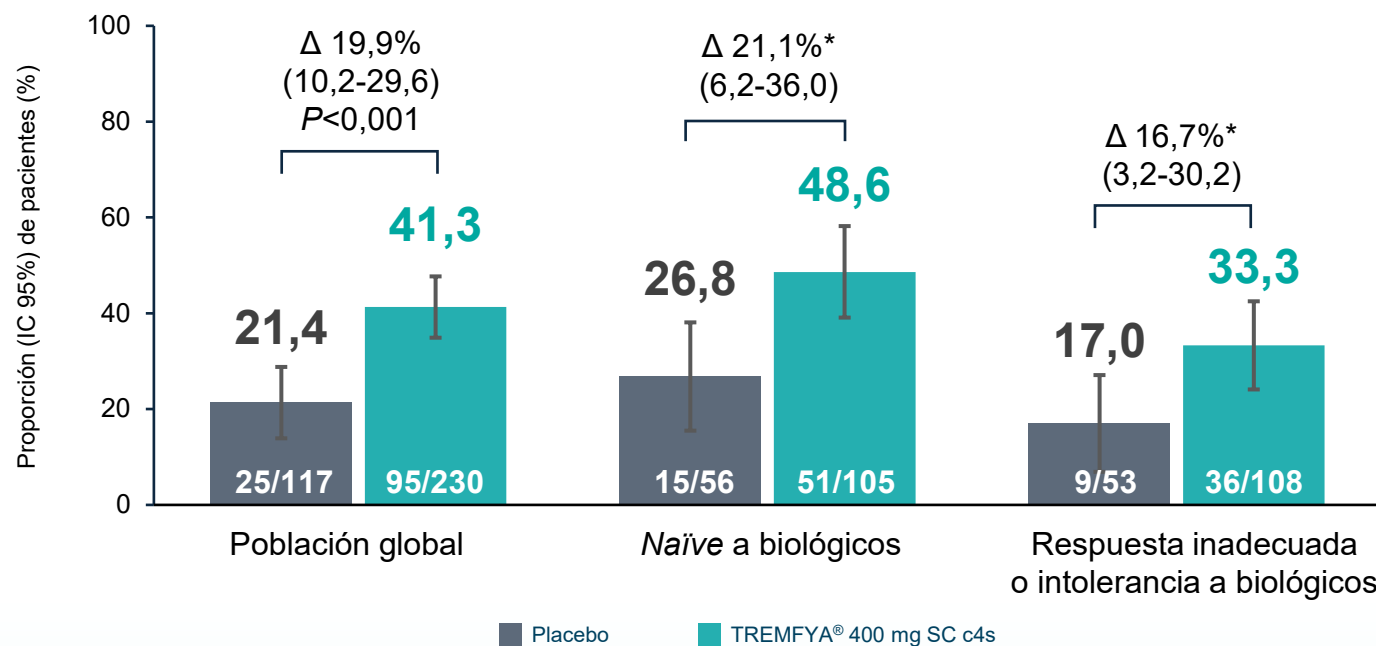
*pacientes ficticio

Tremfya® ha demostrado eficacia en la inducción por vía SC en EC en pacientes BIO-naïve¹

Resultados a

12
semanas

Respuesta endoscópica a las 12 semanas



En pacientes
BIO-naïve

1 de
cada 2
pacientes

alcanzaron respuesta
endoscópica tras la
inducción^{‡1}

Adaptado de la figura 2A de Hart A, et al. 2025.¹ Puede consultar la figura original en el anexo de esta presentación.

*P < 0,05 nominal. †Pacientes tratados con TREMFYA® SC 200 mg c4s. **Respuesta endoscópica:** mejora ≥50% en SES-CD desde el valor inicial. **BIO-naïve:** sin tratamiento biológico previo; **c4s:** cada 4 semanas; **EC:** enfermedad de Crohn; **IC:** intervalo de confianza; **SC:** subcutáneo; **SES-CD:** puntuación endoscópica simple para la enfermedad de Crohn.
1. Hart A, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab Subcutaneous Induction and Maintenance in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results From the Phase 3 GRAVITI Study. *Gastroenterology* 2025;169:308-325. doi: 10.1053/j.gastro.2025.02.033.

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI-IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

*pacientes ficticio

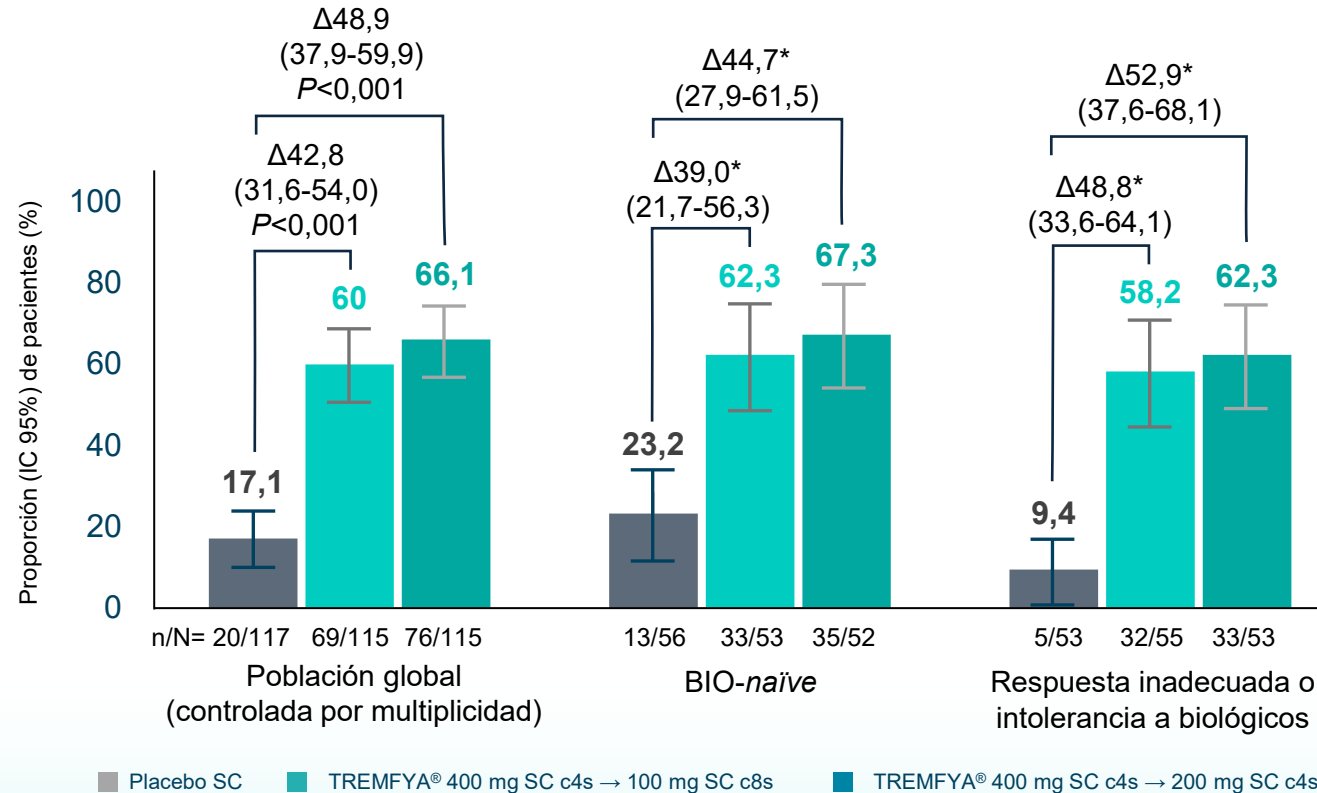
A las 48 semanas, la inducción + mantenimiento SC con Tremfya® consiguió remisión clínica en aprox. 2 de cada 3 pacientes BIO-naïve#1

Resultados a

48

semanas

Remisión clínica a las 48 semanas



En pacientes BIO-naïve

2 de cada 3 pacientes alcanzaron remisión clínica a las 48 semanas#1

Adaptado de la figura 3B de Hart A, et al. 2025.¹ Puede consultar la figura original en el anexo de esta presentación.

*P <0,05 nominal. #Remisión clínica: puntuación CDAI <150. †Pacientes tratados con TREMFYA® SC 200 mg c4s. BIO-naïve: sin tratamiento biológico previo; C4s: cada 4 semanas; CDAI: índice de actividad de la enfermedad de Crohn; IC: intervalo de confianza; SC: subcutáneo; SES-CD: puntuación endoscópica simple para la enfermedad de Crohn. 1. Hart A, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab Subcutaneous Induction and Maintenance in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results From the Phase 3 GRAVITI Study. Gastroenterology 2025;169:308-325. doi: 10.1053/j.gastro.2025.02.033

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI-IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

*pacientes ficticio

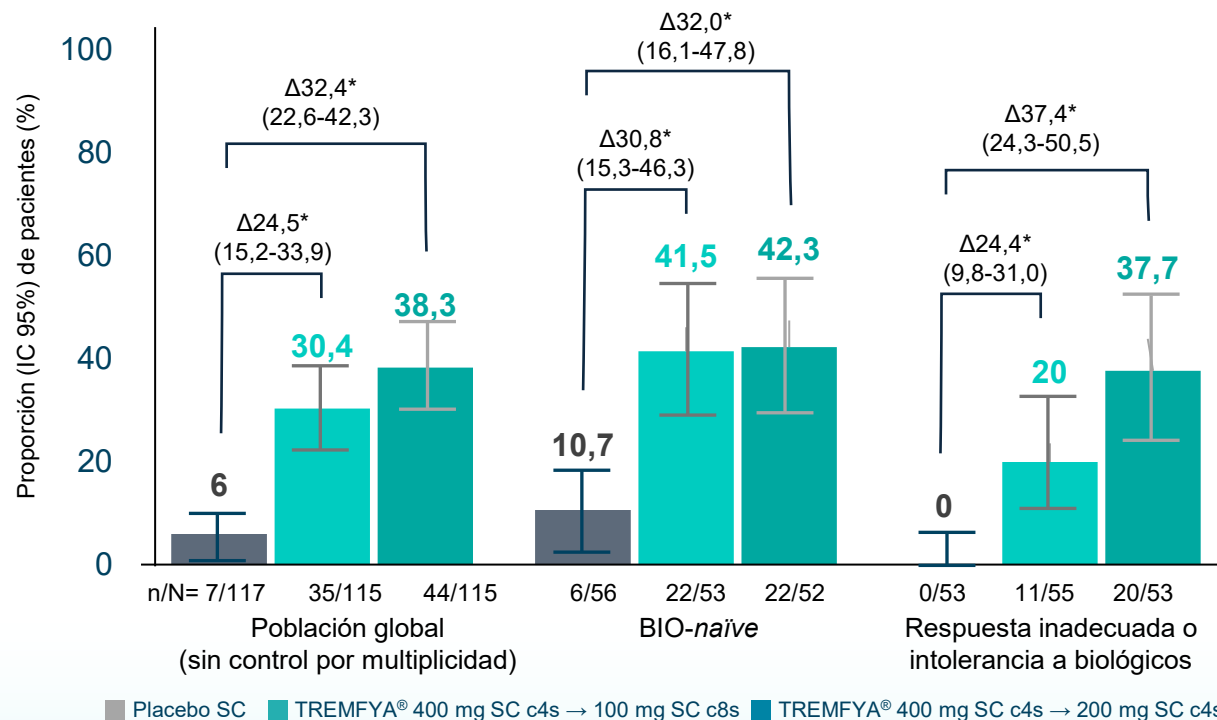
La inducción + mantenimiento con Tremfya® SC mejoró la remisión endoscópica a las 48 semanas vs. placebo en pacientes BIO-naïve¹

Resultados a

48

semanas

Remisión endoscópica a las 48 semanas



En pacientes BIO-naïve

42%

REMISIÓN ENDOSCÓPICA a las 48 semanas^{1‡}

Adaptado de la figura 3E de Hart A, et al. 2025.¹ Puede consultar la figura original en el anexo de esta presentación.

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*
ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE
NO TODOS LOS ANTI-IL-23 SON IGUALES
PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE
PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC
GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE
TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES
EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

*P<0,05 nominal. †Pacientes tratados con TREMFYA® SC 200 mg c4s. **Remisión endoscópica:** puntuación SES-CD 4 y reducción de 2 puntos desde el inicio y ninguna puntuación >1 en cualquier componente individual.
BIO-naïve: sin tratamiento biológico previo; **c4s:** cada 4 semanas; **IC:** intervalo de confianza; **SC:** subcutáneo; **SES-CD:** puntuación endoscópica simple para la enfermedad de Crohn.
1. Hart A, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab Subcutaneous Induction and Maintenance in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results From the Phase 3 GRAVITI Study. *Gastroenterology* 2025;169:308-325. doi: 10.1053/j.gastro.2025.02.033.

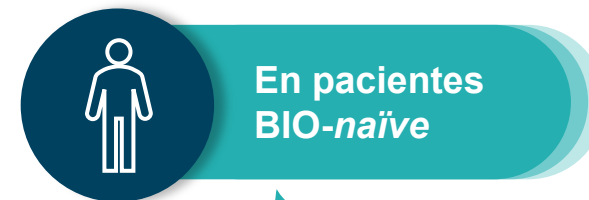
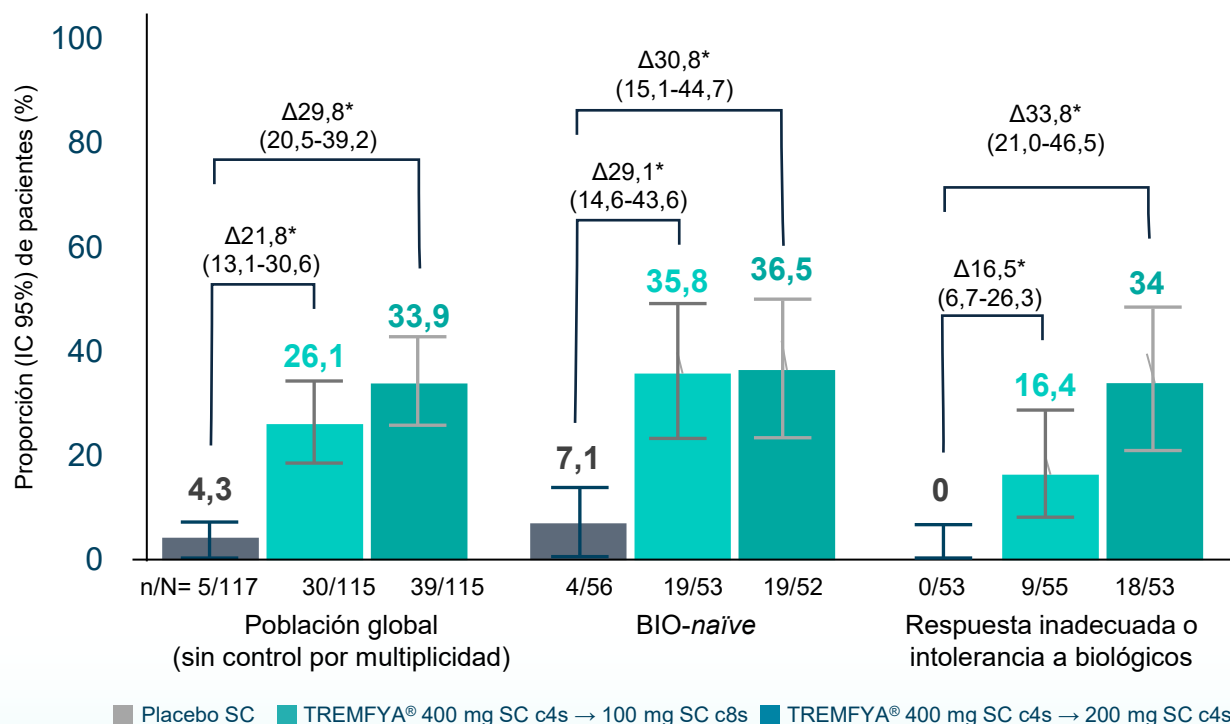
La inducción + mantenimiento con Tremfya® SC aumentó las tasas de remisión profunda a las 48 semanas vs. placebo en pacientes BIO-naïve#1

Resultados a

48

semanas

Remisión profunda a las 48 semanas



36%

REMISIÓN PROFUNDA a las 48 semanas^{1‡}

Adaptado de la figura 3E de Hart A, et al. 2025.¹ Puede consultar la figura original en el anexo de esta presentación.

*P<0,05 nominal. †Pacientes tratados con TREMFYA® SC 200 mg c4s. **Remisión profunda:** remisión clínica y endoscópica. **Remisión clínica:** CDAI<150. **Remisión endoscópica:** puntuación SES-CD 4 y reducción de 2 puntos desde el inicio y ninguna puntuación >1 en cualquier componente individual.

BIO-naïve: sin tratamiento biológico previo; **c4s:** cada 4 semanas; **CDAI:** índice de actividad de la enfermedad de Crohn; **IC:** intervalo de confianza; **SC:** subcutáneo; **SES-CD:** puntuación endoscópica simple para la enfermedad de Crohn.

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

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI-IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

*pacientes ficticio

Sumario

1

Hablamos de Julián, un paciente con EC*

2

Enfoque individualizado para cada paciente

3

No todos los anti IL-23 son iguales^{#1-3}

4

Programa GALAXI: resultados en pacientes BIO-naïve⁴

5

Programa GALAXI: análisis post-hoc⁵

6

GRAVITI: inducción SC con Tremfya® en pacientes BIO-naïve⁶

7

Tremfya®: para adaptarse a las preferencias de los pacientes

8

En conclusión: ¿qué podría esperarse del tratamiento con Tremfya®?

*Paciente ficticio con propósitos ilustrativos. #Guselkumab ha demostrado *in-vitro* el bloqueo de la IL-23 y su unión a CD64. Estos resultados indican que guselkumab es capaz de neutralizar la IL-23 en el origen celular de la inflamación.¹ Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

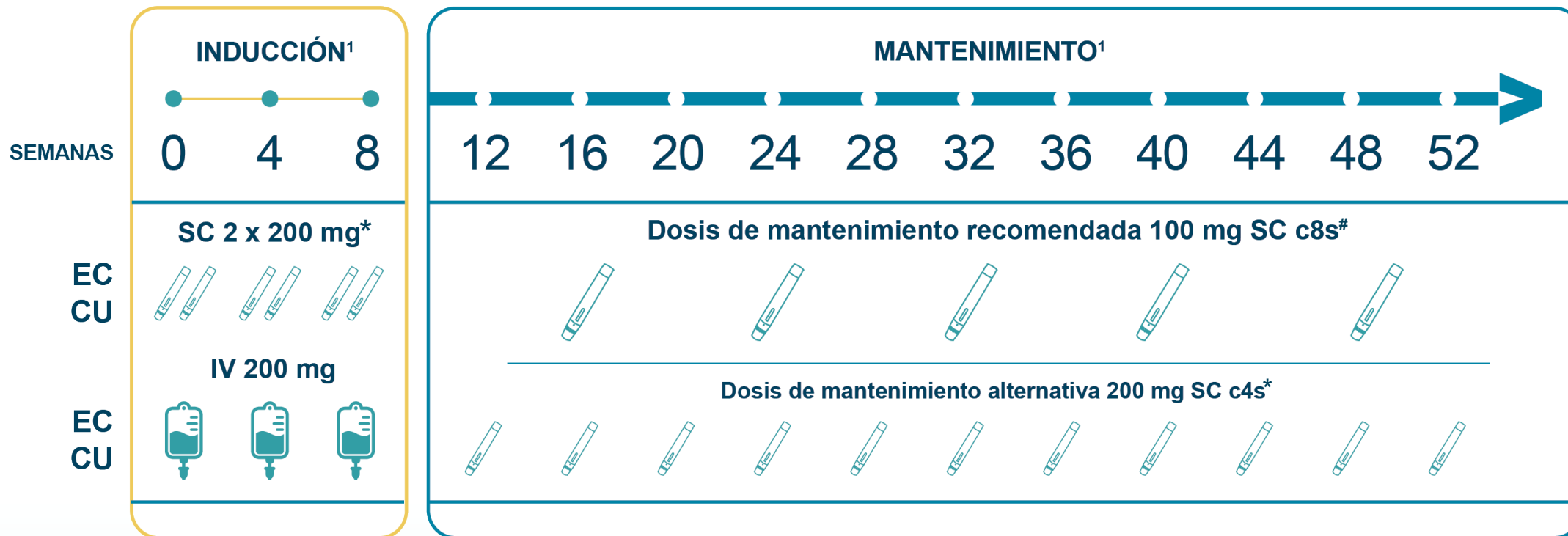
BIO-naïve: sin tratamiento biológico previo; **EC:** enfermedad de Crohn; **IL** interleucina; **SC:** subcutáneo.

1. Ficha técnica de TREMFYA®. 2. Ficha técnica de mirikizumab. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/omvoh>, Última consulta: Diciembre 2025. 3. Ficha técnica de risankizumab. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skyrizi>. Última consulta: Diciembre 2025. 4. Panaccione R, et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. *Lancet*. 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6. 5. Afzali A et al. Early disease efficacy of guselkumab therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: Post-hoc analysis from the phase 3 GALAXI 2 & 3 studies. Presentado en ECCO 2025 Congress. Berlín. Alemania. DOP060.

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

**TREMFYA®: PARA
ADAPTARSE A LAS
PREFERENCIAS DE
LOS PACIENTES**

Tremfya® ofrece la misma posología en EC y CU: tanto en la inducción como en el mantenimiento¹



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

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÍVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÍVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

*pacientes ficticio

¹Para más información consultar la sección 4.2 Posología y forma de administración de la ficha técnica de TREMFYA®. ¹*En PushPen o jeringa precargada. [#]En pluma precargada o jeringa precargada. **c4s**: cada 4 semanas; **c8s**: cada 8 semanas; **CU**: colitis ulcerosa; **EC**: enfermedad de Crohn; **IV**: intravenoso; **SC**: subcutáneo
1. Ficha técnica TREMFYA®. Disponible en: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Spain/SMPC/ES-PL-0056.pdf>.

Tremfya® ofrece dispositivos SC sencillos para adaptarse a las preferencias de los pacientes¹⁻³

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?



PUSH-PEN

- ✓ Autoinyector de 2 pasos²
- ✓ Administración al apretar contra la piel²
- ✓ Señal audible y visual con clics y gran ventana de visualización²
- ✓ Forma cuadrada antigiro única²
- ✓ Capacidad de 2 ml²



ONE-PRESS

- ✓ Inyector de una pulsación controlado por el paciente^{3,4}
- ✓ El 99% de los pacientes notifican estar satisfechos/muy satisfechos a las 28 semanas*³
- ✓ Ergonómico, se adapta cómodamente a la mano³
- ✓ La aguja queda oculta durante todo el proceso^{3,4}

SC: subcutáneo

*Evaluación en el estudio ORION, en pacientes con psoriasis en placas (TREFMYA®, n = 62; placebo, n = 16)³

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

Johnson&Johnson

Tremfya®
(guselkumab)

Tremfya® presenta un perfil de seguridad similar en la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la psoriasis y la artritis psoriásica*1

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI-IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

AA MÁS FRECUENTES

La **reacción adversa más frecuente** fue infección de las vías respiratorias:¹

- ~11 % de los pacientes en estudios sobre la EC
- ~8 % de los pacientes en estudios clínicos sobre la CU
- ~15 % de los pacientes en estudios clínicos sobre la PsO y la APs



EN GENERAL, LAS REACCIONES EN EL LUGAR DE INYECCIÓN FUERON LEVES

Proporción de pacientes que **notificaron ≥1 reacción en el lugar de inyección SC**:¹

GRAVITI

- 7 % (400 mg SC → 200 mg SC C4S)
- 4,3 % (400 mg SC → 100 mg SC C8S)

GALAXI

- 4,1 % (200 mg IV → 200 mg SC C4S; N = 296)
- 1,4 % (200 mg IV → 100 mg SC C8S; N = 286)



BAJA INMUNOGENICIDAD

Los pacientes **tratados con TREMFYA® mostraron tasas <1% de anticuerpos neutralizantes**:^{*1}

- El **0,3 %** (GALAXI; n = 2) y el **1 %** (GRAVITI; n = 3) de los pacientes con EC presentaron **anticuerpos neutralizantes**



Los acontecimientos adversos frecuentes fueron similares en las cuatro indicaciones de TREMFYA®¹



TREMFYA® tuvo un perfil de seguridad similar a placebo durante la inducción y tras ~1 año²

*Para más información de las RA consultar la sección 4.8 Reacciones adversas de la ficha técnica disponible en <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Spain/SMPC/ES-PL-0056.pdf>.

GALAXI 2 y GALAXI 3 fueron dos estudios de diseño idéntico de 48 semanas multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y tratamiento activo (ustekinumab) con grupos paralelos; GRAVITI fue un estudio de fase III aleatorizado y controlado para la inducción subcutánea en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave¹. *Los anticuerpos antifármaco no se asociaron a una menor eficacia o al desarrollo de reacciones en el lugar de inyección.¹

AA: acontecimiento adverso; **APs:** artritis psoriásica; **C4S:** cada 4 semanas; **C8S:** cada 8 semanas; **CU:** colitis ulcerosa; **EC:** enfermedad de Crohn; **IV:** intravenoso; **PBO:** placebo; **PsO:** psoriasis; **SC:** subcutáneo.

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

*pacientes ficticio

Johnson & Johnson

Tremfya®
(guselkumab)

Sumario

1

Hablamos de Julián, un paciente con EC*

2

Enfoque individualizado para cada paciente

3

No todos los anti IL-23 son iguales^{#1-3}

4

Programa GALAXI: resultados en pacientes BIO-naïve⁴

5

Programa GALAXI: análisis post-hoc⁵

6

GRAVITI: inducción SC con Tremfya® en pacientes BIO-naïve⁶

7

Tremfya®: para adaptarse a las preferencias de los pacientes

8

En conclusión: ¿qué podría esperarse del tratamiento con Tremfya®?

*Paciente ficticio con propósitos ilustrativos. #Guselkumab ha demostrado *in-vitro* el bloqueo de la IL-23 y su unión a CD64. Estos resultados indican que guselkumab es capaz de neutralizar la IL-23 en el origen celular de la inflamación.¹ Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

BIO-naïve: sin tratamiento biológico previo; **EC:** enfermedad de Crohn; **IL** interleucina; **SC:** subcutáneo.

1. Ficha técnica de TREMFYA®. 2. Ficha técnica de mirikizumab. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/omvoh>, Última consulta: Diciembre 2025. 3. Ficha técnica de risankizumab. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skyrizi>. Última consulta: Diciembre 2025. 4. Panaccione R, et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. *Lancet*. 2025 Jul 26;406(10501):358-375. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00681-6. 5. Afzali A et al. Early disease efficacy of guselkumab therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: Post-hoc analysis from the phase 3 GALAXI 2 & 3 studies. Presentado en ECCO 2025 Congress. Berlín. Alemania. DOP060.

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

**EN CONCLUSIÓN:
¿QUÉ PODRÍA
ESPERARSE DEL
TRATAMIENTO CON
TREMFYA®?**

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÏVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÏVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?



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

1

EN GENERAL, LOS RESULTADOS DE TREMFYA® SUBRAYARON LOS BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO BIOLÓGICO TEMPRANO Y RESPALDARON EL USO DE TREMFYA® COMO OPCIÓN TEMPRANA DE TRATAMIENTO EN LA EC¹

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

*TREMFYA® 100 mg SC C8S vs. ustekinumab semana 48: respuesta endoscópica 48% vs. 37% p=0,0085; remisión endoscópica 33% vs. 25% p=0,024; remisión clínica y respuesta endoscópica 42% vs. 34% p=0,049.¹ Respuesta endoscópica: mejora ≥50% respecto al inicio en la puntuación SES-CD o puntuación SES-CD ≤2; remisión endoscópica: puntuación SES-CD ≤4, reducción desde el inicio de ≥2 puntos, y sin puntuación >1 en cualquier componente de las subescalas de SES-CD; remisión clínica: puntuación CDAI <150.

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

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

*pacientes ficticio

Johnson&Johnson



¿Qué ofreció Tremfya®?



Un mecanismo de acción diferencial:¹⁻⁴ actúa en el origen celular de la inflamación^{1,4}



Eficacia a corto y a largo plazo: resultados desde la 1ª administración que se mantienen a las 48 semanas^{#5}



Tasas elevadas de remisión clínica y endoscópica^{#5}



Datos de superioridad vs ustekinumab^{#5}



Un perfil de seguridad favorable y consistente^{1,5}



Inducción SC:¹ para facilitar la vida a los pacientes y reducir el impacto de la IV⁶



Dispositivo cómodo y fácil de manejar^{1,7,8}

[#]Respuesta clínica a las 4 semanas: 39,4% vs. 22,4% placebo (p nominal <0,01) en GALAXI 2 y 38,6% vs. 19,4% placebo (p nominal <0,001) en GALAXI 3. Respuesta clínica a las 12 semanas y remisión clínica a las 48 semanas: 54,8% TREMFYA® 200 mg c4s, 49,0% TREMFYA® 100 mg c8s, 11,8% placebo en GALAXI 2 y 48,0% TREMFYA® 200 mg c4s, 46,9% TREMFYA® 100 mg c8s, 12,5% placebo en GALAXI 3; p<0,001 para todos los grupos de TREMFYA® vs. placebo. Endpoints endoscópicos: TREMFYA® 200 mg c4s; TREMFYA® 100 mg c8s; ustekinumab ~6 mg/kg IV + 90 mg SC c8s, respectivamente: Respuesta endoscópica: 52,7%; 47,9%; 37,1% (p<0,01 vs. Tremfya® 200 mg c4s y p=0,09 vs. Tremfya® 100 mg c8s). Remisión profunda: 33,8%; 29,7%; 22,3% (p=0,002 vs. TREMFYA® 200 mg c4s y p=0,040 vs. TREMFYA® 100 mg c8s).⁵ **Respuesta clínica:** reducción de ≥100 puntos desde el inicio en CDAI o CDAI <150; **Remisión clínica:** CDAI <150. **Remisión endoscópica:** puntuación SES-CD 4 y reducción de 2 puntos desde el inicio y ninguna puntuación >1 en cualquier componente individual. **Remisión profunda:** remisión clínica y endoscópica.

c4s: cada 4 semanas; **c8s:** cada 8 semanas; **CDAI:** índice de actividad de la enfermedad de Crohn; **IV:** intravenoso; **SC:** subcutáneo; **SES-CD:** puntuación endoscópica simple para la enfermedad de Crohn. 1. Ficha técnica de TREMFYA®. Disponible en: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Spain/SMPC/ES-PL-0056.pdf>. 2. Ficha técnica de mirikizumab. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/omvoh>. Última consulta: Enero 2026. 3. Ficha técnica de risankizumab. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skyrizi>. Última consulta: Enero 2026. 4. Pugliano CL et al. Practical considerations for the use of IL-23p19 inhibitors in inflammatory bowel disease: how to choose between them and why it matters?. J Crohn Col 2025;19(8):jjaf144. doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaf144. 5. Panaccione R et al. Efficacy and Safety of Guselkumab Therapy in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results of the GALAXI-2 & 3 Phase 3 Studies. Presented at Rheumatology Advanced Practice Providers (RhAPP) 2024; Nashville, TN, USA; September 26-28, 2024. P20. 6. Bittner B, et al. Subcutaneous Administration of Biotherapeutics: An Overview of Current Challenges and Opportunities. BioDrugs. 2018 Oct;32(5):425-440. doi: 10.1007/s40259-018-0295-0. 7. ONdrugDELIVERY. Success factors for the Ypsomate family of autoinjectors. Disponible en: <https://www.ondrugdelivery.com/success-factors-for-the-ypsomate-family-of-autoinjectors> (último acceso: marzo de 2025) 8. Ferris LK et al. Efficacy and safety of guselkumab, administered with a novel patient-controlled injector (One-Press), for moderate-to-severe psoriasis: results from the phase 3 ORION study J Dermatol Treat 2020; 31:152-159. doi: 10.1080/09546634.2019.1587145.

HABLAMOS DE JULIÁN, UN PACIENTE CON EC*

ENFOQUE INDIVIDUALIZADO PARA CADA PACIENTE

NO TODOS LOS ANTI-IL-23 SON IGUALES

PROGRAMA GALAXI: RESULTADOS EN PACIENTES BIO-NAÍVE

PROGRAMA GALAXI: ANÁLISIS POST-HOC

GRAVITI: INDUCCIÓN SC CON TREMFYA® EN PACIENTES BIO-NAÍVE

TREMFYA® PARA ADAPTARSE A LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

EN CONCLUSIÓN ¿QUÉ PODRÍA ESPERARSE DEL TRATAMIENTO CON TREMFYA®?

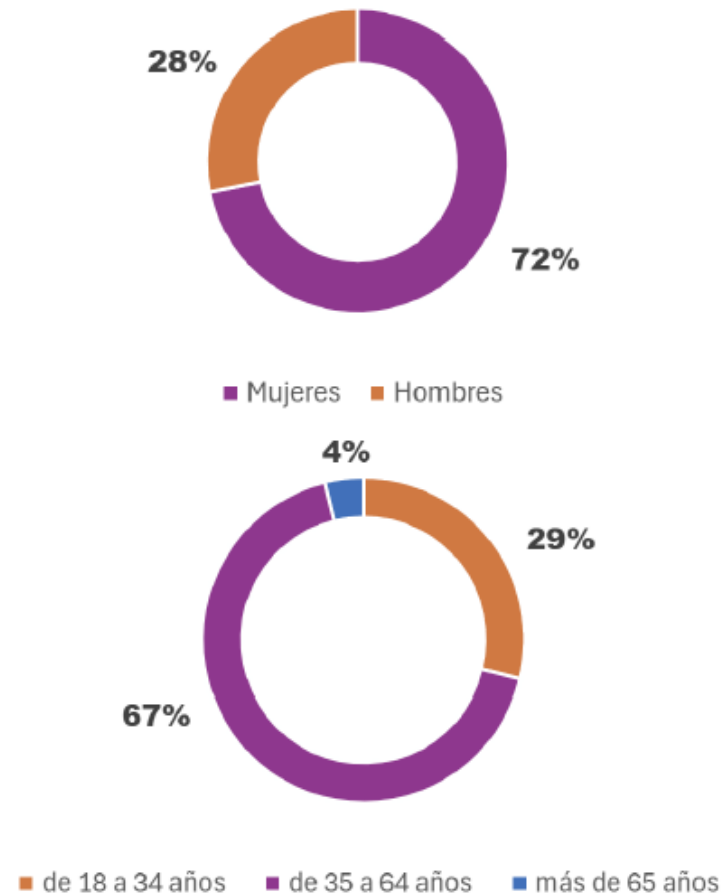
*pacientes ficticio

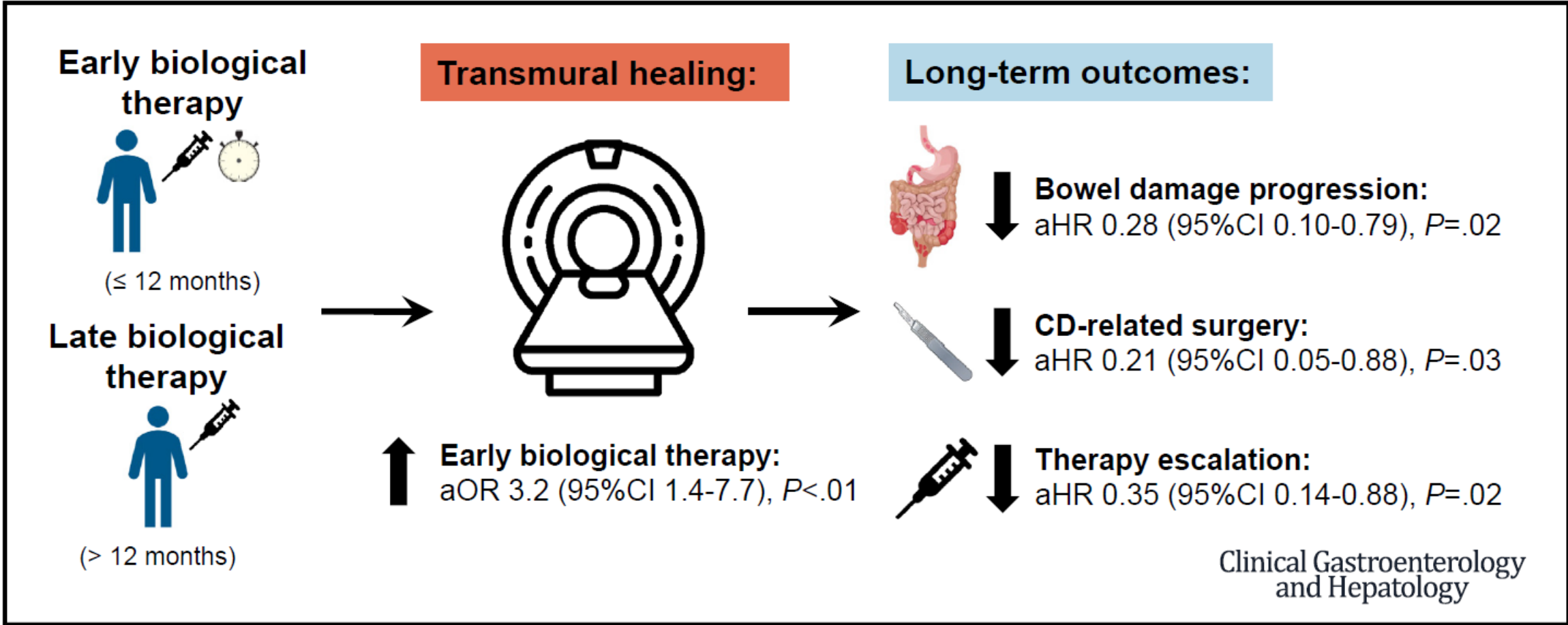
Johnson & Johnson



ANEXOS

Figura 1. Distribución de la muestra por sexo y edad.





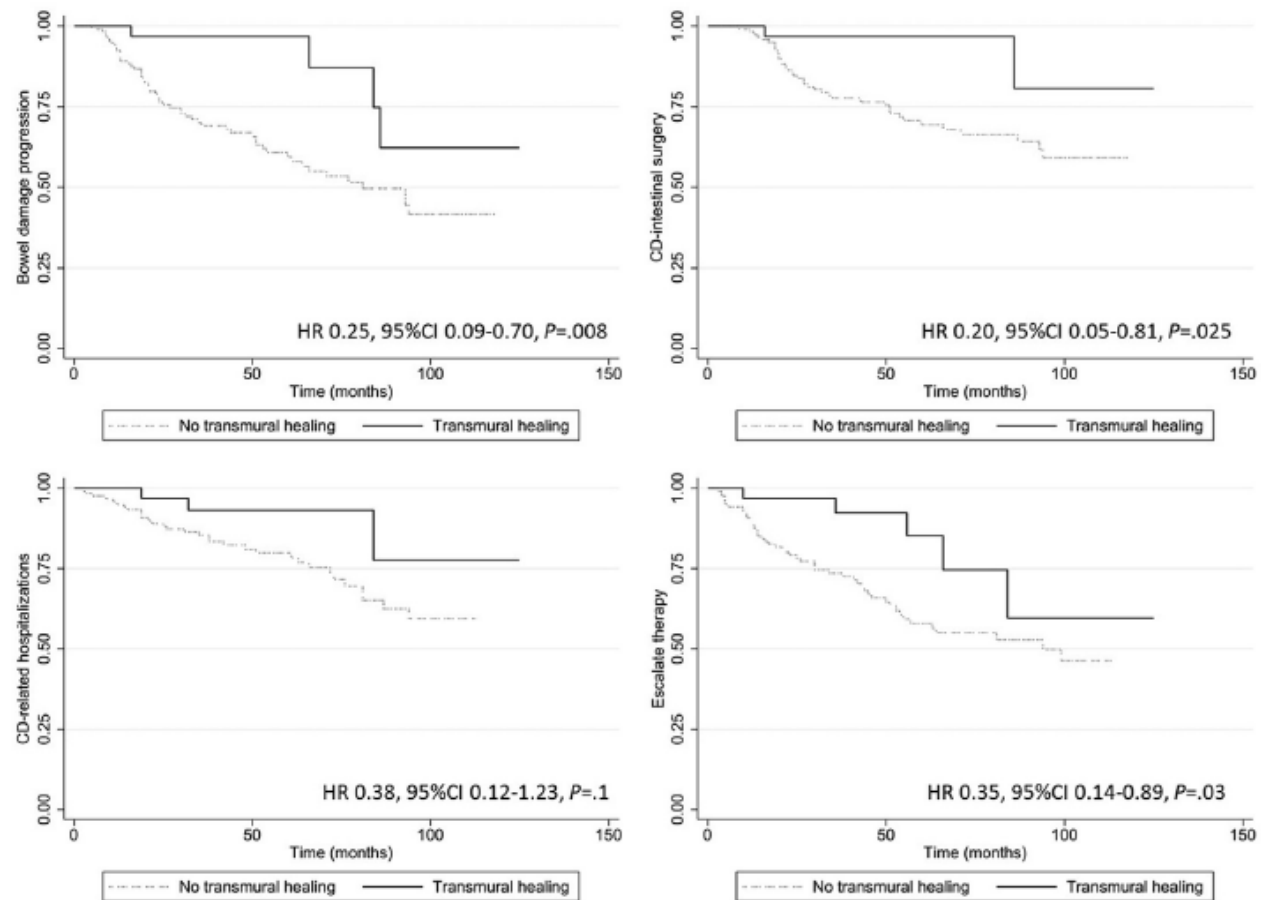
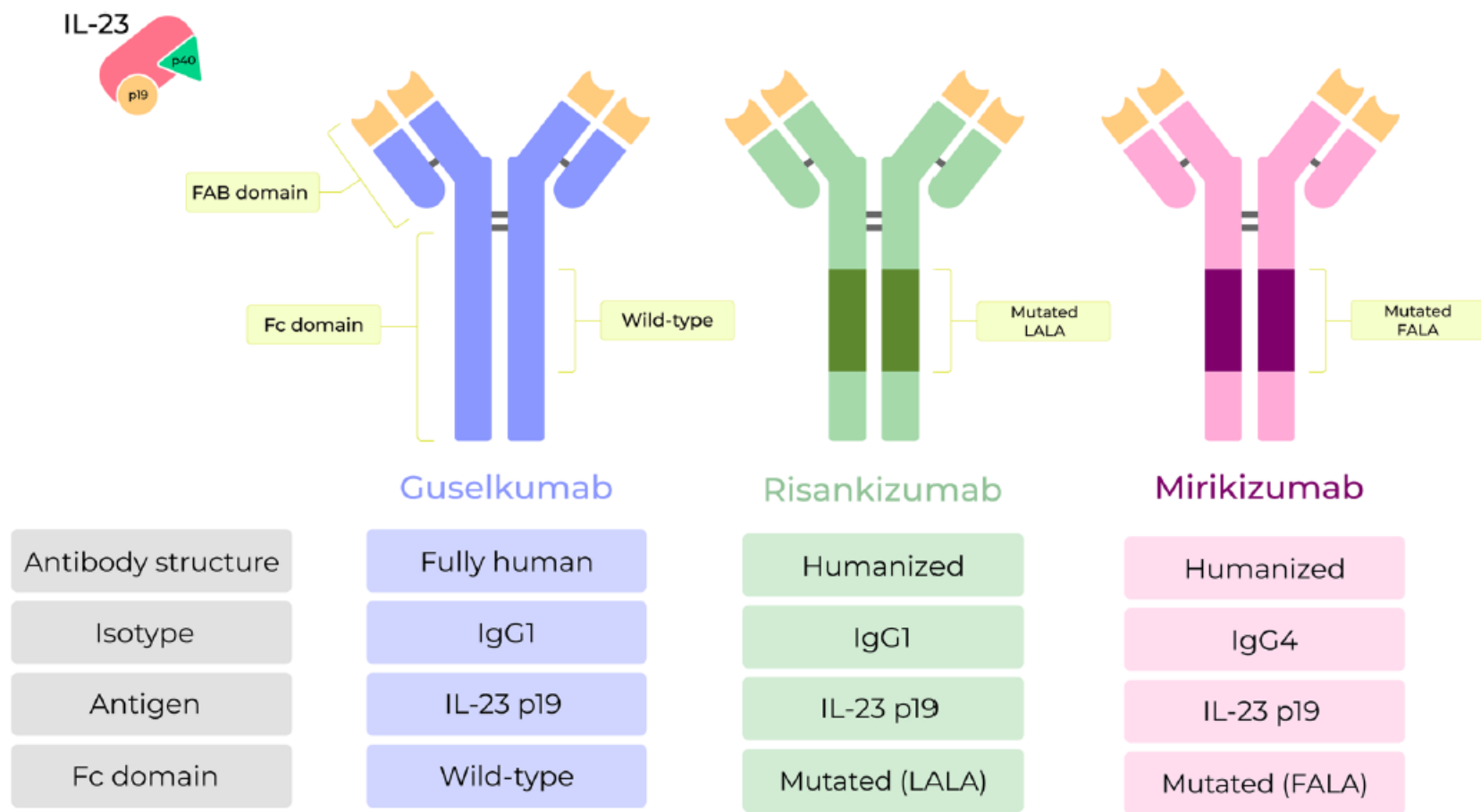


Figure 3. Kaplan-Meier curves on the role of TH in long-term outcomes.



Fc, fragment crystallizable; **FAB**, fragment antigen-binding; **LALA**, leucine to alanine substitution at positions 234 and 235; **FALA**, phenylalanine to alanine substitution and leucine to alanine substitution at positions 234 and 235;

Fig. 1 Comparative analysis of IL-23 inhibitors: key differences and similarities in antibody structure, isotype, antigen specificity, and Fc domain characteristics

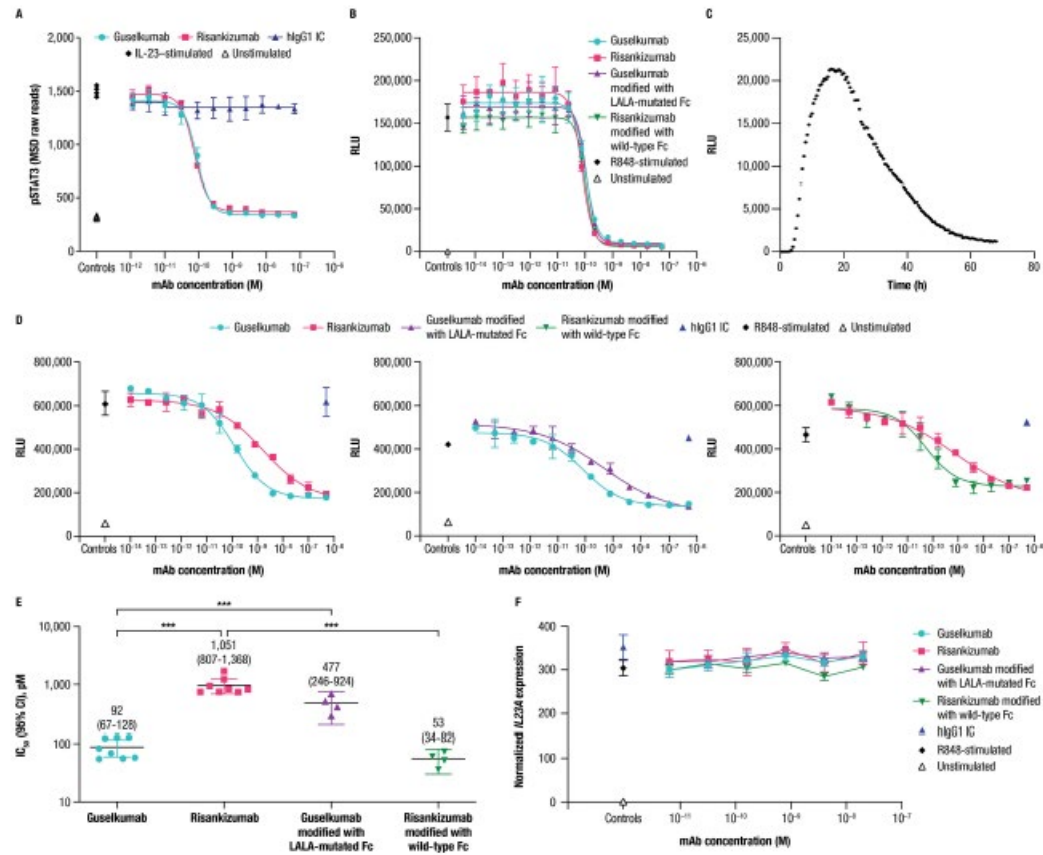


FIGURE 5

Guselkumab demonstrates enhanced functional potency compared to risankizumab in a co-culture of IL-23-producing CD64⁺ myeloid cells and IL-23-responsive cells. (A) Human PBMCs were cultured in the presence of anti-CD3 antibody and IL-1 β for 4 days. Guselkumab, risankizumab, or hlgG1 IC were pre-incubated with IL-23 for 1 hour at room temperature, and then added to the PBMCs to give a final IL-23 concentration of 5 ng/mL. Following a 30-minute incubation, cells were lysed and pSTAT3 was measured using the MSD phospho-STAT panel kit. Representative results from 4 independent experiments are shown. (B–E) IL-23 signaling was measured in IL-23 reporter cells engineered to express luciferase under a STAT3-inducible promoter. (B) Conditioned medium was obtained from THP-1 cells that were stimulated with R848 to promote secretion of IL-23. Guselkumab, risankizumab, hlgG1 IC, guselkumab modified to contain LALA mutations in the Fc domain, or risankizumab modified to contain a wild-type Fc were pre-incubated with the conditioned medium for 1 hour at room temperature, and then added to the IL-23 bioassay cells. Following a 5-hour incubation, evidence of IL-23 signaling was assessed by addition of luciferase substrate and measurement of luminescent signal. Data shown are representative of 2 independent experiments. (C) Kinetics of luminescence of IL-23 bioassay cells co-cultured with THP-1 cells following R848 stimulation. Data shown are representative of 3 independent experiments. (D) Luminescence of IL-23 bioassay cells co-cultured with THP-1 cells stimulated with R848 in the presence of mAbs. For each experiment, two anti-IL-23p19 subunit mAbs could be evaluated per 96-well plate: guselkumab versus risankizumab, guselkumab versus guselkumab modified with LALA-mutated Fc, and risankizumab versus risankizumab modified with wild-type Fc. Luminescent signal was measured at the 16-hour time point. Plotted data are representative of 4 independent experiments. (E) Average IC₅₀ values from across 4 independent experiments described in (D). Error bars represent 95% CIs. (F) Measurement of *IL23A* transcript by quantitative PCR from co-culture assay system described in (D) at 6-hour time point. Plotted data are representative of 3 independent experiments. ****p* \leq 0.001.

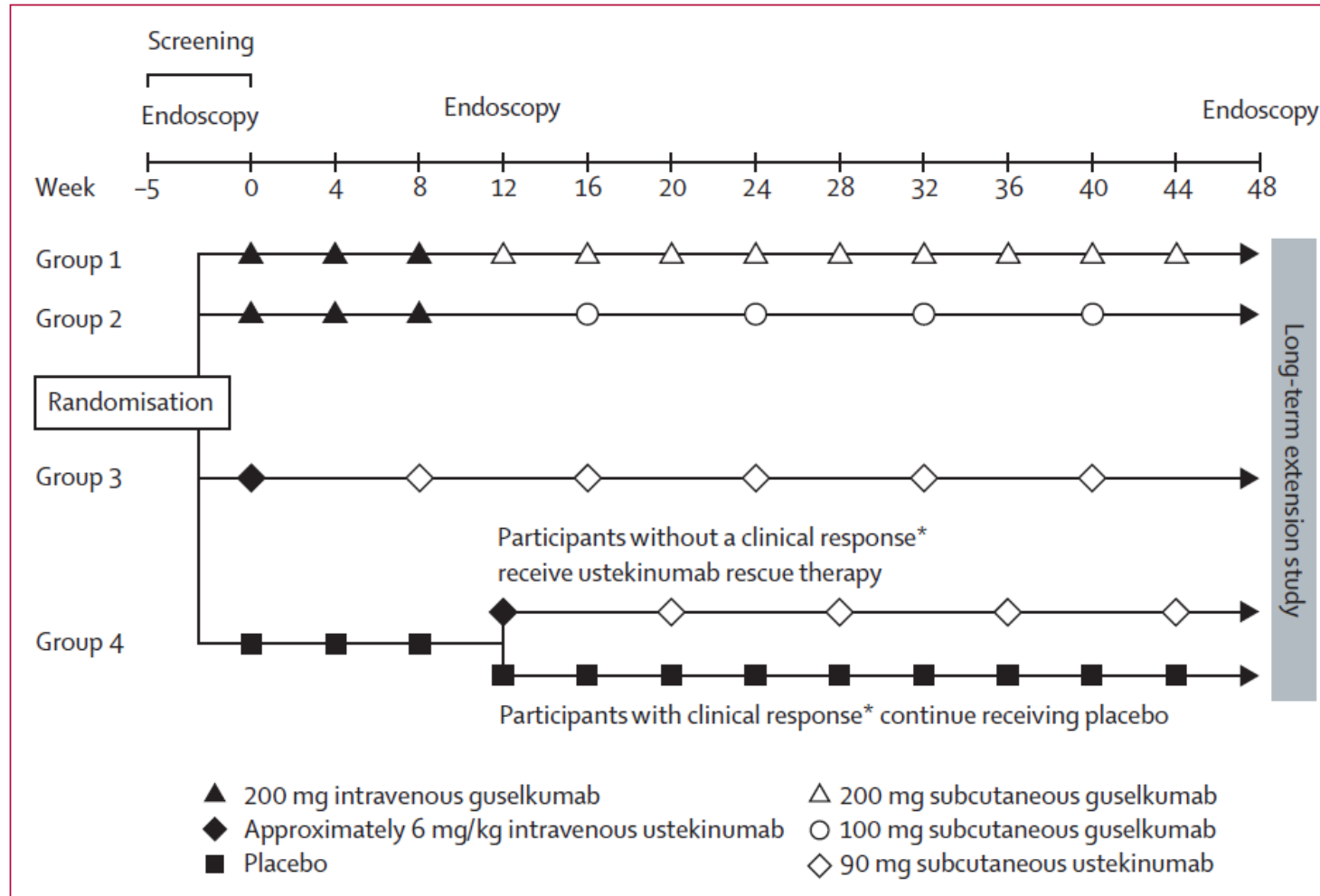
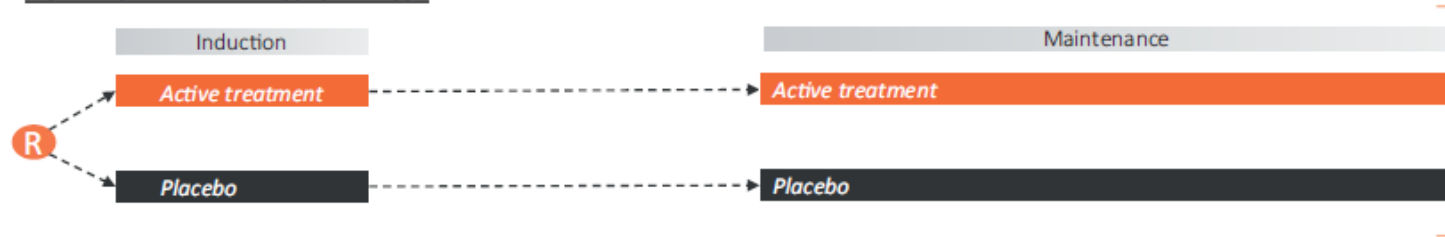


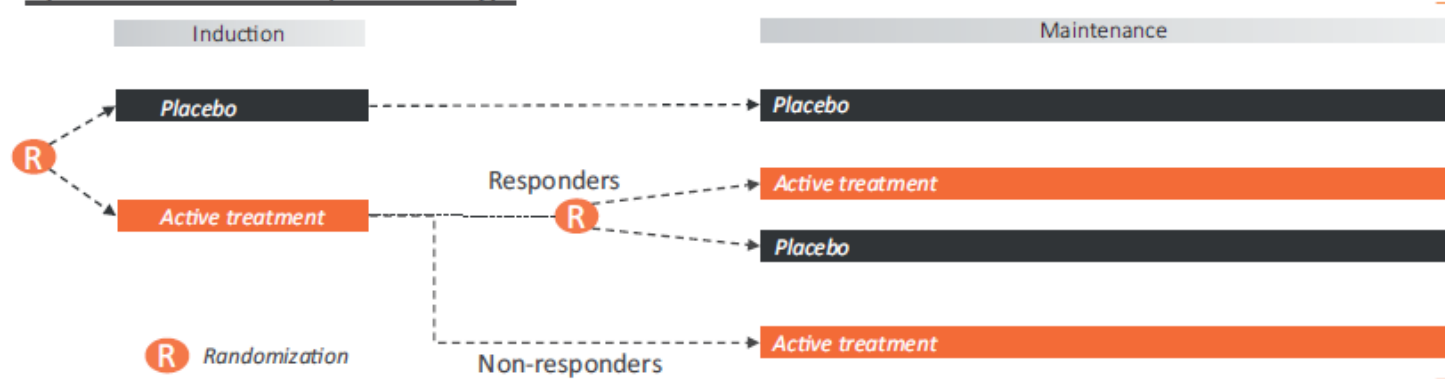
Figure 1: Study treatment groups and timeline

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

A) ITT (treat-through) design



B) Re-randomized response design

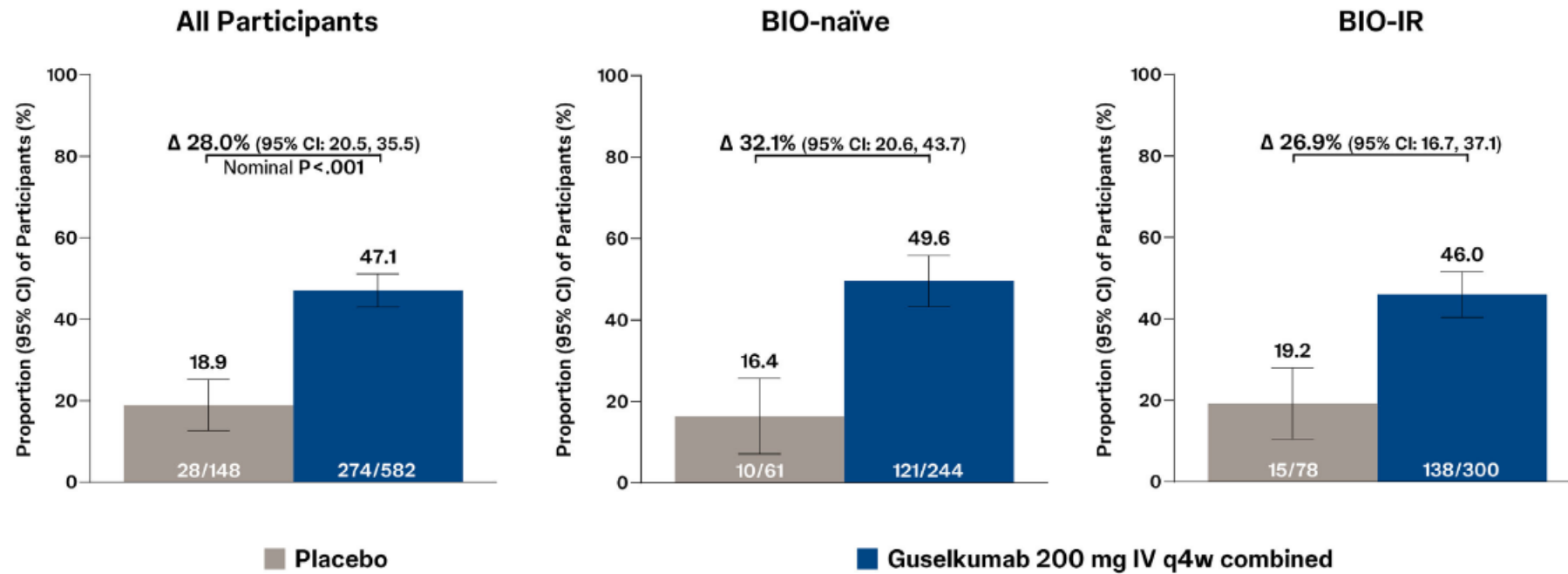


Data from re-randomized response based trials can be re-calculated to correspond to treat-through data

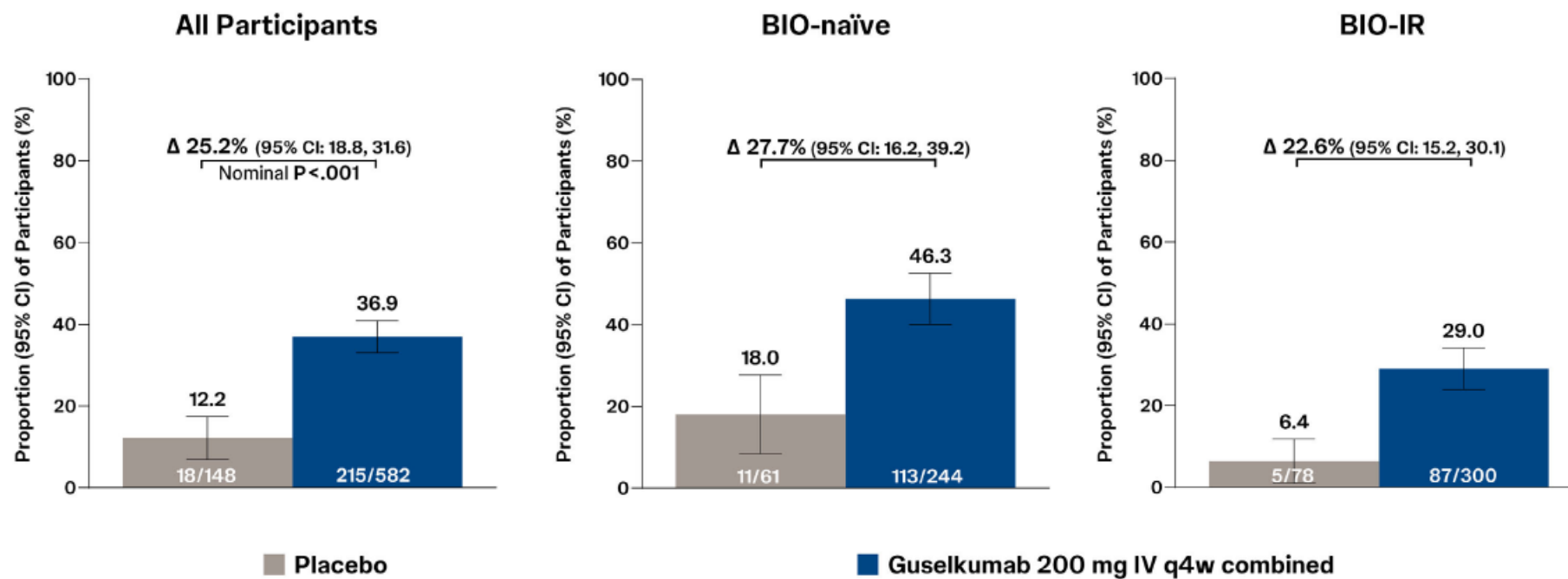
Abbreviations: ITT, intention to treat

Figure 1. Treat-through and response-based re-randomized trial designs.

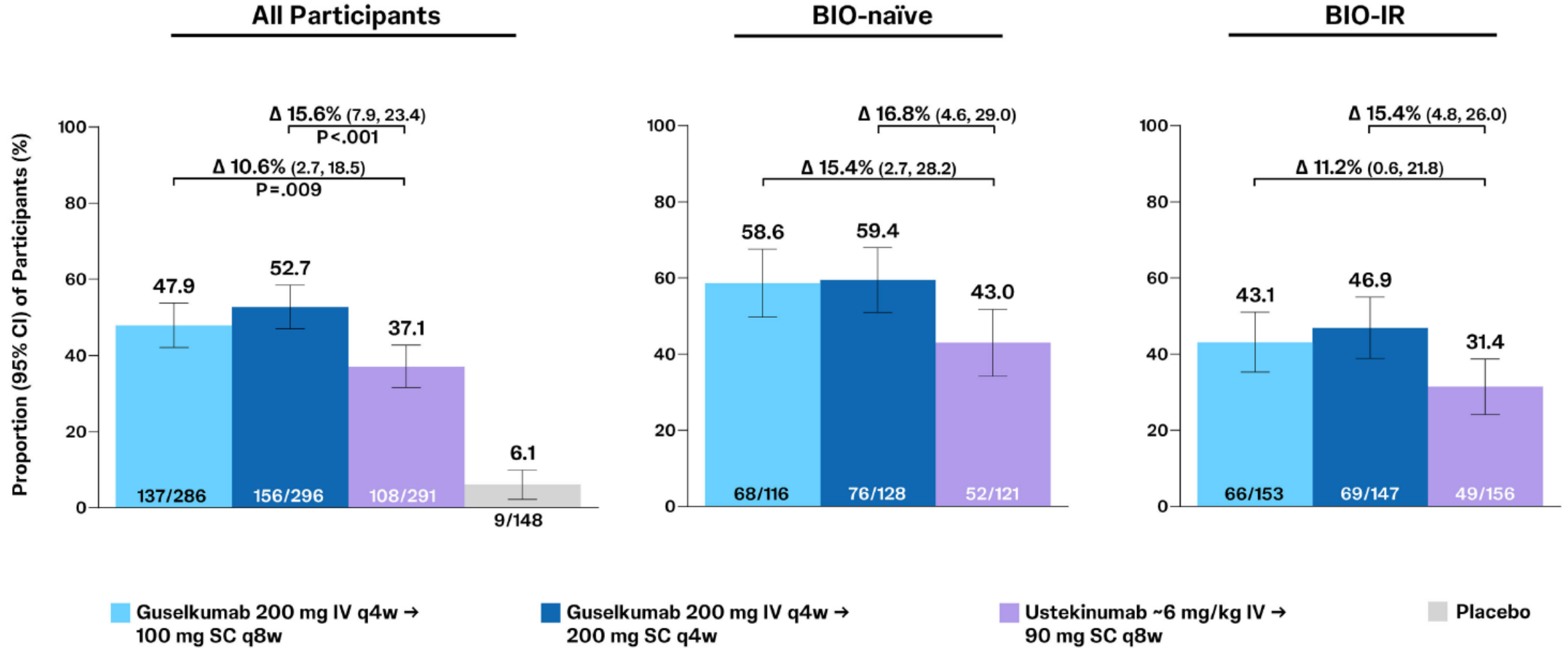
Clinical remission at week 12 (pooled GALAXI 2 & 3 dataset)



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

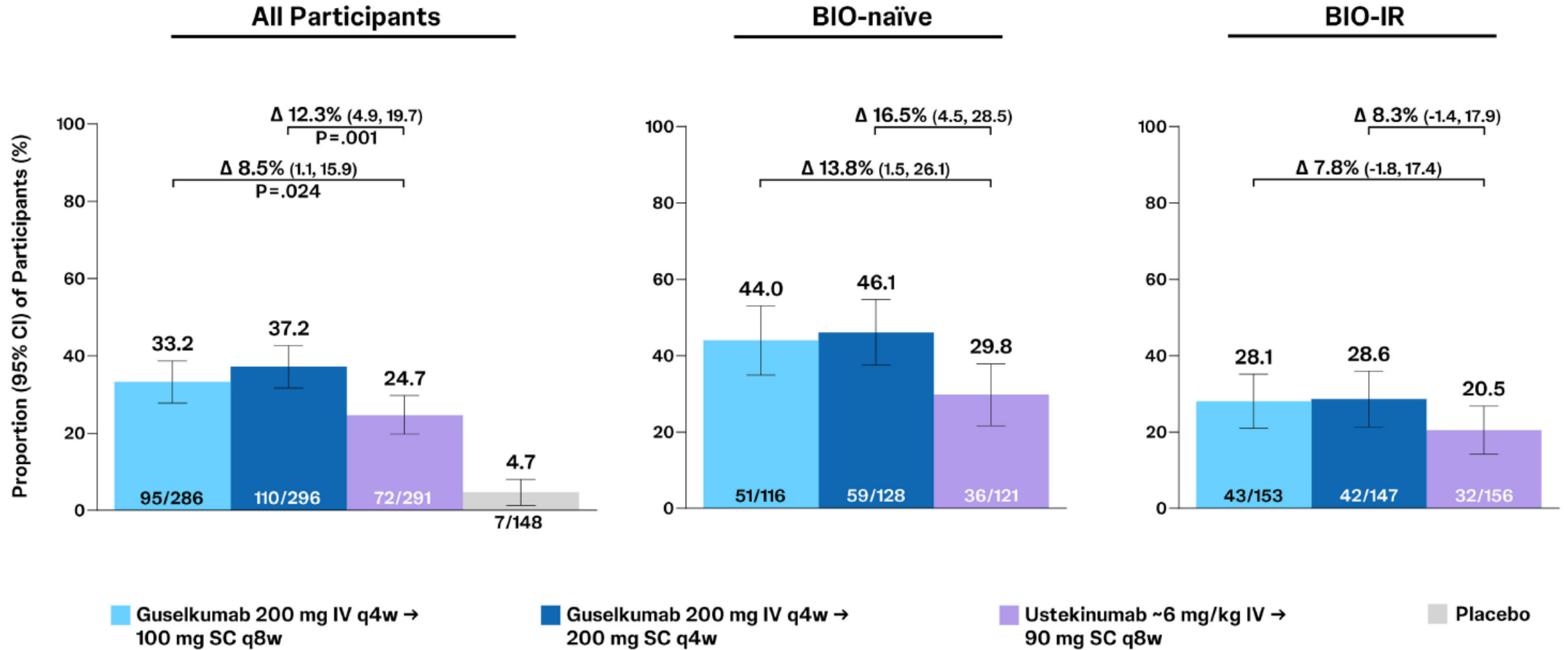


Endoscopic response at week 48

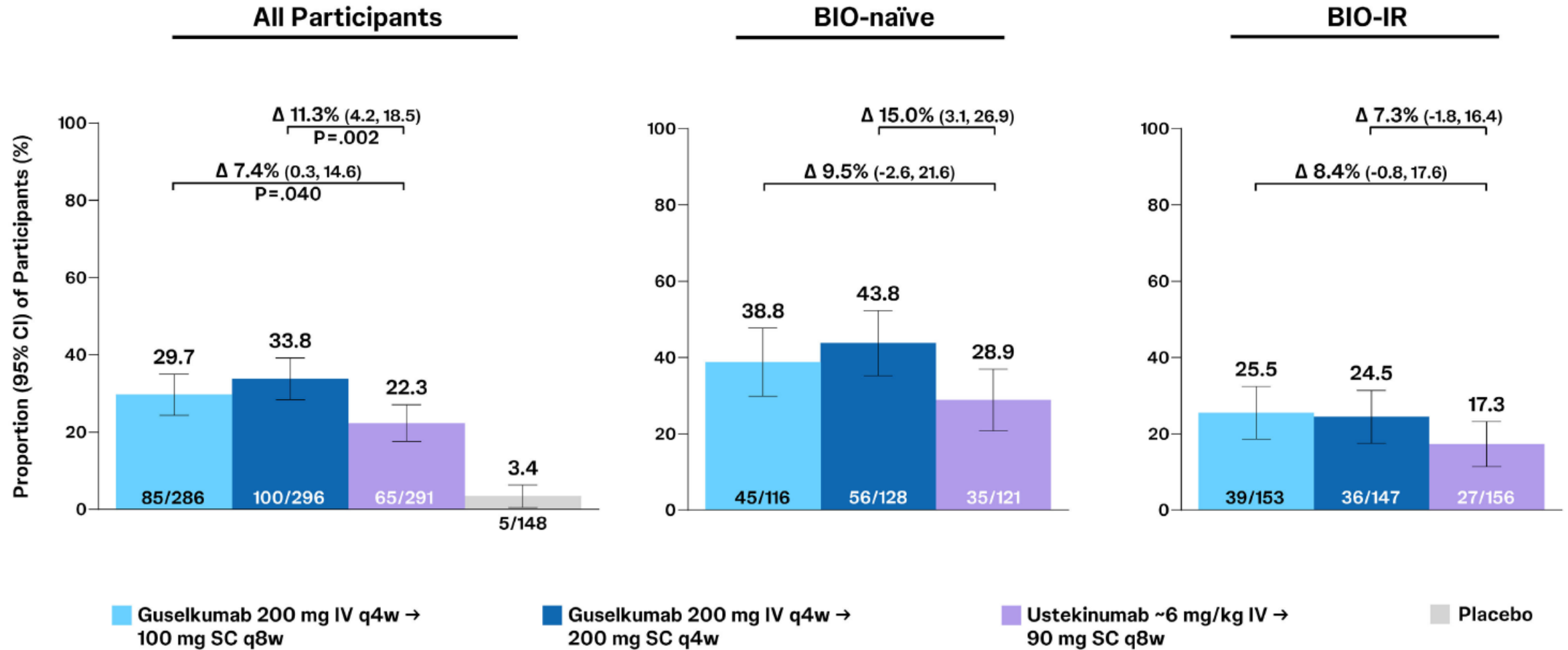


Pannaccione R, et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials.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

Endoscopic remission at week 48



Deep remission at week 48 (clinical remission at week 48 AND endoscopic remission at week 48)



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

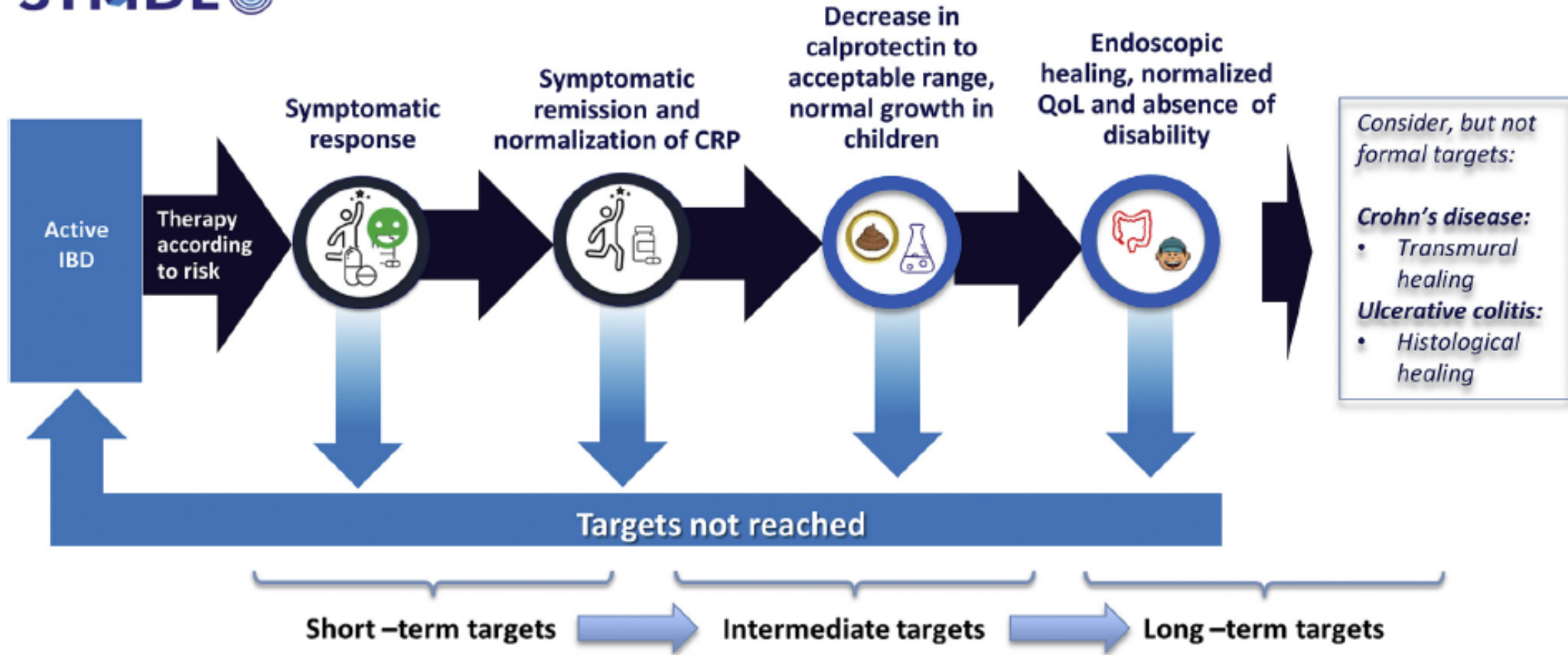
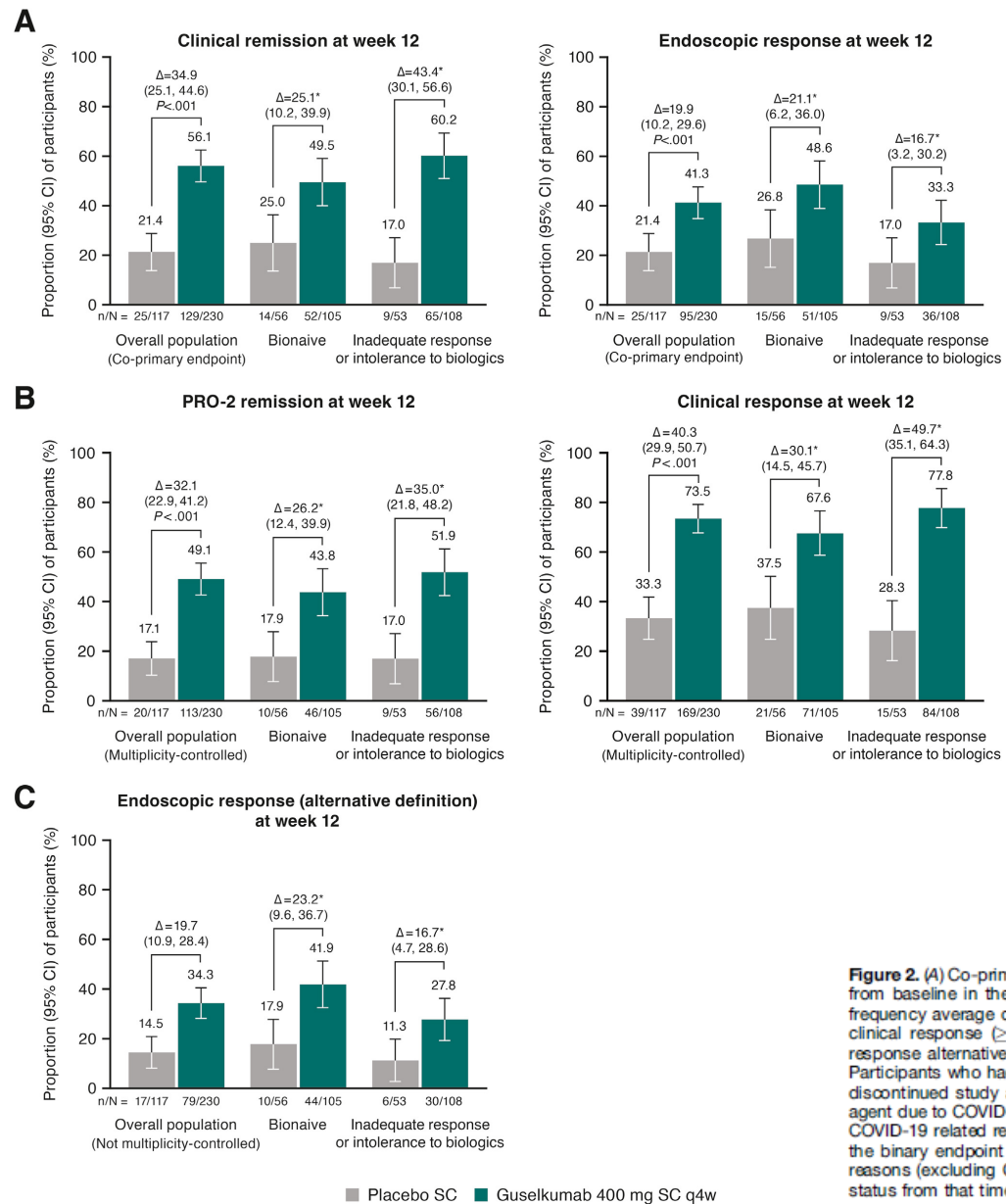


Figure 2. Treatment targets in CD and UC.



*Nominal p-values <.05

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

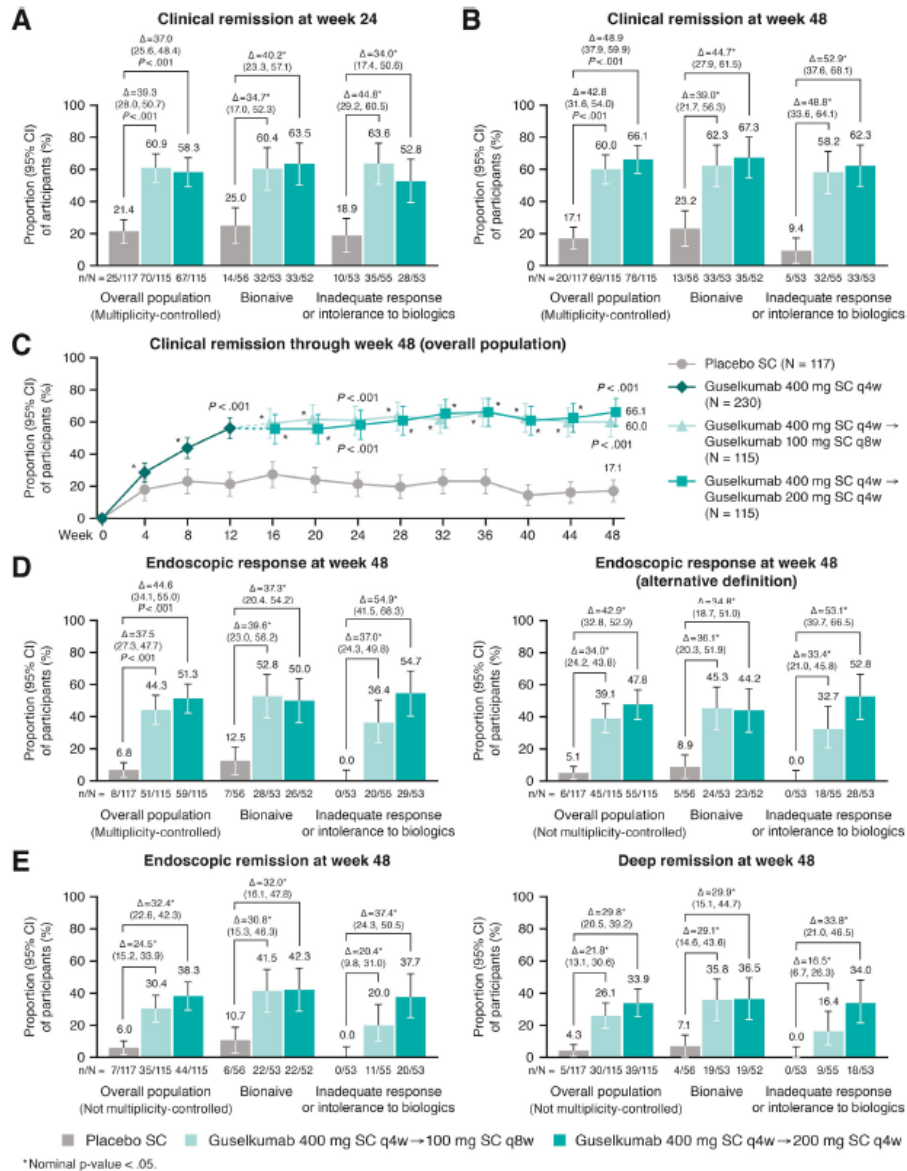


Figure 3. Clinical and endoscopic endpoints during maintenance. (A) Clinical remission (CDAI < 150) at week 24. (B) Clinical remission at week 48. (C) Clinical remission over time through week 48. (D) Endoscopic response (>50% improvement from baseline in the SES-CD score) at week 48, and endoscopic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

FICHA TÉCNICA

Para consultar la FT, pincha [aquí](#)

Johnson&Johnson

Ficha técnica guselkumab

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tremfya 100 mg solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal (Acm) de inmunoglobulina G1 lambda (IgG1 λ) completamente humano producido en células de Ovario de Hámster Chino (CHO) por tecnología del ADN recombinante.

Excipiente(s) con efecto conocido

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable)

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Psoriasis en placas en adultos

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

Psoriasis en placas pediátrica

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

Artritis psoriásica

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

Colitis ulcerosa

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

Enfermedad de Crohn

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

Psoriasis en placas en adultos

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

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

Psoriasis en placas pediátrica (de 6 a 17 años)

Niños a partir de 6 años con un peso corporal igual o superior a 40 kg

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

Niños a partir de 6 años con un peso corporal inferior a 40 kg

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

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

Artritis psoriásica

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

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

Colitis ulcerosa

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

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

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

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

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

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

Enfermedad de Crohn

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

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

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

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

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

Dosis olvidadas

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se precisa un ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Hay información limitada en pacientes de edad ≥ 65 años e información muy limitada en pacientes de ≥ 75 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal o hepática

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

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

Para recomendaciones sobre la preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 **Contraindicaciones**

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

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

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Trazabilidad

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

Infecciones

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

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

Evaluación de la tuberculosis previa al tratamiento

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

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_{0-24}) a midazolam, S-warfarina, omeprazol, dextrometorfano y cafeína después de una única dosis de guselkumab no resultaron clínicamente relevantes, lo que indica que son improbables las interacciones entre guselkumab y los sustratos de varias enzimas del CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP1A2). No es necesario un ajuste de dosis cuando se administran conjuntamente guselkumab y sustratos del CYP450.

Terapia inmunosupresora concomitante o fototerapia

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Tabla de reacciones adversas

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

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección
Exploraciones complementarias	Frecuentes Poco frecuentes	Transaminasas elevadas Recuento de neutrófilos disminuido

Descripción de algunas reacciones adversas

Transaminasas elevadas

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

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

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

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

^a periodo controlado con placebo

^b no se incluyen los pacientes aleatorizados a placebo en el momento basal y reasignados a guselkumab

^c número de pacientes con al menos una evaluación después del momento basal para la prueba analítica específica dentro del periodo de tiempo

En los estudios clínicos de psoriasis, durante 1 año, la frecuencia de las elevaciones de las transaminasas (ALT y AST) para la dosis de guselkumab c8s fue parecida a la observada con la dosis de guselkumab c4s en los estudios clínicos de artritis psoriásica. Durante 5 años, la incidencia de elevación de las transaminasas no se incrementó por año de tratamiento con guselkumab. La mayoría de las elevaciones de las transaminasas fueron ≤ 3 x LSN.

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

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

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

Recuento de neutrófilos disminuido

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

Gastroenteritis

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

Reacciones en el lugar de inyección

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

En dos ensayos clínicos de fase III de artritis psoriásica hasta la semana 24, el número de pacientes que notificaron 1 o más reacciones en el lugar de inyección fue bajo y ligeramente mayor en los grupos de guselkumab que en el grupo de placebo; 5 (1,3 %) pacientes del grupo de guselkumab c8s, 4 (1,1 %) pacientes del grupo de guselkumab c4s y 1 (0,3 %) paciente del grupo de placebo. Un paciente suspendió guselkumab por una reacción en el lugar de inyección durante el periodo controlado con

placebo de los ensayos clínicos en artritis psoriásica. Durante 1 año, el porcentaje de pacientes que notificaron 1 o más reacciones en el lugar de inyección fue del 1,6 % y del 2,4 % en los grupos de guselkumab c8s y c4s, respectivamente. En general, la tasa de inyecciones asociadas a reacciones en el lugar de inyección observadas en los ensayos clínicos en artritis psoriásica durante el periodo controlado con placebo fue similar a las observadas en los ensayos clínicos de psoriasis.

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

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

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

Inmunogenicidad

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

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

En análisis agrupados de fase II y fase III en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron tratamiento de inducción intravenoso seguido de tratamiento de mantenimiento subcutáneo, aproximadamente el 12 % (n=58) de los pacientes tratados con guselkumab durante un máximo de 56 semanas desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 16 % (n=9) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 2 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. En un análisis de fase III hasta la semana 24 en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron tratamiento de inducción subcutáneo seguido de tratamiento de mantenimiento subcutáneo, aproximadamente el 9 % (n=24) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, el 13 % (n=3) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 1 % de los pacientes tratados con guselkumab. Los anticuerpos

antifármaco no se asociaron a una menor eficacia ni a la aparición de reacciones en el lugar de la inyección.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal (Acm) IgG1 λ humano que se une selectivamente a la proteína interleucina 23 (IL-23) con gran especificidad y afinidad a través del sitio de unión al antígeno. La IL-23 es una citocina que participa en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Al impedir la unión de la IL-23 a su receptor, guselkumab inhibe la señalización celular dependiente de IL-23 y la liberación de citocinas proinflamatorias.

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

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

Ficha técnica guselkumab

resultados indican que el guselkumab es capaz de neutralizar la IL-23 en el origen celular de la inflamación.

Efectos farmacodinámicos

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

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

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

Eficacia clínica y seguridad

Psoriasis en placas

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

VOYAGE 1 y VOYAGE 2

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

32 y luego c8s. En VOYAGE 2, todos los pacientes comenzaron a recibir guselkumab de forma abierta c8s en la Semana 76.

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

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

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

Enfermedad cutánea global

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

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

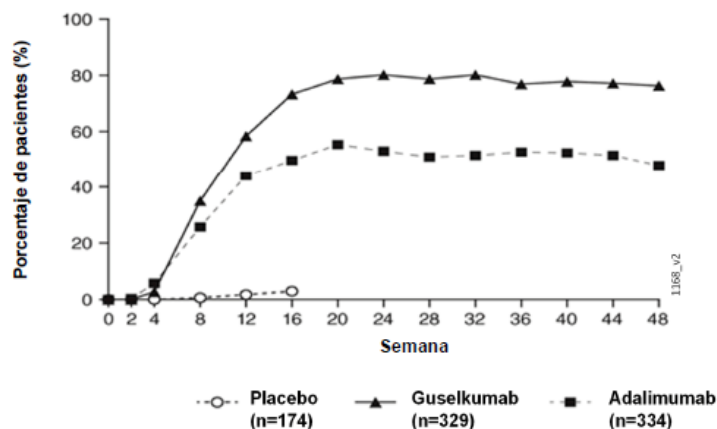
	Número de pacientes (%)					
	Placebo (N = 174)	VOYAGE 1 guselkumab (N = 329)	adalimumab (N = 334)	Placebo (N = 248)	VOYAGE 2 guselkumab (N = 496)	adalimumab (N = 248)
Semana 16						
PASI 75	10 (5,7)	300 (91,2) ^a	244 (73,1) ^b	20 (8,1)	428 (86,3) ^a	170 (68,5) ^b
PASI 90	5 (2,9)	241 (73,3) ^c	166 (49,7) ^b	6 (2,4)	347 (70,0) ^c	116 (46,8) ^b
PASI 100	1 (0,6)	123 (37,4) ^a	57 (17,1) ^d	2 (0,8)	169 (34,1) ^a	51 (20,6) ^d
IGA 0/1	12 (6,9)	280 (85,1) ^c	220 (65,9) ^b	21 (8,5)	417 (84,1) ^c	168 (67,7) ^b
IGA 0	2 (1,1)	157 (47,7) ^a	88 (26,3) ^d	2 (0,8)	215 (43,3) ^a	71 (28,6) ^d
Semana 24						
PASI 75	-	300 (91,2)	241 (72,2) ^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

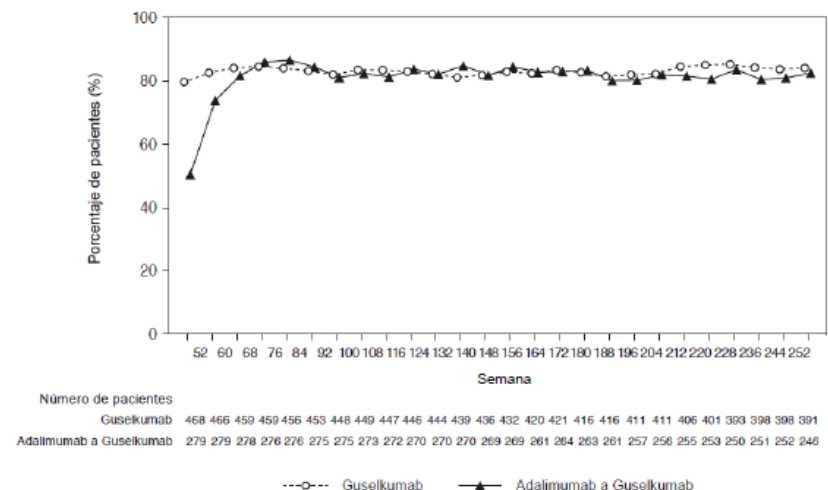
Guselkumab demostró eficacia de manera rápida, con una mejoría porcentual significativamente mayor del PASI en comparación con placebo ya en la Semana 2 (p < 0,001). El porcentaje de pacientes que consiguieron una respuesta PASI 90 fue numéricamente mayor con guselkumab que con adalimumab a partir de 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



Número de pacientes	Guselkumab	Adalimumab a Guselkumab
468	466	450
459	456	453
448	444	447
446	444	439
436	432	420
421	416	416
411	411	411
406	401	393
398	398	398
391	383	398
279	279	278
278	276	276
275	275	273
273	272	270
270	270	270
269	269	261
269	261	264
263	263	261
257	256	255
256	255	253
253	250	251
252	246	246

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

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

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

Enfermedad regional

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

(VOYAGE 1 y 2) y la Semana 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, excepto para psoriasis en pie y mano en la Semana 24 [VOYAGE 2] y Semana 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

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

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

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

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

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

^d no se realizaron comparaciones entre guselkumab y adalimumab.

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

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

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

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

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

PSSD Puntuación de los signos, pacientes con puntuación basal > 0	129	248	274	198	411	201
Puntuación de los signos = 0, n (%)						
Semana 16	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

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

^b no se hicieron comparaciones entre guselkumab y adalimumab.

^c $p < 0,001$ para la comparación entre guselkumab y placebo en las variables secundarias principales

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

	guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	Semana 76	Semana 156	Semana 252	Semana 76	Semana 156	Semana 252
Puntuación DLQI basal > 1 , n	445	420	374	264	255	235
Pacientes con DLQI 0/1	337 (75,7 %)	308 (73,3 %)	272 (72,7 %)	198 (75,0 %)	190 (74,5 %)	174 (74,0 %)
PSSD Puntuación de los síntomas, pacientes con puntuación basal > 0	347	327	297	227	218	200
Puntuación de los síntomas = 0, n (%)	136 (39,2 %)	130 (39,8 %)	126 (42,4 %)	99 (43,6 %)	96 (44,0 %)	96 (48,0 %)
PSSD Puntuación de los signos, pacientes con puntuación basal > 0	347	327	297	228	219	201
Puntuación de los signos = 0, n (%)	102 (29,4 %)	94 (28,7 %)	98 (33,0 %)	71 (31,1 %)	69 (31,5 %)	76 (37,8 %)

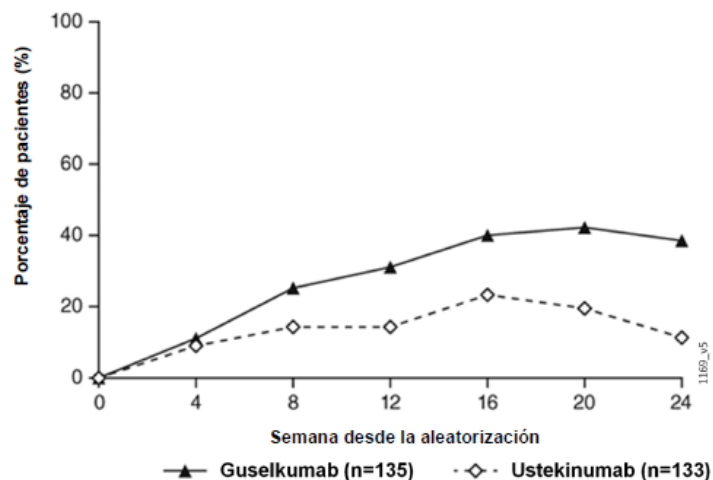
En VOYAGE 2, los pacientes tratados con guselkumab experimentaron una mejoría significativamente superior en comparación con placebo con respecto al momento basal de la calidad de vida relacionada con la salud, la ansiedad y la depresión, y las mediciones de limitación en el trabajo en la Semana 16,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

NAVIGATE

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

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

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



ECLIPSE

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

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

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

Tabla 7: Tasas de respuesta PASI en el ensayo ECLIPSE

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

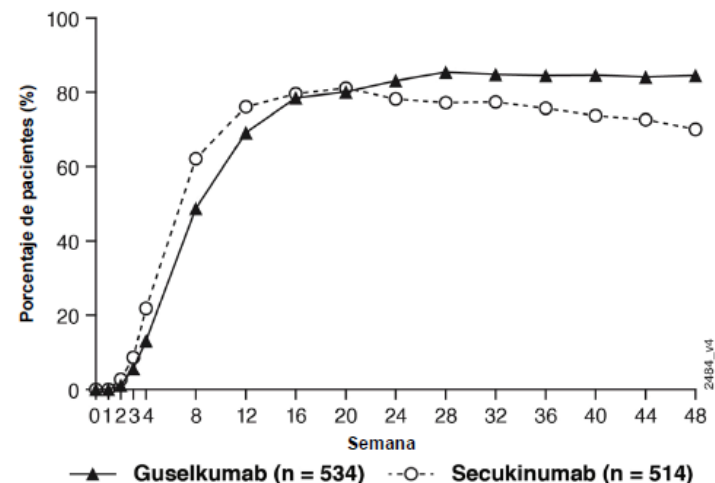
^a $p < 0,001$ para la superioridad

^b $p < 0,001$ para la no-inferioridad; $p = 0,062$ para la superioridad

^c no se realizaron análisis estadísticos formales

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

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



Artritis psoriásica (APs)

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

DISCOVER 1 y DISCOVER 2

Dos ensayos fase III aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (DISCOVER 1 y DISCOVER 2) evaluaron la eficacia y la seguridad de guselkumab comparado con placebo en pacientes adultos con APs activa (≥ 3 articulaciones inflamadas y ≥ 3 articulaciones dolorosas y una

concentración de proteína C reactiva (PCR) $\geq 0,3$ mg/dl en DISCOVER 1, y ≥ 5 articulaciones inflamadas y ≥ 5 articulaciones dolorosas y una concentración de PCR $\geq 0,6$ mg/dl en DISCOVER 2), a pesar del tratamiento con 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		Placebo (N=246)	DISCOVER 2	
		guselkumab 100 mg c8s (N=127)	guselkumab 100 mg c4s (N=128)		guselkumab 100 mg c8s (N=248)	guselkumab 100 mg c4s (N=245)
Respuesta ACR 20						
Semana 16	25,4%	52,0% ^b	60,2% ^b	33,7%	55,2% [§]	55,9% ^c
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	26,7 (15,3; 38,1)	34,8 (23,5; 46,0)	-	21,5 (13,1; 30,0)	22,2 (13,7; 30,7)
Semana 24	22,2%	52,0% ^a	59,4% ^a	32,9%	64,1% ^a	63,7% ^a
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	29,8 (18,6; 41,1)	37,1 (26,1; 48,2)	-	31,2 (22,9; 39,5)	30,8 (22,4; 39,1)
Respuesta ACR 50						
Semana 16	12,7%	22,8% ^d	26,6% ^c	9,3%	28,6% [§]	20,8% ^c
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	10,2 (1,0; 19,3)	13,9 (4,4; 23,4)	-	19,3 (12,6; 25,9)	11,5 (5,2; 17,7)
Semana 24	8,7%	29,9% ^b	35,9% ^b	14,2%	31,5% [§]	33,1% ^c
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	21,4 (12,1; 30,7)	27,2 (17,6; 36,8)	-	17,2 (10,0; 24,4)	18,8 (11,5; 26,1)
Respuesta ACR 70						
Semana 24	5,6%	11,8% ^d	20,3% ^b	4,1%	18,5% [§]	13,1% ^c

Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	6,4 (-0,3; 13,1)	14,8 (6,9; 22,7)	-	14,5 (9,1; 19,9)	9,0 (4,1; 13,8)
Variación media 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 ≥ 3% BSA e IGA ≥ 2						
	n=78	n=82	n=89	n=183	n=176	n=184
Respuesta IGA^h						
Semana 24	15,4%	57,3% ^b	75,3% ^b	19,1%	70,5% ^b	68,5% ^b
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	42,0 (28,9; 55,1)	60,0 (48,3; 71,8)	-	50,9 (42,2; 59,7)	49,8 (41,2; 58,4)
Respuesta PASI 90						
Semana 16	10,3%	45,1% ^e	52,8% ^e	8,2%	55,1% ^e	53,8% ^e
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	34,9 (22,2; 47,6)	42,6 (30,5; 54,8)	-	46,6 (38,4; 54,8)	45,6 (37,6; 53,6)
Semana 24	11,5%	50,0% ^e	62,9% ^e	9,8%	68,8% ^e	60,9% ^e
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	38,6 (25,8; 51,4)	51,7 (39,7; 63,7)	-	58,6 (50,6; 66,6)	51,3 (43,2; 59,3)

^a p < 0,001 (variable primaria)

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

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

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

^e p nominal < 0,001

^f p nominal = 0,012

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

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

ⁱ Variación media MC = variación media por mínimos cuadrados.

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

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

	DISCOVER 1		DISCOVER 2	
	guselkumab 100 mg c8s	guselkumab 100 mg c4s	guselkumab 100 mg c8s	guselkumab 100 mg c4s
ACR 20				
N ^b	112	124	234	228

% respuesta	67,9%	75,8%	79,1%	75,9%
ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
% respuesta	43,4%	55,6%	51,3%	49,1%
ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
% respuesta	28,9%	29,8%	29,5%	28,1%
Variación en la DAS 28 (PCR) con respecto al valor basal				
N ^c	112	123	234	227
Media (DE)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
Actividad mínima de la enfermedad				
N ^b	112	124	234	228
% respuesta	33,9%	40,3%	32,9%	36,8%
Pacientes con $\geq 3\%$ BSA e IGA ≥ 2 en el momento basal				
Respuesta IGA				
N ^b	75	88	170	173
% respuesta	69,3%	83,0%	77,1%	84,4%
PASI 90				
N ^b	75	88	170	173
% respuesta	66,7%	76,1%	77,1%	81,5%

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

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

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

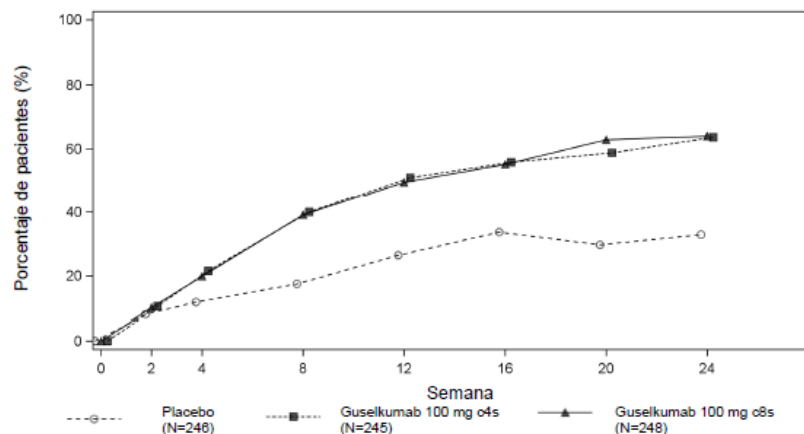
	guselkumab 100 mg c8s	guselkumab 100 mg c4s
ACR 20		
N ^b	223	219
% respuesta	82,1%	84,9%
ACR 50		
N ^b	224	220
% respuesta	60,7%	62,3%
ACR 70		
N ^b	224	220
% respuesta	39,3%	38,6%
Variación en la DAS 28 (PCR) con respecto al valor basal		
N ^c	223	219
Media (DE)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
Actividad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

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

Respuesta a lo largo del tiempo

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

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



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

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

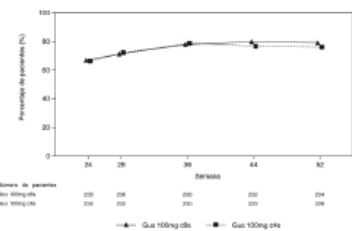
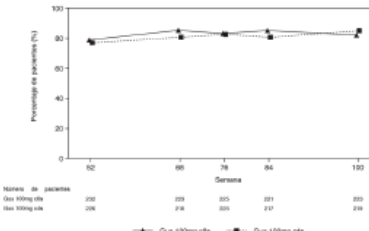


Figura 7: Respuesta ACR 20 por visita desde la semana 52 hasta la semana 100 en el estudio DISCOVER 2



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

En los estudios DISCOVER 1 y 2 se observaron mejoras en todos los componentes de las puntuaciones ACR, incluida la evaluación del dolor por parte del paciente. En la semana 24 en ambos estudios, el porcentaje de pacientes que consiguió una respuesta según los criterios de respuesta en la

APs (PsARC) modificados fue mayor en los grupos de guselkumab que en el grupo de placebo. Las respuestas PsARC se mantuvieron desde la semana 24 hasta la semana 52 en DISCOVER 1 y hasta la semana 100 en DISCOVER 2.

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

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

Respuesta radiológica

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

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

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

^a estadísticamente no significativo p = 0,068 (variable secundaria principal).

^b p = 0,006 (variable secundaria principal).

^c Variación media MC = variación media por mínimos cuadrados.

^d IC = intervalo de confianza.

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

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

	N ^a	Variación media (DE ^b) de la puntuación vdH-S modificada total desde el momento basal
Semana 52		
guselkumab 100 mg c8s	235	0,97 (3,623)

guselkumab 100 mg c4s	229	1,07 (3,843)
Semana 100		
guselkumab 100 mg c8s	216	1,50 (4,393)
guselkumab 100 mg c4s	211	1,68 (7,018)

^a Los pacientes evaluables tienen una variación observada durante el periodo de tiempo especificado

^b DE = desviación estándar

Nota: ningún grupo de placebo después de la semana 24

Función física y calidad de vida relacionada con la salud

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

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

Colitis ulcerosa

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

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

Estudio de inducción: QUASAR IS

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

Ficha técnica guselkumab

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^j			
Población total	21 % (N=280)	41 % (N=421)	20 % (13 %, 26 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	29 % (N=137)	42 % (N=202)	12 % (2 %, 23 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	13 % (N=136)	38 % (N=208)	25 % (17 %, 34 %)
Remisión IBDQ^k			
Población total	30 % (N=280)	51 % (N=421)	22 % (15 %, 29 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	34 % (N=137)	62 % (N=202)	28 % (18 %, 38 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	24 % (N=136)	39 % (N=208)	15 % (5 %, 25 %)

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

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

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

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

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

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

^g Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

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

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

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

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

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

Subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones

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

Estudio de mantenimiento: QUASAR MS

En QUASAR MS se evaluó a 568 pacientes que lograron una respuesta clínica a las 12 semanas tras la administración intravenosa de guselkumab en QUASAR IS o en el estudio QUASAR de inducción de

búsqueda de dosis. En el QUASAR MS, estos pacientes fueron aleatorizados para recibir una pauta de mantenimiento subcutáneo de guselkumab 100 mg cada 8 semanas, guselkumab 200 mg cada 4 semanas o placebo durante 44 semanas.

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

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

Tabla 14: Proporción de pacientes que alcanzaron los criterios de valoración de la eficacia en la semana 44 en QUASAR MS

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

Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	8 % (N=75)	45 % (N=77)	42 % (N=88)	36 % (24 %, 48 %)	35 % (23 %, 46 %)
Curación histo-endoscópica de la mucosa^a					
Población total ^d	17 % (N=190)	44 % (N=188)	48 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %)*	30 % (21 %, 38 %)*
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	23 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	26 % (14 %, 38 %)	30 % (17 %, 42 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	8 % (N=75)	38 % (N=77)	39 % (N=88)	28 % (16 %, 39 %)	31 % (20 %, 43 %)
Respuesta clínica^d					
Población total ^d	43 % (N=190)	78 % (N=188)	75 % (N=190)	34 % (25 %, 43 %)*	31 % (21 %, 40 %)*
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	54 % (N=108)	83 % (N=105)	81 % (N=96)	29 % (17 %, 41 %)	26 % (14 %, 39 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	28 % (N=75)	70 % (N=77)	67 % (N=88)	41 % (27 %, 54 %)	39 % (26 %, 53 %)
Mantenimiento de la remisión clínica en la semana 44 en pacientes que alcanzaron la remisión clínica 12 semanas después de la inducción					
Población total ^a	34 % (N=59)	61 % (N=66)	72 % (N=69)	26 % (9 %, 43 %) ^m	38 % (23 %, 54 %)*
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	34 % (N=41)	65 % (N=43)	79 % (N=48)	31 % (9 %, 51 %)	45 % (25 %, 62 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	27 % (N=15)	60 % (N=20)	56 % (N=18)	33 % (-1 %, 62 %)	29 % (-6 %, 59 %)
Normalización endoscópica^a					
Población total ^d	15 % (N=190)	35 % (N=188)	34 % (N=190)	18 % (10 %, 27 %)*	17 % (9 %, 25 %)*
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	20 % (N=108)	38 % (N=105)	42 % (N=96)	17 % (6 %, 29 %)	17 % (6 %, 29 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	8 % (N=75)	31 % (N=77)	24 % (N=88)	21 % (10 %, 33 %)	16 % (6 %, 26 %)
Respuesta a la fatiga^o					
Población total ^d	29 % (N=190)	51 % (N=188)	43 % (N=190)	20 % (11 %, 29 %)*	13 % (3 %, 22 %) ^m
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	36 % (N=108)	51 % (N=105)	53 % (N=96)	15 % (2 %, 28 %)	16 % (3 %, 29 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	19 % (N=75)	47 % (N=77)	32 % (N=88)	27 % (13 %, 40 %)	13 % (1 %, 26 %)

Remisión IBDQP ^a					
Población total ^d	37 % (N=190)	64 % (N=188)	64 % (N=190)	26 % (17 %, 36 %) ^e	26 % (16 %, 35 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	49 % (N=108)	68 % (N=105)	74 % (N=96)	19 % (6 %, 32 %)	24 % (11 %, 37 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	19 % (N=75)	58 % (N=77)	53 % (N=88)	38 % (26 %, 50 %)	35 % (23 %, 48 %)

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

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

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

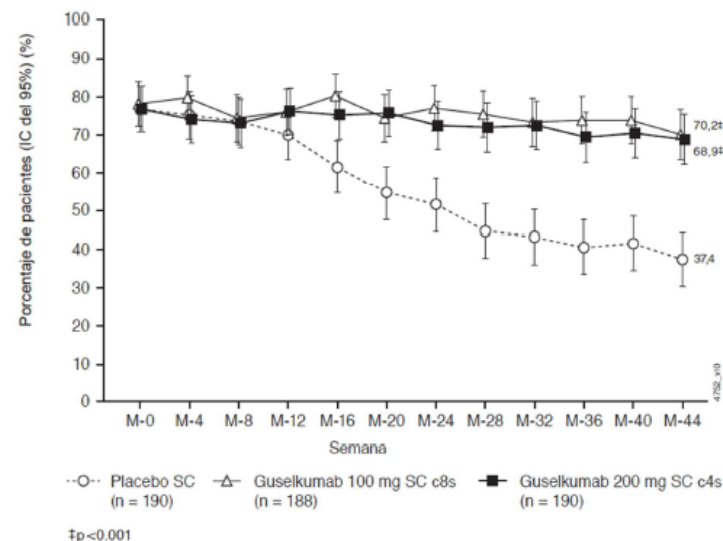
En QUASAR MS se incluyeron a 31 pacientes con una mMS inicial de inducción de 4, incluido un ES de 2 o 3 y un RBS ≥ 1 que lograron una respuesta clínica 12 semanas después de la administración intravenosa de guselkumab en QUASAR IS o en el estudio QUASAR de inducción de búsqueda de dosis. En estos pacientes,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

remisión clínica, la respuesta clínica, y la curación endoscópica en la semana 44 fue coherente con la población total.

Remisión sintomática a lo largo del tiempo

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

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



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

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

Recuperación de la eficacia tras la pérdida de respuesta a guselkumab

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

Evaluación histológica y endoscópica

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

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

Resultados compuestos histológico-endoscópicos de la mucosa

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

Calidad de vida relacionada con la salud

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

Hospitalizaciones relacionadas con la colitis ulcerosa

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

ASTRO

En el estudio ASTRO, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 para recibir tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 100 mg subcutáneo cada 8 semanas; o para recibir tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 200 mg subcutáneo cada 4 semanas, o para recibir placebo.

Se evaluó un total de 418 pacientes. La mediana de edad de los pacientes fue de 40 años (intervalo, 18-80 años), el 38,8 % eran mujeres; y el 64,6 % se identificaron como blancos, el 28,9 % como asiáticos y el 3,1 % como negros.

Los pacientes incluidos en el estudio pudieron recibir dosis estables de aminosalicilatos orales, inmunomoduladores (AZA, 6-MP, MTX) y/o corticosteroides orales (hasta 20 mg/día de prednisona o equivalente). En el momento basal, el 77,3 % de los pacientes estaban en tratamiento con aminosalicilatos, el 20,1 % de los pacientes estaban siendo tratados con inmunomoduladores y el 32,8 % de los pacientes estaban recibiendo corticosteroides. No se permitió el uso concomitante de tratamientos biológicos, inhibidores de JAK ni S1PRM. El 40,2 % de los pacientes no habían respondido a un tratamiento previo con al menos un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM, el 58,1 % no habían recibido previamente tratamientos biológicos, inhibidores de JAK ni S1PRM y el 1,7 % habían recibido y respondido previamente a un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM.

En el estudio ASTRO, el criterio de valoración principal fue la remisión clínica en la semana 12 según lo definido por la mMS. Los criterios de valoración secundarios en la semana 12 fueron la remisión sintomática, la curación endoscópica, la respuesta clínica y la curación histo-endoscópica de la mucosa (ver Tabla 15). Los criterios de valoración secundarios en semana 24 fueron la remisión clínica y la curación endoscópica (ver Tabla 16).

Tabla 15: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de eficacia en la semana 12 en ASTRO

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 400 mg inducción subcutánea ^a %	Diferencia del tratamiento frente a placebo (IC del 95 %) ^b
Remisión clínica^c			
Población total	6 % (N=139)	28 % (N=279)	21 % (15 %, 28 %)*
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	9 % (N=79)	36 % (N=164)	27 % (18 %, 37 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	4 % (N=56)	16 % (N=112)	12 % (3 %, 20 %)
Remisión sintomática^d			
Población total	21 % (N=139)	51 % (N=279)	30 % (22 %, 39 %)*
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	25 % (N=79)	59 % (N=164)	34 % (22 %, 46 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	14 % (N=56)	41 % (N=112)	26 % (13 %, 39 %)
Curación endoscópica^h			
Población total	13 % (N=139)	37 % (N=279)	24 % (17 %, 32 %)*
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	18 % (N=79)	46 % (N=164)	28 % (17 %, 40 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	7 % (N=56)	24 % (N=112)	16 % (6 %, 26 %)
Respuesta clínicaⁱ			
Población total	35 % (N=139)	66 % (N=279)	31 % (22 %, 40 %)*
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	42 % (N=79)	71 % (N=164)	30 % (17 %, 43 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	25 % (N=56)	57 % (N=112)	31 % (17 %, 45 %)
Curación histo-endoscópica de la mucosa^j			
Población total	11 % (N=139)	30 % (N=279)	20 % (12 %, 27 %)*
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	14 % (N=79)	38 % (N=164)	25 % (14 %, 35 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	7 % (N=56)	19 % (N=112)	11 % (1 %, 20 %)

^a Inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8.

^b La diferencia entre tratamientos ajustada y los IC se basaron en la diferencia de riesgo común determinada mediante ponderaciones por estratos de Mantel-Haenszel y el estimador de la varianza de Sato. Las variables de estratificación utilizadas fueron el fracaso previo de un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK y/o un S1PRM (sí o no) y la subpuntuación endoscópica de Mayo en el momento basal (moderada [2] o intensa [3]).

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

^d Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.

- ^a p < 0,001.
- ^f Otros 4 pacientes en el grupo placebo y 3 pacientes en el grupo de guselkumab estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM, pero no hubo fracaso.
- ^g Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF, vedolizumab), un inhibidor de JAK y/o un S1PRM para la colitis ulcerosa.
- ^h Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
- ⁱ Disminución desde el valor inicial de la inducción en la puntuación Mayo modificada en $\geq 30\%$ y ≥ 2 puntos, con una disminución ≥ 1 punto desde el valor inicial en la subpuntuación de hemorragia rectal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 ó 1.
- ^j Una subpuntuación de endoscopia de 0, o de 1 sin friabilidad y una puntuación de Geboes $\leq 3,1$ (indicativa de infiltración de neutrófilos en $< 5\%$ de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación).

Tabla 16: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de eficacia en la semana 24 en ASTRO

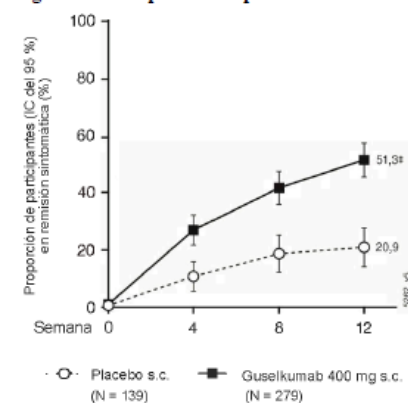
Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 400 mg inducción s.c. → 100 mg c8s inyección subcutánea ^a %	Guselkumab 400 mg inducción s.c. → 200 mg c4s inyección subcutánea ^b %	Diferencia del tratamiento frente a placebo (IC del 95 %) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remisión clínica^d					
Población total	9 % (N=139)	35 % (N=139)	36 % (N=140)	26 % (17 %, 35 %)*	27 % (18 %, 36 %)*
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	13 % (N=79)	49 % (N=81)	43 % (N=83)	37 % (24 %, 50 %)	31 % (18 %, 44 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	5 % (N=56)	16 % (N=57)	27 % (N=55)	10 % (-1 %, 21 %)	21 % (9 %, 34 %)
Curación endoscópica^h					
Población total	12 % (N=139)	40 % (N=139)	45 % (N=140)	28 % (18 %, 38 %)*	33 % (23 %, 42 %)*
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	18 % (N=79)	54 % (N=81)	52 % (N=83)	37 % (23 %, 51 %)	34 % (21 %, 48 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	5 % (N=56)	19 % (N=57)	36 % (N=55)	13 % (1 %, 25 %)	30 % (17 %, 44 %)

- ^a Tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg s.c. en las semanas 0, 4 y 8 seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 100 mg s.c. cada 8 semanas.
- ^b Tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg s.c. en las semanas 0, 4 y 8, seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 200 mg s.c. cada 4 semanas.
- ^c La diferencia entre tratamientos ajustada y los IC se basaron en la diferencia de riesgo común determinada mediante ponderaciones por estratos de Mantel-Haenszel y el estimador de la varianza de Sato. Las variables de estratificación utilizadas fueron el uso previo de biológicos, inhibidores de JAK y/o el estado de fracaso en S1PRM (si o no), así como la subpuntuación endoscópica de Mayo en el momento basal (moderada [2] o intensa [3]).
- ^d Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
- ^e p < 0,001.
- ^f Otros 4 pacientes en el grupo placebo, 1 paciente en el grupo de guselkumab 100 mg y 2 pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM, pero no hubo fracaso.
- ^g Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF, vedolizumab), un inhibidor de JAK y/o un S1PRM para la colitis ulcerosa.
- ^h Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

Remisión sintomática a lo largo del tiempo

En el estudio ASTRO, la remisión sintomática, definida por una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no aumentara con respecto al valor inicial y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 hasta la semana 12, se alcanzó en una mayor proporción de pacientes de los grupos de guselkumab en comparación con el grupo placebo (Figura 9):

Figura 9: Proporción de pacientes en remisión sintomática hasta la semana 12 en ASTRO



*p < 0,001

Subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones

Se observaron disminuciones en las subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones ya en la semana 2 en los pacientes tratados con guselkumab en comparación con los que recibieron placebo.

Evaluación histológica y endoscópica

La remisión histológica en la semana 12 se alcanzó en el 44 % de los pacientes que recibieron tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en comparación con el 20 % de los pacientes que recibieron placebo.

La normalización endoscópica en la semana 24 se alcanzó en el 21 % y el 26 % de los pacientes que recibieron tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo, seguido de guselkumab 100 mg administrado por inyección subcutánea en la semana 16 y cada 8 semanas a partir de entonces, o de guselkumab 200 mg administrado por inyección subcutánea en la semana 12 y cada 4 semanas a partir de entonces, respectivamente, en comparación con el 4 % de los pacientes que recibieron placebo.

Dolor abdominal y urgencia intestinal

Hubo una mayor proporción de pacientes tratados con guselkumab 400 mg subcutáneo como tratamiento de inducción en comparación con los que recibieron placebo que no presentaban dolor abdominal (56 % frente al 31 %) ni urgencia intestinal (49 % frente al 24 %) en la semana 12.

Calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida relacionada con la salud específica de la enfermedad se evaluó mediante el IBDQ. Hubo una mayor proporción de pacientes en el grupo combinado de guselkumab 400 mg s.c. (61 %) que alcanzaron la remisión según el IBDQ en la semana 12, en comparación con el grupo placebo (34 %).

Enfermedad de Crohn

La eficacia y la seguridad de guselkumab se evaluaron en tres estudios clínicos de fase III en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa moderada o grave que presentaban una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a corticosteroides orales, inmunomoduladores convencionales (AZA, 6-MP, MTX) y/o terapia biológica (antagonista del TNF o vedolizumab): dos estudios de diseño idéntico de 48 semanas multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y tratamiento activo (ustekinumab) con grupos paralelos (GALAXI 2 y GALAXI 3) y un estudio de 24 semanas, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con grupos paralelos (GRAVITI). Los tres estudios tenían un diseño «treat-through», es decir, los pacientes aleatorizados al grupo de guselkumab (o ustekinumab para GALAXI 2 y GALAXI 3) mantuvieron la asignación a ese tratamiento durante todo el estudio.

GALAXI 2 y GALAXI 3

En los estudios de fase III GALAXI 2 y GALAXI 3, enfermedad de Crohn activa moderada o grave se definió como una puntuación en el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn [CDAI] de ≥ 220 y ≤ 450 y una puntuación en el Índice de Calificación Endoscópica Simplificada para EC (SES-CD) de ≥ 6 (o ≥ 4 para pacientes con enfermedad ileal aislada). Entre los criterios adicionales para GALAXI 2/3 se incluía una puntuación diaria media de frecuencia de deposiciones (FD) > 3 o una puntuación diaria media de dolor abdominal (DA) > 1 .

En los estudios GALAXI 2 y GALAXI 3, los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 2:2:2:1 para recibir una dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 200 mg subcutáneo c8s; 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 17 (semana 12) y 18 (semana 48). Los resultados de los criterios de valoración secundarios principales en la semana 48 comparados con ustekinumab se presentan en las Tablas 19 y 20.

Tabla 17: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia co-primarios y los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 12 en GALAXI 2 y GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guselkumab inducción intravenosa ^a %	Placebo %	Guselkumab inducción intravenosa ^a %
Criterios de valoración co-primarios de la eficacia				
Remisión clínica^b en la semana 12				
Población total	22 % (N=76)	47 % ^d (N=289)	15 % (N=72)	47 % ^d (N=293)
Sin tratamiento biológico previo ^c	18 % (N=34)	50 % (N=121)	15 % (N=27)	50 % (N=123)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^d	23 % (N=39)	45 % (N=150)	15 % (N=39)	47 % (N=150)
Respuesta endoscópica^e en la semana 12				
Población total	11 % (N=76)	38 % ^d (N=289)	14 % (N=72)	36 % ^d (N=293)
Sin tratamiento biológico previo ^c	15 % (N=34)	51 % (N=121)	22 % (N=27)	41 % (N=123)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^d	5 % (N=39)	27 % (N=150)	8 % (N=39)	31 % (N=150)
Criterios de valoración de la eficacia secundarios principales				
Remisión PRO-2^f en la semana 12				
Población total	21 % (N=76)	43 % ^d (N=289)	14 % (N=72)	42 % ^d (N=293)
Sin tratamiento biológico previo ^c	24 % (N=34)	43 % (N=121)	15 % (N=27)	47 % (N=123)
Fracaso del tratamiento biológico previo ^d	13 % (N=39)	41 % (N=150)	13 % (N=39)	39 % (N=150)
Respuesta de fatiga^g en la semana 12				
Población total	29 % (N=76)	45 % ^d (N=289)	18 % (N=72)	43 % ^d (N=293)
Sin tratamiento biológico previo ^c	32 % (N=34)	48 % (N=121)	19 % (N=27)	46 % (N=123)
Fracaso del tratamiento biológico previo ^d	26 % (N=39)	41 % (N=150)	18 % (N=39)	43 % (N=150)
Remisión endoscópica^h en la semana 12				
Población total	1 % (N=76)	15 % (N=289)	8 % (N=72)	16 % (N=293)
Sin tratamiento biológico previo ^c	3 % (N=34)	22 % (N=121)	19 % (N=27)	25 % (N=123)
Fracaso del tratamiento biológico previo ^d	0 % (N=39)	9 % (N=150)	0 % (N=39)	9 % (N=150)

- ^a Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8 – En esta columna se combinaron dos grupos de tratamiento con guselkumab, ya que los pacientes recibieron la misma pauta de inducción intravenosa antes de la semana 12.
- ^b Remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150.
- ^c 9 pacientes adicionales en el grupo de placebo y 38 pacientes adicionales en el grupo de guselkumab 200 mg intravenoso habían recibido tratamiento biológico previo sin fracasos.
- ^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 18: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 48 en GALAXI 2 y GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea ^a	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea ^b	Placebo (N=72)	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea ^a	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea ^b
Remisión clínica sin corticosteroides^c en la semana 48^d						
Población total	12 % (N=76)	45 % ^e (N=143)	51 % ^e (N=146)	14 % (N=72)	44 % ^e (N=143)	48 % ^e (N=150)
Respuesta endoscópica^d en la semana 48^f						
Población total	7 % (N=76)	38 % ^e (N=143)	38 % ^e (N=146)	6 % (N=72)	33 % ^e (N=143)	36 % ^e (N=150)

- ^a Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
- ^b Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
- ^c Remisión clínica sin corticosteroides se define como una puntuación CDAI < 150 en la semana 48 y no estar recibiendo corticosteroides en la semana 48.
- ^d Respuesta endoscópica se define como una mejora \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 19: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a ustekinumab en la semana 48 en GALAXI 2 y GALAXI 3

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

- ^a Dosis de inducción de ustekinumab 6 mg/kg intravenoso en la semana 0, seguida de ustekinumab 90 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
- ^b Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
- ^c Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
- ^d Combinación de remisión clínica y respuesta endoscópica como se describe a continuación^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.
- ^e Remisión endoscópica se define como una puntuación SES-CD \leq 2.
- ^f Remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150.
- ^g Remisión clínica sin corticosteroides se define como una puntuación CDAI < 150 en la semana 48 y no estar recibiendo corticosteroides en la semana 48.
- ^h Remisión clínica duradera se define como una puntuación CDAI < 150 para \geq 80 % de todas las visitas entre la semana 12 y la semana 48 (como mínimo 8 de 10 visitas), que debe incluir la semana 48.
- ⁱ Remisión PRO-2 se define como una puntuación diaria media de DA de 1 o menos y una puntuación diaria media de FD de 3 o menos, y ausencia de empeoramiento del DA o la FD desde el inicio.
- ^j p < 0,05
- ^k Las respuestas en la semana 48 se evaluaron con independencia de la respuesta clínica en la semana 12.

Tabla 20: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia con guselkumab frente a ustekinumab en la semana 48 en los estudios agrupados GALAXI 2 y GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/kg inducción intravenosa → 90 mg c8s inyección subcutánea ^a	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea ^b	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea ^c
Remisión clínica en la semana 48 y respuesta endoscópica^d en la semana 48			
Población total	34 % (N=291)	42 % (N=286)	47 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo ^e	43 % (N=121)	51 % (N=116)	55 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^f	26 % (N=156)	37 % (N=153)	41 % (N=147)
Respuesta endoscópica^g en la semana 48			
Población total	37 % (N=291)	48 % (N=286)	53 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo ^e	43 % (N=121)	59 % (N=116)	59 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^f	31 % (N=156)	43 % (N=153)	47 % (N=147)
Remisión endoscópica^h en la semana 48			
Población total	16 % (N=291)	25 % (N=286)	21 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo ^e	19 % (N=121)	34 % (N=116)	27 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^f	13 % (N=156)	21 % (N=153)	14 % (N=147)
Remisión clínicaⁱ en la semana 48			
Población total	63 % (N=291)	65 % (N=286)	70 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo ^e	75 % (N=121)	73 % (N=116)	77 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^f	53 % (N=156)	61 % (N=153)	64 % (N=147)

- ^a Dosis de inducción de ustekinumab 6 mg/kg intravenoso en la semana 0, seguida de ustekinumab 90 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
- ^b Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
- ^c Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
- ^d Combinación de remisión clínica y respuesta endoscópica como se describe a continuación.
- ^e 14 pacientes adicionales del grupo de ustekinumab, 21 pacientes adicionales del grupo de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s, y 17 pacientes adicionales del grupo de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s habían recibido tratamiento biológico previo sin fracaso.
- ^f Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (inhibidores de TNF o vedolizumab) para la enfermedad de Crohn.
- ^g Respuesta endoscópica se define como una mejora $\geq 50\%$ desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2 .
- ^h Remisión endoscópica se define como puntuación SES-CD ≤ 2 .
- ⁱ Remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150 .

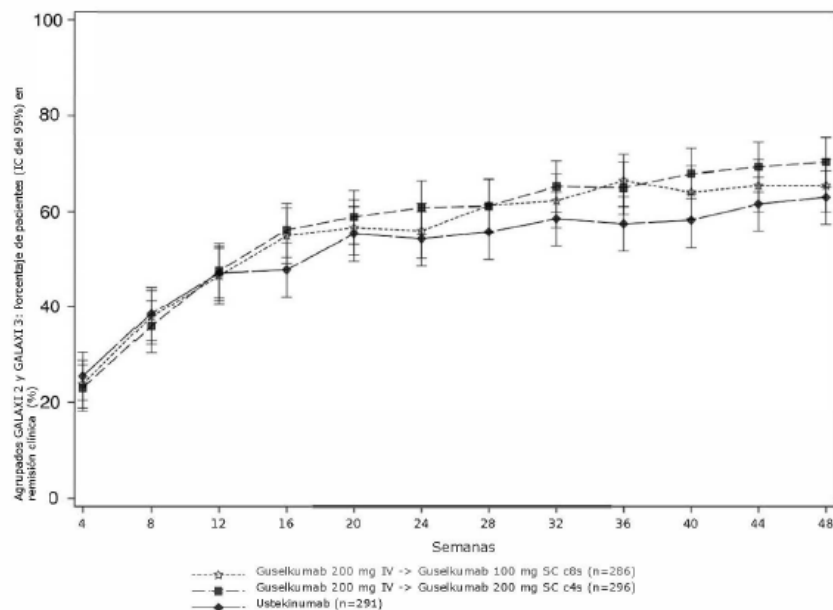
En GALAXI 2 y GALAXI 3, la eficacia y la seguridad de guselkumab se demostraron de forma consistente con independencia de la edad, el sexo, la raza y el peso corporal.

En los análisis subpoblacionales de los estudios agrupados de fase III GALAXI, los pacientes con alta carga inflamatoria tras la finalización de la pauta de inducción lograron un beneficio adicional de la pauta de mantenimiento con guselkumab 200 mg subcutáneo c4s en comparación con la pauta de mantenimiento con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s. Se observó una diferencia clínicamente significativa entre los dos grupos de dosis de guselkumab en los pacientes con una concentración de PCR > 5 mg/l después de la finalización de la pauta de inducción para los criterios de valoración de remisión clínica en la semana 48 (100 mg subcutáneo c8s: 54,1 % frente a 200 mg subcutáneo c4s: 71,0 %); respuesta endoscópica en la semana 48 (100 mg subcutáneo c8s: 36,5 % frente a 200 mg subcutáneo c4s: 50,5 %); y remisión PRO-2 en la semana 48 (100 mg subcutáneo c8s: 51,8 % frente a 200 mg subcutáneo c4s: 61,7 %).

Remisión clínica a lo largo del tiempo

Se registraron las puntuaciones CDAI en cada visita de los pacientes. La proporción de pacientes en remisión clínica hasta la semana 48 se presenta en la Figura 10.

Figura 10: Proporción de pacientes en remisión clínica hasta la semana 48 en los estudios agrupados GALAXI 2 y GALAXI 3



Calidad de vida relacionada con la salud

Se observaron mayores mejoras desde el inicio en la semana 12 en los grupos de tratamiento con guselkumab en comparación con el grupo de placebo para la calidad de vida específica de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) evaluada mediante la puntuación total del IBDQ. Las mejoras se mantuvieron hasta la semana 48 en ambos estudios.

GRAVITI

En el estudio de fase III GRAVITI, la enfermedad de Crohn activa moderada o grave se definió como una puntuación CDAI de ≥ 220 y ≤ 450 y una EC (SES-CD) de ≥ 6 (o ≥ 4 para pacientes con enfermedad ileal aislada) y una puntuación diaria media de FD ≥ 4 o de DA ≥ 2 .

En GRAVITI, los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1:1 para recibir una dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s; o una dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s; o placebo. Todos los pacientes del grupo de placebo que cumplieron los criterios de rescate recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 16, 20 y 24, seguida de una dosis de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s.

Se evaluó un total de 347 pacientes. La mediana de edad de los pacientes era de 36 años (con un intervalo de 18 a 83 años), el 58,5 % eran hombres, y el 66 % se identificaron como blancos, el 21,9 % como asiáticos y el 2,6 % como negros.

En el estudio GRAVITI, el 46,4 % de los pacientes que habían fracasado al menos a un tratamiento biológico, el 46,4 % nunca había recibido tratamiento biológico y el 7,2 % había recibido un tratamiento biológico anterior sin fracaso. Al inicio, el 29,7 % de los pacientes estaba recibiendo

corticosteroides orales y el 28,5 % de los pacientes estaba recibiendo inmunomoduladores convencionales.

Los resultados de los criterios de valoración de la eficacia co-primarios y los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales en comparación con el placebo en la semana 12 se presentan en la Tabla 21.

Tabla 21: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia co-primarios y los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 12 en GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg inyección subcutánea ^a
Criterios de valoración co-primarios de la eficacia		
Remisión clínica^b en la semana 12		
Población total	21 % (N=117)	56 % ^c (N=230)
Sin tratamiento biológico previo ^d	25 % (N=56)	50 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^e	17 % (N=53)	60 % (N=108)
Respuesta endoscópica^f en la semana 12		
Población total	21 % (N=117)	41 % ^c (N=230)
Sin tratamiento biológico previo ^d	27 % (N=56)	49 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^e	17 % (N=53)	33 % (N=108)
Criterios de valoración de la eficacia secundarios principales		
Respuesta clínica^g en la semana 12		
Población total	33 % (N=117)	73 % ^c (N=230)
Sin tratamiento biológico previo ^d	38 % (N=56)	68 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^e	28 % (N=53)	78 % (N=108)
Remisión PRO-2^h en la semana 12		
Población total	17 % (N=117)	49 % ^c (N=230)
Sin tratamiento biológico previo ^d	18 % (N=56)	44 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^e	17 % (N=53)	52 % (N=108)

^a Guselkumab 400 mg subcutáneo en la semana 0, la semana 4 y la semana 8

^b Remisión clínica: una puntuación CDAI < 150

^c p < 0,001

^d 8 pacientes adicionales en el grupo de placebo y 17 pacientes adicionales en el grupo de guselkumab 400 mg subcutáneo habían recibido tratamiento biológico previo sin fracaso.

^e Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a tratamiento biológico (inhibidores de TNF, vedolizumab) para la enfermedad de Crohn.

^f Respuesta endoscópica: una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD.

^g Respuesta clínica: una reducción ≥ 100 puntos desde el inicio en la puntuación CDAI o una puntuación CDAI < 150.

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

La remisión clínica en la semana 24 fue alcanzada por una proporción significativamente mayor de pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s en comparación con el placebo (60,9 % y 58,3 % frente a 21,4 % respectivamente, ambos valores de p < 0,001). La remisión clínica en la semana 48 fue alcanzada por el 60 % y el 66,1 % de los pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s, respectivamente (ambos valores de p < 0,001 en comparación con el placebo).

La respuesta endoscópica en la semana 48 fue alcanzada por el 44,3 % y el 51,3 % de los pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab

100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s, respectivamente (ambos valores de $p < 0,001$ en comparación con el placebo).

Calidad de vida relacionada con la salud

En el estudio GRAVITI, se observaron mejoras clínicamente significativas en la calidad de vida específica de la EII evaluada mediante la puntuación total del IBDQ en la semana 12 y la semana 24 en comparación con el placebo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con guselkumab en uno o más grupos de la población pediátrica en la psoriasis en placas, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

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

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

Después de la pauta posológica recomendada de inducción subcutánea de guselkumab 400 mg en las semanas 0, 4 y 8, la concentración sérica máxima media de guselkumab en la semana 8 se estimó en 28,8 $\mu\text{g/ml}$ en pacientes con colitis ulcerosa y en 27,7 $\mu\text{g/ml}$ en pacientes con enfermedad de Crohn. La exposición sistémica total (AUC) después de la pauta de inducción recomendada fue similar después de la inducción subcutánea e intravenosa.

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

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

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

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

Linealidad/no linealidad

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

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Después de sacar la jeringa precargada, la pluma precargada OnePress o la pluma precargada PushPen de la nevera, mantener la jeringa precargada o la pluma precargada dentro del envase de cartón y dejar que alcance la temperatura ambiente esperando 30 minutos antes de inyectar Tremfya. La jeringa precargada o las plumas precargadas no se deben agitar.

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

Cada envase contiene un prospecto de «Instrucciones de uso» que describe con detalle la preparación y administración de la jeringa precargada o las plumas precargadas.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tremfya 100 mg solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/17/1234/001 1 jeringa precargada
EU/1/17/1234/004 2 jeringas precargadas

Tremfya 100 mg OnePress solución inyectable en pluma precargada

EU/1/17/1234/002 1 pluma precargada
EU/1/17/1234/003 2 plumas precargadas

Tremfya 100 mg PushPen solución inyectable en pluma precargada

EU/1/17/1234/010 1 pluma precargada
EU/1/17/1234/011 2 plumas precargadas

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

Fecha de la primera autorización: 10 de noviembre de 2017
Fecha de la última renovación: 15 de julio de 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tremfya 200 mg solución inyectable en jeringa precargada
Tremfya 200 mg solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tremfya 200 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada contiene 200 mg de guselkumab en 2 ml de solución.

Tremfya 200 mg solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 200 mg de guselkumab en 2 ml de solución.

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal (Acm) de inmunoglobulina G1 lambda (IgG1 λ) completamente humano producido en células de Ovario de Hámster Chino (CHO) por tecnología del ADN recombinante.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable)
Solución inyectable en pluma precargada (inyectable), (PushPen)

La solución es transparente y de incolora a color amarillo claro, con un pH objetivo de 5,8 y una osmolaridad aproximada de 367,5 mOsm/l.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Colitis ulcerosa

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

Enfermedad de Crohn

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

Colitis ulcerosa

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

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

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

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

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

Enfermedad de Crohn

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

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

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

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

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

Dosis olvidadas

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se precisa un ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Hay información limitada en pacientes de edad ≥ 65 años e información muy limitada en pacientes de ≥ 75 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal o hepática

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

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Tremfya en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Via subcutánea solamente. Los lugares de inyección incluyen el abdomen, el muslo y la parte posterior de la parte superior del brazo. Tremfya no se debe inyectar en zonas donde la piel esté sensible, amoratada, enrojecida, dura, gruesa o escamosa.

Después de haber aprendido correctamente la técnica de la inyección subcutánea, los pacientes podrán inyectar Tremfya si el médico lo considera apropiado. Sin embargo, el médico se debe asegurar de realizar un adecuado seguimiento de los pacientes. Se indicará a los pacientes que se inyecten toda la cantidad de solución según las «Instrucciones de uso» facilitadas en el envase.

Para recomendaciones sobre la preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

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

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

Infecciones

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

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

Evaluación de la tuberculosis previa al tratamiento

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

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

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

Vacunas

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

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

Excipientes con efecto conocido

Contenido de polisorbato 80

Este medicamento contiene 1 mg de polisorbato 80 (E433) en cada jeringa precargada/pluma precargada, equivalente a 0,5 mg/ml. Los polisorbatos pueden provocar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con sustratos del CYP450

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

Terapia inmunosupresora concomitante o fototerapia

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 1 contiene un listado de las reacciones adversas observadas tanto en los estudios clínicos de psoriasis, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn como en reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo a la Clasificación por Órganos y sistemas de MedDRA y por orden de frecuencia, empleando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida

(no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas

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

Descripción de algunas reacciones adversas

Transaminasas elevadas

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

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

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

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

^a periodo controlado con placebo

^b no se incluyen los pacientes aleatorizados a placebo en el momento basal y reasignados a guselkumab

^c número de pacientes con al menos una evaluación después del momento basal para la prueba analítica específica dentro del periodo de tiempo.

En los estudios clínicos de psoriasis, durante 1 año, la frecuencia de las elevaciones de las transaminasas (ALT y AST) para la dosis de guselkumab c8s fue parecida a la observada con la dosis de guselkumab c4s en los estudios clínicos de artritis psoriásica. Durante 5 años, la incidencia de elevación de las transaminasas no se incrementó por año de tratamiento con guselkumab. La mayoría de las elevaciones de las transaminasas fueron ≤ 3 x LSN.

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

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

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

Recuento de neutrófilos disminuido

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

Gastroenteritis

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

Reacciones en el lugar de inyección

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

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

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

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

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

subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y ninguna fue grave.

Inmunogenicidad

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

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

En los estudios clínicos se han administrado dosis intravenosas de guselkumab de hasta 1 200 mg y dosis subcutáneas de hasta 400 mg en una visita de administración única sin toxicidad limitante de

dosis. En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas y administrar el tratamiento sintomático apropiado inmediatamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal (AcM) IgG1 λ humano que se une selectivamente a la proteína interleucina 23 (IL-23) con gran especificidad y afinidad a través del sitio de unión al antígeno. La IL-23 es una citocina que participa en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Al impedir la unión de la IL-23 a su receptor, guselkumab inhibe la señalización celular dependiente de IL-23 y la liberación de citocinas proinflamatorias.

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

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

Efectos farmacodinámicos

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

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

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

también redujo las concentraciones de ARN de la biopsia de la mucosa del colon de IL-17A, IL-22 e IFN γ en la semana 12.

Eficacia clínica y seguridad

Colitis ulcerosa

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

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

Estudio de inducción: QUASAR IS

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

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

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

El criterio de valoración principal fue la remisión clínica definida por el mMS en la semana 12. Los criterios de valoración secundarios en la semana 12 fueron la remisión sintomática, la curación endoscópica, la respuesta clínica, la curación histo-endoscópica de la mucosa, la respuesta a la fatiga y la remisión según el IBDQ (cuestionario para la enfermedad inflamatoria intestinal [por sus siglas en inglés *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*]) (Tabla 3).

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

Tabla 3: Proporción de pacientes que alcanzaron los criterios de valoración de la eficacia en la Semana 12 en QUASAR IS

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

Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	34 % (N=137)	62 % (N=202)	28 % (18 %, 38 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	24 % (N=136)	39 % (N=208)	15 % (5 %, 25 %)

- ^a Guselkumab 200 mg como inducción intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8.
- ^b Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
- ^c $p < 0,001$, diferencia entre tratamientos ajustada (IC del 95 %) basado en el método Cochran-Mantel-Haenszel (ajustado por factores de estratificación: estado de fracaso biológico y/o de inhibidores de JAK y uso concomitante de corticosteroides al inicio del estudio).
- ^d Otros 7 pacientes en el grupo placebo y 11 pacientes en el grupo de guselkumab estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico o inhibidor de JAK, pero no fracasaron.
- ^e Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF alpha, vedolizumab) y/o un inhibidor de Janus quinasa (JAK) para la colitis ulcerosa.
- ^f Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial de la inducción, y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.
- ^g Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
- ^h Disminución desde el valor inicial de la inducción en la puntuación Mayo modificada en ≥ 30 % y ≥ 2 puntos, con una disminución ≥ 1 punto desde el valor inicial en la subpuntuación de hemorragia rectal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 ó 1.
- ⁱ Una combinación de curación histológica (infiltración de neutrófilos en < 5 % de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación según el sistema de clasificación de Geboes) y curación endoscópica según la definición anterior.
- ^j La fatiga se evaluó mediante el formulario breve PROMIS-Fatiga 7a. La respuesta a la fatiga se definió como una mejora ≥ 7 puntos con respecto al valor inicial, que se considera clínicamente significativa.
- ^k Puntuación total del cuestionario para la enfermedad inflamatoria intestinal ≥ 170 .

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

Subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones

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

Estudio de mantenimiento: QUASAR MS

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

El criterio de valoración principal fue la remisión clínica definida por la mMS en la semana 44. Los criterios de valoración secundarios en la semana 44 incluían, entre otros, la remisión sintomática, la curación endoscópica, la remisión clínica sin corticosteroides, la curación histo-endoscópica de la mucosa, la respuesta a la fatiga y la remisión según IBDQ (Tabla 4).

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

Tabla 4: Proporción de pacientes que alcanzaron los criterios de valoración de la eficacia en la Semana 44 en QUASAR MS

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 100 mg c8s inyección subcutánea ^a %	Guselkumab 200 mg c4s inyección subcutánea ^b %	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg

Remisión clínica^e					
Población total ^d	19 % (N=190)	45 % (N=188)	50 % (N=190)	25 % (16 %, 34 %)*	30 % (21 %, 38 %)*
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	26 % (N=108)	50 % (N=105)	58 % (N=96)	24 % (12 %, 36 %)	29 % (17 %, 41 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	8 % (N=75)	40 % (N=77)	40 % (N=88)	30 % (19 %, 42 %)	32 % (21 %, 44 %)
Remisión sintomática^h					
Población total ^d	37 % (N=190)	70 % (N=188)	69 % (N=190)	32 % (23 %, 41 %)*	31 % (21 %, 40 %)*
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	46 % (N=108)	74 % (N=105)	76 % (N=96)	28 % (15 %, 40 %)	28 % (15 %, 41 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	24 % (N=75)	65 % (N=77)	60 % (N=88)	39 % (26 %, 52 %)	37 % (23 %, 50 %)
Remisión clínica sin corticosteroidesⁱ					
Población total ^d	18 % (N=190)	45 % (N=188)	49 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %)*	29 % (20 %, 38 %)*
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	26 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	24 % (12 %, 36 %)	27 % (14 %, 39 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	7 % (N=75)	40 % (N=77)	40 % (N=88)	32 % (21 %, 43 %)	34 % (23 %, 45 %)
Curación endoscópica^j					
Población total ^d	19 % (N=190)	49 % (N=188)	52 % (N=190)	30 % (21 %, 38 %)*	31 % (22 %, 40 %)*
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	26 % (N=108)	53 % (N=105)	59 % (N=96)	27 % (15 %, 40 %)	30 % (18 %, 42 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	8 % (N=75)	45 % (N=77)	42 % (N=88)	36 % (24 %, 48 %)	35 % (23 %, 46 %)
Curación histo-endoscópica de la mucosa^k					
Población total ^d	17 % (N=190)	44 % (N=188)	48 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %)*	30 % (21 %, 38 %)*
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	23 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	26 % (14 %, 38 %)	30 % (17 %, 42 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	8 % (N=75)	38 % (N=77)	39 % (N=88)	28 % (16 %, 39 %)	31 % (20 %, 43 %)
Respuesta clínica^l					
Población total ^d	43 % (N=190)	78 % (N=188)	75 % (N=190)	34 % (25 %, 43 %)*	31 % (21 %, 40 %)*

Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	54 % (N=108)	83 % (N=105)	81 % (N=96)	29 % (17 %, 41 %)	26 % (14 %, 39 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	28 % (N=75)	70 % (N=77)	67 % (N=88)	41 % (27 %, 54 %)	39 % (26 %, 53 %)
Mantenimiento de la remisión clínica en la semana 44 en pacientes que alcanzaron la remisión clínica 12 semanas después de la inducción					
Población total ^a	34 % (N=59)	61 % (N=66)	72 % (N=69)	26 % (9 %, 43 %) ^m	38 % (23 %, 54 %) ^a
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	34 % (N=41)	65 % (N=43)	79 % (N=48)	31 % (9 %, 51 %)	45 % (25 %, 62 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	27 % (N=15)	60 % (N=20)	56 % (N=18)	33 % (-1 %, 62 %)	29 % (-6 %, 59 %)
Normalización endoscópica^a					
Población total ^d	15 % (N=190)	35 % (N=188)	34 % (N=190)	18 % (10 %, 27 %)*	17 % (9 %, 25 %)*
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	20 % (N=108)	38 % (N=105)	42 % (N=96)	17 % (6 %, 29 %)	17 % (6 %, 29 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	8 % (N=75)	31 % (N=77)	24 % (N=88)	21 % (10 %, 33 %)	16 % (6 %, 26 %)
Respuesta a la fatiga^a					
Población total ^d	29 % (N=190)	51 % (N=188)	43 % (N=190)	20 % (11 %, 29 %)*	13 % (3 %, 22 %) ^m
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	36 % (N=108)	51 % (N=105)	53 % (N=96)	15 % (2 %, 28 %)	16 % (3 %, 29 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	19 % (N=75)	47 % (N=77)	32 % (N=88)	27 % (13 %, 40 %)	13 % (1 %, 26 %)
Remisión IBDQ^p					
Población total ^d	37 % (N=190)	64 % (N=188)	64 % (N=190)	26 % (17 %, 36 %)*	26 % (16 %, 35 %)*
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	49 % (N=108)	68 % (N=105)	74 % (N=96)	19 % (6 %, 32 %)	24 % (11 %, 37 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	19 % (N=75)	58 % (N=77)	53 % (N=88)	38 % (26 %, 50 %)	35 % (23 %, 48 %)

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

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

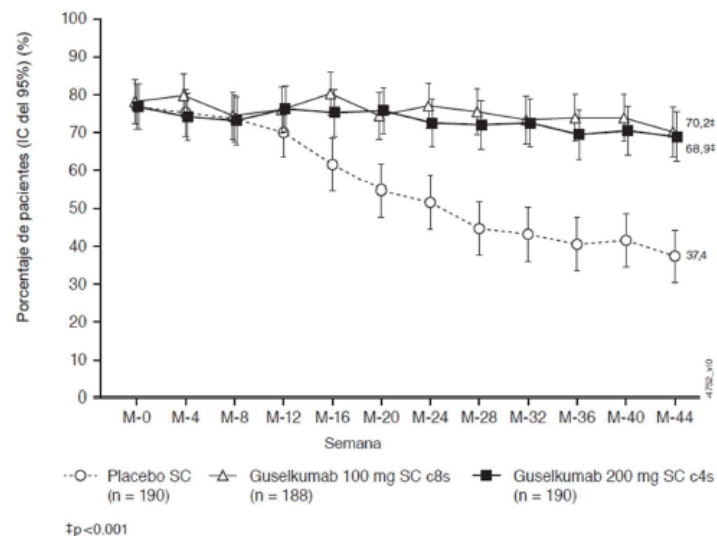
En QUASAR MS, los pacientes con una carga inflamatoria elevada tras completar la pauta posológica de inducción obtuvieron un beneficio adicional de la dosis de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s en comparación con la dosis de 100 mg subcutánea c8s. Se observaron diferencias numéricas clínicamente significativas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

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

Remisión sintomática a lo largo del tiempo

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

Figura 1: Proporción de pacientes en remisión sintomática hasta la Semana 44 en QUASAR MS



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

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

Recuperación de la eficacia tras la pérdida de respuesta a guselkumab

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

Evaluación histológica y endoscópica

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

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

Resultados compuestos histológico-endoscópicos de la mucosa

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

Calidad de vida relacionada con la salud

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

Hospitalizaciones relacionadas con la colitis ulcerosa

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

ASTRO

En el estudio ASTRO, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 para recibir tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 100 mg subcutáneo cada 8 semanas, o para recibir tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 200 mg subcutáneo cada 4 semanas, o para recibir placebo.

Se evaluó un total de 418 pacientes. La mediana de edad de los pacientes fue de 40 años (intervalo, 18-80 años), el 38,8 % eran mujeres; y el 64,6 % se identificaron como blancos, el 28,9 % como asiáticos y el 3,1 % como negros.

Los pacientes incluidos en el estudio pudieron recibir dosis estables de aminosalicilatos orales, inmunomoduladores (AZA, 6-MP, MTX) y/o corticosteroides orales (hasta 20 mg/día de prednisona o equivalente). En el momento basal, el 77,3 % de los pacientes estaban en tratamiento con aminosalicilatos, el 20,1 % de los pacientes estaban siendo tratados con inmunomoduladores y el 32,8 % de los pacientes estaban recibiendo corticosteroides. No se permitió el uso concomitante de tratamientos biológicos, inhibidores de JAK ni S1PRM. El 40,2 % de los pacientes no habían respondido a un tratamiento previo con al menos un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM, el 58,1 % no habían recibido previamente tratamientos biológicos, inhibidores de JAK ni S1PRM y el 1,7 % habían recibido y respondido previamente a un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM.

En el estudio ASTRO, el criterio de valoración principal fue la remisión clínica en la semana 12 según lo definido por la mMS. Los criterios de valoración secundarios en la semana 12 fueron la remisión sintomática, la curación endoscópica, la respuesta clínica y la curación histo-endoscópica de la mucosa (ver Tabla 5). Los criterios de valoración secundarios en semana 24 fueron la remisión clínica y la curación endoscópica (ver Tabla 6).

Tabla 5: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de eficacia en la semana 12 en ASTRO

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 400 mg inducción subcutánea ^a %	Diferencia del tratamiento frente a placebo (IC del 95 %) ^b
Remisión clínica^c			
Población total	6 % (N=139)	28 % (N=279)	21 % (15 %, 28 %)*
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^d	9 % (N=79)	36 % (N=164)	27 % (18 %, 37 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^e	4 % (N=56)	16 % (N=112)	12 % (3 %, 20 %)
Remisión sintomática^d			
Población total	21 % (N=139)	51 % (N=279)	30 % (22 %, 39 %)*
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^d	25 % (N=79)	59 % (N=164)	34 % (22 %, 46 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^e	14 % (N=56)	41 % (N=112)	26 % (13 %, 39 %)
Curación endoscópica^h			
Población total	13 % (N=139)	37 % (N=279)	24 % (17 %, 32 %)*
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^d	18 % (N=79)	46 % (N=164)	28 % (17 %, 40 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^e	7 % (N=56)	24 % (N=112)	16 % (6 %, 26 %)
Respuesta clínica^d			
Población total	35 % (N=139)	66 % (N=279)	31 % (22 %, 40 %)*
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^d	42 % (N=79)	71 % (N=164)	30 % (17 %, 43 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^e	25 % (N=56)	57 % (N=112)	31 % (17 %, 45 %)
Curación histo-endoscópica de la mucosa^l			
Población total	11 % (N=139)	30 % (N=279)	20 % (12 %, 27 %)*
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^d	14 % (N=79)	38 % (N=164)	25 % (14 %, 35 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^e	7 % (N=56)	19 % (N=112)	11 % (1 %, 20 %)

^a Inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8.

^b La diferencia entre tratamientos ajustada y los IC se basaron en la diferencia de riesgo común determinada mediante ponderaciones por estratos de Mantel-Haenszel y el estimador de la varianza de Sato. Las variables de estratificación utilizadas fueron el fracaso previo de un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK y/o un S1PRM (sí o no) y la subpuntuación endoscópica de Mayo en el momento basal (moderada [2] o intensa [3]).

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

^d Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.

^e $p < 0,001$.

^f Otros 4 pacientes en el grupo placebo y 3 pacientes en el grupo de guselkumab estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM, pero no hubo fracaso.

^g Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF, vedolizumab), un inhibidor de JAK y/o un S1PRM para la colitis ulcerosa.

^h Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

- ¹ Disminución desde el valor inicial de la inducción en la puntuación Mayo modificada en $\geq 30\%$ y ≥ 2 puntos, con una disminución ≥ 1 punto desde el valor inicial en la subpuntuación de hemorragia rectal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 ó 1.
- ² Una subpuntuación de endoscopia de 0, o de 1 sin friabilidad y una puntuación de Geboes $\leq 3,1$ (indicativa de infiltración de neutrófilos en $< 5\%$ de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación).

Tabla 6: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de eficacia en la semana 24 en ASTRO

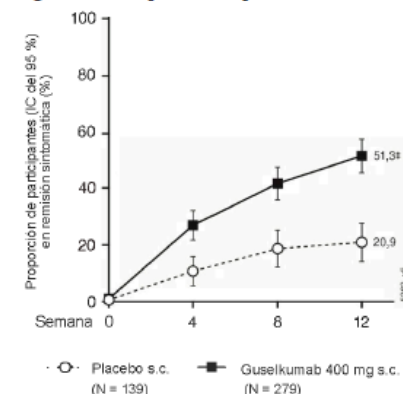
Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 400 mg inducción s.c. → 100 mg c4s inyección subcutánea ^a %	Guselkumab 400 mg inducción s.c. → 200 mg c4s inyección subcutánea ^b %	Diferencia del tratamiento frente a placebo (IC del 95 %) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remisión clínica^d					
Población total	9 % (N=139)	35 % (N=139)	36 % (N=140)	26 % (17 %, 35 %)*	27 % (18 %, 36 %)*
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	13 % (N=79)	49 % (N=81)	43 % (N=83)	37 % (24 %, 50 %)	31 % (18 %, 44 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	5 % (N=56)	16 % (N=57)	27 % (N=55)	10 % (-1 %, 21 %)	21 % (9 %, 34 %)
Curación endoscópica^h					
Población total	12 % (N=139)	40 % (N=139)	45 % (N=140)	28 % (18 %, 38 %)*	33 % (23 %, 42 %)*
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	18 % (N=79)	54 % (N=81)	52 % (N=83)	37 % (23 %, 51 %)	34 % (21 %, 48 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	5 % (N=56)	19 % (N=57)	36 % (N=55)	13 % (1 %, 25 %)	30 % (17 %, 44 %)

- ^a Tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg s.c. en las semanas 0, 4 y 8 seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 100 mg s.c. cada 8 semanas.
- ^b Tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg s.c. en las semanas 0, 4 y 8, seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 200 mg s.c. cada 4 semanas.
- ^c La diferencia entre tratamientos ajustada y los IC se basaron en la diferencia de riesgo común determinada mediante ponderaciones por estratos de Mantel-Haenszel y el estimador de la varianza de Sato. Las variables de estratificación utilizadas fueron el uso previo de biológicos, inhibidores de JAK y/o el estado de fracaso en S1PRM (sí o no), así como la subpuntuación endoscópica de Mayo en el momento basal (moderada [2] o intensa [3]).
- ^d Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
- ^e $p < 0,001$.
- ^f Otros 4 pacientes en el grupo placebo, 1 paciente en el grupo de guselkumab 100 mg y 2 pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM, pero no hubo fracaso.
- ^g Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF, vedolizumab), un inhibidor de JAK y/o un S1PRM para la colitis ulcerosa.
- ^h Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

Remisión sintomática a lo largo del tiempo

En el estudio ASTRO, la remisión sintomática, definida por una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no aumentara con respecto al valor inicial y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 hasta la semana 12, se alcanzó en una mayor proporción de pacientes de los grupos de guselkumab en comparación con el grupo placebo (Figura 2):

Figura 2: Proporción de pacientes en remisión sintomática hasta la semana 12 en ASTRO



* $p < 0,001$

Subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones

Se observaron disminuciones en las subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones ya en la semana 2 en los pacientes tratados con guselkumab en comparación con los que recibieron placebo.

Evaluación histológica y endoscópica

La remisión histológica en la semana 12 se alcanzó en el 44 % de los pacientes que recibieron tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en comparación con el 20 % de los pacientes que recibieron placebo.

La normalización endoscópica en la semana 24 se alcanzó en el 21 % y el 26 % de los pacientes que recibieron tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo, seguido de guselkumab 100 mg administrado por inyección subcutánea en la semana 16 y cada 8 semanas a partir de entonces, o de guselkumab 200 mg administrado por inyección subcutánea en la semana 12 y cada 4 semanas a partir de entonces, respectivamente, en comparación con el 4 % de los pacientes que recibieron placebo.

Dolor abdominal y urgencia intestinal

Hubo una mayor proporción de pacientes tratados con guselkumab 400 mg subcutáneo como tratamiento de inducción en comparación con los que recibieron placebo que no presentaban dolor abdominal (56 % frente al 31 %) ni urgencia intestinal (49 % frente al 24 %) en la semana 12.

Calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida relacionada con la salud específica de la enfermedad se evaluó mediante el IBDQ. Hubo una mayor proporción de pacientes en el grupo combinado de guselkumab 400 mg s.c. (61 %) que alcanzaron la remisión según el IBDQ en la semana 12, en comparación con el grupo placebo (34 %).

Enfermedad de Crohn

La eficacia y la seguridad de guselkumab se evaluaron en tres estudios clínicos de fase III en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa moderada o grave que presentaban una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a corticosteroides orales, inmunomoduladores convencionales (AZA, 6-MP, MTX) y/o terapia biológica (antagonista del TNF o vedolizumab): dos estudios de diseño idéntico de 48 semanas multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y tratamiento activo (ustekinumab) con grupos paralelos (GALAXI 2 y GALAXI 3) y un estudio de 24 semanas, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlados con placebo con grupos paralelos

(GRAVITI). Los tres estudios tenían un diseño «treat-through», es decir, los pacientes aleatorizados al grupo de guselkumab (o ustekinumab para GALAXI 2 y GALAXI 3) mantuvieron la asignación a ese tratamiento durante todo el estudio.

GALAXI 2 y GALAXI 3

En los estudios de fase III GALAXI 2 y GALAXI 3, enfermedad de Crohn activa moderada o grave se definió como una puntuación en el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn [CDAI] de ≥ 220 y ≤ 450 y una puntuación en el Índice de Calificación Endoscópica Simplificada para EC (SES-CD) de ≥ 6 (o ≥ 4 para pacientes con enfermedad ileal aislada). Entre los criterios adicionales para GALAXI 2/3 se incluía una puntuación diaria media de frecuencia de deposiciones (FD) > 3 o una puntuación diaria media de dolor abdominal (DA) > 1 .

En los estudios GALAXI 2 y GALAXI 3, los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 2:2:1 para recibir una dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s; o una dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s; o una dosis de inducción de ustekinumab de aproximadamente 6 mg/kg intravenoso en la semana 0, seguida de una dosis de mantenimiento de ustekinumab 90 mg subcutáneo c8s; o placebo. Los pacientes que no respondieron al placebo recibieron ustekinumab a partir de la semana 12.

Se evaluó un total de 1 021 pacientes en GALAXI 2 (n=508) y GALAXI 3 (n=513). La mediana de edad era de 34 años (con intervalo 18 a 83 años), el 57,6 % eran hombres; y el 74,3 % se identificaron como blancos, el 21,3 % como asiáticos y el 1,5 % como negros.

En GALAXI 2, el 52,8 % de los pacientes habían fracasado previamente al menos a un tratamiento biológico (el 50,6 % eran intolerantes o habían fracasado al menos a 1 tratamiento anti-TNF α anterior, el 7,5 % eran intolerantes o habían fracasado a un tratamiento anterior con vedolizumab), el 41,9 % nunca había recibido tratamiento biológico y el 5,3 % había recibido un tratamiento biológico anterior sin fracaso. Al inicio, el 37,4 % de los pacientes estaba recibiendo corticosteroides orales y el 29,9 % de los pacientes estaba recibiendo inmunomoduladores convencionales.

En GALAXI 3, el 51,9 % de los pacientes habían fracasado anteriormente al menos a un tratamiento biológico (el 50,3 % eran intolerantes o habían fracasado al menos a 1 tratamiento anterior anti-TNF α , el 9,6 % eran intolerantes o habían fracasado a un tratamiento anterior con vedolizumab), el 41,5 % nunca había recibido tratamiento biológico y el 6,6 % había recibido un tratamiento biológico anterior sin fracaso. Al inicio, el 36,1 % de los pacientes estaba recibiendo corticosteroides orales y el 30,2 % de los pacientes estaban recibiendo inmunomoduladores convencionales.

Los resultados de los criterios de valoración co-primarios y los criterios de valoración secundarios principales en comparación con el placebo en GALAXI 2 y GALAXI 3 se presentan en las Tablas 7 (semana 12) y 8 (semana 48). Los resultados de los criterios de valoración secundarios principales en la semana 48 comparados con ustekinumab se presentan en las Tablas 9 y 10.

Tabla 7: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia co-primarios y los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 12 en GALAXI 2 y GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guselkumab inducción intravenosa ^a %	Placebo %	Guselkumab inducción intravenosa ^a %
Criterios de valoración co-primarios de la eficacia				
Remisión clínica^b en la semana 12				
Población total	22 % (N=76)	47 % ⁱ (N=289)	15 % (N=72)	47 % ⁱ (N=293)
Sin tratamiento biológico previo ^c	18 % (N=34)	50 % (N=121)	15 % (N=27)	50 % (N=123)

Fracaso de tratamiento biológico previo ^d	23 % (N=39)	45 % (N=150)	15 % (N=39)	47 % (N=150)
Respuesta endoscópica^e en la semana 12				
Población total	11 % (N=76)	38 % ^j (N=289)	14 % (N=72)	36 % ^j (N=293)
Sin tratamiento biológico previo ^c	15 % (N=34)	51 % (N=121)	22 % (N=27)	41 % (N=123)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^d	5 % (N=39)	27 % (N=150)	8 % (N=39)	31 % (N=150)
Criterios de valoración de la eficacia secundarios principales				
Remisión PRO-2^f en la semana 12				
Población total	21 % (N=76)	43 % ^j (N=289)	14 % (N=72)	42 % ^j (N=293)
Sin tratamiento biológico previo ^c	24 % (N=34)	43 % (N=121)	15 % (N=27)	47 % (N=123)
Fracaso del tratamiento biológico previo ^d	13 % (N=39)	41 % (N=150)	13 % (N=39)	39 % (N=150)
Respuesta de fatiga^g en la semana 12				
Población total	29 % (N=76)	45 % ^j (N=289)	18 % (N=72)	43 % ^j (N=293)
Sin tratamiento biológico previo ^c	32 % (N=34)	48 % (N=121)	19 % (N=27)	46 % (N=123)
Fracaso del tratamiento biológico previo ^d	26 % (N=39)	41 % (N=150)	18 % (N=39)	43 % (N=150)
Remisión endoscópica^h en la semana 12				
Población total	1 % (N=76)	15 % (N=289)	8 % (N=72)	16 % (N=293)
Sin tratamiento biológico previo ^c	3 % (N=34)	22 % (N=121)	19 % (N=27)	25 % (N=123)
Fracaso del tratamiento biológico previo ^d	0 % (N=39)	9 % (N=150)	0 % (N=39)	9 % (N=150)

^a Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8 – En esta columna se combinaron dos grupos de tratamiento con guselkumab, ya que los pacientes recibieron la misma pauta de inducción intravenosa antes de la semana 12.

^b Remisión clínica se define como una puntuación CDAI ≤ 150 .

^c 9 pacientes adicionales en el grupo de placebo y 38 pacientes adicionales en el grupo de guselkumab 200 mg intravenoso habían recibido tratamiento biológico previo sin fracaso.

^d Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (inhibidores de TNF o vedolizumab) para la enfermedad de Crohn.

^e Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2 .

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

^g Respuesta de fatiga se define como una mejora de ≥ 7 puntos en el cuestionario abreviado de valoración de la fatiga PROMIS 7a.

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

ⁱ $p < 0,001$

^j $p < 0,05$

Tabla 8: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 48 en GALAXI 2 y GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea ^a	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea ^b	Placebo (N=72)	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea ^a	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea ^b
Remisión clínica sin corticosteroides^c en la semana 48^f						
Población total	12 % (N=76)	45 % ^e (N=143)	51 % ^e (N=146)	14 % (N=72)	44 % ^e (N=143)	48 % ^e (N=150)
Respuesta endoscópica^d en la semana 48^f						
Población total	7 % (N=76)	38 % ^e (N=143)	38 % ^e (N=146)	6 % (N=72)	33 % ^e (N=143)	36 % ^e (N=150)

- a Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
- b Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
- c Remisión clínica sin corticosteroides se define como una puntuación CDAI < 150 en la semana 48 y no estar recibiendo corticosteroides en la semana 48.
- d Respuesta endoscópica se define como una mejora $\geq 50\%$ desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2 .
- e $p < 0,001$
- f Los pacientes que cumplieron los criterios de respuesta inadecuada en la semana 12 se consideraron pacientes que no respondieron al tratamiento en la semana 48, con independencia del grupo de tratamiento.

Tabla 9: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a ustekinumab en la semana 48 en GALAXI 2 y GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg inducción intravenosa → 90 mg c8s inyección subcutánea ^a	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea ^b	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea ^c	Ustekinumab 6 mg/kg inducción intravenosa → 90 mg c8s inyección subcutánea ^a	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea ^b	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea ^c
Remisión clínica en la semana 48 y respuesta endoscópica^d en la semana 48						
Población total	39 % (N=143)	42 % (N=143)	49 % (N=146)	28 % (N=148)	41 % ^k (N=143)	45 % ^k (N=150)
Respuesta endoscópica^e en la semana 48^l						
Población total	42 % (N=143)	49 % (N=143)	56 % (N=146)	32 % (N=148)	47 % (N=143)	49 % (N=150)
Remisión endoscópica^f en la semana 48						
Población total	20 % (N=143)	27 % (N=143)	24 % (N=146)	13 % (N=148)	24 % ^k (N=143)	19 % (N=150)
Remisión clínica^g en la semana 48						
Población total	65 % (N=143)	64 % (N=143)	75 % (N=146)	61 % (N=148)	66 % (N=143)	66 % (N=150)
Remisión clínica sin corticosteroides^h en la semana 48^l						
Población total	61 % (N=143)	63 % (N=143)	71 % (N=146)	59 % (N=148)	64 % (N=143)	64 % (N=150)
Remisión clínica duraderaⁱ 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)
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)	34 % (N=291)	48 % (N=286)	53 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo ^e	43 % (N=121)	51 % (N=116)	55 % (N=128)	43 % (N=121)	59 % (N=116)	59 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^f	26 % (N=156)	37 % (N=153)	41 % (N=147)	26 % (N=156)	43 % (N=153)	47 % (N=147)
Respuesta endoscópica^g en la semana 48						
Población total	37 % (N=291)	48 % (N=286)	53 % (N=296)	37 % (N=291)	48 % (N=286)	53 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo ^e	43 % (N=121)	59 % (N=116)	59 % (N=128)	43 % (N=121)	59 % (N=116)	59 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^f	31 % (N=156)	43 % (N=153)	47 % (N=147)	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)	16 % (N=291)	25 % (N=286)	21 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo ^e	19 % (N=121)	34 % (N=116)	27 % (N=128)	19 % (N=121)	34 % (N=116)	27 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^f	13 % (N=156)	21 % (N=153)	14 % (N=147)	13 % (N=156)	21 % (N=153)	14 % (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 Respuesta endoscópica se define como una mejora $\geq 50\%$ 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 $\geq 80\%$ de todas las visitas entre la semana 12 y la semana 48 (como mínimo 8 de 10 visitas), que debe incluir la semana 48.
- j Remisión PRO-2 se define como una puntuación diaria media de DA de 1 o menos y una puntuación diaria media de FD de 3 o menos, y ausencia de empeoramiento del DA o la FD desde el inicio.
- k $p < 0,05$
- l Las respuestas en la semana 48 se evaluaron con independencia de la respuesta clínica en la semana 12

Tabla 10: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia con guselkumab frente a ustekinumab en la semana 48 en los estudios agrupados GALAXI 2 y GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/kg inducción intravenosa → 90 mg c8s inyección subcutánea ^a	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea ^b	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea ^c
Remisión clínica en la semana 48 y respuesta endoscópica^d en la semana 48			
Población total	34 % (N=291)	42 % (N=286)	47 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo ^e	43 % (N=121)	51 % (N=116)	55 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^f	26 % (N=156)	37 % (N=153)	41 % (N=147)
Respuesta endoscópica^g en la semana 48			
Población total	37 % (N=291)	48 % (N=286)	53 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo ^e	43 % (N=121)	59 % (N=116)	59 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^f	31 % (N=156)	43 % (N=153)	47 % (N=147)
Remisión endoscópica^h en la semana 48			
Población total	16 % (N=291)	25 % (N=286)	21 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo ^e	19 % (N=121)	34 % (N=116)	27 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^f	13 % (N=156)	21 % (N=153)	14 % (N=147)

Remisión clínica ^a en la semana 48			
Población total	63 % (N=291)	65 % (N=286)	70 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo ^e	75 % (N=121)	73 % (N=116)	77 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^f	53 % (N=156)	61 % (N=153)	64 % (N=147)

- ^a Dosis de inducción de ustekinumab 6 mg/kg intravenoso en la semana 0, seguida de ustekinumab 90 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
- ^b Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
- ^c Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
- ^d Combinación de remisión clínica y respuesta endoscópica como se describe a continuación.
- ^e 14 pacientes adicionales del grupo de ustekinumab, 21 pacientes adicionales del grupo de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s, y 17 pacientes adicionales del grupo de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s habían recibido tratamiento biológico previo sin fracaso.
- ^f Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (inhibidores de TNF o vedolizumab) para la enfermedad de Crohn.
- ^g Respuesta endoscópica se define como una mejora $\geq 50\%$ desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2 .
- ^h Remisión endoscópica se define como puntuación SES-CD ≤ 2 .
- ⁱ Remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150 .

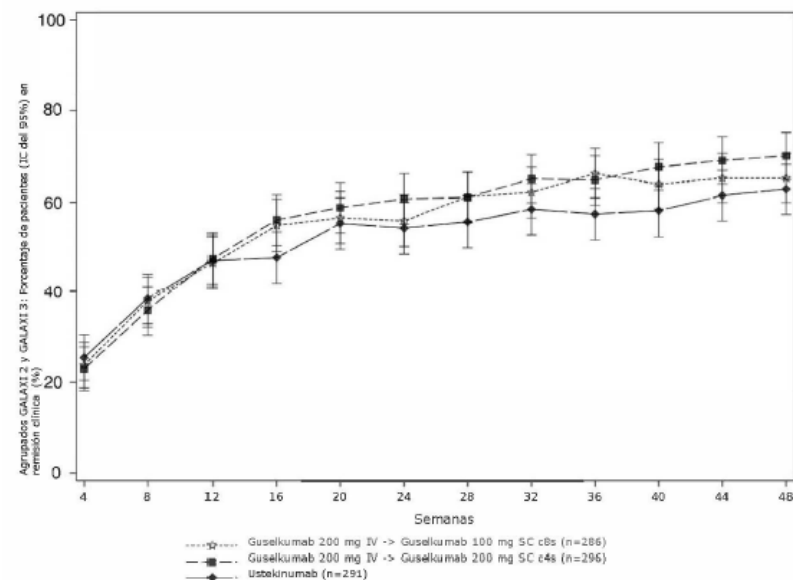
En GALAXI 2 y GALAXI 3, la eficacia y la seguridad de guselkumab se demostraron de forma consistente con independencia de la edad, el sexo, la raza y el peso corporal.

En los análisis subpoblacionales de los estudios agrupados de fase III GALAXI, los pacientes con alta carga inflamatoria tras la finalización de la pauta de inducción lograron un beneficio adicional de la pauta de mantenimiento con guselkumab 200 mg subcutáneo c4s en comparación con la pauta de mantenimiento con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s. Se observó una diferencia clínicamente significativa entre los dos grupos de dosis de guselkumab en los pacientes con una concentración de PCR > 5 mg/l después de la finalización de la pauta de inducción para los criterios de valoración de remisión clínica en la semana 48 (100 mg subcutáneo c8s: 54,1 % frente a 200 mg subcutáneo c4s: 71,0 %); respuesta endoscópica en la semana 48 (100 mg subcutáneo c8s: 36,5 % frente a 200 mg subcutáneo c4s: 50,5 %); y remisión PRO-2 en la semana 48 (100 mg subcutáneo c8s: 51,8 % frente a 200 mg subcutáneo c4s: 61,7 %).

Remisión clínica a lo largo del tiempo

Se registraron las puntuaciones CDAI en cada visita de los pacientes. La proporción de pacientes en remisión clínica hasta la semana 48 se presenta en la Figura 3.

Figura 3: Proporción de pacientes en remisión clínica hasta la semana 48 en los estudios agrupados GALAXI 2 y GALAXI 3



Calidad de vida relacionada con la salud

Se observaron mayores mejoras desde el inicio en la semana 12 en los grupos de tratamiento con guselkumab en comparación con el grupo de placebo para la calidad de vida específica de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) evaluada mediante la puntuación total del IBDQ. Las mejoras se mantuvieron hasta la semana 48 en ambos estudios.

GRAVITI

En el estudio de fase III GRAVITI, la enfermedad de Crohn activa moderada o grave se definió como una puntuación CDAI de ≥ 220 y ≤ 450 y una EC (SES-CD) de ≥ 6 (o ≥ 4 para pacientes con enfermedad ileal aislada) y una puntuación diaria media de FD ≥ 4 o de DA ≥ 2 .

En GRAVITI, los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1:1 para recibir una dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s; o una dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s; o placebo. Todos los pacientes del grupo de placebo que cumplieron los criterios de rescate recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 16, 20 y 24, seguida de una dosis de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s.

Se evaluó un total de 347 pacientes. La mediana de edad de los pacientes era de 36 años (con un intervalo de 18 a 83 años), el 58,5 % eran hombres, y el 66 % se identificaron como blancos, el 21,9 % como asiáticos y el 2,6 % como negros.

En el estudio GRAVITI, el 46,4 % de los pacientes que habían fracasado al menos a un tratamiento biológico, el 46,4 % nunca había recibido tratamiento biológico y el 7,2 % había recibido un tratamiento biológico anterior sin fracaso. Al inicio, el 29,7 % de los pacientes estaba recibiendo corticosteroides orales y el 28,5 % de los pacientes estaba recibiendo inmunomoduladores convencionales.

Los resultados de los criterios de valoración de la eficacia co-primarios y los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales en comparación con el placebo en la semana 12 se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia co-primarios y los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 12 en GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg inyección subcutánea ^a
Criterios de valoración co-primarios de la eficacia		
Remisión clínica^b en la semana 12		
Población total	21 % (N=117)	56 % ^c (N=230)
Sin tratamiento biológico previo ^d	25 % (N=56)	50 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^e	17 % (N=53)	60 % (N=108)
Respuesta endoscópica^f en la semana 12		
Población total	21 % (N=117)	41 % ^c (N=230)
Sin tratamiento biológico previo ^d	27 % (N=56)	49 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^e	17 % (N=53)	33 % (N=108)
Criterios de valoración de la eficacia secundarios principales		
Respuesta clínica^g en la semana 12		
Población total	33 % (N=117)	73 % ^c (N=230)
Sin tratamiento biológico previo ^d	38 % (N=56)	68 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^e	28 % (N=53)	78 % (N=108)
Remisión PRO-2^h en la semana 12		
Población total	17 % (N=117)	49 % ^c (N=230)
Sin tratamiento biológico previo ^d	18 % (N=56)	44 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^e	17 % (N=53)	52 % (N=108)

^a Guselkumab 400 mg subcutáneo en la semana 0, la semana 4 y la semana 8

^b Remisión clínica: una puntuación CDAI < 150

^c $p < 0,001$

^d 8 pacientes adicionales en el grupo de placebo y 17 pacientes adicionales en el grupo de guselkumab 400 mg subcutáneo habían recibido tratamiento biológico previo sin fracaso.

^e Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a tratamiento biológico (inhibidores de TNF, vedolizumab) para la enfermedad de Crohn.

^f Respuesta endoscópica: una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD.

^g Respuesta clínica: una reducción ≥ 100 puntos desde el inicio en la puntuación CDAI o una puntuación CDAI < 150.

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

La remisión clínica en la semana 24 fue alcanzada por una proporción significativamente mayor de pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s en comparación con el placebo (60,9 % y 58,3 % frente a 21,4 % respectivamente, ambos valores de $p < 0,001$). La remisión clínica en la semana 48 fue alcanzada por el 60 % y el 66,1 % de los pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s, respectivamente (ambos valores de $p < 0,001$ en comparación con el placebo).

La respuesta endoscópica en la semana 48 fue alcanzada por el 44,3 % y el 51,3 % de los pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s, respectivamente (ambos valores de $p < 0,001$ en comparación con el placebo).

Calidad de vida relacionada con la salud

En el estudio GRAVITI, se observaron mejoras clínicamente significativas en la calidad de vida específica de la EII evaluada mediante la puntuación total del IBDQ en la semana 12 y la semana 24 en comparación con el placebo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con guselkumab en uno o más grupos de la población pediátrica en la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

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

La farmacocinética de guselkumab en pacientes con artritis psoriásica fue similar a la observada en pacientes con psoriasis. Tras la administración subcutánea de guselkumab 100 mg en las semanas 0, 4 y cada 8 semanas a partir de entonces, la concentración sérica mínima media en estado estacionario de guselkumab también fue de aproximadamente 1,2 $\mu\text{g/ml}$. Tras la administración subcutánea de guselkumab 100 mg cada 4 semanas, la concentración sérica mínima media en estado estacionario de guselkumab fue de aproximadamente 3,8 $\mu\text{g/ml}$.

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

Después de la pauta posológica recomendada de inducción subcutánea de guselkumab 400 mg en las semanas 0, 4 y 8, la concentración sérica máxima media de guselkumab en la semana 8 se estimó en 28,8 $\mu\text{g/ml}$ en pacientes con colitis ulcerosa y en 27,7 $\mu\text{g/ml}$ en pacientes con enfermedad de Crohn. La exposición sistémica total (AUC) después de la pauta de inducción recomendada fue similar después de la inducción subcutánea e intravenosa.

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

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

Distribución

El volumen de distribución medio durante la fase terminal (V_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 de fase III, un total de 38 pacientes tenían 65 años o más y ninguno tenía 75 años o más. De los 859 pacientes con colitis ulcerosa expuestos a guselkumab en estudios clínicos de fase II/III e incluidos en el análisis farmacocinético poblacional, un total de 52 pacientes tenían 65 años o más, y 9 pacientes tenían 75 años o más. De los 1 009 pacientes con enfermedad de Crohn expuestos a guselkumab en estudios clínicos de fase III e incluidos en el análisis farmacocinético poblacional, un total de 39 pacientes tenían 65 años o más, y 5 pacientes tenían 75 años o más.

Los análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con psoriasis en placas, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn no revelaron cambios evidentes en el CL/F estimado de los pacientes ≥ 65 años con respecto a los pacientes < 65 años, lo que da a entender que no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se han realizado estudios específicos para determinar el efecto de la insuficiencia renal o hepática en la farmacocinética de guselkumab. Se espera que la eliminación renal de guselkumab intacto, un anticuerpo monoclonal de IgG, sea escasa y de poca importancia; de manera análoga, no se espera

que la insuficiencia hepática influya en el aclaramiento de guselkumab ya que los anticuerpos monoclonales de IgG se eliminan principalmente mediante catabolismo intracelular. Según los análisis farmacocinéticos poblacionales, el aclaramiento de creatinina o la función hepática no tuvieron un efecto significativo en el aclaramiento de guselkumab.

Peso corporal

El aclaramiento y el volumen de distribución de guselkumab aumentan a medida que aumenta el peso corporal; sin embargo, los datos observados en los ensayos clínicos indican que no está justificado un ajuste de la dosis en función del peso corporal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tremfya 200 mg solución inyectable en jeringa precargada

Solución de 2 ml en una jeringa de vidrio precargada con un tapón de goma de bromobutilo, una aguja fija y un capuchón, acoplado en un guarda-aguja automático.

Tremfya está disponible en envases que contienen una jeringa precargada y en envases múltiples conteniendo 2 (2 envases de 1) jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Tremfya 200 mg solución inyectable en pluma precargada

Solución de 2 ml en una jeringa de vidrio precargada con un tapón de goma de bromobutilo, acoplada en una pluma precargada con un protector de aguja automático.

Tremfya está disponible en un envase que contiene una pluma precargada y en un envase múltiple conteniendo 2 (2 envases de 1) plumas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tremfya 200 mg solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/17/1234/006 1 jeringa precargada
EU/1/17/1234/007 2 jeringas precargadas

Tremfya 200 mg solución inyectable en pluma precargada

EU/1/17/1234/008 1 pluma precargada
EU/1/17/1234/009 2 plumas precargadas

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

Fecha de la primera autorización: 10 de noviembre de 2017

Fecha de la última renovación: 15 de julio de 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tremfya 200 mg concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 200 mg de guselkumab en 20 ml de solución (10 mg/ml). Tras la dilución, cada ml contiene 0,8 mg de guselkumab.

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

La solución es transparente y de incolora a color amarillo claro, con un pH objetivo de 5,8 y una osmolaridad aproximada de 302,7 mOsm/l.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Colitis ulcerosa

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

Enfermedad de Crohn

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Guselkumab 200 mg concentrado para solución para perfusión solo debe utilizarse como dosis de inducción.

Posología

Colitis ulcerosa

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

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

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

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

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

Enfermedad de Crohn

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

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

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

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

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

Dosis olvidadas

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se precisa un ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Hay información limitada en pacientes de edad ≥ 65 años e información muy limitada en pacientes de ≥ 75 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal o hepática

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

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Tremfya en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Tremfya 200 mg concentrado para solución para perfusión es sólo para uso intravenoso. Se debe administrar durante un periodo de al menos una hora. Cada vial es de un solo uso. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

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

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

Infecciones

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

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

Evaluación de la tuberculosis previa al tratamiento

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

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

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

Vacunas

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

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

Excipientes con efecto conocido

Contenido de polisorbato 80

Este medicamento contiene 10 mg de polisorbato 80 (E433) en cada vial, equivalente a 0,5 mg/ml. Los polisorbatos pueden provocar reacciones alérgicas.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, esencialmente «libre de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con sustratos del CYP450

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

Terapia inmunosupresora concomitante o fototerapia

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 1 contiene un listado de las reacciones adversas observadas tanto en los estudios clínicos de psoriasis, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn como de las reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo a la Clasificación por Órganos y sistemas de MedDRA y por orden de frecuencia, empleando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas

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

Descripción de algunas reacciones adversas

Transaminasas elevadas

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

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

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

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

^a periodo controlado con placebo.

^b no se incluyen los pacientes aleatorizados a placebo en el momento basal y reasignados a guselkumab.

^c número de pacientes con al menos una evaluación después del momento basal para la prueba analítica específica dentro del periodo de tiempo.

En los estudios clínicos de psoriasis, durante 1 año, la frecuencia de las elevaciones de las transaminasas (ALT y AST) para la dosis de guselkumab c8s fue parecida a la observada con la dosis de guselkumab c4s en los estudios clínicos de artritis psoriásica. Durante 5 años, la incidencia de elevación de las transaminasas no se incrementó por año de tratamiento con guselkumab. La mayoría de las elevaciones de las transaminasas fueron ≤ 3 x LSN.

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

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

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

Recuento de neutrófilos disminuido

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

Gastroenteritis

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

Reacciones en el lugar de inyección

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

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

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

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

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

subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y ninguna fue grave.

Immunogenicidad

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

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

En los estudios clínicos se han administrado dosis intravenosas de guselkumab de hasta 1 200 mg y dosis subcutáneas de hasta 400 mg en una visita de administración única sin toxicidad limitante de

dosis. En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas y administrar el tratamiento sintomático apropiado inmediatamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal (Acm) 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 la semana 24 en comparación con el momento basal y también con el placebo.

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

también redujo las concentraciones de ARN de la biopsia de la mucosa del colon de IL-17A, IL-22 e IFN γ en la semana 12.

Eficacia clínica y seguridad

Colitis ulcerosa

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

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

Estudio de inducción: QUASAR IS

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

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

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

El criterio de valoración principal fue la remisión clínica definida por el mMS en la semana 12. Los criterios de valoración secundarios en la semana 12 fueron la remisión sintomática, la curación endoscópica, la respuesta clínica, la curación histo-endoscópica de la mucosa, la respuesta a la fatiga y la remisión según el IBDQ (cuestionario para la enfermedad inflamatoria intestinal [por sus siglas en inglés *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*]) (Tabla 3).

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

Tabla 3: Proporción de pacientes que alcanzaron los criterios de valoración de la eficacia en la semana 12 en QUASAR IS

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

Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	34 % (N=137)	62 % (N=202)	28 % (18 %, 38 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	24 % (N=136)	39 % (N=208)	15 % (5 %, 25 %)

- ^a Guselkumab 200 mg como inducción intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8.
- ^b Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
- ^c $p < 0,001$, diferencia entre tratamientos ajustada (IC del 95 %) basado en el método Cochran-Mantel-Haenszel (ajustado por factores de estratificación: estado de fracaso biológico y/o de inhibidores de JAK y uso concomitante de corticosteroides al inicio del estudio).
- ^d Otros 7 pacientes en el grupo placebo y 11 pacientes en el grupo de guselkumab estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico o inhibidor de JAK, pero no fracasaron.
- ^e Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF alpha, vedolizumab) y/o un inhibidor de Janus quinasa (JAK) para la colitis ulcerosa.
- ^f Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial de la inducción, y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.
- ^g Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
- ^h Disminución desde el valor inicial de la inducción en la puntuación Mayo modificada en $\geq 30\%$ y ≥ 2 puntos, con una disminución ≥ 1 punto desde el valor inicial en la subpuntuación de hemorragia rectal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 ó 1.
- ⁱ Una combinación de curación histológica [infiltración de neutrófilos en $<5\%$ de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación según el sistema de clasificación de Geboes] y curación endoscópica según la definición anterior.
- ^j La fatiga se evaluó mediante el formulario breve PROMIS-Fatiga 7a. La respuesta a la fatiga se definió como una mejora ≥ 7 puntos con respecto al valor inicial, que se considera clínicamente significativa.
- ^k Puntuación total del cuestionario para la enfermedad inflamatoria intestinal ≥ 170 .

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

Subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones

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

Estudio de mantenimiento: QUASAR MS

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

El criterio de valoración principal fue la remisión clínica definida por la mMS en la semana 44. Los criterios de valoración secundarios en la semana 44 incluían, entre otros, la remisión sintomática, la curación endoscópica, la remisión clínica sin corticosteroides, la curación histo-endoscópica de la mucosa, la respuesta a la fatiga y la remisión según IBDQ (Tabla 4).

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

Tabla 4: Proporción de pacientes que alcanzaron los criterios de valoración de la eficacia en la semana 44 en QUASAR MS

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 100 mg c8s inyección subcutánea ^a %	Guselkumab 200 mg c4s inyección subcutánea ^b %	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg

Remisión clínica ^c					
Población total ^d	19 % (N=190)	45 % (N=188)	50 % (N=190)	25 % (16 %, 34 %)*	30 % (21 %, 38 %)*
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	26 % (N=108)	50 % (N=105)	58 % (N=96)	24 % (12 %, 36 %)	29 % (17 %, 41 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	8 % (N=75)	40 % (N=77)	40 % (N=88)	30 % (19 %, 42 %)	32 % (21 %, 44 %)
Remisión sintomática ^h					
Población total ^d	37 % (N=190)	70 % (N=188)	69 % (N=190)	32 % (23 %, 41 %)*	31 % (21 %, 40 %)*
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	46 % (N=108)	74 % (N=105)	76 % (N=96)	28 % (15 %, 40 %)	28 % (15 %, 41 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	24 % (N=75)	65 % (N=77)	60 % (N=88)	39 % (26 %, 52 %)	37 % (23 %, 50 %)
Remisión clínica sin corticosteroides ⁱ					
Población total ^d	18 % (N=190)	45 % (N=188)	49 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %)*	29 % (20 %, 38 %)*
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	26 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	24 % (12 %, 36 %)	27 % (14 %, 39 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	7 % (N=75)	40 % (N=77)	40 % (N=88)	32 % (21 %, 43 %)	34 % (23 %, 45 %)
Curación endoscópica ^j					
Población total ^d	19 % (N=190)	49 % (N=188)	52 % (N=190)	30 % (21 %, 38 %)*	31 % (22 %, 40 %)*
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	26 % (N=108)	53 % (N=105)	59 % (N=96)	27 % (15 %, 40 %)	30 % (18 %, 42 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	8 % (N=75)	45 % (N=77)	42 % (N=88)	36 % (24 %, 48 %)	35 % (23 %, 46 %)
Curación histo-endoscópica de la mucosa ^k					
Población total ^d	17 % (N=190)	44 % (N=188)	48 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %)*	30 % (21 %, 38 %)*
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	23 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	26 % (14 %, 38 %)	30 % (17 %, 42 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	8 % (N=75)	38 % (N=77)	39 % (N=88)	28 % (16 %, 39 %)	31 % (20 %, 43 %)
Respuesta clínica ^l					
Población total ^d	43 % (N=190)	78 % (N=188)	75 % (N=190)	34 % (25 %, 43 %)*	31 % (21 %, 40 %)*

Ficha técnica guselkumab

Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	54 % (N=108)	83 % (N=105)	81 % (N=96)	29 % (17 %, 41 %)	26 % (14 %, 39 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	28 % (N=75)	70 % (N=77)	67 % (N=88)	41 % (27 %, 54 %)	39 % (26 %, 53 %)
Mantenimiento de la remisión clínica en la semana 44 en pacientes que alcanzaron la remisión clínica 12 semanas después de la inducción					
Población total ^h	34 % (N=59)	61 % (N=66)	72 % (N=69)	26 % (9 %, 43 %) ^m	38 % (23 %, 54 %) ^a
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	34 % (N=41)	65 % (N=43)	79 % (N=48)	31 % (9 %, 51 %)	45 % (25 %, 62 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	27 % (N=15)	60 % (N=20)	56 % (N=18)	33 % (-1 %, 62 %)	29 % (-6 %, 59 %)
Normalización endoscópica^a					
Población total ^h	15 % (N=190)	35 % (N=188)	34 % (N=190)	18 % (10 %, 27 %) ^a	17 % (9 %, 25 %) ^a
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	20 % (N=108)	38 % (N=105)	42 % (N=96)	17 % (6 %, 29 %)	17 % (6 %, 29 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	8 % (N=75)	31 % (N=77)	24 % (N=88)	21 % (10 %, 33 %)	16 % (6 %, 26 %)
Respuesta a la fatiga^a					
Población total ^h	29 % (N=190)	51 % (N=188)	43 % (N=190)	20 % (11 %, 29 %) ^a	13 % (3 %, 22 %) ^m
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	36 % (N=108)	51 % (N=105)	53 % (N=96)	15 % (2 %, 28 %)	16 % (3 %, 29 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	19 % (N=75)	47 % (N=77)	32 % (N=88)	27 % (13 %, 40 %)	13 % (1 %, 26 %)
Remisión IBDQ^g					
Población total ^h	37 % (N=190)	64 % (N=188)	64 % (N=190)	26 % (17 %, 36 %) ^a	26 % (16 %, 35 %) ^a
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	49 % (N=108)	68 % (N=105)	74 % (N=96)	19 % (6 %, 32 %)	24 % (11 %, 37 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	19 % (N=75)	58 % (N=77)	53 % (N=88)	38 % (26 %, 50 %)	35 % (23 %, 48 %)

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

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

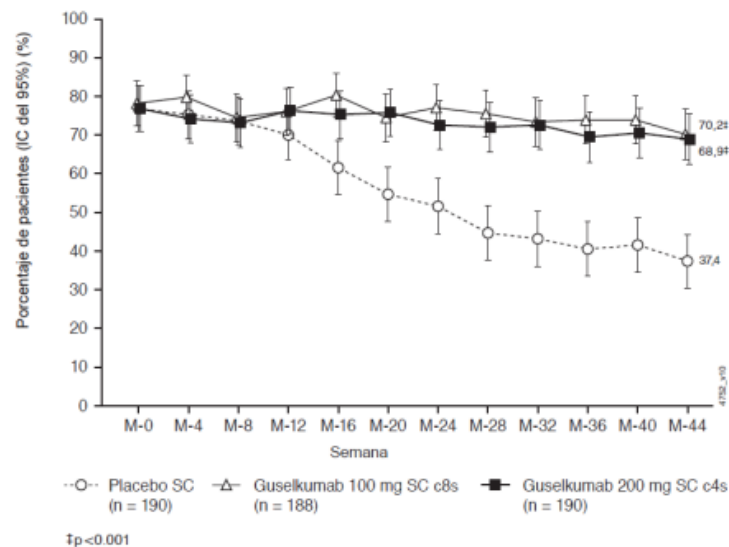
En QUASAR MS, los pacientes con una carga inflamatoria elevada tras completar la pauta posológica de inducción obtuvieron un beneficio adicional de la dosis de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s en comparación con la dosis de 100 mg subcutánea c8s. Se observaron diferencias numéricas clínicamente significativas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

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

Remisión sintomática a lo largo del tiempo

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

Figura 1: Proporción de pacientes en remisión sintomática hasta la semana 44 en QUASAR MS



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

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

Recuperación de la eficacia tras la pérdida de respuesta a guselkumab

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

Evaluación histológica y endoscópica

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

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

Resultados compuestos histológico-endoscópicos de la mucosa

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

Calidad de vida relacionada con la salud

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

Hospitalizaciones relacionadas con la colitis ulcerosa

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

ASTRO

En el estudio ASTRO, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 100 mg subcutáneo cada 8 semanas, o para recibir tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 200 mg subcutáneo cada 4 semanas, o para recibir placebo.

Se evaluó un total de 418 pacientes. La mediana de edad de los pacientes fue de 40 años (intervalo, 18-80 años), el 38,8 % eran mujeres; y el 64,6 % se identificaron como blancos, el 28,9 % como asiáticos y el 3,1 % como negros.

Los pacientes incluidos en el estudio pudieron recibir dosis estables de aminosalicilatos orales, inmunomoduladores (AZA, 6-MP, MTX) y/o corticosteroides orales (hasta 20 mg/día de prednisona o equivalente). En el momento basal, el 77,3 % de los pacientes estaban en tratamiento con aminosalicilatos, el 20,1 % de los pacientes estaban siendo tratados con inmunomoduladores y el 32,8 % de los pacientes estaban recibiendo corticosteroides. No se permitió el uso concomitante de tratamientos biológicos, inhibidores de JAK ni S1PRM. El 40,2 % de los pacientes no habían respondido a un tratamiento previo con al menos un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM, el 58,1 % no habían recibido previamente tratamientos biológicos, inhibidores de JAK ni S1PRM y el 1,7 % habían recibido y respondido previamente a un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM.

En el estudio ASTRO, el criterio de valoración principal fue la remisión clínica en la semana 12 según lo definido por la mMS. Los criterios de valoración secundarios en la semana 12 fueron la remisión sintomática, la curación endoscópica, la respuesta clínica y la curación histo-endoscópica de la mucosa (ver Tabla 5). Los criterios de valoración secundarios en semana 24 fueron la remisión clínica y la curación endoscópica (ver Tabla 6).

Tabla 5: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de eficacia en la semana 12 en ASTRO

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 400 mg inducción subcutánea ^a %	Diferencia del tratamiento frente a placebo (IC del 95 %) ^b
Remisión clínica^c			
Población total	6 % (N=139)	28 % (N=279)	21 % (15 %, 28 %) ^f
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	9 % (N=79)	36 % (N=164)	27 % (18 %, 37 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	4 % (N=56)	16 % (N=112)	12 % (3 %, 20 %)
Remisión sintomática^d			
Población total	21 % (N=139)	51 % (N=279)	30 % (22 %, 39 %) ^f
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	25 % (N=79)	59 % (N=164)	34 % (22 %, 46 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	14 % (N=56)	41 % (N=112)	26 % (13 %, 39 %)
Curación endoscópica^h			
Población total	13 % (N=139)	37 % (N=279)	24 % (17 %, 32 %) ^f
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	18 % (N=79)	46 % (N=164)	28 % (17 %, 40 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	7 % (N=56)	24 % (N=112)	16 % (6 %, 26 %)
Respuesta clínicaⁱ			
Población total	35 % (N=139)	66 % (N=279)	31 % (22 %, 40 %) ^f
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	42 % (N=79)	71 % (N=164)	30 % (17 %, 43 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	25 % (N=56)	57 % (N=112)	31 % (17 %, 45 %)
Curación histo-endoscópica de la mucosa^j			
Población total	11 % (N=139)	30 % (N=279)	20 % (12 %, 27 %) ^f
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	14 % (N=79)	38 % (N=164)	25 % (14 %, 35 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	7 % (N=56)	19 % (N=112)	11 % (1 %, 20 %)

^a Inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8.

^b La diferencia entre tratamientos ajustada y los IC se basaron en la diferencia de riesgo común determinada mediante ponderaciones por estratos de Mantel-Haenszel y el estimador de la varianza de Sato. Las variables de estratificación utilizadas fueron el fracaso previo de un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK y/o un S1PRM (sí o no) y la subpuntuación endoscópica de Mayo en el momento basal (moderada [2] o intensa [3]).

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

^d Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.

^e p < 0,001.

^f Otros 4 pacientes en el grupo placebo y 3 pacientes en el grupo de guselkumab estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM, pero no hubo fracaso.

^g Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF, vedolizumab), un inhibidor de JAK y/o un S1PRM para la colitis ulcerosa.

^h Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

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

^j Una subpuntuación de endoscopia de 0, o de 1 sin friabilidad y una puntuación de Geboes $\leq 3,1$ (indicativa de infiltración de neutrófilos en < 5 % de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación).

Tabla 6: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de eficacia en la semana 24 en ASTRO

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 400 mg inducción s.c. → 100 mg c8s inyección subcutánea ^a %	Guselkumab 400 mg inducción s.c. → 200 mg c4s inyección subcutánea ^b %	Diferencia del tratamiento frente a placebo (IC del 95 %) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remisión clínica^d					
Población total	9 % (N=139)	35 % (N=139)	36 % (N=140)	26 % (17 %, 35 %) ^e	27 % (18 %, 36 %) ^e
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	13 % (N=79)	49 % (N=81)	43 % (N=83)	37 % (24 %, 50 %)	31 % (18 %, 44 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	5 % (N=56)	16 % (N=57)	27 % (N=55)	10 % (-1 %, 21 %)	21 % (9 %, 34 %)
Curación endoscópica^h					
Población total	12 % (N=139)	40 % (N=139)	45 % (N=140)	28 % (18 %, 38 %) ^e	33 % (23 %, 42 %) ^e
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	18 % (N=79)	54 % (N=81)	52 % (N=83)	37 % (23 %, 51 %)	34 % (21 %, 48 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	5 % (N=56)	19 % (N=57)	36 % (N=55)	13 % (1 %, 25 %)	30 % (17 %, 44 %)

^a Tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg s.c. en las semanas 0, 4 y 8 seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 100 mg s.c. cada 8 semanas.

^b Tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg s.c. en las semanas 0, 4 y 8, seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 200 mg s.c. cada 4 semanas.

^c La diferencia entre tratamientos ajustada y los IC se basaron en la diferencia de riesgo común determinada mediante ponderaciones por estratos de Mantel-Haenszel y el estimador de la varianza de Sato. Las variables de estratificación utilizadas fueron el fracaso previo de un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK y/o un S1PRM (sí o no) y la subpuntuación endoscópica de Mayo en el momento basal (moderada [2] o intensa [3]).

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

^e p < 0,001.

^f Otros 4 pacientes en el grupo placebo, 1 paciente en el grupo de guselkumab 100 mg y 2 pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM, pero no hubo fracaso.

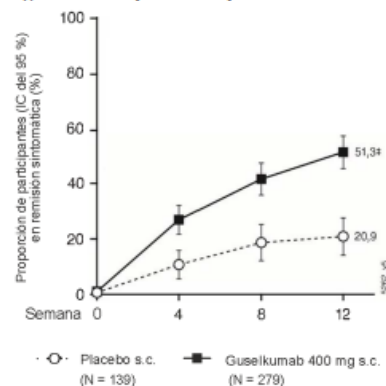
^g Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF, vedolizumab), un inhibidor de JAK y/o un S1PRM para la colitis ulcerosa.

^h Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

Remisión sintomática a lo largo del tiempo

En el estudio ASTRO, la remisión sintomática, definida por una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no aumentara con respecto al valor inicial y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 hasta la semana 12, se alcanzó en una mayor proporción de pacientes de los grupos de guselkumab en comparación con el grupo placebo (Figura 2):

Figura 2: Proporción de pacientes en remisión sintomática hasta la semana 12 en ASTRO



*p < 0,001

Subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones

Se observaron disminuciones en las subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones ya en la semana 2 en los pacientes tratados con guselkumab en comparación con los que recibieron placebo.

Evaluación histológica y endoscópica

La remisión histológica en la semana 12 se alcanzó en el 44 % de los pacientes que recibieron tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en comparación con el 20 % de los pacientes que recibieron placebo.

La normalización endoscópica en la semana 24 se alcanzó en el 21 % y el 26 % de los pacientes que recibieron tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo, seguido de guselkumab 100 mg administrado por inyección subcutánea en la semana 16 y cada 8 semanas a partir de entonces, o de guselkumab 200 mg administrado por inyección subcutánea en la semana 12 y cada 4 semanas a partir de entonces, respectivamente, en comparación con el 4 % de los pacientes que recibieron placebo.

Dolor abdominal y urgencia intestinal

Hubo una mayor proporción de pacientes tratados con guselkumab 400 mg subcutáneo como tratamiento de inducción en comparación con los que recibieron placebo que no presentaban dolor abdominal (56 % frente al 31 %) ni urgencia intestinal (49 % frente al 24 %) en la semana 12.

Calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida relacionada con la salud específica de la enfermedad se evaluó mediante el IBDQ. Hubo una mayor proporción de pacientes en el grupo combinado de guselkumab 400 mg s.c. (61 %) que alcanzaron la remisión según el IBDQ en la semana 12, en comparación con el grupo placebo (34 %).

Enfermedad de Crohn

La eficacia y la seguridad de guselkumab se evaluaron en tres estudios clínicos de fase III en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa moderada o grave que presentaban una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a corticosteroides orales, inmunomoduladores convencionales (AZA, 6-MP, MTX) y/o terapia biológica (antagonista del TNF o vedolizumab): dos estudios de diseño idéntico de 48 semanas multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y tratamiento activo (ustekinumab) con grupos paralelos (GALAXI 2 y GALAXI 3) y un estudio de 24 semanas, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con grupos paralelos

(GRAVITI). Los tres estudios tenían un diseño «treat-through», es decir, los pacientes aleatorizados al grupo de guselkumab (o ustekinumab para GALAXI 2 y GALAXI 3) mantuvieron la asignación a ese tratamiento durante todo el estudio.

GALAXI 2 y GALAXI 3

En los estudios de fase III GALAXI 2 y GALAXI 3, enfermedad de Crohn activa moderada o grave se definió como una puntuación en el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn [CDAI] de ≥ 220 y ≤ 450 y una puntuación en el Índice de Calificación Endoscópica Simplificada para EC (SES-CD) de ≥ 6 (≥ 4 para pacientes con enfermedad ileal aislada). Entre los criterios adicionales para GALAXI 2/3 se incluía una puntuación diaria media de frecuencia de deposiciones (FD) > 3 o una puntuación diaria media de dolor abdominal (DA) > 1 .

En los estudios GALAXI 2 y GALAXI 3, los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 2:2:2:1 para recibir una dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s; o una dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s; o una dosis de inducción de ustekinumab de aproximadamente 6 mg/kg intravenoso en la semana 0, seguida de una dosis de mantenimiento de ustekinumab 90 mg subcutáneo c8s; o placebo. Los pacientes que no respondieron al placebo recibieron ustekinumab a partir de la semana 12.

Se evaluó un total de 1 021 pacientes en GALAXI 2 (n=508) y GALAXI 3 (n=513). La mediana de edad era de 34 años (con intervalo 18 a 83 años), el 57,6 % eran hombres; y el 74,3 % se identificaron como blancos, el 21,3 % como asiáticos y el 1,5 % como negros.

En GALAXI 2, el 52,8 % de los pacientes habían fracasado previamente al menos a un tratamiento biológico (el 50,6 % eran intolerantes o habían fracasado al menos 1 tratamiento anti-TNF α anterior, el 7,5 % eran intolerantes o habían fracasado a un tratamiento anterior con vedolizumab), el 41,9 % nunca había recibido tratamiento biológico y el 5,3 % había recibido un tratamiento biológico anterior sin fracaso. Al inicio, el 37,4 % de los pacientes estaba recibiendo corticosteroides orales y el 29,9 % de los pacientes estaba recibiendo inmunomoduladores convencionales.

En GALAXI 3, el 51,9 % de los pacientes había sufrido anteriormente un fracaso de al menos un tratamiento biológico (el 50,3 % eran intolerantes o habían fracasado al menos a 1 tratamiento anterior anti-TNF α , el 9,6 % eran intolerantes o habían fracasado a un tratamiento anterior con vedolizumab), el 41,5 % nunca había recibido tratamiento biológico y el 6,6 % había recibido un tratamiento biológico anterior sin fracaso. Al inicio, el 36,1 % de los pacientes estaba recibiendo corticosteroides orales y el 30,2 % de los pacientes estaban recibiendo inmunomoduladores convencionales.

Los resultados de los criterios de valoración co-primarios y los criterios de valoración secundarios principales en comparación con el placebo en GALAXI 2 y GALAXI 3 se presentan en las Tablas 7 (semana 12) y 8 (semana 48). Los resultados de los criterios de valoración secundarios principales en la semana 48 comparados con ustekinumab se presentan en las Tablas 9 y 10.

Tabla 7: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia co-primarios y los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 12 en GALAXI 2 y GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guselkumab inducción intravenosa ^a %	Placebo %	Guselkumab inducción intravenosa ^a %
Criterios de valoración co-primarios de la eficacia				
Remisión clínica^b en la semana 12				
Población total	22 % (N=76)	47 % ^c (N=289)	15 % (N=72)	47 % ^c (N=293)
Sin tratamiento biológico previo ^c	18 % (N=34)	50 % (N=121)	15 % (N=27)	50 % (N=123)

Ficha técnica guselkumab

Fracaso de tratamiento biológico previo ^d	23 % (N=39)	45 % (N=150)	15 % (N=39)	47 % (N=150)
Respuesta endoscópica^a en la semana 12				
Población total	11 % (N=76)	38 % ⁱ (N=289)	14 % (N=72)	36 % ⁱ (N=293)
Sin tratamiento biológico previo ^e	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 ^e	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 ^e	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 ^e	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 ≤ 2 .
- ^f Remisión PRO-2 se define como una puntuación diaria media de DA de 1 o menos y una puntuación diaria media de FD de 3 o menos, y ausencia de empeoramiento del DA o la FD desde el inicio.
- ^g Respuesta de fatiga se define como una mejora de ≥ 7 puntos en el cuestionario abreviado de valoración de la fatiga PROMIS 7a.
- ^h Remisión endoscópica se define como una puntuación SES-CD ≤ 2 .
- ⁱ $p < 0,001$
- ^j $p < 0,05$

Tabla 8: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 48 en GALAXI 2 y GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab inducción intravenosa \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 ≤ 2 .
- ^e $p < 0,001$
- ^f Los pacientes que cumplieron los criterios de respuesta inadecuada en la semana 12 se consideraron pacientes que no respondieron al tratamiento en la semana 48, con independencia del grupo de tratamiento.

Tabla 9: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a ustekinumab en la semana 48 en GALAXI 2 y GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg inducción intravenosa \rightarrow 90 mg c8s inyección subcutánea ^a	Guselkumab inducción intravenosa \rightarrow 100 mg c8s inyección subcutánea ^b	Guselkumab inducción intravenosa \rightarrow 200 mg c4s inyección subcutánea ^c	Ustekinumab 6 mg/kg inducción intravenosa \rightarrow 90 mg c8s inyección subcutánea ^a	Guselkumab inducción intravenosa \rightarrow 100 mg c8s inyección subcutánea ^b	Guselkumab inducción intravenosa \rightarrow 200 mg c4s inyección subcutánea ^c
Remisión clínica en la semana 48 y respuesta endoscópica^d en la semana 48						
Población total	39 % (N=143)	42 % (N=143)	49 % (N=146)	28 % (N=148)	41 % ^k (N=143)	45 % ^k (N=150)
Respuesta endoscópica^e en la semana 48^f						
Población total	42 % (N=143)	49 % (N=143)	56 % (N=146)	32 % (N=148)	47 % (N=143)	49 % (N=150)
Remisión endoscópica^f en la semana 48						
Población total	20 % (N=143)	27 % (N=143)	24 % (N=146)	13 % (N=148)	24 % ^k (N=143)	19 % (N=150)
Remisión clínica^g en la semana 48						
Población total	65 % (N=143)	64 % (N=143)	75 % (N=146)	61 % (N=148)	66 % (N=143)	66 % (N=150)
Remisión clínica sin corticosteroides^h en la semana 48^f						
Población total	61 % (N=143)	63 % (N=143)	71 % (N=146)	59 % (N=148)	64 % (N=143)	64 % (N=150)
Remisión clínica duraderaⁱ 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^l 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 $\geq 50\%$ 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 $\geq 80\%$ de todas las visitas entre la semana 12 y la semana 48 (como mínimo 8 de 10 visitas), que debe incluir la semana 48.
- ^j Remisión PRO-2 se define como una puntuación diaria media de DA de 1 o menos y una puntuación diaria media de FD de 3 o menos, y ausencia de empeoramiento del DA o la FD desde el inicio.
- ^k $p < 0,05$
- ^l Las respuestas en la semana 48 se evaluaron con independencia de la respuesta clínica en la semana 12.

Tabla 10: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia con guselkumab frente a ustekinumab en la semana 48 en los estudios agrupados GALAXI 2 y GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/kg inducción intravenosa → 90 mg c8s inyección subcutánea ^a	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea ^b	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea ^c
Remisión clínica en la semana 48 y respuesta endoscópica^d en la semana 48			
Población total	34 % (N=291)	42 % (N=286)	47 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo ^e	43 % (N=121)	51 % (N=116)	55 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^f	26 % (N=156)	37 % (N=153)	41 % (N=147)
Respuesta endoscópica^g en la semana 48			
Población total	37 % (N=291)	48 % (N=286)	53 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo ^e	43 % (N=121)	59 % (N=116)	59 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^f	31 % (N=156)	43 % (N=153)	47 % (N=147)
Remisión endoscópica^h en la semana 48			
Población total	16 % (N=291)	25 % (N=286)	21 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo ^e	19 % (N=121)	34 % (N=116)	27 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^f	13 % (N=156)	21 % (N=153)	14 % (N=147)

Remisión 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 $\geq 50\%$ desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2 .
- ^h Remisión endoscópica se define como puntuación SES-CD ≤ 2 .
- ⁱ Remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150 .

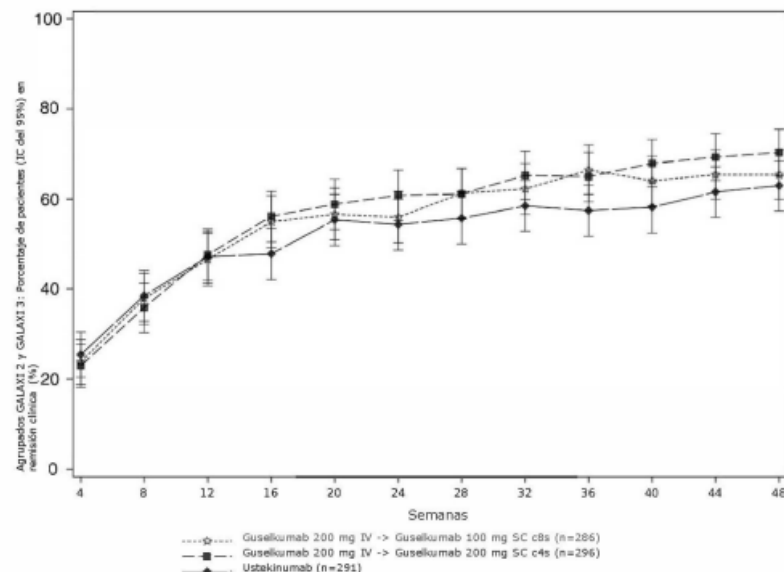
En GALAXI 2 y GALAXI 3, la eficacia y la seguridad de guselkumab se demostraron de forma consistente con independencia de la edad, el sexo, la raza y el peso corporal.

En los análisis subpoblacionales de los estudios agrupados de fase III GALAXI, los pacientes con alta carga inflamatoria tras la finalización de la pauta de inducción lograron un beneficio adicional de la pauta de mantenimiento con guselkumab 200 mg subcutáneo c4s en comparación con la pauta de mantenimiento con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s. Se observó una diferencia clínicamente significativa entre los dos grupos de dosis de guselkumab en los pacientes con una concentración de PCR > 5 mg/l después de la finalización de la pauta de inducción para los criterios de valoración de remisión clínica en la semana 48 (100 mg subcutáneo c8s: 54,1 % frente a 200 mg subcutáneo c4s: 71,0 %); respuesta endoscópica en la semana 48 (100 mg subcutáneo c8s: 36,5 % frente a 200 mg subcutáneo c4s: 50,5 %); y remisión PRO-2 en la semana 48 (100 mg subcutáneo c8s: 51,8 % frente a 200 mg subcutáneo c4s: 61,7 %).

Remisión clínica a lo largo del tiempo

Se registraron las puntuaciones CDAI en cada visita de los pacientes. La proporción de pacientes en remisión clínica hasta la semana 48 se presenta en la Figura 3.

Figura 3: Proporción de pacientes en remisión clínica hasta la semana 48 en los estudios agrupados GALAXI 2 y GALAXI 3



Calidad de vida relacionada con la salud

Se observaron mayores mejoras desde el inicio en la semana 12 en los grupos de tratamiento con guselkumab en comparación con el grupo de placebo para la calidad de vida específica de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) evaluada mediante la puntuación total del IBDQ. Las mejoras se mantuvieron hasta la semana 48 en ambos estudios.

GRAVITI

En el estudio de fase III GRAVITI, la enfermedad de Crohn activa moderada o grave se definió como una puntuación CDAI de ≥ 220 y ≤ 450 y una EC (SES-CD) de ≥ 6 (≥ 4 para pacientes con enfermedad ileal aislada) y una puntuación diaria media de FD ≥ 4 o de DA ≥ 2 .

En GRAVITI, los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1:1 para recibir una dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s; o una dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s; o placebo. Todos los pacientes del grupo de placebo que cumplieron los criterios de rescate recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 16, 20 y 24, seguida de una dosis de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s.

Se evaluó un total de 347 pacientes. La mediana de edad de los pacientes era de 36 años (con un intervalo de 18 a 83 años), el 58,5 % eran hombres, y el 66 % se identificaron como blancos, el 21,9 % como asiáticos y el 2,6 % como negros.

En el estudio GRAVITI, el 46,4 % de los pacientes habían fracasado al menos a un tratamiento biológico, el 46,4 % nunca había recibido tratamiento biológico y el 7,2 % había recibido un tratamiento biológico anterior sin fracaso. Al inicio, el 29,7 % de los pacientes estaba recibiendo corticosteroides orales y el 28,5 % de los pacientes estaba recibiendo inmunomoduladores convencionales.

Los resultados de los criterios de valoración de la eficacia co-primarios y los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales en comparación con el placebo en la semana 12 se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia co-primarios y los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 12 en GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg inyección subcutánea ^a
Criterios de valoración co-primarios de la eficacia		
Remisión clínica^b en la semana 12		
Población total	21 % (N=117)	56 % ^c (N=230)
Sin tratamiento biológico previo ^d	25 % (N=56)	50 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^e	17 % (N=53)	60 % (N=108)
Respuesta endoscópica^f en la semana 12		
Población total	21 % (N=117)	41 % ^c (N=230)
Sin tratamiento biológico previo ^d	27 % (N=56)	49 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^e	17 % (N=53)	33 % (N=108)
Criterios de valoración de la eficacia secundarios principales		
Respuesta clínica^g en la semana 12		
Población total	33 % (N=117)	73 % ^c (N=230)
Sin tratamiento biológico previo ^d	38 % (N=56)	68 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^e	28 % (N=53)	78 % (N=108)
Remisión PRO-2^h en la semana 12		
Población total	17 % (N=117)	49 % ^c (N=230)
Sin tratamiento biológico previo ^d	18 % (N=56)	44 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^e	17 % (N=53)	52 % (N=108)

^a Guselkumab 400 mg subcutáneo en la semana 0, la semana 4 y la semana 8

^b Remisión clínica: una puntuación CDAI < 150

^c $p < 0,001$

^d 8 pacientes adicionales en el grupo de placebo y 17 pacientes adicionales en el grupo de guselkumab 400 mg subcutáneo habían recibido tratamiento biológico previo sin fracaso.

^e Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a tratamiento biológico (inhibidores de TNF, vedolizumab) para la enfermedad de Crohn.

^f Respuesta endoscópica: una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD.

^g Respuesta clínica: una reducción ≥ 100 puntos desde el inicio en la puntuación CDAI o una puntuación CDAI < 150.

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

La remisión clínica en la semana 24 fue alcanzada por una proporción significativamente mayor de pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s en comparación con el placebo (60,9 % y 58,3 % frente a 21,4 % respectivamente, ambos valores de $p < 0,001$). La remisión clínica en la semana 48 fue alcanzada por el 60 % y el 66,1 % de los pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s, respectivamente (ambos valores de $p < 0,001$ en comparación con el placebo).

La respuesta endoscópica en la semana 48 fue alcanzada por el 44,3 % y el 51,3 % de los pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s, respectivamente (ambos valores de $p < 0,001$ en comparación con el placebo).

Calidad de vida relacionada con la salud

En el estudio GRAVITI, se observaron mejoras clínicamente significativas en la calidad de vida específica de la EII evaluada mediante la puntuación total del IBDQ en la semana 12 y la semana 24 en comparación con el placebo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con guselkumab en uno o más grupos de la población pediátrica en la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

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

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

Después de la pauta posológica recomendada de inducción subcutánea de guselkumab 400 mg en las semanas 0, 4 y 8, la concentración sérica máxima media de guselkumab en la semana 8 se estimó en 28,8 $\mu\text{g/ml}$ en pacientes con colitis ulcerosa y en 27,7 $\mu\text{g/ml}$ en pacientes con enfermedad de Crohn. La exposición sistémica total (AUC) después de la pauta de inducción recomendada fue similar después de la inducción subcutánea e intravenosa.

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

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

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

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

Linealidad/no linealidad

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

Población pediátrica

No se ha establecido la farmacocinética de guselkumab en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos en pacientes de edad avanzada. De los 1 384 pacientes con psoriasis en placas tratados con guselkumab en estudios clínicos de fase III e incluidos en el análisis farmacocinético poblacional, 70 pacientes tenían 65 o más años de edad, incluyendo cuatro de 75 o más años de edad. De los 746 pacientes con artritis psoriásica expuestos a guselkumab en estudios clínicos en fase III, un total de 38 pacientes tenían 65 años o más y ninguno tenía 75 años o más. De los 859 pacientes con colitis ulcerosa expuestos a guselkumab en estudios clínicos de fase II/III e incluidos en el análisis farmacocinético poblacional, un total de 52 pacientes tenían 65 años o más, y 9 pacientes tenían 75 años o más. De los 1 009 pacientes con enfermedad de Crohn expuestos a guselkumab en estudios clínicos de fase III e incluidos en el análisis farmacocinético poblacional, un total de 39 pacientes tenían 65 años o más, y 5 pacientes tenían 75 años o más.

Los análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con psoriasis en placas, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn no revelaron cambios evidentes en el CL/F estimado de los pacientes \geq 65 años con respecto a los pacientes $<$ 65 años, lo que da a entender que no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se han realizado estudios específicos para determinar el efecto de la insuficiencia renal o hepática en la farmacocinética de guselkumab. Se espera que la eliminación renal de guselkumab intacto, un anticuerpo monoclonal de IgG, sea escasa y de poca importancia; de manera análoga, no se espera

que la insuficiencia hepática influya en el aclaramiento de guselkumab ya que los Anticuerpos monoclonales de IgG se eliminan principalmente mediante catabolismo intracelular. Según los análisis farmacocinéticos poblacionales, el aclaramiento de creatinina o la función hepática no tuvieron un efecto significativo en el aclaramiento de guselkumab.

Peso corporal

El aclaramiento y el volumen de distribución de guselkumab aumentan a medida que aumenta el peso corporal; sin embargo, los datos observados en los ensayos clínicos indican que no está justificado un ajuste de la dosis en función del peso corporal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

EDTA disódico dihidratado
Histidina
Monoclorhidrato de histidina monohidratado
Metionina
Polisorbato 80 (E433)
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6. Tremfya sólo debe diluirse con una solución de cloruro sódico al 0,9 % a 9 mg/ml (0,9 %). Tremfya no se debe administrar concomitantemente en la misma vía intravenosa con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Solución diluida para perfusión

La solución diluida para perfusión puede conservarse a temperatura ambiente hasta 25 °C durante un máximo de 10 horas. El tiempo de conservación a temperatura ambiente comienza una vez preparada la solución diluida. La perfusión debe completarse en las 10 horas siguientes a la dilución en la bolsa de perfusión.

No congelar.

Deseche cualquier porción no utilizada de la solución para perfusión.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Vial sin abrir

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

200 mg de solución concentrada para perfusión en un vial de vidrio transparente tipo I cerrado con un tapón de caucho butílico, un sello de aluminio y tapa abatible de polipropileno.

Tremfya está disponible en envases de 1 vial.

Presentaciones y precios:

Tremfya 200 mg concentrado para solución para perfusión

Precio industrial notificado: PVL: 5.072,20 €; PVP: 5.128,11 €; PVP IVA: 5.333,23 €.

Pendiente de financiación por el SNS.

Condiciones de prescripción y dispensación:

Con receta médica. Uso hospitalario

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Tremfya solución para perfusión intravenosa debe ser diluida, preparada e infundida por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica. Cada vial es de un solo uso.

Inspeccione Tremfya visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración. Tremfya es una solución transparente e incolora a color amarillo claro que puede contener pequeñas partículas translúcidas. No utilizar si el líquido contiene partículas grandes, está descolorido o turbio.

Instrucciones de dilución y administración

Añada Tremfya a una bolsa de perfusión intravenosa de 250 ml de cloruro sódico al 0,9 % inyectable como se indica a continuación:

1. Extraiga y luego deseche 20 ml del cloruro sódico al 0,9 % inyectable, de la bolsa de perfusión de 250 ml, que es igual al volumen de Tremfya que se va a añadir.
2. Extraiga 20 ml de Tremfya del vial y añádale a la bolsa de perfusión intravenosa de 250 ml de cloruro sódico al 0,9 % inyectable para obtener una concentración final de 0,8 mg/ml. Mezcle suavemente la solución diluida. Deseche el vial con la solución restante.
3. Inspeccione visualmente la solución diluida en busca de partículas y decoloración antes de la perfusión. Infunda la solución diluida durante al menos una hora.
4. Utilice únicamente un equipo de perfusión con un filtro en línea, estéril, apirógeno y de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 micrómetros).

5. No infunda Tremfya concomitantemente en la misma vía intravenosa con otros medicamentos.
6. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1234/005

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

Fecha de la primera autorización: 10 de noviembre de 2017
Fecha de la última renovación: 15 de julio de 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2025

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

Financiación para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave y colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de la respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico están pendiente de incluir en la prestación farmacéutica del SNS.