

FICHA TECNICA DEL MEDICAMENTO

TREMFYA™ 100 mg/mL
Guselkumab
Solución inyectable
Vía subcutánea

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL contiene:
Guselkumab 100 mg
Excipientes c.s.p.

Consulte la lista completa de los excipientes en la sección *Lista de Excipientes*.

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.

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

Psoriasis en placas

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

Artritis psoriásica

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

Posología y forma de administración

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

Posología

Psoriasis en placas

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

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

Artritis psoriásica

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se precisa un ajuste de dosis (ver sección *Propiedades farmacocinéticas*).

Hay información limitada en pacientes con edad ≥ 65 años e información muy limitada en pacientes de ≥ 75 años (ver sección *Propiedades farmacocinéticas*).

Insuficiencia renal o hepática

TREMFYA™ no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No se pueden realizar recomendaciones posológicas. Para más información sobre la eliminación de guselkumab, ver sección *Propiedades farmacocinéticas*.

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

Después de haber aprendido correctamente la técnica de la inyección subcutánea, los pacientes podrán inyectar TREMFYA™ por ellos mismos 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 *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*.

Contraindicaciones

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

Infecciones activas clínicamente importantes (por ejemplo, tuberculosis activa, ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

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, incluyendo anafilaxis en la fase de poscomercialización (ver sección *Reacciones adversas*). Algunas reacciones de hipersensibilidad graves se presentaron 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 *Reacciones adversas*).

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 de acuerdo con 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.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con sustratos del CYP450

En un estudio en Fase 1 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.

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

No hay datos disponibles del uso de guselkumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o el desarrollo posnatal (ver sección *Datos preclínicos sobre seguridad*). 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 IgG humanas se excretan en la leche materna durante los primeros días después del nacimiento y posteriormente disminuyen a bajas concentraciones; en consecuencia, 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 tras considerar el beneficio de la lactancia natural para

Specialist: YBD

MAF revision: LP

QC: DBA

HA approval date
April 26th, 2023

PE_GUSE_INJsol_pfpen-prefsyr_PI_EUPI Jul 22_V3.0+D_es

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 *Datos preclínicos sobre seguridad*.

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 *Datos preclínicos sobre seguridad*).

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.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente fue infección de las vías respiratorias en aproximadamente el 14 % de los pacientes en los estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 1 contiene un listado de las reacciones adversas observadas tanto en los estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica como en la experiencia pos-comercialización. 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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
	Poco frecuentes	Anafilaxis
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Dolor de cabeza
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Urticaria
	Poco frecuentes	Erupción cutánea
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	Transaminasa elevada 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 acontecimientos adversos de aumentos 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 c4s y 8.3 % en el grupo tratado c8s) que en el grupo de placebo (4.6 %). Durante 1 año, se notificaron acontecimientos adversos de elevaciones 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 pacientes aleatorizados a placebo en el momento basal y reasignados a guselkumab.

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

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

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

Recuento de neutrófilos disminuido

En dos ensayos clínicos de fase III de artritis psoriásica, durante el periodo controlado con placebo se notificó el acontecimiento adverso 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, el acontecimiento adverso 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 de 48 semanas, 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 sujetos 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 %) sujetos del grupo de guselkumab c8s, 4 (1.1 %) del grupo de guselkumab c4s y 1 (0.3 %) sujeto del grupo de placebo. Un sujeto 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.

Inmunogenicidad

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

En el análisis conjunto de la fase II y fase III en pacientes con psoriasis y artritis psoriásica, el 5% (n=145) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco durante un período de hasta 52 semanas de tratamiento. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 8% (n=12) tenían anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 0.4% de todos los pacientes tratados con guselkumab. En análisis conjunto de los de 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

Specialist: YBD

MAF revision: LP

QC: DBA

HA approval date
April 26th, 2023

PE_GUSE_INJsol_pfpen-prefsyr_PI_EUPI Jul 22_V3.0+D_es

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.

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. Puede comunicarlos directamente a la línea de atención al usuario: Teléfono: 0800 00873, infojanssen@janpe.com.

Sobredosis

En los ensayos clínicos se han administrado dosis intravenosas únicas de guselkumab de hasta 987 mg (10 mg/kg) a voluntarios sanos y dosis subcutáneas únicas de guselkumab de hasta 300 mg a pacientes con psoriasis en placas sin toxicidad limitante de la 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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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. 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.

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

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 cutáneas de lesiones 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

Specialist: YBD

MAF revision: LP

QC: DBA

HA approval date
April 26th, 2023

PE_GUSE_INJsol_pfpen-prefsyr_PI_EUPI Jul 22_V3.0+D_es

IL-6 y las citocinas efectoras del Th17, IL-17A, IL-17F e IL-22 estaban elevadas en el momento basal. Guselkumab redujo las concentraciones de estas proteínas en las 4 semanas siguientes al inicio del tratamiento. Guselkumab redujo aún más las concentraciones de estas proteínas en semana 24 en comparación con el momento basal y también con el placebo.

Eficacia clínica y seguridad

Psoriasis en placas

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 1829 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 al grupo de adalimumab en la semana 0, comenzaron a recibir guselkumab en régimen abierto 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 90 (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 retirados volvieron a recibir guselkumab (administrado en el momento del retratamiento, 4 semanas después y luego c8s) cuando experimentaron al menos una pérdida del 50% de su mejoría en la respuesta PASI de la semana 28. Los pacientes aleatorizados al grupo de adalimumab en la semana 0 que no alcanzaron una respuesta PASI 90 recibieron guselkumab en las semanas 28, 32 y luego c8s. En VOYAGE 2, todos los pacientes comenzaron a recibir guselkumab en régimen abierto c8s en la semana 76.

Las características basales de la enfermedad fueron uniformes en las poblaciones de VOYAGE 1 y 2, con una mediana del área de superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés) 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 (DLQI, por sus siglas en inglés) de 14 y 14.5, una puntuación basal en La Evaluación Global del Investigador (IGA, por sus siglas en inglés) de grave en el 25 % y 23 % de los pacientes, y antecedentes de artritis psoriásica en el 19 % y 18 % de los pacientes, respectivamente.

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

La eficacia de guselkumab se evaluó con respecto a la enfermedad cutánea global, la enfermedad regional (cuero cabelludo, manos y pies, y uñas), la calidad de vida y los resultados comunicados por los pacientes. Las variables 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.

Tabla3: Resumen de las respuestas clínicas en VOYAGE 1 y VOYAGE 2

	Número de pacientes (%)					
	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo (N = 174)	Guselkumab (N = 329)	Adalimumab (N = 334)	Placebo (N = 248)	Guselkumab (N = 496)	Adalimumab (N = 248)
Semana 16						
PASI 75	10 (5.7)	300 (91.2) ^a	244 (73.1) ^b	20 (8.1)	428 (86.3) ^a	170 (68.5) ^b
PASI 90	5 (2.9)	241 (73.3) ^c	166 (49.7) ^b	6 (2.4)	347 (70.0) ^c	116 (46.8) ^b
PASI 100	1 (0.6)	123 (37.4) ^a	57 (17.1) ^d	2 (0.8)	169 (34.1) ^a	51 (20.6) ^d
IGA 0/1	12 (6.9)	280 (85.1) ^c	220 (65.9) ^b	21 (8.5)	417 (84.1) ^c	168 (67.7) ^b
IGA 0	2 (1.1)	157 (47.7) ^a	88 (26.3) ^d	2 (0.8)	215 (43.3) ^a	71 (28.6) ^d
Semana 24						
PASI 75	-	300 (91.2)	241 (72.2) ^e	-	442 (89.1)	176 (71.0) ^e
PASI 90	-	264 (80.2)	177 (53.0) ^b	-	373 (75.2)	136 (54.8) ^b
PASI 100	-	146 (44.4)	83 (24.9) ^e	-	219 (44.2)	66 (26.6) ^e
IGA 0/1	-	277 (84.2)	206 (61.7) ^b	-	414 (83.5)	161 (64.9) ^b
IGA 0	-	173 (52.6)	98 (29.3) ^b	-	257 (51.8)	78 (31.5) ^b
Semana 48						
PASI 75	-	289 (87.8)	209 (62.6) ^e	-	-	-
PASI 90	-	251 (76.3)	160 (47.9) ^b	-	-	-
PASI 100	-	156 (47.4)	78 (23.4) ^e	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80.5)	185 (55.4) ^b	-	-	-
IGA 0	-	166 (50.5)	86 (25.7) ^b	-	-	-

^a p < 0.001 para la comparación entre guselkumab y placebo.

^b p < 0.001 para la comparación entre guselkumab y adalimumab en las variables secundarias principales.

^c p < 0.001 para las comparaciones entre guselkumab y placebo en las variables principales.

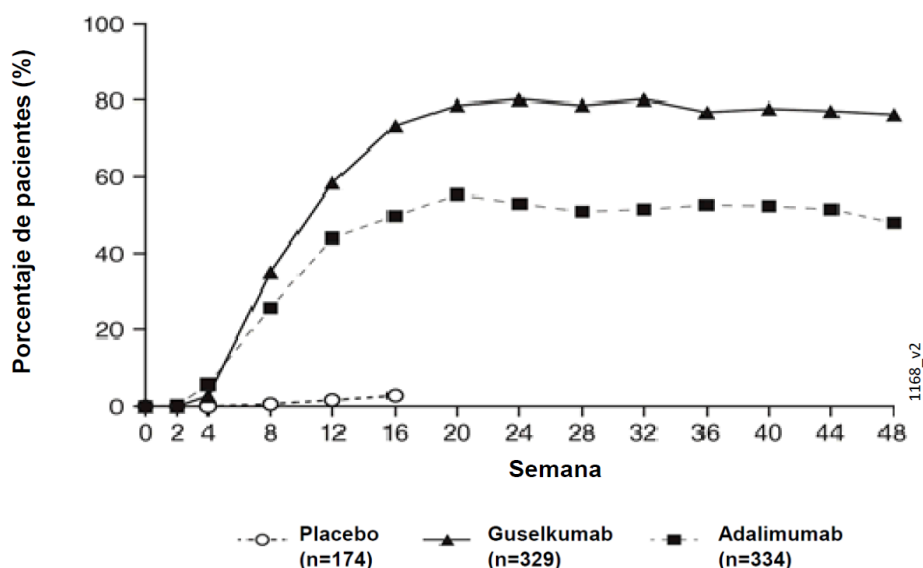
^d no se realizaron comparaciones entre guselkumab y adalimumab.

^e p < 0.001 para la comparación entre guselkumab y adalimumab.

Respuesta a lo largo del tiempo

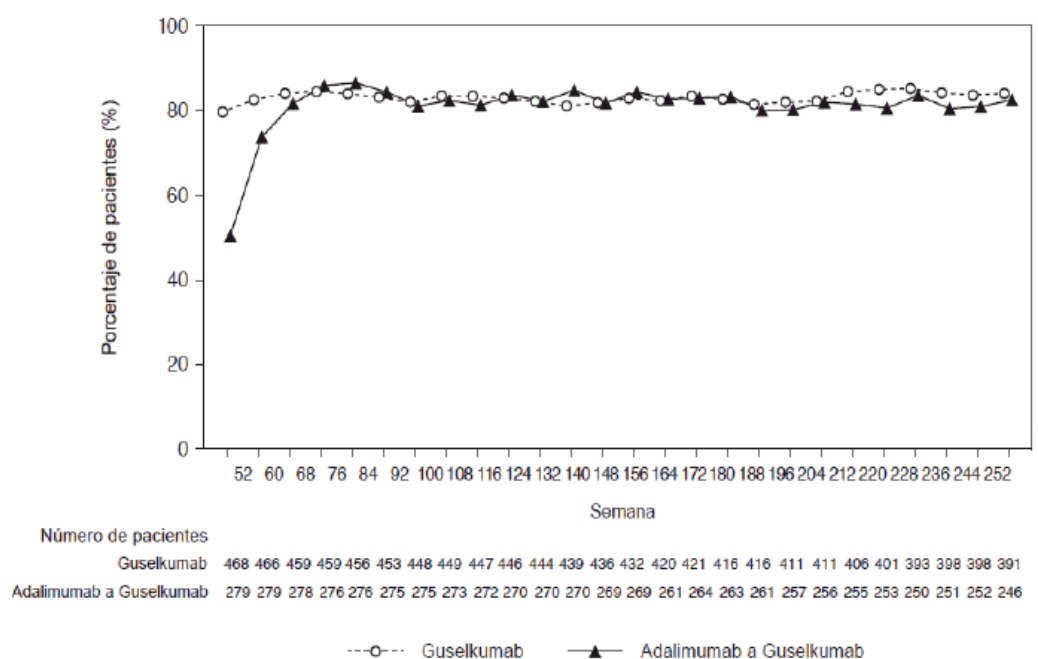
Guselkumab demostró eficacia de manera rápida, con una mejoría porcentual significativamente mayor del PASI en comparación con placebo ya en la semana 2 (p < 0.001). El porcentaje de pacientes que consiguieron una respuesta PASI 90 fue numéricamente mayor con guselkumab que con adalimumab a partir de 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 consiguieron 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 recibieron tratamiento continuo con guselkumab, la tasa de respuesta PASI 90 se mantuvo desde la semana 52 hasta la semana 252. Para los pacientes aleatorizados al grupo de adalimumab en la semana 0 que pasaron al grupo de guselkumab en la semana 52, la tasa de respuesta PASI 90 aumentó desde la semana 52 hasta la semana 76 y luego se mantuvo hasta la semana 252 (ver Figura 2).

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



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

En VOYAGE 2, el 88.6 % de los pacientes que recibían tratamiento de mantenimiento con guselkumab en la semana 48 presentaron una respuesta PASI 90, en comparación con el 36.8 % de los pacientes que suspendieron el tratamiento en la semana 28 ($p < 0.001$). La pérdida de la respuesta PASI 90 se advirtió ya a las 4 semanas tras la retirada del tratamiento con guselkumab con una mediana del tiempo transcurrido hasta la pérdida de la respuesta PASI 90 de 15 semanas aproximadamente. De los pacientes que fueron retirados del tratamiento y posteriormente volvieron a recibir guselkumab, el 80 % recuperó una respuesta PASI 90 cuando se les evaluó a las 20 semanas después del inicio del retratamiento.

En VOYAGE 2, de los 112 pacientes aleatorizados al grupo de 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, de los 95 pacientes aleatorizados al grupo de guselkumab que no consiguieron una respuesta PASI 90 en la semana 28, el 36 % y el 41 % alcanzaron una respuesta PASI 90 con un tratamiento adicional continuo con guselkumab de 20 y 44 semanas, 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

Specialist: YBD

MAF revision: LP

QC: DBA

HA approval date
April 26th, 2023

PE_GUSE_INJsol_pfpen-prefsyr_PI_EUPI Jul 22_V3.0+D_es

- ^a Incluye únicamente los pacientes con una puntuación ≥ 2 en ss-IGA, f-PGA y 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 sangrado) 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, los pacientes que recibieron tratamiento continuo con guselkumab, estas mejorías se mantuvieron en 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
DLQI Puntuación > 1 en el estado basal, n pacientes con DLQI 0/1	445 337 (75.7 %)	420 308 (73.3%)	374 272 (72.7%)	264 198 (75.0%)	255 190 (74.5%)	235 174 (74.0%)
PSSD Puntuación de los síntomas , pacientes con puntuación basal > 0 Puntuación de los síntomas = 0, n (%)	347 136 (39.2 %)	327 130 (39.8 %)	297 126 (42.4%)	227 99 (43.6 %)	218 96 (44.0 %)	200 96 (48.0%)
PSSD Puntuación de los signos , pacientes con puntuación basal > 0 Puntuación de los signos = 0, n (%)	347 102 (29.4 %)	327 94 (28.7 %)	297 98 (33.0%)	228 71 (31.1 %)	219 69 (31.5 %)	201 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, SF)-36, 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 en los pacientes aleatorizados para recibir tratamiento de mantenimiento en la semana 28.

NAVIGATE

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

Después de la aleatorización, la variable principal fue el número de visitas posteriores a la aleatorización entre las semanas 12 y 24 en las que los pacientes obtuvieron una puntuación en IGA de 0/1 y experimentaron una mejoría de grado ≥ 2 . Los pacientes fueron examinados en cuatro visitas en total con intervalos de cuatro semanas. Entre los pacientes con una respuesta inadecuada a ustekinumab en el momento de la aleatorización, se observó un aumento significativamente superior de la eficacia en los que cambiaron a guselkumab que en los que siguieron el tratamiento con ustekinumab. Entre las semanas 12 y 24 después de la aleatorización, los pacientes tratados con guselkumab alcanzaron una puntuación en IGA de 0/1 y una mejoría de grado ≥ 2 con una frecuencia dos veces mayor que los pacientes tratados con ustekinumab (media de 1.5 versus 0.7 visitas, respectivamente, $p < 0.001$). Adicionalmente, a las 12 semanas tras la aleatorización, un porcentaje mayor de pacientes tratados con guselkumab que de pacientes tratados con ustekinumab alcanzó una puntuación

Specialist: YBD

MAF revion: LP

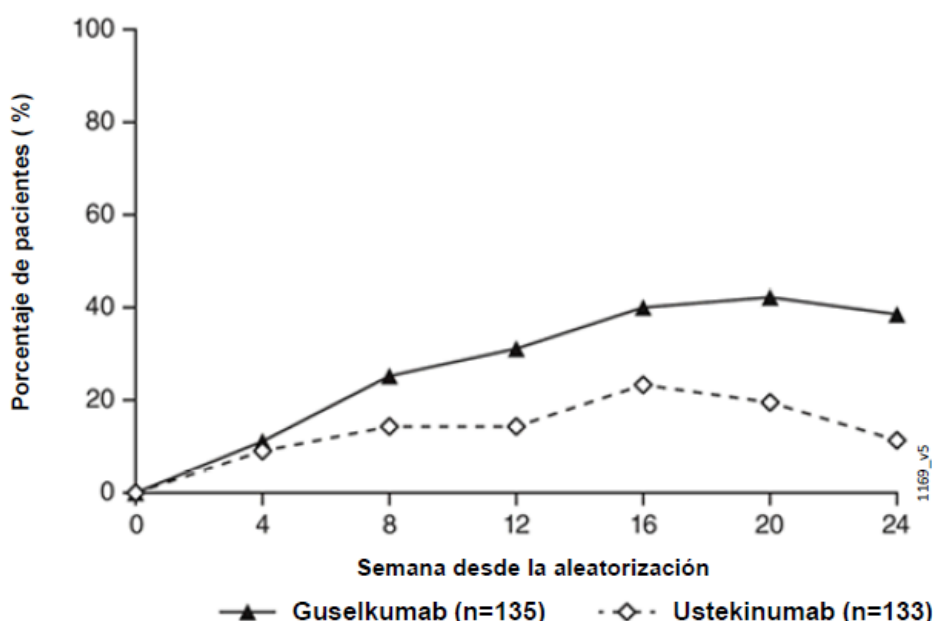
QC: DBA

HA approval date
April 26th, 2023

PE_GUSE_INJsol_pfpen-prefsyr_PI_EUPI Jul 22_V3.0+D_es

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

Las características basales de la enfermedad fueron uniformes con una población con psoriasis en placas de moderada a grave con una mediana del BSA del 20 %, una mediana de la puntuación del PASI de 18 y una puntuación de IGA de grave en 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 % versus 70.0 %, $p < 0.001$). Las tasas comparativas de respuesta PASI se presentan 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 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 %)

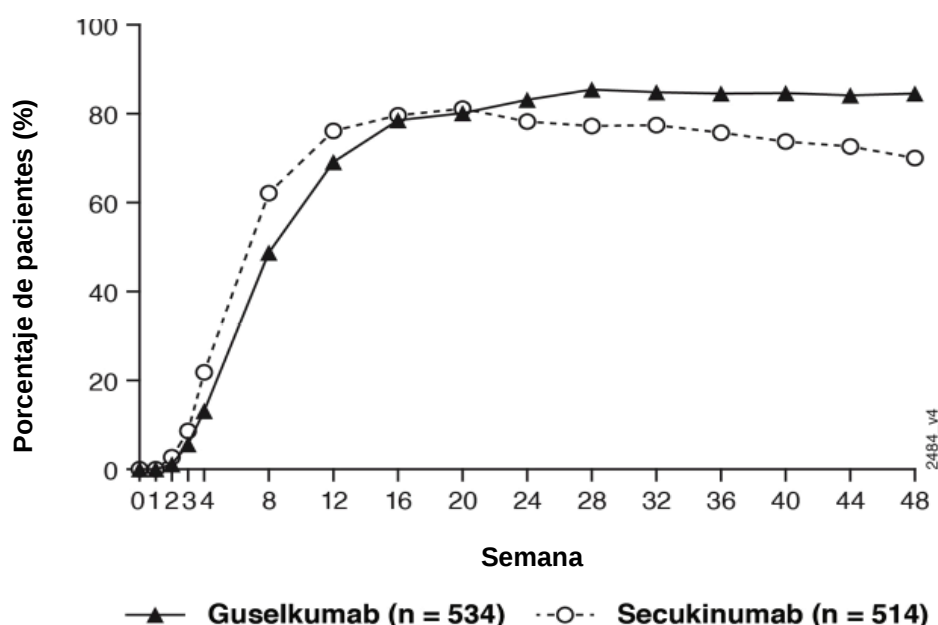
^a p < 0.001 para la superioridad

^b p < 0.001 para la no inferioridad, p = 0.062 para la superioridad

^c No se realizó la prueba formal estadística

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

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



Artritis psoriásica (APs)

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

DISCOVER 1 y DISCOVER 2

Dos ensayos fase III aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (DISCOVER 1 y DISCOVER 2) evaluaron la eficacia y la seguridad de guselkumab comparado con placebo en pacientes adultos con APs activa (≥ 3 articulaciones inflamadas y ≥ 3 articulaciones dolorosas y una concentración de proteína C reactiva (PCR) ≥ 0.3 mg/dL en DISCOVER 1, y ≥ 5 articulaciones inflamadas y ≥ 5 articulaciones dolorosas y una concentración de PCR ≥ 0.6 mg/dL en DISCOVER 2), a pesar del tratamiento con FARME sintéticos convencionales (sc), apremilast o fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los pacientes de estos estudios tenían un diagnóstico de APs basado en los criterios de clasificación de la artritis psoriásica [CASPAR]) durante una mediana de 4 años. En ambos estudios se incluyeron pacientes con diferentes subtipos de APs, incluyendo la artritis poliarticular con ausencia de nódulos 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

	DISCOVER 1			DISCOVER 2		
	Placebo (N=126)	Guselkumab 100 mg c8s (N=127)	Guselkumab 100 mg c4s (N=128)	Placebo (N=246)	Guselkumab 100 mg c8s (N=248)	Guselkumab 100 mg c4s (N=245)
Respuesta ACR 20						
Semana 16	25.4%	52.0% ^b	60.2% ^b	33.7%	55.2% ^g	55.9% ^c
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	26.7 (15.3; 38.1)	34.8 (23.5; 46.0)	-	21.5 (13.1; 30.0)	22.2 (13.7; 30.7)
Semana 24	22.2%	52.0% ^a	59.4% ^a	32.9%	64.1% ^a	63.7% ^a
Diferencia respecto a del placebo (IC del 95% IC)	-	29.8 (18.6; 41.1)	37.1 (26.1; 48.2)	-	31.2 (22.9; 39.5)	30.8 (22.4; 39.1)
Respuesta ACR 50						
Semana 16	12.7%	22.8% ^d	26.6% ^c	9.3%	28.6% ^g	20.8% ^c
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	10.2 (1.0; 19.3)	13.9 (4.4; 23.4)	-	19.3 (12.6; 25.9)	11.5 (5.2; 17.7)
Semana 24	8.7%	29.9% ^b	35.9% ^b	14.2%	31.5% ^g	33.1% ^c
Diferencia respecto a del placebo (IC del 95%)	-	21.4 (12.1; 30.7)	27.2 (17.6; 36.8)	-	17.2 (10.0; 24.4)	18.8 (11.5; 26.1)
Respuesta ACR 70						
Semana 24	5.6%	11.8% ^d	20.3% ^b	4.1%	18.5% ^g	13.1% ^c

Specialist: YBD

MAF revision: LP

QC: DBA

HA approval date
April 26th, 2023

PE_GUSE_INJsol_pfpen-prefsyr_PI_EUPI Jul 22_V3.0+D_es

	DISCOVER 1			DISCOVER 2		
	Placebo (N=126)	Guselkumab 100 mg c8s (N=127)	Guselkumab 100 mg c4s (N=128)	Placebo (N=246)	Guselkumab 100 mg c8s (N=248)	Guselkumab 100 mg c4s (N=245)
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 DAS28 -PCR con respecto al valor basal						
Semana 24 ^c	-0.70	-1.43 ^b	-1.61 ^b	-0.97	-1.59 ^b	-1.62 ^b
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	-0.73 (-0.98; -0.48)	-0.91 (-1.16; -0.66)	-	-0.61 (-0.80; -0.43)	-0.65 (-0.83; -0.47)
Actividad mínima de la enfermedad						
Semana 24	11.1%	22.8% ^f	30.5% ^e	6.1%	25.0% ^e	18.8% ^e
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	11.9 (2.9; 20.9)	19.3 (9.7; 28.9)	-	18.9 (12.8; 25.0)	12.7 (7.0; 18.4)
Pacientes con ≥ 3% BSA e IGA ≥ 2						
	n=78	n=82	n=89	n=183	n=176	n=184
Respuesta IGA^h						
Semana 24	15.4%	57.3% ^b	75.3% ^b	19.1%	70.5% ^b	68.5% ^b
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	42.0 (28.9; 55.1)	60.0 (48.3; 71.8)	-	50.9 (42.2; 59.7)	49.8 (41.2; 58.4)
Respuesta PASI 90						
Semana 16	10.3%	45.1% ^e	52.8% ^e	8.2%	55.1% ^e	53.8% ^e
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	34.9 (22.2; 47.6)	42.6 (30.5; 54.8)	-	46.6 (38.4; 54.8)	45.6 (37.6; 53.6)
Semana 24	11.5%	50.0% ^e	62.9% ^e	9.8%	68.8% ^e	60.9% ^e
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	38.6 (25.8; 51.4)	51.7 (39.7; 63.7)	-	58.6 (50.6; 66.6)	51.3 (43.2; 59.3)

^a p < 0.001 (variable primaria)

^b p < 0.001 (variable secundaria principal)

^c p = 0.006 (variable secundaria principal)

^d estadísticamente no significativo p = 0.086 (variable secundaria principal)

^e p nominal < 0.001

^f p nominal = 0.012

^g no analizado formalmente en el procedimiento de análisis jerárquico, p nominal < 0.001 (variable secundaria principal)

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

ⁱ Variación media MC = variación media ajustada por método de mínimos cuadrados

La respuesta clínica se mantuvo hasta la semana 52 según lo evaluado por las tasas de respuesta ACR 20/50/70, DAS28-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 DAS28-PCR con respecto al valor basal				
N ^c	112	123	234	227
Media (DE)	-2.03 (1.250)	-1.99 (1.062)	-2.08 (1.121)	-2.11 (1.128)
Actividad mínima de la enfermedad				
N ^b	112	124	234	228
% respuesta	33.9%	40.3%	32.9%	36.8%
Pacientes con ≥ 3% BSA e IGA ≥ 2 en el momento basal				
Respuesta IGA				
N ^b	75	88	170	173

Specialist: YBD

MAF revision: LP

QC: DBA

HA approval date

PE_GUSE_INJsol_pfpen-prefsyr_PI_EUPI Jul 22_V3.0+D_es

April 26th, 2023

% 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, DAS28-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 DAS28-PCR con respecto al valor basal		
N ^b	223	219
Media (DE)	-2.37 (1.215)	-2.36 (1.120)
Actividad mínima de la enfermedad		
N ^b	224	220
% respuesta	44.6%	42.7%
Pacientes con $\geq 3\%$ BSA e IGA ≥ 2 en el momento basal		
Respuesta IGA		
N ^b	165	170
% respuesta	76.4%	82.4%
PASI 90		
N ^b	164	170
% respuesta	75.0%	80.0%

^a No hubo grupo de placebo después de la semana 24.

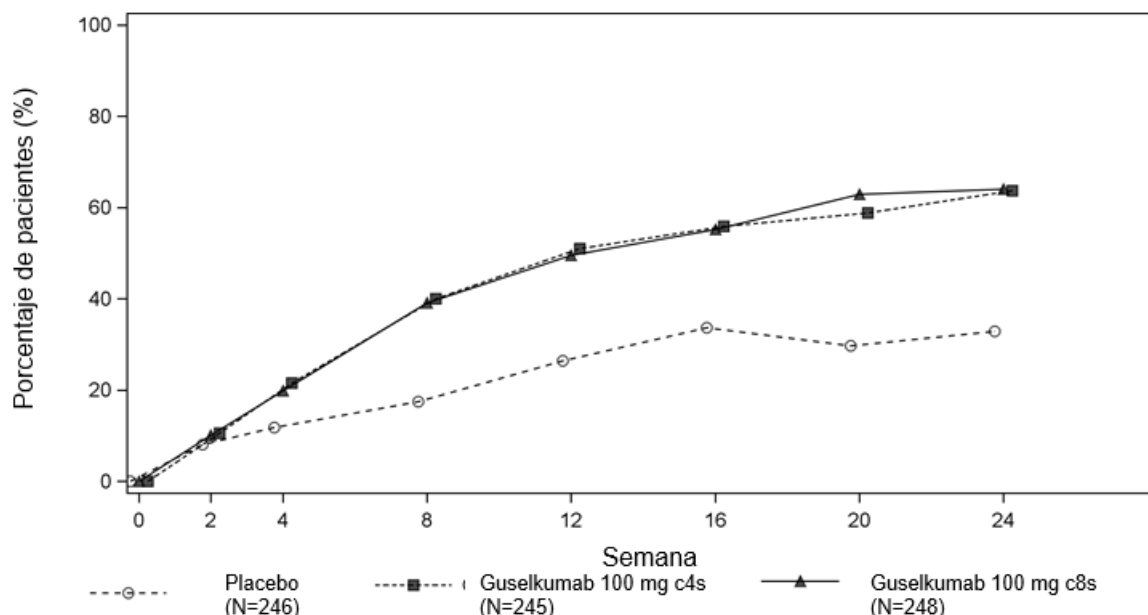
^b Pacientes evaluables según respuesta observada.

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

Respuesta a lo largo del tiempo

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

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



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

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

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

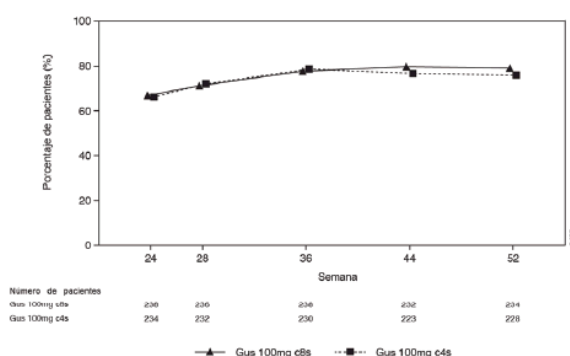
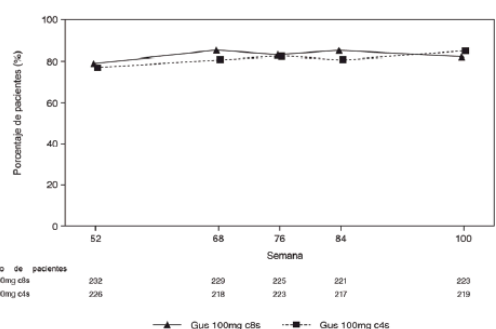


Figura 7: Respuesta ACR 20 por visita desde la semana 52 hasta la semana 100 en el estudio DISCOVER 2



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

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

La dactilitis y la entesitis se evaluaron a partir de los datos agregados de los estudios DISCOVER 1 y 2. En la semana 24, entre los pacientes con dactilitis en el momento basal, el porcentaje de pacientes con resolución de la dactilitis fue mayor en el grupo de guselkumab c8s (59.4 %, p nominal < 0.001) y el grupo de guselkumab c4s (63.5 %, p = 0.006) comparado con el grupo de placebo (42.2 %). En la semana 24, entre los pacientes con entesitis en el momento basal, el porcentaje de pacientes con resolución de la entesitis fue mayor en el grupo de guselkumab c8s (49.6 %, p nominal < 0.001) y el grupo de guselkumab c4s (44.9 %, p = 0.006) que en el grupo de placebo (29.4 %). En la semana 52, se mantuvieron los porcentajes de pacientes con resolución de la dactilitis (81.2 % en el grupo c8s y 80.4 % en el grupo c4s) y con resolución de la entesitis (62.7 % en el grupo c8s y 60.9 % en el grupo c4s). En DISCOVER 2, entre los pacientes con dactilitis y entesitis en el momento basal, se mantuvieron los porcentajes de pacientes con resolución de la dactilitis (91.1 % en el grupo c8s y 82.9 % en el grupo c4s) y con resolución de la entesitis (77.5 % en el grupo c8s y 67.7 % en el grupo c4s) en la semana 100.

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

Respuesta radiológica

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

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

	N	Variación media MC ^c (IC ^d de 95 %) de la puntuación vdH-S modificada entre el momento basal y la semana 24
Placebo	246	0.95 (0.61, 1.29)
Guselkumab 100 mg c8s	248	0.52 ^a (0.18, 0.86)
Guselkumab 100 mg c4s	245	0.29 ^b (-0.05, 0.63)

^a estadísticamente no significativo $p = 0.068$ (variable secundaria principal)

^b $p = 0.006$ (variable secundaria principal)

^c Variación mediaMC = 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.

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 y artritis psoriásica (ver la información sobre el uso pediátrico en la sección *Posología y forma de administración*).

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.

Las concentraciones séricas de guselkumab en estado estacionario se alcanzaron en la semana 20 tras la administración subcutánea de 100 mg de guselkumab en las semanas 0 y 4, y posteriormente cada 8 semanas. Las concentraciones séricas 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 100 mg de guselkumab 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 mcg/mL. Tras la administración subcutánea de 100 mg de guselkumab cada 4 semanas, la concentración sérica mínima media en estado estacionario de guselkumab fue de aproximadamente 3.8 mcg/mL.

Se estimó que la biodisponibilidad absoluta de guselkumab después de una sola inyección subcutánea de 100 mg fue de un 49 % en personas sanas.

Distribución

El volumen de distribución medio durante la fase terminal (V_z) después de una sola administración intravenosa a personas sanas osciló entre 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 15 a 18 días en pacientes con psoriasis en placas en los estudios.

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

Specialist: YBD

MAF revision: LP

QC: DBA

HA approval date
April 26th, 2023

PE_GUSE_INJsol_pfpen-prefsyr_PI_EUPI Jul 22_V3.0+D_es

Linealidad/no linealidad

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

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos en pacientes de edad avanzada. De los 1384 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, incluyendo cuatro de 75 o más años. 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.

Los análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con psoriasis en placas y artritis psoriásica 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.

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) y C_{max} que fueron al menos 49 veces y > 200 veces superiores, respectivamente, que los medidos en el estudio de farmacocinética clínica con seres humanos.

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 de la seguridad cardiovascular dirigida 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.

Producto: TREMFYA™ Solución Inyectable
Nro de registro: BE-01120



Guselkumab no se detectó en la leche materna de macacos cangrejeros tal y como se midió a los 28 días del parto.

DATOS FARMACEUTICOS

Lista de excipientes

Histidina, monoclóridato de L-histidina monohidrato, polisorbato 80, sacarosa y agua para inyección.

Incompatibilidades

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

Período de validez

Observe la fecha de expira en el envase exterior. No utilice este medicamento después de la fecha de expira que aparece en el envase exterior. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Tiempo de vida Útil

24 meses

Precauciones especiales de conservación

Almacenar de 2 °C a 8 °C. No congelar. No agitar.
Mantener la jeringa o la pluma prellenadas en el envase exterior para protegerla de la luz.
Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Naturaleza y contenido del envase

Contiene una jeringa prellenada de vidrio tipo I de 1mL transparente, ensamblada con un protector de aguja Ultrasafe Plus con una aguja fija de acero inoxidable 27G de 1/2 pulgada.

Contiene una pluma prellenada (jeringa de vidrio prellenada ensamblada en un dispositivo SelfDose).

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Después de sacar la jeringa o la pluma prellenadas de la refrigeración, mantener la jeringa prellenada o la pluma prellenada dentro del envase de cartón y dejar que alcance la temperatura ambiente esperando 30 minutos antes de inyectar TREMFYA™. La jeringa o la pluma prellenadas no se debe agitar.

Antes de utilizarla, se recomienda inspeccionar visualmente la jeringa o la pluma prellenadas. 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 tiene un color anormal, o contiene partículas grandes.

Cada envase contiene un inserto y un Instructivo de uso que describe con detalle la preparación y administración de la jeringa o la pluma prellenadas.

Specialist: YBD

MAF revision: LP

HA approval date
April 26th, 2023

QC: DBA
PE_GUSE_INJsol_pfpen-prefsyr_PI_EUPI Jul 22_V3.0+D_es

Producto: TREMFYA™ Solución Inyectable
Nro de registro: BE-01120



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.

FABRICANTE

Cilag AG – Suiza

TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO

J&J Productos Médicos & Farmacéuticos del Perú S.A.
Av. Enrique Canaval y Moreyra, N°. 480. Of. 1. Piso 13.
Urb. Limatambo, San isidro - Lima

LÍNEA DE ATENCIÓN AL USUARIO

Teléfono: 0800 00873
Infojanssen@janpe.jnj.com

VERSION DEL TEXTO DE REFERENCIA

EUPI 15 Julio 2022

Specialist: YBD

HA approval date
April 26th, 2023

MAF revision: LP
QC: DBA

PE_GUSE_INJsol_pfpen-prefsyr_PI_EUPI Jul 22_V3.0+D_es